

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
ISSSTE
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**INTENSIDAD DE DOSIS COMO FACTOR
PRONOSTICO EN CANCER DE MAMA**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGIA MÉDICA**

PRESENTA

DRA. MARIA JOSE CUEVAS VALDEZ

ASESOR

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
JEFE SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA

DRA. AURA ERAZO VALLE
JEFE DIVISION DE PADECIMIENTOS NEOPLASICOS Y
LINFOPROLIFERATIVOS

MEXICO, D.F., FEBRERO 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Justificación
Objetivos
Introducción
Resultados
Discusión
Conclusiones
Bibliografía

AGRADECIMIENTOS:

- A Dios por haberme permitido llegar al final de esta etapa de mi vida.
 - A mis padres, hermanos por su apoyo.
 - Gracias a mis maestros (por orden alfabético):
 - Dr. Fernando Aldaco Sarvide.
 - Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez.
 - Dra. Patricia Cortés Esteban.
 - Dra. Aura Erazo Valle.
 - Dra. Laura Torrecillas Torres.
- De cada uno de ustedes aprendí algo diferente.
- A mi compañero y amigo Juan Jesús.

JUSTIFICACION:

El cáncer de mama es la segunda causa de cáncer en nuestro país y en la Institución es la primera causa de consulta externa. Actualmente existen factores pronósticos de recaída entre ellos la Intensidad de dosis de las drogas recibidas en la adyuvancia, por lo que en este estudio se evaluará la Intensidad de dosis recibida en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama que recibieron como primer tratamiento cirugía en cualquiera de sus modalidades y con eso determinar si las pacientes con intensidad de dosis menor del 85% que es la mínima requerida para que sea efectivo el tratamiento presentan mas recaídas.

Además que se analizarán si existen en nuestras pacientes otros factores de riesgo que influyan en la recaída.

OBJETIVOS:

- 1.- Determinar intensidad de dosis de diversos esquemas de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.
- 2.- Analizar intensidad de dosis como factor pronóstico en este grupo de pacientes.
- 3.- Determinar si otros factores pronóstico influyeron en las recaídas.

TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, ya que se revisarán expedientes del archivo interno del servicio de oncología médica.

GRUPO DE ESTUDIO:

Pacientes con cáncer de mama del servicio de Oncología Médica que hayan recibido como primer tratamiento cirugía y posteriormente adyuvancia con quimioterapia.

INTRODUCCION

Aproximadamente 183,000 mujeres se diagnostican con cáncer de mama invasor cada año y cerca de 41,000 mujeres mueren. En mujeres de 40 a 55 años de edad, es la principal causa de mortalidad. Ha habido una disminución leve en la mortalidad por cáncer de mama y esto puede atribuirse a los programas de detección temprana y a los avances en los tratamientos, principalmente en el desarrollo de tratamientos sistémicos. (1).

Se han asociado múltiples factores para el desarrollo de cáncer de mama incluyendo edad, historia familiar, exposición a hormonas tanto endógenas como exógenas, factores dietéticos, enfermedades benignas de la mama y factores ambientales.

FACTORES PRONÓSTICOS EN CANCER DE MAMA

Los factores pronósticos se utilizan para tomar decisiones en la práctica clínica y ayudan a seleccionar el tratamiento apropiado para cada paciente. Además de que proveen un entendimiento de los mecanismos básicos de metástasis que son importantes para entender la biología del cáncer de mama.(2).

Los factores pronósticos son cronológicos (indicadores de que tan grande se presenta, como el tamaño tumoral), o biológicos (indicadores de el potencial metastático de un tumor como el estado ganglionar axilar).

La identificación de los factores pronóstico es necesaria para definir que mujeres se van a beneficiar con un tratamiento específico.(2).

Los factores pronóstico mas importantes son el estado ganglionar axilar (existe una correlación entre sobrevivir de cáncer de mama y el número de ganglios axilares positivos); tamaño tumoral, grado histológico, edad (pacientes menores de 35 años se asocia con tumores de alto grado y pobre sobrevivir); factores biológicos como receptores hormonales (de estrógeno y de progesterona), sobreexpresión de HER2 neu.(15).

GANGLIOS LINFATICOS: En la práctica clínica el único factor usado en forma consistente como una guía para decidir el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama ha sido el estado ganglionar, esto sin embargo es un factor tiempo-dependiente, entre mas haya crecido el tumor es mas común encontrar diseminación a los ganglios linfáticos. Ha sido confirmado en un gran número de estudios que los pacientes con ganglios linfáticos positivos (confirmados por patología) tienen un pronóstico mas pobre que las pacientes sin metástasis ganglionares. En promedio la sobrevivir global a 10 años para pacientes con ganglios negativos es del 75% y para las pacientes con ganglios positivos es de 25 a 30%. El pronóstico empeora conforme aumenta el número de ganglios positivos- (14,15).

TAMAÑO TUMORAL: El tamaño tumoral es un factor pronóstico tiempo-dependiente, se ha demostrado también que influye en el pronóstico. Pacientes con tumores pequeños tienen mejor pronóstico que las pacientes con tumores grandes. En general se indica adyuvancia en pacientes con tumores de 2 cm o mas.(14,15,16,17).

DIFERENCIACION: La correlación entre las características microscópicas del tumor y su grado de diferenciación se describió a fines del siglo XIX, actualmente los patólogos reconocen que los carcinomas invasores se dividen de acuerdo a su grado de diferenciación. Son tres parámetros los que se toman en cuenta: formación tubular (glandular), pleomorfismo nuclear y número de mitosis. Las pacientes con grado de diferenciación 1 tienen una supervivencia a 10 años de 85% contrario a las pacientes con grado de diferenciación 3 que se reporta una supervivencia de 45%. (14,15).

INVASION VASCULAR: En los últimos años, la presencia de trombos tumorales en el espacio vascular ha sido considerada como un factor pronóstico importante. Varios estudios demuestran que la presencia de invasión vascular se relaciona con metástasis ganglionar. (14,15).

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

Los factores pronósticos se utilizan para determinar supervivencia pero no son capaces de predecir respuesta a los tratamientos sistémicos. Actualmente con los esquemas de quimioterapia, manipulación hormonal y terapia dirigida es imperativo identificar factores predictivos de respuesta que pueden ayudar a seleccionar aquellas pacientes que se van a beneficiar de tratamiento adyuvante y con esto disminuir morbilidad innecesaria mejorando supervivencia.(15).

El grado de expresión de receptores de estrógeno se usa para predecir respuesta a hormonoterapia. Aproximadamente 30% de pacientes no seleccionadas con cáncer de mama responderán a la terapia endocrina, sin embargo en pacientes con receptores estrogénicos positivos las respuestas son de hasta 60% contrario a las pacientes con receptores negativos en las que las respuestas son de 10%.

Otro factor predictivo es la sobreexpresión de HER2-neu. El HER2-neu es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico el cual incluye HER1, HER2, HER3, HER4. La activación del gen HER2 localizado en el cromosoma 17 (17q21), resulta en la síntesis de actividad de tirosin kinasa. La heterodimerización de las diferentes glicoproteínas transmembrana con HER2 tiene como consecuencia la activación de vías de tirosina, con fosforilación de proteínas de señalización que causan proliferación celular tumoral. La determinación de HER2 se hace por técnicas de inmunohistoquímica, reportándose de acuerdo al porcentaje de tinción de la membrana en: negativo 1+; 2+ y 3+ positivo. Los resultados 2+ deberá realizarse determinación por método FISH.(16,17).

Se ha visto que las pacientes con HER2-neu positivo tienen resistencia a tamoxifeno, también se ha demostrado que estas pacientes tienen una respuesta favorable a esquemas de quimioterapia como FEC. El receptor Cerb-2 se sobreexpresa en el 30% de las pacientes con cáncer de mama y estas pacientes son las candidatas a manejo con terapia dirigida.

INTENSIDAD DE DOSIS

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en el sexo femenino. El uso de quimioterapia adyuvante está bien establecido y su eficacia ha sido demostrada tanto en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Las antraciclinas son las drogas más activas en cáncer de mama. Los esquemas que contienen antraciclinas reducen en 12% las recurrencias y en 11% el riesgo de morir cuando se comparan con esquemas que no contienen antraciclinas.(2). Análisis retrospectivos han sugerido que la dosis total y la intensidad de dosis de quimioterapia administrada podrían jugar un papel en el pronóstico.(1,2).

La quimioterapia adyuvante comprende la administración de drogas. La mayoría de las veces en forma sistemática, después de remover el tumor primario, sin que exista evidencia de enfermedad residual. Este tratamiento se encontró en datos experimentales de 1950 y 1960 que notaron una relación inversa entre respuesta a la quimioterapia y el número de células tumorales.(3).

El concepto de intensidad de dosis (dosis por unidad de tiempo) es importante en una discusión de quimioterapia, independientemente si se trata de tratamiento de enfermedad avanzada o en el terreno de adyuvancia. Estudios en laboratorios han demostrado la importancia de administrar una dosis máxima, así como que una reducción de la dosis resulta en disminución del beneficio terapéutico. Por ejemplo en un modelo murino de adenocarcinoma de mama una reducción del 33% en las dosis de ciclofosfamida más lomustina adyuvante disminuye la cura de más del 80% a menos de 50% y acorta la vida de estos animales. Se ha reportado en varios modelos animales que la dosis fue un factor pronóstico y que una reducción podría producir una disminución en el índice de curación.(3,4).

Los estudios de adyuvancia en 1960 y 1970 no hacían énfasis en el concepto de intensidad de dosis como un elemento significativo para la curación. Con frecuencia las dosis eran disminuidas en forma anticipada para disminuir la toxicidad sin prestar mucha atención a la posibilidad de disminuir la oportunidad de curación. Actualmente se ha visto que alteraciones en la intensidad de dosis podría ser el factor más importante en causar falla a tratamiento en tumores sensibles. Sin embargo la práctica de reducción de dosis en la adyuvancia es común en la comunidad oncológica por el deseo de disminuir toxicidad en una población de pacientes asintomáticas de las cuales una proporción se curaría con solo el tratamiento local. (6,7).

Hryniuk y colaboradores han desarrollado un método de analizar la influencia de la intensidad de dosis. La intensidad de dosis se define como la cantidad de droga administrada por unidad de tiempo (miligramos por m² de superficie corporal), así que la dosis acumulada administrada está en función del número de ciclos de quimioterapia así como del total de dosis por ciclo. Estos valores son usados entonces para obtener una fracción decimal para cada droga, comparando la intensidad de dosis en el esquema estándar. Un promedio en la intensidad de dosis puede obtenerse de una media o promedio de cada agente por separado.(18,19).

Conclusiones en este análisis de intensidad de dosis incluye lo siguiente:

- 1.- El esquema administrado no influye en forma significativa en el tumor (aunque el esquema puede influir en toxicidad).
- 2.- Varias rutas de administración son equivalentes.
- 3.- Drogas administradas simultáneamente no interactúan en forma significativa con cada una.
- 4.- Monodrogas en combinación son equivalentes en actividad.

Esto es importante para distinguir entre la dosis programada y la dosis recibida. Otros factores que pueden influenciar el impacto de la intensidad de dosis son la cantidad de droga administrada y la carga tumoral. Aunque se ha descrito una probable correlación entre el pronóstico terapéutico y la intensidad de dosis en etapas avanzadas en linfoma, cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de ovario, el impacto de la dosis en el terreno de adyuvancia no está bien definido.(5,6,7).

No existe información de una relación dosis-respuesta por ael tratamiento adyuvante, aunque esto ha sido más estudiado en cáncer de mama. Uno de los estudios iniciales que tomó en cuenta este concepto fue un análisis retrospectivo reportado por Bonadonna y Valagussa en 1981. Las pacientes recibieron ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF), por 6-12 meses, con reducción de dosis por toxicidad, edad y otras razones. Las pacientes posteriormente se estratificaron en varios grupos de acuerdo al porcentaje recibido de una droga con respecto a la dosis programada: Nivel I más del 85%; Nivel II 65 a 84%; Nivel III menos de 65%. La dosis del medicamento influyó en la supervivencia libre de recaída a 5 años, con mayor beneficio para las pacientes que se encontraban en nivel I. El número de ganglios positivos en cada grupo también tuvo un impacto en la supervivencia libre de recaída.(17,18,19).

En el estudio de Bonadonna se encontró que pacientes que recibieron menos del 85% de la dosis calculada no se benefician con la quimioterapia adyuvante. La supervivencia global para aquellas pacientes que recibieron una intensidad de dosis mayor del 85% de la calculada y aquellas que recibieron una dosis de menos de 65% fue de 52 y 30% respectivamente a 5 años.(19).

En el estudio de CALGB las pacientes que recibieron intensidad de dosis menor de FAC presentaron mas recaídas y menor supervivencia.

Otros análisis retrospectivos realizados por Hryniuk usaron el método previamente descrito de intensidad de dosis para evaluar aproximadamente 6000 pacientes con cáncer de mama etapa clínica II con CMF adyuvante y esquemas con melfalan. Se encontró una relación entre la intensidad de dosis programada y la supervivencia libre de recaída a 3 años.(19).

El uso de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama se ha agregado al tratamiento locoregional y ha demostrado un impacto en supervivencia, como resultado un gran número de mujeres reciben quimioterapia adyuvante. Sin embargo no está todavía claro con que dosis podría obtenerse mas beneficio. Muchos oncólogos han adoptado los criterios de

Bonadonna de mas de 85% como indicador de intensidad de dosis efectiva en quimioterapia adyuvante.(17).

Dada la evidencia que apoya la importancia de mantener una intensidad de dosis completa para mejor pronóstico en el estudio de Lyman et al se demostró que modificaciones en las dosis planeadas se llevan a cabo aún a pesar del riesgo de no administrar una dosis completa. En el grupo de pacientes que reciben intensidad de dosis menor de 85% se encontró que el riesgo de recaída fue aumentando con los años posteriores al tratamiento.(8).

Se han encontrado factores que se asocian en forma significativa con la reducción de la intensidad de dosis incluyendo el esquema de tratamiento, edades avanzadas y obesidad. Se han observado mayores reducciones de dosis en pacientes que reciben esquemas con CMF o FAC cada 28 días. Pacientes que reciben FAC c-21 o 28 días reciben menos ciclos que el número estándar de dosis. Sin embargo después de ajustar la intensidad de dosis de acuerdo a cada esquema, los esquemas con CMF se asocian con mayor reducción de dosis. Una disminución de intensidad de dosis también se realiza en pacientes con edades avanzadas ya que en estas se aumenta la incidencia de neutropenia febril lo cual se asocia a su vez con mas complicaciones. En pacientes con índice de masa corporal o superficie corporal de 2m² o más se realizan más reducción en la dosis.(10).

La eficacia es la prioridad en la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo la toxicidad hematológica es la principal asociada a la mayoría de los esquemas con citotóxicos y es una razón común de que en la práctica clínica se reduzca la dosis del tratamiento o que se retrase la administración del siguiente ciclo. Cualquiera de las dos circunstancias ocasiona una reducción en la intensidad de dosis. Esto disminuye la frecuencia de la toxicidad , pero a expensas de una posible pérdida del efecto terapéutico.810,11).

El tratamiento curativo de la mayoría de los tipos de tumores se basa en la administración de varios ciclos de quimioterapia en forma regular. Estos principios se derivaron de estudios in vitro en células tumorales de animales en modelos matemáticos de respuesta tumoral. El crecimiento de los tumores de mama tiene una cinética gompertziana, esto significa que la proporción de células eliminadas es mayor cuando el número de células es menor, pero además que el recrecimiento del tumor es mas rápido cuando el número de células disminuye, por lo que se debe mantener una intensidad de dosis completa para evitar además las resistencias.(12,13,14).

Existen algunas estrategias para mantener la intensidad de dosis como el apoyo de factores estimulantes de colonias, por lo que se podría obtener un beneficio si se identifican pacientes con alto riesgo de presentar disminución de las dosis o retrasos de tratamientos para utilizarlos en estas pacientes y con esto mantener una intensidad de dosis completa.(5,6).

RESULTADOS:

Se revisaron 54 expedientes, todas las pacientes eran del sexo femenino, 28 pacientes tuvieron cáncer de mama en lado izquierdo, 24 pacientes en lado derecho y en 2 pacientes desconocido. La histología más común fue carcinoma ductal infiltrante en 43 pacientes, 6 con lobulillar infiltrante. La mayoría se presentaron en etapa clínica IIA (28 pacientes), 24 pacientes en etapa clínica IIB, una paciente etapa clínica IIIA.

23 pacientes se reportaron como premenopáusicas, 29 pacientes postmenopáusicas y 2 pacientes se desconoce su estatus hormonal.

En lo que respecta a receptores hormonales en 16 pacientes son positivos, 9 pacientes negativos y 28 pacientes desconocidos.

13 pacientes tuvieron HER2-neu 0+, 2 pacientes 1+, 3 pacientes 2+, 6 pacientes 3+ y 29 pacientes desconocido.

De los esquemas administrados se encontró que el principal utilizado fue FEC, en 23 pacientes (42.9%), CMF en 19 pacientes (35.1%), EC en 8 pacientes (14.8%) y PE en 4 pacientes (7.4%).

Se estratificaron en tres grupos para determinar intensidad de dosis:

El grupo 1 las pacientes que tuvieron una intensidad de dosis mayor de 95% y fueron 11 pacientes, en este grupo ninguna paciente presentó recaída.

El grupo 2 fueron aquellas pacientes que recibieron una intensidad de dosis de 80 a 94%, aquí encontramos a 21 pacientes, se presentaron 2 recaídas una a los 39 meses de seguimiento y otra a los 48 meses.

El grupo 3 pacientes que recibieron intensidad de dosis menor del 80% con 17 pacientes y se encontraron 6 recaídas a los 15, 30, 39 y 48 meses de seguimiento.

Tomando en cuenta que la intensidad de dosis mínima efectiva como ya se ha mencionado es de 80% si dividimos las pacientes en dos grupos (aquellas con menos de 80% vs las que recibieron más de 80%), encontramos que en el grupo que recibieron menos de 80% hay más eventos (recaídas) 6 vs 2 pacientes en el grupo de más de 80% ($p=0.1970$).

Existen otros factores pronósticos entre ellos el más importante es el estado ganglionar, encontramos pues que 28 pacientes tenían menos de 3 ganglios positivos y en este grupo recayeron 2 pacientes a los 48 meses. 20 pacientes con más de 3 ganglios positivos de las cuales 5 recayeron, a los 31, 39, 41 y 48 meses. Al comparar estos dos grupos encontramos 2 eventos en las pacientes con menos de 3 ganglios positivos y 6 en el de más de 3 ganglios positivos ($p=0.0393$).

En cuanto a etapa clínica encontramos que en una paciente se presentó con EC I, 26 pacientes con EC IIA, 24 pacientes EC IIB y 1 paciente con EC IIIA. Para análisis se agruparon en 2: el grupo 1 aquellas pacientes que se presentaron en EC I y IIA y grupo 2 aquellas con EC IIB y IIIA, en el grupo 1 se presentaron 3 eventos (recaídas), vs 5 en el grupo 2 ($p=0.0616$).

De acuerdo a la determinación de HER2-neu se encontró que en 18 pacientes fue negativo (0,1,2+), en 6 pacientes se había determinado y fue positivo (3+) y en 29 pacientes se desconoce el estado de HER2. agrupadas en 0 y 1+ vs 2,3+ y desconocido, los eventos se presentaron mas en el grupo 2 (2 vs 6 eventos), con una $p=0.4847$.

RESULTADOS – INTENSIDAD DE DOSIS

En nuestra institución, los esquemas de quimioterapia mas utilizados fueron FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo), EC (epirrubicina mas ciclofosfamida) y PE (paclitaxel mas epirrubicina).

La intensidad de dosis recibida en promedio fue para el esquema FEC por droga de 91.8%, 85% y 90%, respectivamente. Para EC 91 y 91.4% y para PC 79% y 89.4%.

Las 8 pacientes que recayeron habían recibido como adyuvancia CMF y a continuación revisaremos las características de cada una:

- Paciente No 25: Etapa clínica IIA, receptores hormonales positivos, Her2-neu negativo, manejada con cirugía conservadora, recibió 6 ciclos de Qt adyuvante con CMF, concomitante con radioterapia, no recibió hormonoterapia adyuvante. Recayó a tejidos blandos y hueso posterior a 92 meses de intervalo libre de enfermedad. La intensidad de dosis recibida fue de 83%. Actualmente viva en manejo con inhibidores de aromatasas.
- Paciente No 27: Etapa clínica IIB, receptores hormonales positivos Her2-neu 3+. Manejada con mastectomía radical modificada, posteriormente quimioterapia adyuvante con CMF. Recayó a hueso y tejido blando posterior a 70 meses de intervalo libre de enfermedad. Intensidad de dosis recibida de 75%.
- Paciente No 29: etapa clínica IIA, receptores hormonales negativos, Her2-neu 3+, se realizó mastectomía radical modificada, quimioterapia adyuvante con CMF 6 ciclos, no recibió radioterapia, no hormonoterapia adyuvante, recayó a pulmón posterior a 63 meses de vigilancia. Recibió intensidad de dosis de 69%. Manejada con múltiples esquemas de quimioterapia con progresión, actualmente con enfermedad estable en manejo con trastuzumab monodroga.
- Paciente No 35: etapa clínica IIA, manejada con cirugía conservadora, CMF 6 ciclos mas radioterapia concomitante, posteriormente hormonoterapia, con receptores hormonales y Her2-neu desconocidos. Sitio de recaída tejidos blandos posterior a 69 meses de intervalo libre de enfermedad. Actualmente viva con tratamiento.
- Paciente No 39: etapa clínica IIB, manejada con mastectomía radical modificada, CMF adyuvante concomitante con Rt, receptores hormonales y Her2-neu desconocidos, recayó a pulmón posterior a 39 meses de seguimiento, actualmente en manejo con quimioterapia. Intensidad de dosis recibida de 61%.
- Paciente No 41: Etapa clínica IIB, receptores hormonales y Her2-neu desconocidos, manejada con mastectomía radical modificada, posteriormente 6 ciclos de CMF mas radioterapia concomitante, hormonoterapia adyuvante, recayó a tejidos blandos

posterior a intervalo libre de enfermedad de 41 meses, actualmente viva en manejo con hormonoterapia de segunda línea. Intensidad de dosis recibida de 81%.

- Paciente No 43: etapa clínica IIB, receptores hormonales y Her2-neu desconocidos, mastectomía. CMF mas radioterapia, recibió hormonoterapia adyuvante. Recaída posterior a 17 meses de ILE. Intensidad de dosis recibida de 72%.
- Paciente No 54: Etapa clínica IIB, receptores hormonales negativos. Her2-neu 3+, mismo manejo, recayó a pulmón posterior a 31 meses de ILE. Intensidad de dosis recibida de 74%.

DISCUSION

Se ha encontrado que dosis sub-óptima de quimioterapia se asocia con disminución en la sobrevida. Dosis menores por ciclo de antraciclinas son las que mas se asocian con menor sobrevida. Se han hecho estudios con dosis altas de ciclofosfamida sin agregar ningun beneficio.

El aumentar las dosis de antracicinas pudiera beneficiar a pacientes con tumores agresivos. En estudios anteriores se ha sugerido que el beneficio con altas dosis de antraciclinas sería mayor en pacientes que sobreexpresan c-erbB-2 (comparado con esquemas que no contienen antraciclinas como CMF).

En este análisis encontramos que en los esquemas de FEC y EC se logró mantener una intensidad de dosis por arriba de 85% que es el porcentaje mínimo que se debe lograr para agregar el beneficio anteriormente mencionado.

El esquema que menor intensidad de dosis mantuvo fue el de CMF, cabe mencionar que este esquema es de los mejores tolerados pero las pacientes que recibieron CMF fue concomitante con radioterapia por lo que se difirieron los ciclos subsecuentes básicamente por la presencia de radioepitelitis.

En las 8 pacientes que recayeron el factor mas importante para recaída fue la menor intensidad de dosis recibida, y como ya se explicó 6 de ellas recibieron radioterapia concomitante que fue el factor mas importante para no lograr una intensidad de dosis adecuada, una paciente presentó pobre tolerancia gastrointestinal a la quimioterapia lo que hizo que no recibiera la intensidad de dosis adecuada. Aunque otro factor que influyó en las recaídas fue la presencia de ganglios positivos, como ya se mencionó en el grupo de m de 3 ganglios positivos fue en el que se presentaron mas recaídas. Es importante hacer notar que las recaídas excepto una fueron después de dos años de intervalo libre de enfermedad.

El grupo que recibió paclitaxel mas epirrubicina también con menor intensidad de dosis, estas pacientes recibieron la quimioterapia concomitante con radioterapia y aquí lo que hizo que disminuyera la intensidad de dosis fue la presencia de toxicidad gastrointestinal como nausea y vomito así como neutropenia. (Al revisar los datos encontramos que esa fue la principal causa de no mantener intensidad de dosis).

Como ya se ha mencionado anteriormente para lograr intervalos libres de enfermedad mas prolongados y sobretodo aumentar la sobrevivida en pacientes con cáncer de mama y otros tumores sólidos es importante mantener una intensidad de dosis adecuada y ya con los estudios de Bonadonna se ha establecido cual es el porcentaje ideal, es difícil mantener la intensidad de dosis adecuada por la presencia de toxicidad medular asociada a la quimioterapia aunque los esquemas utilizados excepto cuando se utilizan taxanos no están considerados como importantes mielotóxicos, aun así se han realizado estudios con el uso de factores estimulantes de colonias en forma profiláctica para con esto disminuir los eventos de neutropenia, por el momento tal vez utilizarlos en pacientes con riesgo alto de presentar neutropenia sería una opción para lograr mantener intensidad de dosis adecuada.

CONCLUSIONES

Cuando la quimioterapia se administra con intento curativo, es importante evitar las reducciones de dosis así como retrasar los ciclos de tratamiento tanto como sea posible para no modificar el pronóstico o los resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- De Vita, Vincent T. Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 7a Ed.
- 2.- Perry, Michael C. The chemotherapy source book. Lippincott Williams & Wilkins. Third edition.
- 3.- J.chang. chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice:evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. European journal of Cancer. 36(2000), S11-S14.
- 4.- G.H. lyman. A novel approach to mantain planned dode chemotherapy on time: a decision-making tool to improve patient care. European Journal of Cancer 36(2000) S15-S21.
- 5.- W.A. Woodward. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: implications for breast cancer patient with early-stage disease and predictor for recurrence after postmastectomy radiation. Int J.Radiation Oncology Biol. Phys. Vol 57, No 2, pp. 336-344, 2003.
- 6.- M.L. Amador. Dose and Dose intensity affect of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in early breast cancer. A retrospective analysis. American Journal of Clinical Oncology. Vol 27, No 3, June 2004.
- 7.- M.J. Piccart. The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome: what we learned? European Journal of cancer. 36(2000), S4-S10.
- 8.- A.M. Gianni. Optimising chemotherapy dose density and dose intensity: new strategies to improve outcomes in adjuvant therapy for breast cancer. European Journal of cancer. 36(2000), S1-S3.
- 9.- RS Day. The analysis of relapse-free survival curves: implications for evaluating intensive adjuvant treatment regimens for breast cancer. British Journal of cancer (2005) 92, pp 47-52.

- 10.- Gary H. Lyman. Incidence and Predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: A nationwide study of community practices.
- 11.- Attiga N. Mirza. Prognostic Factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow up more than 5 years. *Annals of surgery*. Vol 235, No 1. pp 10-26.
- 12.- Jehoram T Anim. Relationship between the expression of various markers and prognostic factors in breast cancer. *Acta Histochemica*. 107 (2005), 87-93.
- 13.- T. Cooke. The value of the human epidermal growth factor receptor -2 (HER2) as a prognostic marker. *European Journal of Cancer*, 37 (2001), S3-S10.
- 14.- I. Fredriksson. Local recurrence in the breast cancer after conservative surgery – a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *European Journal of Cancer* 38 (2002), 1860-1870.
- 15.- Rampault. R.S. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham Breast Team. *European Journal of surgical oncology*. 2001; 27, 229 – 238.
- 16.- N.J. Bundred. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 2001; 27. pp 137-142.
- 17.- Wood WC. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. *NEJM* 1994, 330(18), 1253-1259.
- 18.- Hryniuk W. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J. Clin Oncol*. 1984, 2, 1281-1288.
- 19.- Bonadonna G. Valagussa. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *NEJM*, 1995, 332, 901-906.