

# TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MAMARIO

## TRATAMIENTO EN ESTADOS TEMPRANOS

Aunque se continúa investigando activamente el tratamiento óptimo para el carcinoma de mama, existe consenso en el enfoque terapéutico actual.

El tratamiento local para los Estados I y II consistente en tumorectomía con disección axilar y radioterapia ha dado resultados de sobrevida a largo plazo equivalentes a los obtenidos con mastectomía. Sin embargo con este tratamiento la paciente está en riesgo de recurrencia local y de un nuevo primario en el tejido restante. Estas recaídas locales pueden ser rescatadas con mastectomía, logrando una sobrevida general (aún después de la recaída) similar a la obtenida con mastectomía como tratamiento primario. Por lo tanto la recurrencia local no disminuye la sobrevida general, aunque hay una significativa ansiedad por la recurrencia y alguna morbilidad y potencial mortalidad de un segundo procedimiento quirúrgico, por lo cual es recomendable que la paciente tome parte en la decisión luego de una información amplia. Persiste la posibilidad de que un pequeño número de mujeres vean disminuida la sobrevida como resultado de su recurrencia local.

Por otro lado, las pacientes que eligen la mastectomía como tratamiento quirúrgico inicial sufren las consecuencias psicológicas de la pérdida de su mama. Aunque estas pacientes tienen menor riesgo de recurrencia local, la sobrevida general no parece ser significativamente mejorada frente a la obtenida en las pacientes sometidas a tumorectomía con disección axilar y radioterapia.

Cada médico y paciente deben sopesar los inconvenientes y las potenciales complicaciones de la radioterapia y el riesgo de recurrencia local contra el valor de la preservación de la mama, con pleno conocimiento de que la sobrevida no parece ser significativamente alterada con cualquiera de las dos opciones.

## Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (EST III)

Incluye pacientes con tumores mayores de 5 cms (T3), ganglios axilares fijos o en conglomerados y el carcinoma inflamatorio, los cuales son tratados generalmente con quimioterapia como modalidad terapéutica de inducción (NEOADYUVANTE), con la intención de reducir la enfermedad local y en algunos casos hacer que tumores inoperables inicialmente sean susceptibles de resección quirúrgica posteriormente. A estas pacientes se les realiza biopsia incisional o con aguja Tru-Cut para obtener tejido para diagnóstico histológico y datos de receptores hormonales antes de iniciar cualquier tratamiento. Serán cuidadosamente estadificadas y estudiadas para descartar metástasis a distancia.

Si se obtiene buena respuesta con cuatro ciclos de quimioterapia se puede practicar cirugía. A las pa-

cientes que no respondan a la quimioterapia de inducción se les administrará radioterapia preoperatoria. La mayoría de las pacientes requieren de las tres modalidades de tratamiento con las cuales se obtienen los mejores resultados.

## Tratamiento para los estados avanzados (EST IV)

En estas pacientes el tratamiento es paliativo y puede ser abordado con cirugía de carácter higiénico, cirugía ortopédica en casos de fracturas patológicas, radioterapia dirigida al control local de la ulceración, el sangrado; quimioterapia y/o hormonoterapia como tratamiento sistémico de base.

Los estados IV por metástasis supraclavicular o edema por fuera de los límites de la mama o carcinoma inflamatorio son susceptibles de tratamiento quirúrgico si hubo buena respuesta al tratamiento inicial con quimio y/o radioterapia.

## Criterios de inoperabilidad

1. Edema extenso de la piel suprayacente a la mama o del brazo.
2. Nódulos de permeación tumoral en la mama o nódulos paraesternales.
3. Carcinoma inflamatorio.
4. Metástasis supraclaviculares o a distancia.
5. Dos o más de los signos letales de carcinoma localmente avanzado:
  - a. Edema de la piel
  - b. Ulceración
  - c. Fijación del tumor a la pared torácica
  - d. Fijación de los ganglios axilares a la piel o a los tejidos profundos.
  - e. Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos con un diámetro mayor de 2.5 cms.

## Terapia adyuvante

El consenso actual indica que la quimioterapia adyuvante y la hormonoterapia, o una combinación de las dos, deben ser considerada para todas las pacientes con tumores mayores de 1 cm. de diámetro. Aquellas con tumores menores de 1 cm. son consideradas de un pronóstico tan favorable que ningún beneficio potencial de la terapia adyuvante es superada por sus riesgos.

Para la mujer premenopáusica la terapia adyuvante consistirá en quimioterapia combinada, con terapia hormonal de acuerdo con parámetros descritos en los anexos de este manual. Para la mujer postmenopáusica la terapia hormonal generalmente consiste en tamoxifén 20 mg diarios. Ha habido una reevaluación del uso de la quimioterapia en las pacientes postmenopáusicas. Para mujeres saludables entre 50 y 60 años la decisión entre hormonoterapia versus quimioterapia más hormonoterapia

es tomada con base en cada caso individualmente, de acuerdo con los factores pronósticos, índice de Karnofsky y actitud de la paciente.

Para mujeres con enfermedad ganglionar positiva, la quimioterapia combinada es utilizada en la premenopausia y en la post menopausia hasta los 60 años. Para enfermedad ganglionar positiva en postmenopáusicas mayores de 60 años o en aquellas con pobre estado general la terapia hormonal es generalmente la elección, particularmente en tumores con receptores estrogénicos positivos. La información reciente sugiere que mujeres postmenopáusicas con receptores estrogénicos negativos también pueden beneficiarse de la terapia con Tamoxifén. Además existe un renovado interés en las manipulaciones hormonales tales como la ooforectomía o castración actínica para mujeres premenopáusicas en alto riesgo de enfermedad metastásica. Ante no respuesta al Tamoxifén pueden utilizarse los inhibidores de aromatasa o los análogos de LH RH.

### FACTORES PRONOSTICO

Los más importantes son el estado de los ganglios axilares y el tamaño del tumor.

**Estado de los ganglios axilares:** Se acepta que el número de ganglios linfáticos axilares comprometidos es el principal factor pronóstico en cuanto a sobrevida e índice de fracaso terapéutico (local y a distancia).

En la serie de Fisher publicada en 1976 se ve como el índice de recurrencia global es del **76%** al cabo de 10 años en pacientes con ganglios positivos, frente a **24%** cuando son negativos. La sobrevida a 10 años es de **22** y **52%** respectivamente. En la serie de Donegan, pacientes con **11 ó más ganglios comprometidos** tuvieron un intervalo libre de enfermedad de sólo **10 meses**. Con **5 a 10 ganglios**, dicho intervalo aumentó a **16 meses**; en las del grupo de **1 a 4 ganglios** fue de **22 meses**, y por último si no había **ninguno comprometido** el intervalo era de **26 meses**.

**Tamaño del tumor:** Es el segundo factor pronóstico en importancia. Aunque a medida que aumenta el diámetro del tumor aumenta la incidencia de metástasis ganglionares, la influencia única de este factor es determinante en el pronóstico, independiente de que estén o no comprometidos los ganglios. En las pacientes sin compromiso ganglionar el tamaño tumoral es el principal determinante del pronóstico.

Otros factores son:

**1. Grado histológico:** a mayor grado, menor diferenciación y peor pronóstico. Basado en el tamaño y forma del núcleo, número de mitosis y formación tubular.

**2. Tipo histológico:** los carcinomas mucinosos, papilares y tubulares son de un comportamiento menos agresivo. Igual ocurre con el medular típico (el atípico es igual de agresivo que el ductal). Infortunadamente, estas variedades histológicas comprenden menos del 15% del total de carcinomas.

**3. Invasión vascular y linfática:** Asociado con baja probabilidad de supervivencia.

**4. Receptores hormonales-** tienen mejor pronóstico los tumores con receptores positivos.

**5. Rapidez de crecimiento tumoral-** se manifiesta como fracción S aumentada e índice de marcación con timidina elevado.

**6. Aneuploidía-** se asocia a un peor pronóstico. Se realiza mediante densitometría de flujo de DNA.

**7. Catepsina D :** Predictor de recurrencia y sobrevida en pacientes con ganglios negativos. Es una proteína lisosomal sintetizada en tejidos normales pero su sobreexpresión y excreción pueden jugar un papel importante en la invasión y las metástasis.

**8. Expresión de ciertos oncogenes** como el HER-2/neu, p 53, Ki 67, Ps2, Nm23, Topoisomerasa 2, activadores del plasminógeno, proteínas de respuesta al estrés y receptor de factor de crecimiento epidérmico. Estos factores afectan negativamente el pronóstico, excepto el p53, donde el mal pronóstico está dado por su ausencia. La telomerasa se expresa en el 98% de los cánceres mamarios.

### Factores asociados a bajo riesgo de recurrencia incluyen:

1. Tipo histológico: CDIS, tubular puro, medular típico, mucinoso y papilar
2. Tumores de menos de 1 cm
3. Tumores diploides
4. Fracción baja en fase S
5. Grado nuclear 1
6. Aquellas con receptores hormonales para estrógenos positivos

### Factores asociados a alto riesgo incluyen:

1. Tumores mayores de 3 cms.
2. Alto grado nuclear
3. Aneuploidía
4. Fracción alta de células en fase S
5. Niveles altos de catepsina D
6. Ausencia de receptores hormonales

### RECAIDA LOCAL Y REGIONAL

Por recaída -o recurrencia- se entiende la reaparición de la enfermedad luego de un período de curación clínica. Se debe diferenciar de la persistencia, en donde no hay intervalo libre de enfermedad. Por recaída local y/o regional (comúnmente denominada loco-regional) se entiende la reaparición del cáncer en la pared torácica anterior, en el tejido mamario residual o en los ganglios linfáticos regionales. Puede ocurrir en cualquier momento luego del tratamiento inicial, pero es más frecuente durante los dos primeros años.

Las manifestaciones más frecuentes son:

1. Nódulos tumorales en las áreas descritas anteriormente.
2. Lesiones ulcerosas y necróticas.
3. Zonas de induración y eritema de crecimiento progresivo.

El tratamiento se debe individualizar, e incluye la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, lo mismo que las medidas paliativas en aquellos casos en que no sea posible controlar la enfermedad.

### Recaída sistémica

Es lo mismo que enfermedad metastásica. **Los sitios** más frecuentemente afectados son:

1. Hueso
2. Pulmón
3. Hígado
4. Ganglios linfáticos

**Los síntomas** dependerán del órgano afectado; son frecuentes:

1. Dolor óseo, fracturas patológicas
2. Disnea
3. Fiebre
4. Sintomatología gastrointestinal
5. Linfedema

El tratamiento varía de acuerdo al caso, con medidas como la quimioterapia, manipulación hormonal, radioterapia, cirugía o cuidados paliativos únicamente.

### SEGUIMIENTO Y CONTROL

Se realizan controles médicos cada **3 meses** durante los dos primeros años y luego cada **6 meses**, indefinidamente.

Es importante enseñar y estimular el autoexamen de la glándula mamaria y los signos de posible recaída local, regional, o a distancia, casos en los cuales debe asistir a su control antes de lo indicado. Se practicará entonces examen clínico completo que incluye la búsqueda de:

- Signos de recaída local
- Exámen del seno contralateral y regiones linfáticas.
- Signos de enfermedad metastásica.

Las ayudas diagnósticas incluirán:

- Laboratorio: Cuadro hemático completo y fosfatasas alcalinas
- Rx de tórax anualmente.
- Mamografía cada 6 meses
- El resto de las ayudas de diagnóstico imagenológicas (gamagrafía ósea y hepatoesplénica, tomografías, RM) o de otra índole se solicitan sólo si la clínica lo amerita.

Los marcadores tumorales (CA 15.3 y ACE) se solicitarán cada 6 meses cuando los valores fueron positivos antes de la cirugía o del tratamiento inicial y luego de su manejo se negativizaron. De lo contrario carecen de valor; es decir, si no se conocieron los valores previos al tratamiento o si estos fueron negativos. Su valor aumenta cuando hay recaída loco-regional o sistémica. Existe una circunstancia especial cuando en la fase inicial de la quimioterapia se presenta elevación temprana del CA 15-3 seguida de una rápida caída, lo cual no es indicativo de falta de respuesta.

### REHABILITACION

Una vez tratada la paciente, todos los esfuerzos deben ser dirigidos a minimizar la disfunción física, psicológica y ocupacional resultante de la enfermedad o de su tratamiento, de lo contrario se obtendrá un triunfo terapéutico cuestionable. La sociedad ha convertido la mama en un símbolo estético, afectivo y sexual que trasciende el marco personal, afectando relaciones familiares, personales y profesionales.

El solo diagnóstico de cáncer es emocionalmente devastador, son frecuentes cuadros de ansiedad y depresión severos que pueden ser peores que el padecimiento físico.

Surgen problemas existenciales y religiosos acerca de la vida y la muerte, complejos de culpa que conducen a situaciones de desesperanza, miedo a la soledad, sentimientos de inutilidad y vergüenza, se debilita la autoestima y se cuestiona la existencia de Dios. Los hechos del pasado adquieren una magnitud desproporcionada. Se presiente el fin de los sueños, obligaciones y funciones, afectando profundamente a la familia. Los mitos, temores e interpretaciones no solamente determinan la reacción inicial; también determinan los mecanismos de adaptación posteriores. Se requiere de ayuda y soporte psicosocial dirigida a la paciente y a su familia para que logren adaptarse y recuperar el equilibrio.

La interpretación personal del diagnóstico es un importante factor para predecir la adaptación ulterior, de tal manera que la paciente que asume una actitud más positiva, enfrenta mejor la realidad del problema y tiende a buscar soluciones. Hay mayor disposición a aceptar opciones y alternativas, a mantener comunicación con el mundo exterior y buscar apoyo emocional.

Los programas de apoyo y educación no reemplazan los consejos y cuidados médicos. Además de un tratamiento clínico adecuado estas pacientes necesitan comprensión y consuelo.

### Rehabilitación Física

La terapia ocupacional y la fisioterapia desempeñan un papel importante para que las mujeres con carcinoma mamario se recuperen de su disfunción más evidente. Las discapacidades que están más relacionadas con la mastectomía y disección axilar son la disminución de los rangos de movimiento del brazo y hombro, linfedema, formación de tejido cicatricial, alteración de la fuerza, modificación sensorial y dolor. La rehabilitación física debe iniciarse en el postoperatorio inmediato.

### CUIDADOS PALIATIVOS

Adquieren gran importancia cuando se determina la persistencia, progresión o recidiva tumoral que no ha respondido al manejo oncológico con intención curativa.

Los fines principales del manejo paliativo son:

1. Mejorar el nivel de información del paciente y de su familia sobre la fase terminal de la enfermedad.
2. Controlar los síntomas asociados, en especial el dolor.
3. Detectar oportunamente complicaciones relacionadas con la evolución de la enfermedad y con el tratamiento, como son lesiones metastásicas (columna, fémur), neumonitis, radiodermatitis, linfedema, radiculitis, etc. y brindar la terapia más adecuada para cada caso. El pamidronato, un bifosfonato, ha mostrado buenos resultados para control del dolor en metástasis óseas y también se han documentado regresiones de las mismas.