

Tratamiento médico del cáncer de mama

Dr. Dimas E. Hernández

RESUMEN

El tratamiento médico del cáncer de mama se puede dividir en las siguientes modalidades: coadyuvante, neoadyuvante, tratamiento de la enfermedad metastásica y finalmente quimioprofilaxis. El tratamiento coadyuvante va dirigido a prevenir el desarrollo de la enfermedad primaria. Este puede realizarse con hormonoterapia y/o quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante tiene como objetivo reducir el tumor primario y disminuir el riesgo de metástasis a distancia. Su efectividad se mide de acuerdo al porcentaje de respuestas patológicas completas. Se usa la quimioterapia u hormonoterapia. La enfermedad metastásica es una enfermedad incurable y su objetivo es prolongar la vida con una buena calidad. Se utiliza la monoquimioterapia, poli-quimioterapia, y/u hormonoterapia. La quimioprofilaxis va dirigida a prevenir el desarrollo de cáncer de mama en aquellas pacientes con alto riesgo para su desarrollo. Finalmente, a pesar de todos estos avances, sigue siendo el diagnóstico precoz la piedra angular para garantizar un buen pronóstico.

Palabras clave: Cáncer de mama. Tratamiento médico.

SUMMARY

Medical treatment of breast cancer can be divided as follows: adjuvant, neoadjuvant, metastatic disease, and finally quimioprofilaxis. Adjuvant treatment prevent the developing of the disease, and it is used when the local treatment is completed. Hormonotherapy and/or chemotherapy are employed. Neoadjuvant treatment is used to reduce the primary tumor and decrease the risk of distant metastasis. The effectivity is measured according to the percentage of pathological complete responses. Chemotherapy or hormonotherapy are also employed. Metastatic disease is incurable and the main objective of treatment is prolonging survival with a good quality of life. Monochemotherapy, polychemotherapy and hormonotherapy are used. Quimioprofilaxis is indicated in patients with high risk of developing breast cancer. Finally, in spite of these great advances, early diagnosis continues to be the main goal to have a good prognosis.

Key words: Breast cancer. Medical treatment.

El cáncer de mama representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana, después del cáncer de cuello uterino. Por esta razón resulta importante conocer esta patología, su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento.

El tratamiento médico del cáncer de mama se puede dividir en las siguientes modalidades: coadyuvante, neoadyuvante, tratamiento de la enfermedad metastásica y finalmente la quimioprofilaxis.

Tratamiento coadyuvante. El objetivo de esta modalidad de tratamiento es prevenir a futuro la reaparición del cáncer de mama. Se indica una vez realizado el tratamiento locorregional del tumor primario, y además, no debe existir evidencia de

Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela.

Dirección para correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Unidad de Investigación Clínica, Departamento Médico, Escuela José María Vargas, San José, Apartado Postal, 1010-A Caracas, Venezuela.

enfermedad a distancia después de haber realizado los estudios complementarios pertinentes (gammagrama óseo, Rx de tórax, ecosonograma hepático). Con la terapia coadyuvante, aumentamos en forma general, la sobrevida global entre un 20 % a 30 % a los 10 años. Este tratamiento puede incluir como modalidad, el tratamiento hormonal, la quimioterapia, o ambos.

El tratamiento hormonal está justificado en aquellas pacientes cuyo tumor exprese la presencia de receptores de estrógeno (RE) y /o progesterona (RP). El tamoxifeno ha sido desde hace más de 30 años la piedra angular en el tratamiento hormonal; sin embargo, actualmente está indicado en pacientes premenopáusicas con RE y/o RP positivos durante 5 años (1). El segundo grupo de medicamentos está representado por los inhibidores de aromatasa (IA). Existen actualmente 3 IA aprobados para el uso en el cáncer de mama; estos son: anastrozole, letrozole y exemestane. Las experiencias recientes justifican el uso del anastrozole o el letrozole en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama RE y/o RP positivas; posiblemente el exemestane podría tener la misma indicación (2). Estudios publicados a finales del año 2003, han promulgado el concepto de coadyuvancia extendida con beneficios adicionales después de finalizado el tratamiento con el tamoxifeno (3). Recientemente se está recomendando el uso de IA después de 2 a 3 años del uso del tamoxifeno, en mujeres posmenopáusicas (4). Es importante hacer notar que el tratamiento hormonal debe iniciarse después de haber finalizado alguna otra modalidad de tratamiento (radioterapia y/o quimioterapia) ya que su uso simultáneo con otras modalidades no está recomendado.

La quimioterapia representa la otra modalidad de tratamiento coadyuvante. En este caso debemos dividir a los pacientes con cáncer de mama de acuerdo al factor de riesgo más importante, como lo es el estado de los ganglios axilares. En general, la mayoría de las pacientes con ganglios positivos deben recibir alguna forma de quimioterapia; posiblemente no lo reciban aquellas pacientes de 70 años o más con RE y/o RP positivos; mientras más joven sea la paciente posmenopáusica, mayor riesgo de recaída, y por tanto está justificado el uso de la quimioterapia. Toda paciente posmenopáusica, ganglios positivos y RE negativo debe recibir quimioterapia. En aquellas pacientes con los ganglios negativos, se deben tomar en cuenta otros factores para decidir un tratamiento con

quimioterapia. Una paciente mayor de 35 años, con un tumor < 2 cm bien diferenciado, RE positivo, Her/2 neu negativo y ganglios negativos posiblemente se justifique solamente el tratamiento hormonal; ahora, cualquier otro paciente con los ganglios negativos que tenga algunos de estos hallazgos en forma desfavorable debe recibir quimioterapia, ej: paciente < 35 años, tumor > de 2 cm, indiferenciado, RE negativo o el receptor Her/2 neu amplificado o sobrepresado (5). Existen diferentes esquemas de quimioterapia que se han usado en los últimos 25 años. Uno de los primeros fue el esquema de ciclofosfamida-metotrexato-fluoruracilo (CMF) por 6 ciclos, el cual aún tiene vigencia en algunos pacientes. Posteriormente se han incluido los esquemas que utilizan las antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina) junto a ciclofosfamida (AC) y fluoruracilo (FAC o FEC) por 4 a 6 ciclos. En la última década, se han incluido el grupo de los taxanos (paclitaxel o docetaxel) formando parte de esquemas coadyuvantes (6,7). Estos últimos producen más morbilidad y deben utilizarse en aquellas pacientes con ganglios positivos. Recientemente se ha incorporado la modalidad de tratamiento llamado "dosis densas", la cual consiste en administrar la misma dosis de quimioterapia, pero reduciendo el intervalo entre los ciclos, y apoyándose con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

El Her/2neu es un receptor de crecimiento que se encuentra amplificado y/o sobrepresado en el 30 % aproximadamente de los cánceres de mama. En este grupo de pacientes se ha demostrado la utilidad del anticuerpo monoclonal trastuzumab(Herceptin) en forma concomitante o posterior al uso de la quimioterapia coadyuvante. El factor limitante es la cardiotoxicidad, la cual hay que vigilar en forma muy estrecha en aquellas pacientes que han recibido previamente antraciclinas (8,9).

Tratamiento neoadyuvante. Se define como aquel tratamiento inicial, con el tumor primario *in situ*, dirigido a reducir a su máxima expresión el tumor de tal manera de poder realizar una cirugía conservadora; además, disminuir el riesgo de metástasis a distancia. La efectividad de esta modalidad de tratamiento se mide de acuerdo al número de respuestas patológicas completas. Los esquemas neoadyuvantes incluyen las antraciclinas como pilar fundamental, y recientemente se han incorporado también los taxanos (10). Con estos tratamientos obtenemos entre un 15 % a 30 % de

respuestas patológicas completas, y en este grupo de enfermas se observa una mayor sobrevida. Los esquemas más utilizados son 4 ciclos iniciales de doxorubicina-ciclofosfamida, posteriormente se realiza el tratamiento quirúrgico del tumor primario, y si no se obtuvo una respuesta completa el paciente recibe 4 ciclos adicionales con docetaxel o paclitaxel. Existen evidencias experimentales, que es más beneficioso administrar los 8 ciclos iniciales de quimioterapia, si observamos una respuesta favorable, y al finalizar se realiza el tratamiento locorregional. Recientemente se ha incorporado el trastuzumab en aquellas pacientes cuyo tumor amplifica o sobrexpresión el Her/2neu, alcanzando un porcentaje de respuestas patológicas completas de un 65 % (11). Los IA también pueden utilizarse como tratamiento neoadyuvante en pacientes mayores de 65 años con RE positivos (12).

Enfermedad metastásica. Antes de analizar los tratamientos debemos establecer las siguientes primicias. No existe ninguna modalidad de tratamiento que cure a estas enfermas, por tanto, el objetivo central es prolongar la vida con poca morbilidad y una adecuada calidad de vida. En general, las respuestas objetivas oscilan entre un 30 % a 60%, con una duración promedio de 12 a 18 meses. Es de hacer notar, que las repuestas con quimioterapia son más rápidas pero menos duraderas que las repuestas al tratamiento hormonal, las cuales son más lentas en alcanzar pero duran más tiempo. Se puede utilizar la monoquimioterapia cuando la enfermedad no es muy voluminosa y no compromete la vida de la enferma (ej: huesos, piel, tejido subcutáneo) (doxorubicina, paclitaxel, docetaxel, capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, cisplatino). Si la enfermedad es voluminosa y se encuentra en un órgano que compromete la vida (ej: pulmón, hígado), se debe usar la poliquimioterapia porque produce un efecto más rápido (docetaxel-doxorubicina, paclitaxel-doxorubicina, capecitabina-docetaxel, gemcitabina-vinorelbina). En aquellas pacientes cuyo tumor exprese RE o RP, se puede utilizar tamoxifeno en premenopáusicas o IA en posmenopáusicas (13). En aquellos tumores que sobrexpresen o amplifiquen el Her/2neu se puede utilizar el trastuzumab. Cuando estamos en presencia de metástasis óseas se debe asociar al tratamiento el uso de los bifosfonatos, al menos durante un año (pamidronato, ácido zoledrónico, o bondronat). La presencia de metástasis cerebrales ensombrece el pronóstico de estas pacientes, en cuyos casos se utiliza como tratamiento primario la radioterapia.

Quimioprofilaxis. Este término se introdujo con el objeto de definir una modalidad de tratamiento dirigido a aquellas pacientes, que sin tener cáncer de mama, están en riesgo de desarrollarlo. Los grupos de riesgo incluyen aquellas pacientes que han tenido hiperplasia ductal atípica o un carcinoma ductal *in situ*; y además, el grupo de mujeres con familiares en primer grado con cáncer de mama, y en general toda mujer joven que tenga un riesgo de desarrollar cáncer de mama similar o mayor a una mujer de 60 años.

El tratamiento que ha sido aprobado por su efectividad es el tamoxifeno, y recientemente se están desarrollando estudios para demostrar la efectividad de los IA como tratamiento quimio-profiláctico (14).

Finalmente, podemos concluir, que a pesar de los grandes avances ocurridos en los últimos veinte años en el tratamiento médico del cáncer de mama, sigue siendo insustituible un diagnóstico precoz lo cual es una garantía bien sea, de curación o de larga vida en estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: Twenty-eight year later. *J Clin Oncol*. 1995;13:513-529.
2. Pritchard KI. Adjuvant hormone therapy for postmenopausal women: Efficacy. *Am Soc Clin Oncol Ed Book*. 2005:22-26.
3. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1793-1802.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson L, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-1091.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Semm HJ, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2005;16:1669-1683.
6. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2302-2313.

7. Hudis C. Dose-dense chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Ed Book*. 2005:8-13.
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith J, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
10. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect of tumor response of adding sequential preoperative to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from the National Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-4174.
11. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Therianet RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2- positive operable breast cancer. 2005;23:3676-3685.
12. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicentre study. *Ann Oncol*. 2001;12:1527-1532.
13. Hortobagyi GN. Multidrug chemotherapy for metastatic breast cancer: Simultaneous or sequential? *Am Soc Clin Oncol Ed Book*. 2003;112-118.
14. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *JNCI* 2005;97:1652-1662.

La destrucción del patrimonio cultural: definiciones y perspectivas (Continuación)

Dr. Fernando Báez

Y, como si esto fuera poco, el diario Al Sabah, que es favorable al gobierno estadounidense, publicó en 2004 un reportaje donde reconoció que los soldados italianos, los famosos carabinieri, han estado robando, sin escrúpulos, decenas de antigüedades de los asentamientos arqueológicos que tenían la obligación de cuidar. Lo que era un rumor se transformó así en una dolorosa verdad: los ocupantes saquean la nación y violan, ante la mirada indiferente de la comunidad internacional, las convenciones internacionales de protección, que exigen que los países ocupantes protejan el patrimonio cultural de la nación invadida. A mediados del mes de mayo, en Thee Qar, policías aduaneros, confiscaron cientos de objetos que eran trasladados en un camión de las fuerzas italianas que se dirigía a la inestable frontera con Kuwait.

Esta calamidad cultural comenzó en abril y aún no ha concluido. Hay diferentes versiones de lo ocurrido, que sólo corroboran que la verdad es la primera víctima de la guerra, pero más allá de las acusaciones habituales, exageradas o mezquinas, he querido hacer una síntesis restringida que ya he tratado con mayor detalle en mi libro “La destrucción cultural de Iraq”, que tiene un prólogo de Noam

Chomsky, un intelectual norteamericano que se siente avergonzado por el hecho de que el gobierno del presidente George Bush haya podido ser tan indiferente al valor de la cultura.

Con este ejemplo que he citado, el ejemplo de Irak, podemos ahora introducir la reflexión en torno a este fenómeno destructivo, pero no sin antes hacer un despeje terminológico sobre tres palabras cuyo uso frecuente nos ha hecho olvidar su significado esencial. Es difícil hablar de destrucción cultural, si antes no revisamos con atención palabras como cultura, patrimonio y memoria.

A saber, la palabra cultura proviene de la palabra latina *cultura*, que derivaría de “*colere*”. En latín “*colere*” tenía un amplio rango de significados: habitar, cultivar, proteger, honrar con adoración. Eventualmente, algunos de estos significados se separaron, aunque sobreponiéndose ocasionalmente en los sustantivos derivados. Así, “habitar” se convirtió en *colonus*, L. de colonia. “Honrar con adoración” se desarrolló en *cultus*, L. de culto. Cultura tomó el significado principal de cultivo o tendencia a (cultivarse), aunque con el significado subsidiario medieval de honor y adoración.

Continúa en pág. 125...