

Actualizaciones

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.

1 - Fitoestrógenos: Su Aplicación en la Terapia Hormonal Sustitutiva

Botella Llusía J

Departamento de Obstetricia y Ginecología,
Universidad Complutense, Madrid, España

[Fitoestrógenos: su aplicación en la terapia hormonal
sustitutiva (THS)]

Acta ginecológica LIX:160-163, 2002

Probablemente, la menopausia también predisponga al desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Aunque sólo 60% de las mujeres presenta un verdadero estado de deficiencia de estrógenos, la incidencia de morbilidad justifica el inicio de la THS en casi la mayoría de las pacientes posmenopáusicas. Sin embargo, la evidencia apunta a la conveniencia de no utilizar exclusivamente estrógenos ya que cuando se los administra en forma monofásica se asocian con proliferación del endometrio y de la mama y elevan el riesgo de carcinoma en estos órganos. Es por ello que, desde hace ya tiempo, la THS incluye la administración de estrógenos y progestágenos en forma bifásica o trifásica.

En mujeres con carcinoma mamario o endometrial (en estado activo o tratados), los estrógenos –incluso en asociación con progestágenos– pueden aumentar la acción carcinógena. Por lo tanto, el hallazgo de otros compuestos con menor o ninguna acción sobre el endometrio y mama es un avance considerable. En este sentido, los flavonoides de las semillas de soja son un claro ejemplo.

Acción de los estrógenos

La hormona se une a los receptores de estrógenos (RE), con lo cual se afecta la transcripción genética. Existen dos subtipos de RE, α y β , con distinta distribución tisular y concentración en los tejidos efectores. Por otra parte, hay estrógenos que no muestran acción a nivel genómico; su efecto puede observarse en células con RE o sin ellos. Este fenómeno explica la enorme complejidad de la respuesta estrogénica y el papel no sexual de estas hormonas, por ejemplo a nivel del sistema nervioso central. La denominación de moduladores selectivos de los RE (MSRE) permite, en cierta forma, explicar la gran variedad de efectos estrogénicos, independientemente de los sexuales típicos. Los estrógenos se definen como hormonas esteroideas (estrone, estradiol y estriol). No obstante, también existen compuestos de tipo aromático que no integran el grupo de los estrógenos clásicos. Un ejemplo está representado por los derivados de la destilación del alquitrán de hulla que se conocen desde hace más de 30 años y que tienen efecto estrogénico sin ser verdaderamente estrógenos. Asimismo, se ha descubierto una serie de productos naturales, los fitoestrógenos, con acción estrogénica parcial y con composición distinta de los clásicos E1, E2 y E3.

Fitoestrógenos

La antigua farmacopea china empleaba sustancias naturales derivadas del trébol rojo y de las semillas de soja que ejercían efectos favorables sobre los síntomas climatéricos. Estos compuestos se han incorporado a las estrategias actuales de tratamiento y se conocen con el nombre de fitoestrógenos.

Las sustancias activas principales son la *genisteína* y la *daidzeína*, que pertenecen al grupo de las isoflavonas. Empero, en otros vegetales –lechuga, ruda– se han

Las isoflavonas, presentes en ciertos productos vegetales como semillas de soja, trébol rojo, lechuga y ruda, entre otros, tienen la capacidad de aliviar los síntomas climatéricos sin asociarse con riesgo de cáncer de mama o de endometrio, tal como ocurre con los estrógenos.

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

A partir de la menopausia se genera un estado de deficiencia de estrógenos cuyas manifestaciones clínicas incluyen sofocos, amenorrea y atrofia urogenital. Sin embargo, el impacto a largo plazo es aún mayor porque dicho estado se asocia con mayor riesgo de osteoporosis, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.

encontrado otras isoflavonas.

Estos productos ejercen acción sobre los RE β , por lo que carecen o tienen muy escasa actividad sobre el endometrio y la mama. Por ello tienen indicación especial en mujeres posmenopáusicas, dado que evitan una serie de complicaciones y no parecen elevar el riesgo de carcinoma. Sin embargo, al igual que los estrógenos, son capaces de evitar el desarrollo de osteoporosis, la esclerosis coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad de Alzheimer. Tienen, por su parte, aplicación particular en mujeres con carcinoma de mama.

Indicaciones en la osteoporosis

Los estrógenos evitan el predominio de la acción de los osteoclastos en el recambio óseo de la masa ósea. El efecto de los fitoestrógenos es casi similar al de los estrógenos. Esta propiedad está ligada especialmente a las isoflavonas, una variedad de las isoflavonas que se encuentra en las semillas de linaza. La osteoporosis es una consecuencia tardía de la privación de estrógenos y su prevención requiere la administración de hormonas durante largos períodos. Sin embargo, el tratamiento prolongado con estrógenos predispone al desarrollo de cáncer de mama. En este sentido, no obstante, todavía no se ha logrado establecer un consenso. La acción preventiva de los fitoestrógenos sobre la osteoporosis es semejante a la que ejerce la THS.

Esclerosis coronaria

Las alteraciones en las lipoproteínas y la tendencia al depósito de colesterol en la pared vascular son los fenómenos subyacentes en el desarrollo de enfermedad arteriosclerótica. La patología es dos veces más común en hombres que en mujeres pero, luego de la menopausia, la incidencia tiende a igualarse en ambos sexos.

La administración de fitoestrógenos, en dosis pequeñas, se asocia con menor formación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y mayor producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta acción específica de los estrógenos depende de su interacción con los receptores β , precisamente los que intervienen en el mecanismo de acción de las isoflavonas. Las mujeres con antecedente de ingesta de soja en pequeñas cantidades durante largo tiempo tienen menor incidencia de enfermedad coronaria, fenómeno conocido desde hace tiempo en la medicina china.

Accidente cerebrovascular y otros eventos vasculares

Se ha visto que las dietas ricas en soja se acompañan de un riesgo considerablemente menor de episodios coronarios y de accidente cerebrovascular. El fenómeno obedece a la menor formación de LDL y al menor depósito de colesterol en las paredes de los vasos por acción de las isoflavonas. El conocimiento empírico anterior quedó confirmado en metaanálisis modernos.

Trastornos a nivel del sistema nervioso central

La falta de acción estrogénica durante el climaterio –que se corrige con la administración de estrógenos– se manifiesta por trastornos cognitivos y de la memoria. La manifestación más grave es la enfermedad de Alzheimer. Antes del descubrimiento de los fitoestrógenos, los antiguos médicos chinos sabían que las personas que tenían antecedente de gran consumo de soja tenían menor incidencia de estas afecciones. Actualmente se acepta que las isoflavonas reducen la frecuencia de enfermedad de Alzheimer.

Los estrógenos y, probablemente, los fitoestrógenos e isoflavonas incrementan el factor de crecimiento nervioso y la colinacetiltransferasa en el núcleo del hipocampo de la rata. Este fenómeno parece indicar la aparición de una estimulación regenerativa de los elementos neurales, que probablemente también esté presente en la especie humana.

Nuevas indicaciones de los estrógenos

Los principios activos de los fitoestrógenos, esencialmente los obtenidos de las semillas de soja, del trébol rojo y de las semillas de linaza son las isoflavonas principales (genisteína, daidzeína, rutacridina, letucina, mornillactona y kievitona).

Debido a su acción sobre los RE tipo β , asumen nuevas indicaciones en mujeres posmenopáusicas en el contexto de la THS, estrategia que todavía puede considerarse en sus etapas iniciales. Posiblemente, en el futuro estos elementos sean una alternativa a los esteroides que hasta ahora se utilizan en el tratamiento y prevención de la osteoporosis, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer. A su vez, como se mencionó, serían de utilidad particular en las mujeres que requieren THS pero que tienen cáncer de endometrio o de mama, finaliza el experto.

Los lectores disponen de información adicional en www.siicsalud.com. Ante cualquier duda, comunicarse con tel. +54 11 4342 4901 o relacion@siicsalud.com

2 - Resultados Preliminares del Estudio Internacional de Intervención en Cáncer de Mama (IBIS-I): Investigación Aleatorizada de Prevención

Abdi E, Anderson E, Atkinson C y colaboradores

Bendigo Hospital, Bendigo, Australia, y otros centros australianos, europeos y de Nueva Zelanda.

[First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial]

The Lancet 360:817-824, 2002

El uso profiláctico de tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un tercio. Sin embargo, el peligro de eventos tromboembólicos complica la decisión de iniciar tratamiento preventivo. El seguimiento prolongado seguramente brindará información más precisa.

Introducción

Desde hace tiempo se sabe que los estrógenos son un factor primario en el desarrollo de cáncer de mama. El marcado descenso en el índice de cáncer contralateral con tamoxifeno y el aparente buen perfil de seguridad motivaron la teoría de que el fármaco podría ser de utilidad en la profilaxis del desarrollo de cáncer de mama en mujeres con riesgo elevado. Varios estudios mostraron reducciones de casi 50% en la incidencia de nuevo cáncer en mama contralateral en los 5 años de tratamiento con tamoxifeno. Estas primeras observaciones llevaron al inicio de la investigación piloto de prevención con tamoxifeno en el *Royal Marsden Hospital* de Londres, Reino Unido en 1986. El estudio evolucionó posteriormente a una amplia investigación de prevención. Otros tres trabajos se iniciaron en 1992: el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study* (NSABP-P1), el *Italian National trial* y el *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS) en el Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y otros países de Europa. Los resultados preliminares de estos tres estudios son

variados. Mientras que en el estudio norteamericano se comprobó un descenso del 50% en la incidencia de cáncer de mama, en los dos trabajos europeos se constató una reducción mínima. Aunque mucho se ha debatido, los motivos de tales diferencias se desconocen. Incluso así, la información combinada es estadísticamente compatible con un descenso del 30% al 40% en la incidencia de la neoplasia, pero no existe consenso con relación al beneficio absoluto y los efectos adversos asociados con el tamoxifeno. Los resultados iniciales con raloxifeno, otro modulador específico de los receptores de estrógenos, indican que la disminución alcanzaría al 70% con un perfil de toxicidad semejante al del tamoxifeno, con excepción tal vez del riesgo de cáncer de endometrio.

En esta oportunidad, los autores comunican los resultados iniciales del IBIS-I, en el cual el efecto del tamoxifeno se compara con placebo. La variable principal de evaluación es la frecuencia de cáncer de mama, incluso de carcinoma ductal *in situ*. Los subgrupos predefinidos de enfermas se basan en el estado de los receptores de estrógenos del tumor, el uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) y la edad por debajo o por encima de los 50 años. Los puntos secundarios de análisis incluyen la aparición de otras neoplasias, la incidencia de eventos tromboembólicos y cardiovasculares y la mortalidad específica.

Métodos

Entre 1992 y 2001 se incluyeron mujeres de 35 a 70 años con riesgo elevado de cáncer de mama (familiar de primer grado con la misma neoplasia antes de los 50 años, pariente de primer orden con tumor de mama bilateral, dos o más familiares afectados, pacientes con carcinoma lobular *in situ* y con hiperplasia atípica, entre otros factores de riesgo).

Se acepta que cualquiera de los citados factores confiere casi el doble de riesgo de aparición de cáncer en mujeres de 45 a 70 años, casi cuatro veces más en las de 40 a 44 años y casi diez veces más en las de 35 a 39 años. Se excluyeron pacientes con carcinoma invasivo previo (a excepción de cáncer de piel de tipo no melanoma) o con episodios anteriores de tromboembolismo. Tampoco se incluyeron mujeres tratadas con anticoagulantes o con expectativa de vida inferior a 10 años.

Todas las participantes tenían una mamografía basal en los 12 meses previos al reclutamiento y fueron asignadas en forma aleatoria a placebo o tamoxifeno en dosis de 20 mg por día durante 5 años. Se efectuaron seguimientos cada 6 meses y se realizó mamografía cada 12 a 18 meses.

Resultados

La cohorte final de análisis estuvo integrada por 7 139 mujeres, en su mayoría con dos familiares o más de primero o segundo orden con cáncer de mama (62%). El 97% de la totalidad tenía alguna historia familiar y el 8% tenía una lesión benigna asociada con mayor riesgo de cáncer de mama. La frecuencia anual estimada de cáncer de mama, en ausencia de tratamiento, se proyectó en 7.50 por 1 000 mientras que la incidencia real en el grupo placebo fue de 6.74 por 1 000, estadísticamente semejante a la calculada.

La edad promedio de las participantes fue de 50.8 años; 54.7% tenían entre 45 y 54 años, 60% eran del Reino Unido, 37% de Australia o Nueva Zelanda y 3% del resto de Europa. El 49% transitaba la posmenopausia y 41%

había recibido con anterioridad THR. El tiempo promedio de seguimiento fue de 50 meses: 29 967 mujeres año. La adhesión global a los 5 años de tratamiento se estimó en 64% en el grupo activo y en 74% en el grupo placebo ($p < 0.001$). El 40% empleó THR en algún momento durante la investigación. En el momento del análisis, el 25% había completado los 5 años de estudio y el 47% aún estaba bajo tratamiento.

Se detectaron 170 cánceres de mama (inclusive carcinoma ductal *in situ*). La incidencia fue 32% más baja entre las mujeres del grupo con tamoxifeno (69 vs. 101, $p = 0.01$). La reducción del riesgo en asociación con el fármaco se observó tanto en enfermedad invasiva como no invasiva (reducción del 25% y del 69%, respectivamente, diferencia no significativa).

El 69% de los cánceres invasivos no se asoció con compromiso ganglionar, el 72% tenía receptores de estrógenos y el 78% tenía 2 cm de diámetro o menos. El estado ganglionar, el tamaño y el grado fueron similares en ambos grupos de estudio. La disminución en el riesgo con el empleo de tamoxifeno, en cánceres invasivos con presencia confirmada de receptores de estrógenos, fue del 31%. En cambio, no hubo descenso en el riesgo de tumores sin receptores de estrógenos.

Se comprobaron 5 neoplasias de más de 5 cm de diámetro en el grupo activo y ninguna en el grupo control. La edad y el antecedente de THR no afectaron considerablemente la reducción del riesgo; no hubo evidencia de que el efecto protector se modificara a lo largo de los 5 años de estudio. Ocurrieron dos fallecimientos atribuibles a cáncer de mama en cada grupo. Sin embargo, añaden los autores, el período de seguimiento desde el momento del diagnóstico aún es demasiado corto (27 meses).

Se constató duplicación no significativa en el riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres asignadas a tamoxifeno. La mayoría de las neoplasias ocurrió en mujeres de más de 50 años en el momento de la aleatorización y todas eran posmenopáusicas en el momento del diagnóstico. Con excepción de un tumor, todos fueron adenocarcinomas y todos (menos uno) fueron estadio FIGO I. La mayoría fue de grado bajo o intermedio.

No hubo evidencia de que la aparición de cáncer de endometrio se asociara con la THR o con interacción entre la THR y el tamoxifeno. No se produjo ninguna muerte por cáncer endometrial. La incidencia de la neoplasia en el grupo placebo fue de 34 por 100 000 mujer años, similar al índice en la población del Reino Unido y Australia.

En forma global, la frecuencia de otros cánceres (con excepción de cáncer de mama y de endometrio) fue similar en ambos grupos y ninguna neoplasia fue significativamente más común en un grupo en comparación con el otro.

La incidencia de eventos tromboembólicos fue casi 2.5 veces más alta en las mujeres que recibieron tamoxifeno ($p = 0.001$). El 42% de dichos episodios ocurrió en los primeros 3 meses posteriores a una cirugía mayor o después de inmovilidad prolongada. No hubo evidencia de interacción sinérgica entre el tamoxifeno y la THR; más aún se registró una tendencia hacia una interacción negativa.

La frecuencia de eventos tromboembólicos espontáneos fue de casi el doble en el grupo activo, pero la diferencia no tuvo significación estadística ($p = 0.09$). También se constató mayor incidencia de tromboflebitis superficial en mujeres tratadas con tamoxifeno. No se registraron

diferencias en la incidencia de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio u otros eventos vasculares.

Aunque se refirieron numerosos efectos adversos en relación con el uso de tamoxifeno, sólo los trastornos ginecológicos y vasomotores fueron sustancialmente más comunes (casi 21% más frecuentes en las mujeres tratadas con tamoxifeno). En cambio, la incidencia de eventos mamarios fue 22% más baja.

Las manifestaciones adversas consistieron esencialmente en sofocos, secreción vaginal y sangrado vaginal anormal en el grupo activo. La incidencia de ecografía pelviana, dilatación y curetaje e histeroscopia fue más alta en el grupo activo. Más mujeres tratadas con tamoxifeno desarrollaron pólipos endometriales.

El índice de histerectomía fue del 2.7% en el grupo placebo y del 4.2% en el grupo activo ($p = 0.002$). En las mujeres premenopáusicas, los quistes de ovario y la amenorrea fueron más frecuentes en el grupo asignado a tamoxifeno. Lo mismo ocurrió con la frecuencia de aftas vaginales, tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. En el grupo activo se detectó mayor frecuencia de uñas quebradizas. Hasta la fecha de publicación no se constataron diferencias en la incidencia de fracturas osteoporóticas o no osteoporóticas ni de cataratas u otras alteraciones oculares. En cambio, la frecuencia de enfermedad mamaria benigna fue 31% más baja en el grupo asignado a tamoxifeno (182 vs. 262, $p = 0.0001$). La mayor reducción se constató en relación con el desarrollo de quistes ($p < 0.0001$), fibroadenomas ($p = 0.06$) y enfermedad fibroquística ($p = 0.16$). El efecto se observó esencialmente en mujeres premenopáusicas. La incidencia de dolor mamario se redujo en 32% en las mujeres del grupo activo. Al año de seguimiento, el peso promedio se incrementó en 0.60 kg y 0.04 kg en el grupo placebo y activo, respectivamente. A los 5 años, el peso fue similar en ambos grupos.

El índice de mortalidad global fue significativamente superior en mujeres tratadas con tamoxifeno ($p = 0.028$). Aunque en la mayoría de las circunstancias no puede establecerse una relación directa, los fallecimientos adicionales por eventos tromboembólicos parecen atribuibles al fármaco. La mortalidad global, sin embargo, no parece aumentar cuando se analiza toda la evidencia en forma combinada.

Discusión

El estudio confirmó que el tamoxifeno puede reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas durante la fase activa de tratamiento. El descenso del 32% registrado en la investigación actual coincide con los resultados acumulados de estudios de quimioprevención. Sin embargo, preocupa el particular incremento en la necesidad de histerectomía y ooforectomía. La baja incidencia de muerte por cáncer de mama obliga a considerar con mucha atención el perfil de toxicidad del tamoxifeno. Todo hace pensar que el mayor riesgo de tromboembolismo es uno de los principales problemas asociados con la terapia. Sin embargo, el riesgo es semejante al que se registra con la THR.

En conclusión, afirman los especialistas, si bien el tamoxifeno utilizado como terapia adyuvante puede reducir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama y de muerte por la neoplasia, su papel en el contexto de prevención en mujeres sanas aún es incierto. Los estudios a más largo plazo seguramente permitirán establecer con más claridad la relación entre riesgos y beneficios del empleo de tamoxifeno como agente de prevención primaria.

3 - Seguimiento a 25 Años de un Estudio Aleatorizado que Compara Mastectomía Radical, Mastectomía Total y Mastectomía Total Seguida de Radiación

Fisher B, Jeong JH, Anderson S y colaboradores

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; University de Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

[Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy and Total Mastectomy Followed by Irradiation]

The New England Journal of Medicine 347(8):567-575, Ago 2002

Los resultados avalan suposiciones preliminares ya que la mastectomía radical no parece asociarse con ventajas importantes en términos de sobrevida.

Introducción

La mastectomía radical *Halsted* consiste en la remoción en bloque de la mama, músculos de la pared del tórax y el contenido de la axila. En un principio se consideró el procedimiento estándar para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en todos sus estadios. Sin embargo, hacia mediados de la década del sesenta comenzó a verse que los resultados no eran los esperados. Así, algunos cirujanos consideraron la necesidad de cirugía más amplia aún mientras que otros indicaban procedimientos más conservadores. La información reciente acerca de las metástasis tumorales también ofrece indicios de que la intervención menos radical podría asociarse con similar eficacia en términos de sobrevida.

Con el propósito de contribuir a la resolución de la controversia, en agosto de 1971 el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) inició el ensayo B-04. El objetivo de la investigación fue determinar la evolución de pacientes con ganglios axilares positivos o negativos, sometidas a diversas estrategias de tratamiento. Hallazgos previos de este proyecto sugirieron diferencias en relación con el control local de la enfermedad, pero no pudieron mostrar diferencias significativas en la sobrevida global entre mujeres con metástasis ganglionares axilares o sin ellas. Los resultados a los 25 años de seguimiento parecen confirmar aquellas primeras observaciones.

Métodos

Entre julio de 1971 y septiembre de 1974 1 765 mujeres con cáncer primario de mama operable fueron aleatoriamente asignadas a diversas modalidades de tratamiento. En un tercio de las pacientes sin metástasis axilares se practicó mastectomía radical y exéresis de ganglios linfáticos; un tercio recibió mastectomía total y radiación local sin vaciamiento ganglionar axilar mientras que el tercio restante sólo fue manejado con mastectomía total.

La mitad de las pacientes con ganglios clínicamente positivos recibió mastectomía radical y la otra mitad,

mastectomía total y radiación regional.

Las enfermas con ganglios axilares clínicamente negativos en las que se practicó mastectomía sin vaciamiento axilar ni radiación, la demostración anatomopatológica posterior de compromiso ganglionar en ausencia de otras manifestaciones de la enfermedad motivó la exéresis ganglionar axilar en una segunda etapa. Ninguna de las participantes recibió terapia sistémica adyuvante. Aproximadamente el 70% de las mujeres de cada grupo tenía 50 años o más en el momento de inclusión. La evaluación histológica reveló que el tamaño promedio de los ganglios fue de 3.3 cm en mujeres sin metástasis y de 3.7 cm en caso de compromiso ganglionar.

El tratamiento radiante consistió en 5 000 rad (50 Gy) en 25 fracciones para mujeres sin adenopatías, y en 10 a 20 Gy adicionales en mujeres con metástasis ganglionares. Se aplicó una dosis de 45 Gy en 25 fracciones en los ganglios de la cadena mamaria interna y en los ganglios supraclaviculares. Se emplearon campos tangenciales para tratar la pared del tórax con 50 Gy en 25 tratamientos.

Resultados

Sobrevida libre de enfermedad y libre de recidiva. No se registraron diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad entre los grupos de mujeres sin metástasis ganglionares ($p = 0.65$). A los 25 años, la sobrevida estimada libre de enfermedad fue de $19 \pm 2\%$ en las enfermas tratadas con mastectomía radical, del $13 \pm 2\%$ entre las que recibieron mastectomía total más radiación (*hazard ratio* (HR) = 1.06) y de $19 \pm 2\%$ en aquellas sometidas sólo a mastectomía total (HR = 1.07, en comparación con el grupo de mastectomía radical).

En forma similar, en los grupos sometidos a mastectomía total no se registraron diferencias sustanciales entre las mujeres que recibieron terapia radiante y aquellas que no realizaron dicha terapia (HR = 1.02).

Entre las pacientes con ganglios positivos, tampoco hubo diferencias considerables en la sobrevida libre de enfermedad entre los diversos grupos. Aquella fue de $11 \pm 2\%$ y $10 \pm 2\%$ en los grupos tratados con mastectomía radical y mastectomía total con terapia radiante, respectivamente (HR = 1.12).

No hubo diferencias en la sobrevida libre de recidiva entre los tres grupos de mujeres sin adenopatías axilares ($p = 0.46$). La sobrevida estimada sin recidiva entre estas mujeres fue de $53 \pm 3\%$ en el grupo mastectomía radical, del $52 \pm 4\%$ en el tratado con mastectomía total y terapia radiante (HR = 0.96) y de $50 \pm 3\%$ en las que recibieron mastectomía total (HR = 1.14, en comparación con las mujeres sometidas a mastectomía radical). Tampoco se constataron diferencias significativas entre los grupos tratados con mastectomía total (HR = 1.18).

Entre las mujeres con ganglios positivos, la sobrevida estimada libre de recidiva llegó a $36 \pm 3\%$ en las que recibieron mastectomía radical y a $33 \pm 3\%$ en las sometidas a mastectomía total y terapia radiante (HR = 1.09).

Distribución y momento de aparición de los primeros eventos. Sólo el 20% de las mujeres sin adenopatías y el 13% de aquellas con metástasis ganglionares estaban vivas y libre de eventos a los 25 años de seguimiento. Independientemente del estado de los ganglios, la mayor parte de los primeros eventos se relacionó con recurrencias distantes del tumor y con muerte no

asociada con la neoplasia. La detección de cáncer en otras localizaciones fue relativamente infrecuente. La incidencia de eventos varió poco entre el grupo de enfermas sin adenopatías y aquellas con ganglios positivos.

La incidencia acumulada de recurrencia local o regional fue distinta entre los grupos de mujeres sin adenopatías ($p = 0.002$), e inferior en el grupo tratado con mastectomía total y terapia radiante. El beneficio de la radiación se tradujo en reducción significativa de recurrencia local. No hubo diferencias considerables entre los tres grupos en la incidencia acumulada de recurrencia distal como primer evento ($p = 0.61$).

Entre los grupos de mujeres con ganglios positivos no hubo diferencias en la incidencia acumulada de recurrencia local o regional ($p = 0.67$), pero se registró reducción sustancial en la incidencia de recurrencia local luego de la terapia radiante. En cambio, no hubo disminución en la frecuencia de recidiva regional o de recurrencia distante ($p = 0.44$).

Entre las 1 079 mujeres con ganglios negativos, el 68.3% de todos los eventos relacionados con la neoplasia ocurrió dentro de los primeros 5 años de seguimiento y el 14.6% apareció después de los 10 años de observación. Entre los episodios que ocurrieron en los primeros 5 años, el 65.1% fue recurrencia distal y el 10.3% fue cáncer de mama contralateral.

Luego de los 10 años se registraron relativamente menos eventos asociados con la neoplasia. En las 586 mujeres con ganglios clínicamente positivos, el 81.7% de las complicaciones asociadas con cáncer ocurrió dentro de los primeros 5 años y el 5% se presentó después de los 10 años de seguimiento. Las dos terceras partes (68.1%) de todos los eventos asociados con el cáncer de mama en mujeres con ganglios positivos, dentro de los primeros 5 años, fueron metástasis distantes.

Sobrevida libre de enfermedad distante y sobrevida global. No hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad distante entre los grupos de mujeres con ganglios negativos ($p = 0.63$). A los 25 años, la probabilidad fue del $46 \pm 3\%$ en pacientes sometidas a mastectomía radical, $38 \pm 3\%$ en aquellas tratadas con mastectomía total más terapia radiante ($HR = 1.08$) y de $43 \pm 3\%$ en las que recibieron sólo mastectomía total ($HR = 1.10$, en comparación con el grupo sometido a mastectomía radical). Tampoco se registraron diferencias sustanciales entre las pacientes con mastectomía total ($HR = 1.02$).

Las mujeres con ganglios positivos no demostraron diferencias, en la sobrevida libre de enfermedad distante, entre las que recibieron mastectomía radical y las sometidas a mastectomía total más terapia radiante ($32 \pm 3\%$ y $29 \pm 3\%$, respectivamente, $HR = 1.07$).

No hubo diferencias significativas en la sobrevida global entre los grupos de mujeres con ganglios negativos ($p = 0.68$). A los 25 años, la sobrevida global fue del $25 \pm 3\%$ en enfermas tratadas con mastectomía radical, del $19 \pm 2\%$ en las que recibieron mastectomía más terapia radiante ($HR = 1.08$) y del $26 \pm 3\%$ en las sometidas a sólo mastectomía total ($HR = 1.03$, en comparación con el grupo de mastectomía radical).

La sobrevida de las mujeres que recibieron mastectomía total no fue estadísticamente distinta de las tratadas con mastectomía más radiación ($HR = 0.96$). En pacientes con ganglios positivos, la sobrevida global fue del $14 \pm 2\%$ en el grupo sometido a mastectomía radical e igual en el grupo de mastectomía total más radiación ($HR = 1.06$).

La incidencia acumulada de muerte entre las 1 665 enfermas que se pudieron evaluar fue del 80% durante los 25 años de observación. El 49% falleció luego de recurrencia o de cáncer de mama contralateral, el 31% murió sin diagnóstico de evento relacionado con la neoplasia y el 20% permanecía con vida hacia el final del período de observación. Al considerar el estado ganglionar, la incidencia acumulada de muerte después de una recurrencia o de diagnóstico de cáncer contralateral fue del 40% en mujeres con ganglios negativos y del 67% en aquellas con ganglios positivos. El 36% de las pacientes sin adenopatías vs. el 22% de aquellas con ganglios positivos murieron sin eventos relacionados con el cáncer mientras que el 24% y 11%, respectivamente, estaban con vida al final de la observación.

No hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de muerte no relacionada con el cáncer entre las mujeres que recibieron mastectomía radical y las sometidas a mastectomía total y terapia radiante, independientemente del estado ganglionar ($p = 0.79$). En forma semejante, al analizar la evolución según el estado ganglionar no hubo diferencias en la incidencia acumulada de muerte no relacionada con el tumor ($p = 0.96$ y $p = 0.72$, al comparar mujeres con ganglios negativos y positivos, respectivamente).

Un total de 68 de 365 pacientes con ganglios negativos sometidas a mastectomía total sin radiación tuvo posteriormente confirmación histológica de compromiso ganglionar ipsilateral. Los ganglios se identificaron dentro de los 2 años después de la cirugía en 51 de las 68 enfermas, entre 2 y 5 años en 10 pacientes, entre 5 y 10 años en 6 pacientes y entre 10 y 25 años en una enferma. El tiempo promedio entre la mastectomía y la identificación de ganglios axilares positivos fue de 14.8 meses.

Discusión

Aproximadamente el 40% de las mujeres con ganglios clínicamente negativos, sometidas a mastectomía radical, tuvo confirmación anatomopatológica de compromiso ganglionar. Sin embargo, los resultados también indican que la permanencia de ganglios positivos no aumenta en forma significativa el índice de recurrencia distante o de mortalidad por cáncer de mama contralateral, afirman los autores.

Luego de 25 años de seguimiento no se comprobaron ventajas en la sobrevida de la terapia radiante después de mastectomía total en mujeres con ganglios clínicamente negativos.

Los expertos recuerdan que cuando se inició el ensayo B-04, la opinión general consideraba que las mujeres que estaban libres de enfermedad a los 5 años podían considerarse «curadas». Sin embargo, los hallazgos actuales demuestran que una proporción considerable de eventos ocurre después de los 5 años, haya o no compromiso ganglionar. Las observaciones ponen de manifiesto la importancia del seguimiento prolongado de estas enfermas. Asimismo, la información debe ser precisa en relación con la causa de muerte, ya que después de los 25 años, el 31% de las pacientes falleció sin recurrencia del tumor, señalan por último los expertos.

4 - Nuevas Drogas contra el Cáncer de Mama

Smith IE

Breast Unit, Royal Marsden Hospital, Londres, Reino Unido

[New Drugs for breast cancer]

Lancet 360:790-792, 2002

En los últimos años se ha presenciado incremento notable de las opciones farmacológicas en cáncer de mama. Aunque es probable que muchas de ellas se asocien con beneficios reales aún se requiere mayor información.

Introducción

En la actualidad se dispone aproximadamente de unas 30 drogas para el tratamiento del cáncer de mama. Además, casi la mitad de ellas ha sido aprobada para tal uso en la última década, diez de ellas en los últimos 5 años.

La mortalidad atribuible a cáncer de mama está en descenso, señala el autor, y es posible que disminuya aún más en el futuro cercano gracias a las nuevas estrategias de tratamiento.

No obstante, en muchos casos aún no se ha podido confirmar beneficio en términos de sobrevida global. Por ejemplo, aunque el grupo de J. O'Shaughnessy refirió que la capecitabina en combinación con docetaxel mejora la sobrevida en comparación con docetaxel administrado en

forma exclusiva en mujeres con cáncer de mama avanzado, otros grupos cuestionan la estrategia ya que es demasiado tóxica como tratamiento paliativo.

Quimioterapia

Cuatro nuevos agentes citotóxicos ampliaron considerablemente las opciones terapéuticas en estas pacientes. Sin embargo, en mujeres con patología avanzada, sólo el taxano docetaxel mostró ser más eficaz que la terapia tradicional con antraciclina. Aún así, la sobrevida global no mejoró sustancialmente.

En cáncer de mama en estadio precoz, algunas observaciones sugieren que el docetaxel adyuvante puede asociarse con un 5% aproximadamente de mejoría en la sobrevida general cuando se lo emplea en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. Sin embargo, esta nueva combinación de asociación con mayor riesgo de sepsis neutropénica. Algunos estudios actualmente en marcha evalúan el posible beneficio de la terapia secuencial –no simultánea– con docetaxel. En cambio, el paclitaxel no mostró ventaja alguna sobre la quimioterapia convencional en mujeres con cáncer de mama avanzado. Los estudios iniciales sugirieron una pequeña ganancia en la sobrevida cuando se lo utiliza después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida (95% vs. 93% luego de 18 meses de seguimiento). Sin embargo, otras investigaciones no han podido demostrar estos resultados.

La capecitabina es una prodroga fluoropirimidina oral que se activa a 5-fluoruracilo por acción de la timidina fosforilasa, una enzima que tiene mayor actividad en células cancerosas. El fármaco se tolera bien y no se asocia con alopecia significativa. No obstante, aún no se han realizado estudios adecuados para establecer con certeza su utilidad en estas enfermas. Lo mismo ocurre con la vinorelbina. Ambas drogas se utilizan esencialmente como agentes paliativos de segunda o tercera línea. En enfermedad avanzada, estas nuevas opciones son útiles en terapia paliativa secuencial, pero de la información en conjunto no surge ventaja alguna en términos de sobrevida.

Terapia hormonal

Durante casi 30 años el tamoxifeno fue el tratamiento endocrinológico de primera línea. Los inhibidores de aromatasas de tercera generación –anastrozol, letrozol y exemestano– inhiben la enzima responsable de la síntesis de estrógenos a partir de los andrógenos. Son fármacos con más potencia y especificidad que sus predecesores y, en mujeres posmenopáusicas, reducen los niveles de estrógenos a nivel indetectable. Sin embargo, durante la premenopausia los efectos son más complejos y están contraindicados en pacientes con ovarios funcionales. En la enfermedad avanzada son más eficaces que el acetato de megestrol como terapia de segunda línea después del tamoxifeno. El letrozol y anastrozol, como drogas de primera línea, son iguales o superiores en eficacia al tamoxifeno.

La administración prequirúrgica de letrozol durante 4 meses en pacientes de edad avanzada con neoplasias de gran tamaño se asocia con mayor regresión tumoral que el tamoxifeno. Además, el efecto puede ser aún más notable en las pocas enfermas cuyos tumores tienen mayor expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2).

En la actualidad se están realizando cerca de diez trabajos con inhibidores de aromatasas que evalúan la

eficacia en comparación con tamoxifeno, entre otros objetivos. El *Anastrozole and Tamoxifen Alone or in Combination* (ATAC) refirió recientemente una reducción pequeña pero estadísticamente significativa del índice de recidiva en pacientes que reciben anastrozol, en comparación con tamoxifeno. El beneficio es mayor en mujeres con tumores con receptores para estrógenos y progesterona. Asimismo, el anastrozol se asoció con menor frecuencia de cáncer de endometrio, de eventos tromboembólicos, sofocos, aumento de peso y sangrado vaginal. Otra ventaja potencialmente importante desde el punto de vista preventivo es la aparente disminución de la frecuencia de cáncer de mama contralateral, también en comparación con tamoxifeno. En cambio, la combinación de anastrozol y tamoxifeno no parece ser superior en eficacia a la de este último. No obstante, remarca el autor, los resultados –aunque promisorios– son preliminares. El seguimiento por ahora es de sólo 31 meses en promedio y no se dispone de información en términos de sobrevida. Más aún, la incidencia de trastornos musculoesqueléticos parece mayor con anastrozol. Hasta tanto se disponga de la información completa, la terapia adyuvante con tamoxifeno debe considerarse la estrategia óptima para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas, con excepción de aquellas en las que el fármaco está contraindicado por tromboembolismo.

En pacientes premenopáusicas, los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), buserelina y goserelina, en combinación con tamoxifeno mejoran el índice de respuesta y la sobrevida. Actualmente están siendo evaluados como terapia adyuvante.

El fulvestrant es un antiestrógeno que difiere del tamoxifeno porque reduce la expresión del receptor de estrógenos y no tiene actividad agonista parcial.

Trastuzumab y otros inhibidores de la transducción de señales

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el dominio extracelular del receptor HER-2, que se expresa en exceso en aproximadamente el 25% de los cánceres de mama y se asocia con pronóstico adverso. Un estudio demostró que la administración de trastuzumab en combinación con quimioterapia (doxorubicina/ciclofosfamida o paclitaxel) aumenta la regresión tumoral, la duración de la respuesta y la sobrevida promedio.

Por lo general el trastuzumab se tolera bien, pero puede asociarse con cardiotoxicidad –habitualmente reversible– cuando se lo administra en combinación con doxorubicina. Se recomienda su uso junto con paclitaxel o docetaxel.

El experto recuerda que el trastuzumab, usado en forma exclusiva, también es eficaz como terapia de primera línea en enfermedad avanzada; el índice de regresión es alto y se asocia con poca toxicidad.

Bisfosfonatos

El clodronato y pamidronato reducen la morbilidad asociada con metástasis óseas, hipercalcemia, dolor y fracturas, y representan actualmente un elemento terapéutico esencial en la enfermedad avanzada. El ibandronato y zoledronato parecen más potentes pero su superioridad, en relación con las drogas tradicionales, aún no ha sido confirmada.

El clodronato, paradójicamente el menos potente, se evaluó en terapia adyuvante oral. Una pequeña investigación alemana mostró mejoría significativa en la

sobrevida con disminución de las metástasis óseas y viscerales. Sin embargo, un estudio finlandés no pudo confirmar los resultados óseos y, llamativamente, mostró mayor riesgo de recurrencia extraesquelética y sobrevida inferior.

Por su parte, un amplio estudio reveló que el tratamiento con clodronato durante 2 años se asocia con disminución sustancial de la mortalidad a los 5 años y de la aparición de metástasis óseas (en el contexto del tratamiento, pero no después de él). No tuvo efecto alguno sobre la incidencia de metástasis no esqueléticas. En forma global, la evidencia en relación con clodronato apunta a una considerable ventaja sobre la sobrevida cuando se lo emplea como terapia adyuvante en el cáncer de mama precoz.

Conclusiones

La administración de docetaxel como adyuvante parece ser una estrategia beneficiosa. Asimismo, los inhibidores de aromataza de tercera generación posiblemente modifiquen las elecciones terapéuticas actuales. Finalmente, los bisfosfonatos como terapia adyuvante se asocian con mejor sobrevida. La investigación en curso y futura establecerá el verdadero papel de opciones más renovadoras en el tratamiento de esta neoplasia, finaliza el autor.