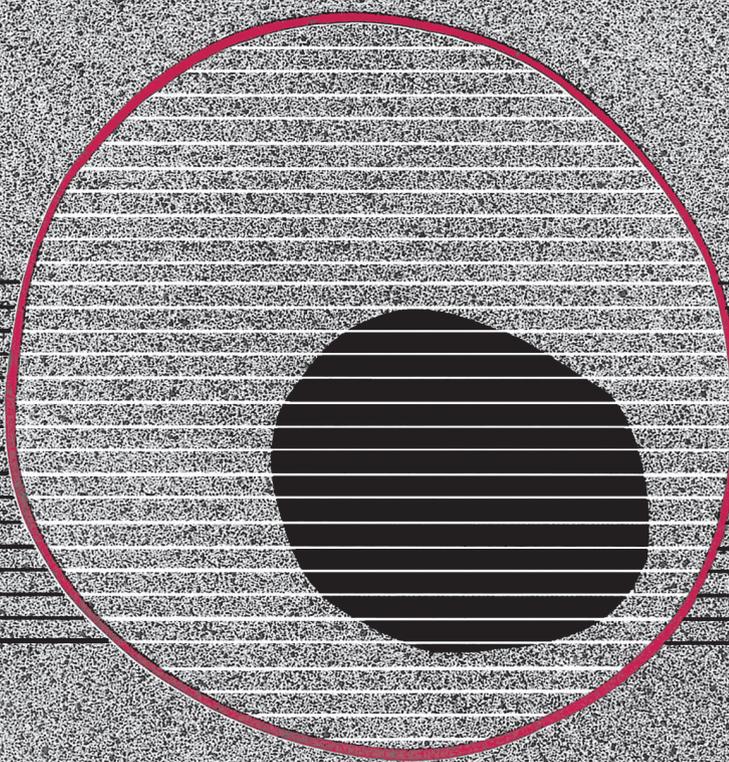


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE MAMA (I)

VOL. 23, NÚM. 1, 2009



ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

principios, métodos, gestión y práctica clínica

Vicente Pedraza, Felipe Calvo, Albert Biete,
Jordi Giralt, Manuel de las Heras

novedad
editorial

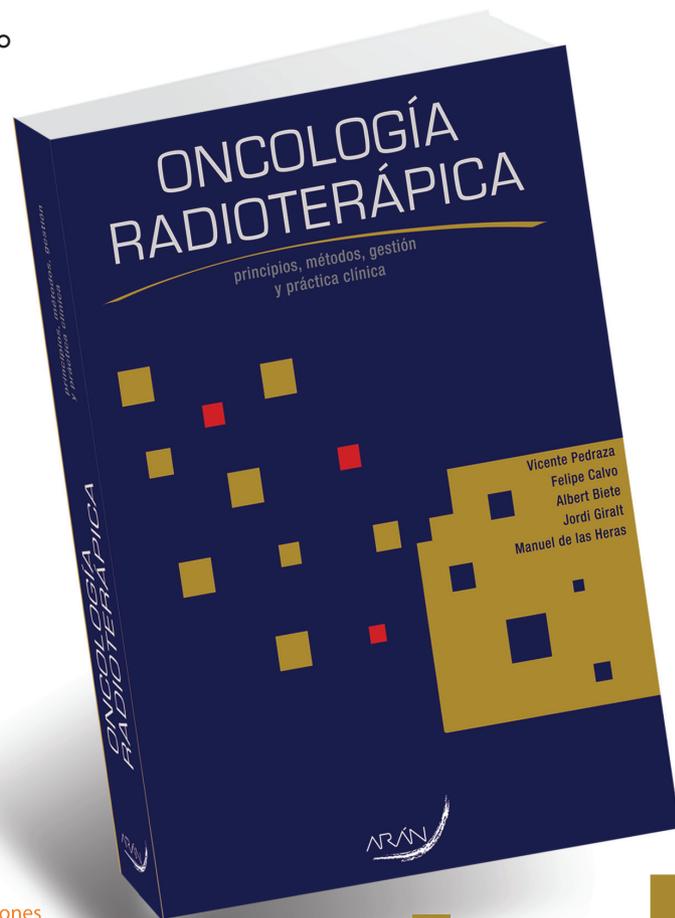
- ▶ Primer tratado de Oncología Radioterápica en castellano
- ▶ *Oncología Radioterápica* es una revisión **amplia** y **profunda** de la especialidad
- ▶ *Oncología Radioterápica* nace de la mano de los más de 100 especialistas líderes en este campo y pertenecientes a múltiples instituciones científicas **nacionales** y **extranjeras**
- ▶ *Oncología Radioterápica* incluye **todo** y sobre todo **los últimos adelantos tecnológicos** en nuevas terapias y técnicas de imagen
- ▶ *Oncología Radioterápica* hace una **descripción del manejo interdisciplinar del cáncer**, incluyendo cirugía, quimioterapia y nuevos tratamientos
- ▶ La protocolización, la documentación del seguimiento y la experiencia hacen de *Oncología Radioterápica* un proyecto **ÚNICO, ACTUAL E IMPRESCINDIBLE**

Más de 100 autores

Múltiples imágenes

215 x 275 mm

Encuadernación de lujo



ARÁN ediciones

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 745 17 27. Fax 91 561 57 87
e-mail: publicaciones@grupoaran.com

www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klasterky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2009. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.  Yondelis® 0,25 mg o 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. 1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3.

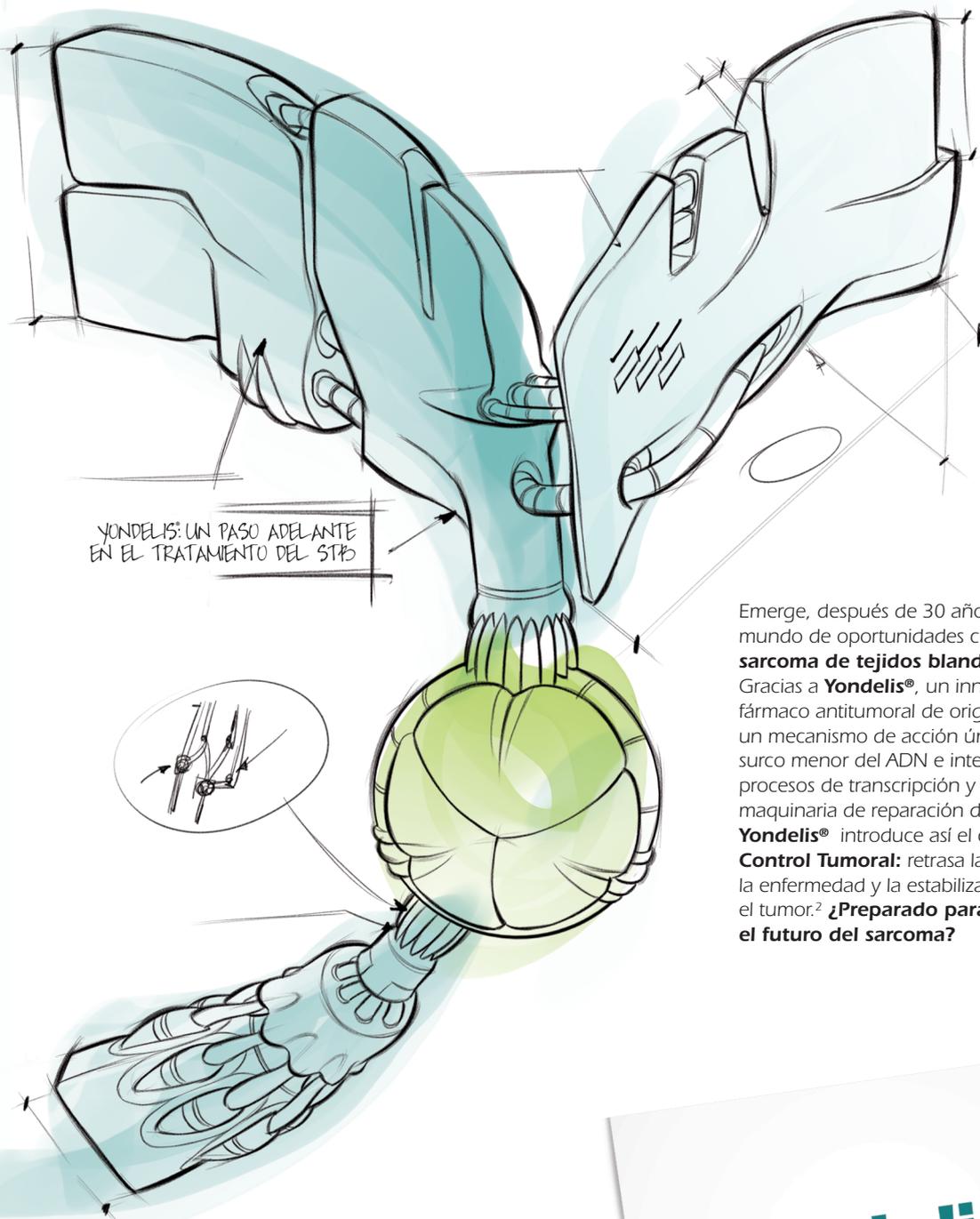
FORMA FARMACÉUTICA. Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco o blanquecino. **3. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antitriancinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatas a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomas. **4.2 Posología y forma de administración.** Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un período de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central. 30 minutos antes de recibir Yondelis®, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa. Se pueden administrar además otros antieméticos. Para permitir el tratamiento con Yondelis®, es necesario que se cumplan los siguientes criterios: - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1.500/mm^3$. - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. - Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN). - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN (si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGTT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfocreatin (CPK) $\leq 2,5$ x LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mismos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse un período máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios. Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los 2 primeros ciclos, y en ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos. En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento. **Ajuste de la dosis durante el tratamiento.** Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales ya definidos. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a 1,2 mg/m² para los ciclos siguientes: - Neutropenia $< 500/mm^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia $< 25.000/mm^3$. - Incremento de los valores de bilirrubina $> LSN$ y/o fosfatasa alcalina $> 2,5$ x LSN. - Incremento de AST o ALT $> 2,5$ x LSN que no se haya recuperado en el día 21. - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (náuseas, vómitos, cansancio). Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguno de estas toxicidades reaparece en ciclos posteriores a un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento. **Duración del tratamiento.** En los ensayos clínicos no hubo límites predeterminados en cuanto al nº de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas tras múltiples ciclos. **Poblaciones de pacientes especiales. Pacientes pediátricos.** No debe utilizarse en niños ni adolescentes. **Pacientes ancianos.** No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. No se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis®. **Pacientes con insuficiencia renal.** No debe utilizarse si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad a trabectedina o a alguno de los excipientes. - Infección concurrente grave o no controlada. - Lactancia. - Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Insuficiencia hepática.** Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben recibir trabectedina. **Insuficiencia renal.** El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. **Neutropenia y trombocitopenia.** Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Se deben realizar hemogramas completos, antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. **Náuseas y vómitos.** Todos los pacientes deberán recibir profilaxis antiemética con dexametasona. **Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK (> 10 x LSN).** No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK $> 2,5$ LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asocian con mielotoxicidad, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis® hasta que el paciente se recupere por completo. Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. **Anomalías en las pruebas de la función hepática.** En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de AST y ALT. Yondelis® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis. **Reacciones en el punto de inyección.** Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección. **Oras.** Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina. Precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de espermia. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **Lactancia.** Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado la aparición de cansancio y ataxia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal. Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas más frecuentes. Trastornos hematológicos y del sistema linfático. Neutropenia:** En el 77 % de los pacientes. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y el 2 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 11 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia. **Anemia:** en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente. **Trastornos hepato biliares. Incrementos de los niveles de AST/ALT:** incrementos transitorios de grado 3 de AST y ALT en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 2 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. Los valores máximos de bilirrubina aparecieron aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición. Las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes. **Oras reacciones adversas. Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento:** se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4. **Estomatitis:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4. **Cansancio/ataxia:** en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/ataxia de grado 3-4. **Anorexia:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4. **Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:** en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis. **Díscnea:** en el 2 % de los pacientes se produjo díscnea de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Altopexia:** se notificó altopexia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la altopexia fue de grado 1. **4.9 Sobredosis.** Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomológico cuando sea necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01. Mecanismo de acción: La trabectedina se une al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble de espesor de las bases de nucleótidos. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. **Eficacia clínica.** La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomas metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antitriancinas e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis específico en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TPP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o3 semanas (HR = 0,734 [IC: 0,554-0,974]). Las medianas del TPP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h o3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-16,8) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0-68,5%). Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II no controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con lipoma y leiomiomas o 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa e velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental. Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94%-98% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el de la vacuna de 5.000 L. La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otras enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450. La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es bajo (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 lh) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 36 lh. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28%. **Poblaciones especiales.** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina. **Insuficiencia renal.** En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores = (3-4,4 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación (< 9% en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos. **Insuficiencia hepática.** Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos *Cynomolgus* anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max} del orden de los observados en la práctica clínica). Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 ± 5,4 (C_{max}) superiores a los observados en los pacientes después de la infusión de 1.500 µg/m² durante 24 h (C_{max} de 1,8 ± 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas (C_{max} de 10,8 ± 3,7 ng/ml). La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depósitos linfocitos y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estas hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento. La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en los órganos diana. De la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa. Dihidrogenotato de potasio. Ácido fólico. Hidróxido de potasio. **6.2 Incompatibilidades.** Yondelis® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez.** Validez sin abrir: 36 meses. Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Yondelis® se suministra en una vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-top. Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. Cada envase contiene un vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **Preparación para perfusión intravenosa.** Deben utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Cada vial con 1 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Las soluciones obtenidas poseen una concentración de 0,05 mg/ml y están destinadas aun solo uso. **Instrucciones para la reconstitución.** La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{SC \text{ (mg)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$
 Precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliduro de tipo (PVC) y polietileno (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de Itano. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EU/1/07/417001; Yondelis® 1mg EU/1/07/417002. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg. C.N. 659327.3. P.V.L 530 €. Yondelis® 1 mg. C.N. 659828.0. P.V.L 1.994 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008. **BIBLIOGRAFÍA.** 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abstract 11060.

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{SC \text{ (mg)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis® es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliduro de tipo (PVC) y polietileno (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de Itano. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EU/1/07/417001; Yondelis® 1mg EU/1/07/417002. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg. C.N. 659327.3. P.V.L 530 €. Yondelis® 1 mg. C.N. 659828.0. P.V.L 1.994 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abstract 11060.

POR FIN, EMERGE UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA
▲ **YONDELIS[®]** (trabectedina) REDISEÑA
EL FUTURO DEL SARCOMA
DE TEJIDOS BLANDOS AVANZADO



YONDELIS: UN PASO ADELANTE
EN EL TRATAMIENTO DEL STB

Emerge, después de 30 años, un nuevo mundo de oportunidades contra el **sarcoma de tejidos blandos** avanzado. Gracias a **Yondelis[®]**, un innovador fármaco antitumoral de origen marino con un mecanismo de acción único. Se une al surco menor del ADN e interfiere con los procesos de transcripción y con la maquinaria de reparación del ADN.¹ **Yondelis[®]** introduce así el concepto de **Control Tumoral**: retrasa la progresión de la enfermedad y la estabiliza controlando el tumor.² **¿Preparado para rediseñar el futuro del sarcoma?**

www.yondelis.com

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

Yondelis[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.
Ficha Técnica completa al dorso.

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad



Personaliza la EFICACIA

Ahora indicado
en 1^a línea
en CCRm* y CECC*

* Consultar Ficha Técnica
CCRm: Cáncer colorrectal metastásico
CECC: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Merck Serono Oncología | *Combination is key*



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 23

NÚM. 1

Epidemiología y factores pronósticos del cáncer de mama C. Olier Gárate, C. Jara Sánchez, N. Romero Laorden, C. Moreno Elola-Olaso, R. M. Nogales Escoriza	1
Carcinoma ductal <i>in situ</i> C. A. Rodríguez Sánchez, M. Navarro Martín	10
Reconstrucción postmastectomía C. Vázquez Albaladejo, M. J. Giménez Climent	19
Radioterapia adyuvante en el cáncer de mama E. M. Lozano Martín, J. Velasco Jiménez, M. Sanz Martín, F. Mendicote León, L. A. Pérez Romasanta	26
Estrategias terapéuticas del carcinoma de mama localmente avanzado R. Collado Martín, A. L. Ortega Granados, R. Alonso Calderón, P. Sánchez Rovira	40

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab. Cada vial contiene 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de DNA recombinante. Excipientes: Cloruro de sodio, Glicina, Polisorbato 80, Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para perfusión. Erbitux 5 mg/ml es una solución incolora. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo natural: · En combinación con quimioterapia. · En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. · Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello · En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada. · En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica. **Posología y forma de administración.** Erbitux debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de especialidades farmacéuticas antineoplásicas. Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Debe garantizarse la disponibilidad de equipos de reanimación. Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores. En todas las indicaciones, Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una. **Cáncer colorrectal:** En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en monoterapia o en combinación con quimioterapia (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Se recomienda llevar a cabo la detección del estado mutacional del gen KRAS por un laboratorio con experiencia que emplee un método validado. En referencia a la posología o a las modificaciones de la dosis recomendada de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados, consulte la ficha técnica de estos medicamentos. No se deben administrar hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente. **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:** En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia. En los pacientes con cáncer de células escamosas recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La quimioterapia no debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. **Administración:** Erbitux 5 mg/ml se administra por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa (para instrucciones de uso y manipulación, ver sección Precauciones especiales de eliminación). El tiempo de perfusión recomendado para la dosis inicial es de 120 minutos. El tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad máxima de perfusión no debe superar los 10 mg/min. **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No es necesario ajustar la dosis en ancianos, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada. No hay experiencia en niños (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Contraindicaciones.** Erbitux está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) conocidas a cetuximab. Antes de iniciar un tratamiento combinado deben tenerse en cuenta las contraindicaciones de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados o la radioterapia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Reacciones relacionadas con la perfusión:** Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores. Se han descrito reacciones graves relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con cetuximab (ver sección Reacciones adversas). Los síntomas han aparecido normalmente durante la primera perfusión y hasta 1 hora después del final de la misma, pero pueden ocurrir después de varias horas o en perfusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si se presentan síntomas de una reacción relacionada con la perfusión. Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de urgencia. Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa. **Trastornos respiratorios:** Se han notificado casos individuales de enfermedad intersticial pulmonar en los que no se conoce la relación causal con cetuximab. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente. **Reacciones cutáneas:** Si un paciente presenta una reacción cutánea grave (grado ≥ 3; *US National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2 (ver sección Reacciones adversas). Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m² de superficie corporal después de la segunda vez, y 150 mg/m² después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente. **Alteraciones electrolíticas:** Se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Además puede producirse hipotatemia a consecuencia de la diarrea. También puede producirse hipocalcemia; en particular la frecuencia de la hipocalcemia grave puede estar aumentada cuando se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino. Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades. **Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:** Los pacientes que reciben cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de presentar neutropenia grave, que puede llevar a complicaciones infecciosas posteriores como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En estos pacientes se recomienda una vigilancia minuciosa, sobre todo en los que sufren lesiones cutáneas, mucositis o diarrea, que pueden facilitar la aparición de infecciones (ver sección Reacciones adversas). **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica ≤ 1,5 veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina ≤ 1,5 veces el límite superior de normalidad). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes que presentaban uno o más de los siguientes parámetros analíticos: · hemoglobina < 9 g/dl · recuento de leucocitos < 3000/mm³ · recuento absoluto de neutrófilos < 1500/mm³ · recuento de plaquetas < 100000/mm³. No se ha determinado la seguridad y eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos. Existe experiencia limitada en el uso de cetuximab en combinación con radioterapia en el cáncer colorrectal. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con 5-fluorouracilo que con la perfusión de 5-fluorouracilo solo. Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán (350 mg/m² de superficie corporal). Asimismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán. No se han realizado otros estudios formales de interacción con cetuximab en humanos. **Embarazo y lactancia.** El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está implicado en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican una transferencia placentaria de cetuximab y se ha comprobado que otros anticuerpos IgG1 atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron pruebas indicativas de teratogenicidad. No obstante, dependiendo de la dosis, se observó una incidencia mayor de abortos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Se recomienda encarecidamente que Erbitux se administre durante el embarazo o en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Erbitux ni durante 2 meses después de la última dosis, ya que se desconoce si cetuximab se excreta en la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que alteran su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que disminuyan dichos síntomas. **Reacciones adversas.** Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes. La definición de las frecuencias utilizadas se muestra a continuación: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100, <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); Raras (≥1/10.000, <1/1.000). Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). El asterisco (*) indica que existe información adicional sobre la reacción adversa (ver sección Información adicional). **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: Cefalea. Trastornos oculares: Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Blefaritis, queratitis. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: Embolia pulmonar. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Reacciones cutáneas*. Frecuencia no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Hipomagnesemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo); anorexia que puede llevar a disminución del peso. Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión*; mucositis leve a moderada que puede provocar epistaxis. Frecuentes: Reacciones graves relacionadas con la perfusión*, cansancio. Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina). **Información adicional.** En términos generales no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos. Reacciones relacionadas con la perfusión: Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión son muy frecuentes, incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareo o disnea, y presentan una relación temporal próxima sobre todo con la primera perfusión de cetuximab. Pueden darse reacciones graves relacionadas con la perfusión, con resultado de muerte en casos raros. Suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma, pero también pueden ocurrir tras varias horas o en perfusiones posteriores. Aunque no se ha identificado el mecanismo subyacente, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, hipotensión, pérdida del conocimiento o shock. Raramente, se han observado casos de angina de pecho, infarto de miocardio o parada cardiaca. El manejo clínico en caso de reacciones relacionadas con la perfusión aparece en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Reacciones cutáneas:** Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (ej. paroniquia). Aproximadamente el 15% de estas reacciones cutáneas son graves, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Según el NCI-CTC, las reacciones cutáneas de grado 2 se caracterizan por erupción cutánea que afectan como máximo hasta al 50% de la superficie corporal, mientras que las de grado 3, afectan a un porcentaje igual o superior al 50% de la superficie corporal. Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p. ej. con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o síndrome de la piel escaldada por estafilococos o sepsis, que pueden producir la muerte. **Tratamiento combinado.** Cuando cetuximab se use en combinación con agentes quimioterápicos, se deben consultar también sus fichas técnicas correspondientes. La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con 5-fluorouracilo que con la perfusión de 5-fluorouracilo solo. En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación, disfagia o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia). En un ensayo clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia. **Sobredosis.** Actualmente se dispone de experiencia limitada con dosis únicas superiores a 400 mg/m² de superficie corporal o administraciones semanales de dosis mayores de 250 mg/m² de superficie corporal. En ensayos clínicos con dosis de hasta 700 mg/m² administradas cada 2 semanas, el perfil de seguridad concordó con el descrito en la sección Reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación. Se debe utilizar una línea de perfusión independiente. **Periodo de validez.** 3 años. Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbitux 5 mg/ml durante su uso durante 48 horas a 25°C, si la solución se prepara tal como se describe en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Erbitux no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la apertura se haya producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Para las condiciones de conservación después de abrir, ver sección Periodo de validez. **Naturaleza y contenido del envase.** 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo con revestimiento de flurote) y un cierre (aluminio/polipropileno). Envase con 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Erbitux se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión. Erbitux 5 mg/ml es compatible: · con bolsas de polietileno (PE), etil vinil acetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC) · con equipos de perfusión de polietileno (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefin termoplástica (TP) o cloruro de polivinilo (PVC) · con jeringas de polipropileno (PP) para bomba de jeringa. Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asepticas cuando se prepare la perfusión. Erbitux 5 mg/ml debe prepararse como se indica a continuación: · Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9%]): Tome una bolsa de perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) estéril del tamaño adecuado. Calcule el volumen requerido de Erbitux. Extraiga el volumen adecuado de la solución de cloruro sódico de la bolsa de perfusión, usando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a la bolsa de perfusión preparada. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cúbela con Erbitux diluido antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección Posología y forma de administración. · Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (sin diluir): Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cúbela con Erbitux antes de comenzar la perfusión. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección Posología y forma de administración. · Para la administración con una bomba de jeringa: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Conecte la línea de perfusión a la jeringa, fije y controle la velocidad de perfusión como se explica en la sección Posología y forma de administración y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Si fuera necesario, repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania. **PRESENTACIÓN, RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN / DISPENSACIÓN Y PVP.** PVL: 192,30 €. PVP: 238,21 €. PVP IVA: 247,74 €. Medicamento sujeto a prescripción médica restringida. Uso Hospitalario. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2008.

*Hasta el momento no se ha notificado la modificación de las condiciones de financiación y precio del medicamento.

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 23

No. 1

Epidemiology and prognostic factors in breast cancer C. Olier Gárate, C. Jara Sánchez, N. Romero Laorden, C. Moreno Elola-Olaso, R. M. Nogales Escoriza	1
Ductal carcinoma <i>in situ</i> C. A. Rodríguez Sánchez, M. Navarro Martín	10
Breast reconstruction after mastectomy C. Vázquez Albaladejo, M. J. Giménez Climent	19
Adjuvant radiotherapy in breast cancer E. M. Lozano Martín, J. Velasco Jiménez, M. Sanz Martín, F. Mendicote León, L. A. Pérez Romasanta	26
Management in locally advanced breast cancer R. Collado Martín, A. L. Ortega Granados, R. Alonso Calderón, P. Sánchez Rovira	40

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 46 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 69 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 110 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 269 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 365 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2009

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

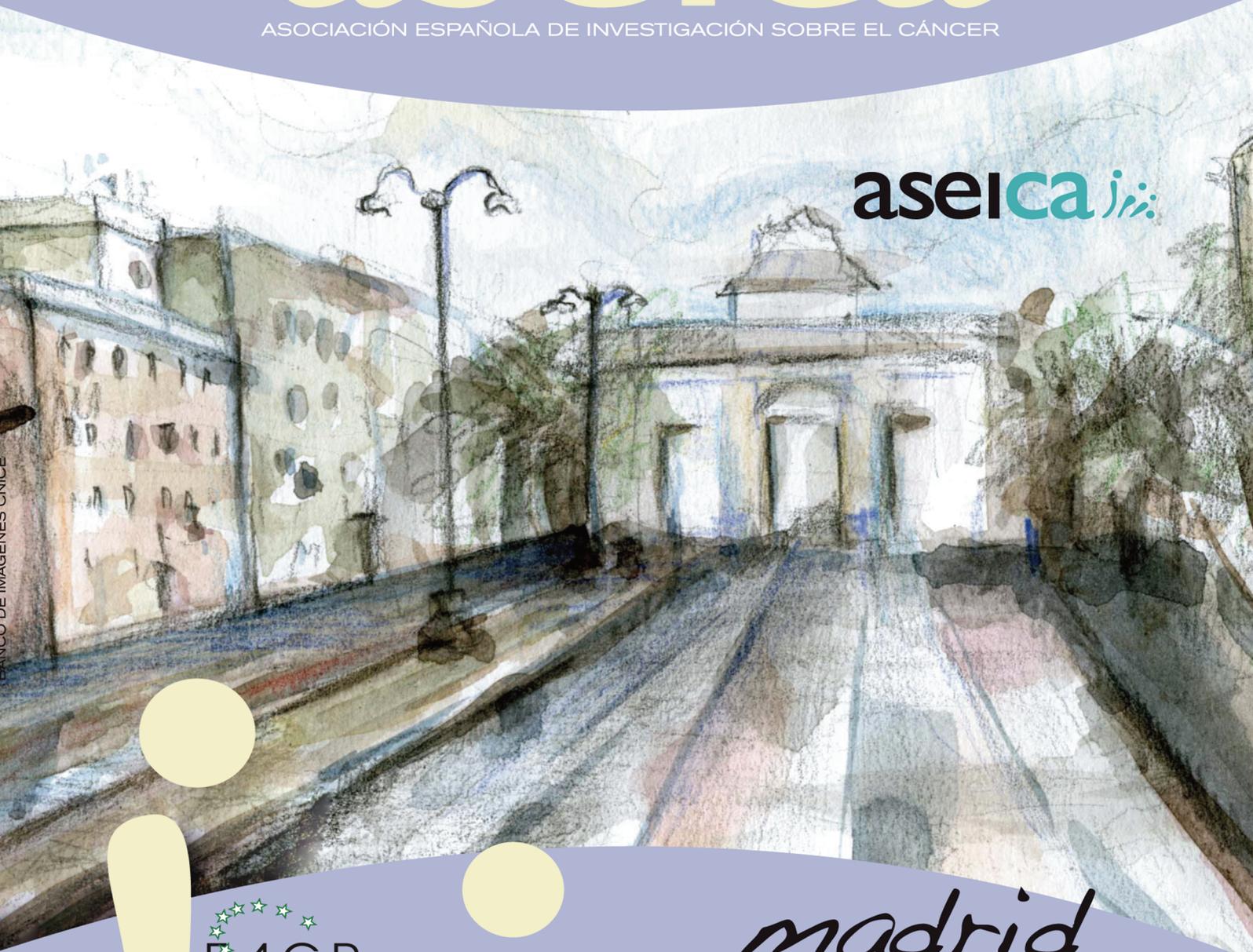
XII CONGRESO
NACIONAL

aseica

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL CÁNCER

aseica 

BANCO DE IMAGENES NINE



madrid

6-8 mayo

2009

Hospital Clínico San Carlos
Auditorio

www.grupoaran.com/aseica2009

AUSPICIADO POR



Epidemiología y factores pronósticos del cáncer de mama

C. OLIER GÁRATE, C. JARA SÁNCHEZ, N. ROMERO LAORDEN, C. MORENO ELOLA-OLASO¹,
R. M. NOGALES ESCORIZA¹

Unidad de Oncología. ¹Área de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama continúa siendo la neoplasia más frecuente en mujeres occidentales. A pesar de ello, desde la década de los noventa, existe una tendencia al aumento de supervivencia, en parte favorecido por los avances terapéuticos, pero principalmente por el desarrollo de los programas de detección precoz. La tendencia actual es la de individualizar los tratamientos adyuvantes con el fin de evitar administrar tratamientos tóxicos a aquellas pacientes con muy bajo riesgo de recaída. Para ello se están analizando y buscando nuevos factores pronósticos y predictivos que ayuden a diferenciar las pacientes que se beneficiarían de tratamientos más agresivos. Entre ellos, cabe destacar los perfiles genómicos, que mediante el análisis de genes implicados en la angiogénesis, diferenciación y supervivencia celular, diferencian mujeres de bajo y alto riesgo de recaída.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Epidemiología. HER2. Perfiles génicos.

ABSTRACT

Breast cancer is still the most common neoplasia in occidental women, but mortality rate has decreased since 1990. This has been determined by the development of breast cancer screening programs. Mammography is currently the most effective way to detect breast cancer at an early stage, when it is most treatable.

Recent advances in understanding the biology of breast cancer had led to the classification of breast tumours upon their molecular features and the advent of targeted therapies for the treatment of both early and metastatic cancer. Also the identification of prognostic and predictive factors associated with either the metastatic or growth potential of the primary tumour would help physicians to determine which patients with early stage breast cancer, and specially those with node negative, would benefit from adjuvant therapy.

KEY WORDS: Breast cancer. Epidemiology. HER2. Genetic profiles.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres occidentales, con una incidencia 4-5 veces mayor en Norteamérica y Europa que en Asia y África. En la Unión Europea se estima un riesgo padecer cáncer de mama antes de los 75 años es del 8% y se diagnostican unos 16.000 casos nuevos al año. Según los últimos datos publicados, en el año 2006, se diagnosticaron alrededor de 3.200.000 casos de cáncer en Europa, siendo el cáncer de mama el más frecuente entre las mujeres, con un 28,9% del total. Más concretamente, en

España y para ese año, se estimó una incidencia ajustada de 93,6 casos por 100.000 habitantes.

En cuanto a la mortalidad, el cáncer de pulmón continúa ocupando el primer lugar, suponiendo una quinta parte de todas las muertes por cáncer en Europa. El cáncer de mama se sitúa en tercer lugar y supone un 7,8% del total. En la población femenina de España, en el año 2006, se registraron 5.939 muertes producidas por cáncer de mama. La mayor tasa de mortalidad se registró en las Islas Canarias (1).

No obstante, desde la década de los noventa se ha venido observando un incremento en la supervivencia

de esta neoplasia, atribuido tanto a la instauración de los programas de cribado como a una mejora en los tratamientos. Según los últimos datos disponibles del EUROCORE-4, se observó un aumento de supervivencia ajustada, hasta del 79% a 5 años en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. En España la mortalidad por este tumor comenzó a descender en el año 1992 a un ritmo del 2% anual, más acusado en la Comunidad Foral de Navarra, la primera comunidad autónoma en instaurar un programa de detección precoz (2).

FACTORES DE RIESGO

Se conocen factores asociados a un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama; sin embargo, el 66% de los tumores de mama diagnosticados no se asocia a ninguno de ellos. Entre los factores conocidos destacan los siguientes:

EDAD Y SEXO

Tanto la edad como el sexo constituyen los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer de mama. Esta enfermedad es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre (3). Al igual que otros procesos oncológicos, la incidencia del cáncer de mama se incrementa con la edad. Sin embargo, tras la menopausia se ralentiza debido a la disminución de los estrógenos circulantes (4,5).

HISTORIA PERSONAL DE CÁNCER DE MAMA

El antecedente personal de un carcinoma de mama *in situ* o invasor incrementa el riesgo de aparición de un carcinoma infiltrante en la mama contralateral. Así, en aquellas mujeres con carcinoma *in situ* previo, el riesgo a 10 años de aparición de un carcinoma invasor es del 5% (6). En cambio, si el antecedente es de carcinoma infiltrante el riesgo es de 1% al año en mujeres premenopáusicas y del 5% al año en mujeres postmenopáusicas.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

La historia familiar de cáncer de mama se considera un factor de riesgo significativo, pese a que únicamente un 15-20% de los diagnósticos de cáncer de mama presenta familiares con el mismo diagnóstico. El riesgo que implica el antecedente materno o paterno, de primer o segundo orden de carcinoma mamario, depende de la edad al diagnóstico del individuo origen, y del número de las parientes de primer orden con y sin la enfermedad. Se ha estimado que un 5-10% de los casos son debidos a mutaciones en genes de alta penetrancia, de los cuales el 20-25% ocurre en BRCA-1 y BRCA-2 (7). El riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida en portadoras de BRCA-1 es superior al 60%, y del 50 en portadoras del BRCA-2 (8). Otros genes de alta penetrancia que se han asociado con una mayor probabilidad de padecer cáncer

mamario son p53, ATM, PTEN. Además de los genes de alta penetrancia, que explicarían los casos de agregación familiar, se ha definido un modelo poligénico en el que la susceptibilidad vendría regulada por la contribución de variantes génicas de baja penetrancia. Parecen implicarse polimorfismos en genes que intervienen en las rutas de síntesis y metabolismo de los estrógenos, la reparación del ADN, y las principales rutas metabólicas (4). Parece que el efecto es más importante al combinarse varias variantes y/o su interacción con factores de riesgo.

FACTORES HORMONALES

La exposición a elevadas concentraciones de estrógenos endógenos incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama. Como regla general se podría considerar que presentar ciclos menstruales ininterrumpidos durante un largo periodo de tiempo aumenta el riesgo. Por tanto una menarquia temprana y una menopausia tardía podrían aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama (9). La irregularidad en los ciclos menstruales podría ser un factor protector debido a la alta incidencia de ciclos anovulatorios (10).

La paridad representa un factor protector, sobre todo en los casos en los que el intervalo entre gestaciones es corto. En mujeres nulíparas el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta en hasta un 30%. Las mujeres primíparas mayores de 30 años tienen 2 veces más riesgo que aquellas mujeres que tienen su primer hijo antes de los 20 años.

Las mujeres en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva presentan un aumento del riesgo a esta neoplasia. Los estudios de intervención demuestran que esto ocurre de forma más intensa en casos en los que se administra una terapia combinada de estrógenos y progestágenos. En la terapia exclusivamente estrogénica este efecto desaparece al abandonar su administración (11).

Se han realizado varios estudios prospectivos para evaluar el papel de la prolactina y parece que niveles altos de esta hormona se asocian a un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos (12). Se ha observado que en mujeres premenopáusicas existe una relación positiva entre el desarrollo de cáncer de mama y los niveles del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-I) y su transportador (IGFBP-3) (4).

DIETA

Los datos que intentan asociar una dieta rica en grasas con el desarrollo de cáncer de mama no son concluyentes (13,14). En cambio, sí se ha observado en estudios epidemiológicos desarrollados en países del Mediterráneo (Italia, España, Grecia) que el consumo de aceite de oliva podría ser un factor protector. El consumo de alcohol aumenta la frecuencia de cáncer de mama en varios estudios, incluidos dos estudios prospectivos de cohorte (15-17). Su principal metabolito, el acetaldehído, tiene un papel cancerígeno *per se* y puede aumentar además los niveles de estrógenos circulantes (18).

OBESIDAD

La obesidad supone un factor de riesgo en la postmenopausia, ya que durante este periodo la principal fuente estrogénica es la dehidroepiandrosterona suprarrenal, que se metaboliza en el tejido celular subcutáneo a estradiol y estrona. Por el contrario, es un factor protector en niñas y adolescentes porque interfiere en el ciclo menstrual, dando lugar a un mayor número de ciclos anovulatorios.

EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico ayuda a prevenir el cáncer de mama tanto en la adolescencia, al retrasar la menarquia y reducir la carga de hormonas biodisponibles, como en la edad adulta, al incrementar el número de ciclos anovulatorios y favorecer la pérdida de peso (9).

DENSIDAD MAMOGRAFÍA

El aumento de la densidad mamográfica (definida como la proporción de área mamaria ocupada en la mamografía por tejido radiológicamente denso) está estrechamente ligado a un riesgo aumentado de cáncer de mama, en parte porque dificulta el diagnóstico y cribado de las pacientes (19).

RADIACIÓN IONIZANTE

Hasta los 40-45 años la exposición a radiaciones ionizantes se relaciona con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, siendo de máxima vulnerabilidad la época prepuberal, entre los 10 y 14 años (20). Más controvertida es la asociación a irradiación a dosis reducidas, como pruebas de imagen (mamografías, radiografías, TC) (21).

FACTORES OCUPACIONALES

La exposición a organoclorados, como los pesticidas DDT o DDE y los policlorobifenilos (PCB) interfiere en la actividad estrogénica, aunque los datos disponibles descartan una asociación con el cáncer de mama (22).

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE MAMA

DEFINICIÓN Y TIPOS DE FACTORES PRONÓSTICO

Un factor pronóstico es una característica que informa sobre la evolución clínica de un paciente en cuanto a parámetros clínicos relevantes, que en Oncología serían supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfer-

medad (SLE) o el riesgo de una determinada complicación en ausencia de tratamiento sistémico (23). Para que sea aplicable a la práctica clínica un factor pronóstico debe estar validado, y su cuantificación debe ser sencilla, estandarizada y reproducible por diferentes investigadores.

Entre los múltiples factores pronósticos establecidos destacarían la afectación ganglionar, tamaño tumoral, grado histológico, receptores hormonales (RH) y la presencia de invasión linfovascular en el tumor primario.

FACTORES PRONÓSTICO HISTOLÓGICOS

Afectación ganglionar

Con mucho el factor pronóstico más significativo en los estadios precoces del cáncer de mama, hay una relación directa entre el número de ganglios afectados y el riesgo de recaída o diseminación metastásica. Tanto la SG como la SLE disminuyen al aumentar el número de ganglios afectos (Fig. 1) (24). La mayoría de los estudios estratifican a las pacientes en cuatro grupos diferentes, en función de la afectación ganglionar: ganglios negativos, de 1 a 3 ganglios positivos, de 4 a 9 y 10 o más ganglios, con SG a los 5 años del 83, 73, 46 y 28% respectivamente (25).

En situaciones de ausencia de adenopatías axilares detectables clínicamente, en la actualidad se emplea la técnica quirúrgica del ganglio centinela para valorar la afectación axilar, permitiendo así un estudio pormenorizado del ganglio/s extraído/s (normalmente en número de 1 a 3). Al tiempo esta técnica ha planteado nuevas cuestiones, como el significado pronóstico de la presencia de las micrometástasis, estableciéndose como consenso general no considerar afectación ganglionar la presencia de células aisladas o agrupaciones de menos

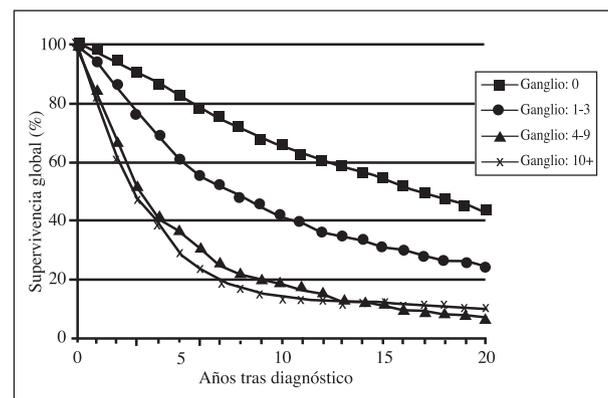


Fig. 1. SG en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el sur de los Países Bajos en 1970-1994 hasta 2004 en relación a la afectación ganglionar. ■ = ganglios negativos (n = 4452); ● = afectación 1-3 ganglios positivos (n = 3266); ▲ = afectación: 4-9 ganglios positivos (n = 255); x = afectación: 10+ ganglios positivos (n = 189); afectación ganglionar desconocida: 1538 (24).

de 0,2 mm (26). A destacar: la progresiva reducción de la proporción de pacientes con afectación axilar y con ello la pérdida de influencia pronóstica asociada, ha permitido emerger una miríada de factores pronósticos adicionales de menor peso, a mencionar más adelante.

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se define midiendo el tumor en al menos dos dimensiones, utilizando el diámetro mayor del componente infiltrante para su estadificación. Después de la afectación axilar es el factor pronóstico más relevante, existiendo una relación directa entre el tamaño tumoral y la afectación axilar. La relación entre el tamaño y el pronóstico es prácticamente lineal (Fig. 2). El riesgo de recurrencia a los 20 años en tumores menores de 1 cm es del 10-12%, siendo del 25% para tumores menores de 2 cm, del 35% entre 2-2,9 cm, del 45% entre 3-3,9 cm, y del 50% entre 4-4,9 cm (25). El tamaño tumoral se utiliza como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante: ante tumores mayores de 1-2 cm se aconseja tratamiento.

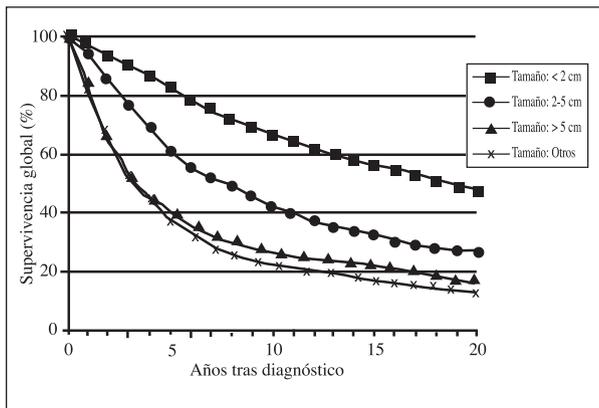


Fig. 2. SG en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en el sur de los Países Bajos en 1970-1994 hasta 2004 en relación al tamaño tumoral (basado en el diagnóstico anatomopatológico). ■ = tumor menor de 2 cm (n = 3263); ● = tumor de 2-5 cm (n = 3420); ▲ = tumor más de 5 cm (n = 474); x = tumor con infiltración de la piel (n = 1133) y tumores con tamaño desconocido: 1410 (24).

Márgenes de resección

Es un potente indicador de recidiva local tras cirugía conservadora. Su estudio de forma intraoperatoria permite disminuir las reintervenciones por márgenes positivos. La distancia del tumor a los márgenes se mide en milímetros y se clasificarían en: margen negativo cuando existe más de 1 mm; margen próximo cuando la distancia es menor de 1 mm; margen positivo focal con menos de tres focos microscópicos del tumor en contacto con el margen de resección; margen positivo múltiple con tres o más focos. La tasa de recidiva local es mayor

en márgenes positivos, haciendo recomendable la reintervención de la paciente con independencia del tratamiento complementario postquirúrgico.

Diferenciación celular

TIPO HISTOLÓGICO

El 75% de los tumores de mama son carcinomas ductales. Según el tipo histológico, los tumores pueden agruparse en categorías de distinto pronóstico: excelente, bueno, intermedio y malo, según se expone en la tabla I.

TABLA I

TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA Y PRONÓSTICO ASOCIADO

<i>Pronóstico excelente</i> (SG a 10 años más de 80%)	Carcinoma tubular puro Carcinoma cribiforme Carcinoma mucinoso Carcinoma tubulolobulillar Carcinoma metaplásico con componente tipo fibromatosis Carcinoma adenoide-quistico
<i>Pronóstico bueno</i> (SG a 10 años 60-80%)	Carcinoma tubular mixto Carcinoma lobulillar clásico
<i>Pronóstico intermedio</i> (SG a 10 años 50-60%)	Carcinoma medular Carcinoma lobulillar, variante
<i>Pronóstico malo</i> (SG a 10 años menor de 50%)	Carcinoma ductal infiltrante Carcinoma lobulillar, pleomórfico Carcinoma micropapilar infiltrante

GRADO HISTOLÓGICO

La importancia del grado de diferenciación celular del tumor como factor pronóstico ha sido demostrada en numerosos estudios, presentando peor pronóstico y menor SG los tumores de alto grado (mal diferenciados). Este factor pronóstico es fundamental en pacientes con ganglios negativos, y junto con el tamaño tumoral permite tomar decisiones sobre el tratamiento adyuvante (23).

Invasión linfovascular peritumoral

La permeación vascular o linfática de células tumorales es un importante factor pronóstico en especial en pacientes sin afectación ganglionar axilar (23).

Otros factores histológicos de posible valor pronóstico

Se han estudiado otros factores como la necrosis tumoral, invasión perineural, infiltrado inflamatorio, etc., la mayoría de los cuales no han demostrado utilidad clínica.

*FACTORES PRONÓSTICO BIOLÓGICOS Y MOLECULARES**Índices de proliferación celular*

La capacidad de las células para dividirse define al menos en parte la posibilidad de crecimiento y diseminación de un tumor. Existen diferentes técnicas para evaluar la proporción de células en fase de proliferación, siendo estos marcadores un instrumento indirecto útil para estimar el grado de agresividad del tumor. Entre ellos tenemos:

ÍNDICE MITÓTICO

Consiste en el recuento de las células en mitosis en 10 campos de gran aumento. En un estudio de 2.400 pacientes se observó una elevada correlación pronóstica, aunque no es un factor validado (24).

ÍNDICE DE CAPTACIÓN DE TIMIDINA

Permite estimar el número de células que sintetizan ADN y número de células que se encuentran en fase S y G2/M. Diferentes grupos de investigación han observado en tumores sin afectación axilar que una baja capacidad replicativa tienen mejor pronóstico (27).

DETERMINACIÓN DE LA FASE S

Mediante citometría de flujo se puede determinar el número de células en fase de síntesis de ADN o fase S. Diferentes investigadores han puesto de manifiesto que tumores con una fase S elevada tienen peor pronóstico tanto con afectación ganglionar como sin ella. Siendo un factor pronóstico ya validado.

Ki-67 Y MIB-1

Mediante un anticuerpo monoclonal, el MIB-1, o uno policlonal, el Ki-67, que se unen a un antígeno expresado en las células en fase G1 tardía, S, M y G2, se puede estimar la capacidad proliferativa de un tumor. Una expresión elevada de Ki-67 se asocia con un peor pronóstico.

Receptores hormonales

La presencia de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) se ha asociado con un moderado mejor pronóstico. Su determinación por inmunohistoquímica es el método de elección. Aquellas pacientes con gan-

gios negativos y RE negativos presentan una disminución de la SG (28).

HER2/neu

El HER2/neu, un receptor de membrana con actividad tirosinquinasa cuya sobreexpresión ocurre entre el 15-30% de los carcinomas de mama, se asocia con un peor pronóstico en pacientes con o sin afectación ganglionar axilar. Se considera también un factor predictivo de respuesta de importancia crítica (31).

*FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS**Edad*

Las mujeres muy jóvenes al diagnóstico, especialmente las menores de 35 años, presentan peor pronóstico que aquellas mayores de 70 años, vinculado mayor frecuencia de tumores más agresivos, más indiferenciados, con afectación ganglionar y RH negativos e incluso mayor riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora. Las pacientes con menos de 40 años tienen una SLE del 64 frente al 88% en pacientes mayores (25).

Comorbilidad

La presencia de patología añadida al diagnóstico de cáncer de mama confiere peor pronóstico, con disminución en la SG, especialmente enfermedad cardiovascular, segundas neoplasias y diabetes mellitus, todas ellas más frecuentes según aumenta la edad de la paciente.

Tiempo hasta el diagnóstico y periodo de tiempo tras el diagnóstico

El cribado poblacional y el diagnóstico precoz mejoran el pronóstico de las pacientes. De la misma forma, cuanto mayor sea la SLE, mejor pronóstico presentarán las pacientes.

Nivel socioeconómico y raza

Las mujeres con menor nivel socioeconómico presentan peor pronóstico, quizá de forma secundaria a un peor acceso hospitalario, mayor tiempo hasta el diagnóstico y mayor dificultad a la hora de establecer tratamientos de larga duración. Por otra parte, tras ajustar por otros factores pronósticos, parece que la raza negra presenta peor pronóstico que la caucásica, probablemente secundaria a diferencias en el estilo de vida, comorbilidad y susceptibilidad genética (subtipo molecular), que pueden influir en la agresividad del tumor.

FACTORES PRONÓSTICO PROPUESTOS PENDIENTES DE VALIDAR

Células circulantes de cáncer de mama

La presencia de células tumorales circulantes detectadas mediante reacción en cadena de polimerasa conferiría peor pronóstico (28).

Micrometástasis en médula ósea

Existe abundante información sobre la presencia de células epiteliales en la médula ósea siendo su detección sencilla mediante inmunohistoquímica. Diferentes estudios han mostrado correlación significativa entre micrometástasis en la médula ósea y disminución de SLE y SG (29), aunque otros estudios discrepan.

Activadores e inhibidores de plasminógeno

El activador de plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) así como su inhibidor tipo I (PAI), son proteasas séricas importantes para el desarrollo de invasión y metástasis, cuyos niveles elevados correlacionan con agresividad tumoral en pacientes con ganglios negativos (30).

Marcadores de pronóstico relacionados con la angiogénesis

Parece establecido que los tumores con mayor densidad vascular tienen peor pronóstico y mayor incidencia de metástasis (24).

TP53

La mutación del gen supresor TP53 se observa en un 20-30% de los carcinomas de mama. Es un factor de pronóstico adverso y se asocia a resistencias al tratamiento quimioterápico. La presencia de mutación de este gen en pacientes con cáncer de mama y ganglios

axilares negativos se relaciona con SG disminuida.

FACTORES PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE MAMA

Los factores predictivos proporcionan información sobre la probabilidad de respuesta a un tratamiento específico, y constituirían herramientas de ayuda en la prescripción a una paciente concreta.

RECEPTORES ESTEROIDEOS (RE)

Clásicamente se ha definido como positividad de receptores estrogénicos a partir del 10-20% de células tumorales positivas. Sin embargo, existen estudios en los que se observa aumento de la supervivencia con porcentajes inferiores (31,32). La positividad de receptores permite discriminar aquellas pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento hormonal. Los fármacos empleados inhiben la proliferación de las células tumorales RE-positivas (33) (Tabla II). La negatividad de uno de los receptores (progesterona o estrógenos) se asocia a una probabilidad reducida de respuesta a la hormonoterapia.

HER2

Citado más arriba, el gen que codifica HER2, parte de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR), está localizado en el cromosoma 17, y su amplificación está presente en aproximadamente un 20% de los tumores de mama. Es a la vez un factor pronóstico (34) y un factor predictivo de respuesta a los tratamientos anti-HER2 como trastuzumab y lapatinib. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor, que ha demostrado su eficacia tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada. Lapatinib es una molécula inhibidora tanto de HER-1 como de HER-2, que recientemente se ha aprobado en España para su uso en enfermedad metastásica en combinación con un agente quimioterápico (capecitabina) (35,36).

TABLA II

TRATAMIENTOS HORMONALES EN CÁNCER DE MAMA

Tratamiento	Acción	RAM	Observaciones
<i>Moduladores selectivos de RE</i>	Antiestrógeno en la mama	Enfermedad tromboembólica	El tamoxifeno produce estímulo estrogénico endometrial
<i>Fulvestrant</i>	Antiestrógeno puro		Reciente aparición
<i>Inhibidores de la aromataasa</i>	Inhibe transformación de andrógenos en estrógenos	Osteoporosis	En postmenopausia
<i>Agonistas de LHRH</i>	Bloqueo hipotalámico de gonadotropinas		En premenopausia
<i>Ablación ovárica quirúrgica o radioterápica</i>			

Respecto a su relación con la hormonoterapia, existe cierta evidencia sobre la sobreexpresión del HER2 como predictor de resistencia al tamoxifeno (37,38). En cuanto a su papel como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, se ha visto que los tumores HER2 positivos son más resistentes a esquemas de tratamiento con CMF, utilizados en adyuvancia (39), al tiempo que podría ser un factor predictivo favorable de respuesta a esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas. El comité de expertos de ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) ha actualizado las recomendaciones para administrar esquemas de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama en función de los niveles de expresión de HER2/neu (40).

TOPOISOMERASA II ALFA (TOPO IIA)

Estudios recientes ponen de manifiesto a la topo IIA como marcador de mal pronóstico en enfermas con cáncer de mama y como factor predictivo de eficacia de los esquemas con antraciclinas (41,42). A su vez la amplificación de este gen puede encontrarse en el 25-40% de los tumores con amplificación de HER2, mientras que en tumores HER2 negativos prácticamente no existe amplificación de la topo IIA. Se ha postulado que esta relación se basa en la proximidad de ambos genes en la porción *q* del cromosoma 17. Parece que los resultados favorables de las terapias con antraciclinas en tumores HER2 positivos puedan ser debidos a la amplificación de topo IIA, y que su administración en adyuvancia sería desaconsejable por ineficaz (y potencialmente tóxica) en tumores HER2 negativos (43).

UPA/PAI

Parecen ser factores pronósticos independientes en el cáncer de mama, principalmente en las pacientes con ganglios negativos (28). Y por otro lado, como factores predictivos de respuesta, ya que en diferentes estudios se ha demostrado que niveles altos de uPA y PAI se correlacionan con mayor respuesta a la quimioterapia adyuvante (44).

PERFIL GENÉTICO

Desde hace décadas se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad compleja, con gran heterogeneidad clínica y genética que tiene implicaciones tanto en el pronóstico como en la toma de decisiones terapéuticas. Un área de rápido desarrollo en la investigación oncológica es la identificación de un perfil de expresión genética para predecir la respuesta a las diferentes terapias, aunque la demostración de la utilidad clínica sigue estando pendiente (45). En el año 2000 se describió una nueva clasificación del cáncer de mama basada en el perfil genómico, analizado mediante tecnología de *microarrays* (46), que permite discriminar diferentes subtipos: luminal, basal, HER2 y tejido normal. Hay 2 aproximaciones metodológicas para la evaluación de perfiles genéticos: perfil de expresión genética por medio de cADN *microarrays*, que requiere tejido mamario fresco congelado (47), lo que supone una notable limita-

ción de su aplicabilidad clínica, y el uso de RT-PCR para cuantificar la expresión de genes seleccionados sobre muestra de tumor en parafina, mucho más asequible, de lo que el ejemplo comercial más conocido sería la prueba *Oncotype DX*[®]. (48). El objetivo sería discriminar fiablemente qué pacientes con tumores en estadios precoces no se beneficiarían de un tratamiento tóxico como la quimioterapia adyuvante. Los ejemplos más conocidos son los que a continuación se detallan.

Test MammaPrint[®]

Desarrollada por el *Netherlands Cancer Institute* y aprobada en el año 2007 por la FDA (*Food and Drug Administration*), se fundamenta en el análisis retrospectivo por *microarrays* de fragmentos de ADN de tumores de mama primarios (49), analizando 70 genes que regulan la angiogénesis, la invasión tisular y el ciclo celular. El resultado es la identificación de diferentes perfiles de expresión génica que pronostican la capacidad de recaída, a corto o largo plazo en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos axilares: bajo o alto riesgo. Actualmente está en curso el estudio *MINDACT (Microarray for Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy)* en el que de forma prospectiva se comparan los criterios habituales histopatológicos y clínicos con una evaluación del perfil genético en pacientes sin afectación ganglionar axilar.

Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA)

Esta herramienta fue desarrollada originalmente para determinar si la quimioterapia adyuvante aportaría beneficio en mujeres con cáncer de mama en estadios precoces (I y II) con receptores hormonales positivos tras el tratamiento quirúrgico inicial. Se obtiene ARN de tejido congelado que se procesa mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Se analiza la expresión de 21 genes, 16 de ellos relacionados con el cáncer y 5 de referencia, seleccionados por su capacidad predictiva y pronóstica en pacientes con cáncer de mama ganglio negativo con receptores hormonales positivos (50). La expresión elevada de genes “favorables” como grupo de receptor de estrógeno, *GSTM1*, *BAG1* resulta en una puntuación de recurrencia baja, mientras que la expresión elevada de genes “desfavorables” como HER2, grupo de invasión y *CD68* genera una puntuación elevada. Con la información obtenida de diferentes estudios se ha llegado a construir un algoritmo predictivo de riesgo, el *recurrence score* (puntuación de recurrencia), agrupado en tres categorías pronósticas: riesgo alto (más de 30% riesgo de recaída), intermedio ($\geq 18\%$ y $\leq 30\%$) y bajo (menor de 18%). Como en el caso anterior está en marcha un estudio prospectivo comparativo denominado *TAILORx* para validación de este algoritmo: estudio *US Intergroup Program for the Assessment of Clinical Cancer Tests (PACCT)*.

OTROS FACTORES

Gran número de biomarcadores se encuentran actualmente en proceso de investigación y a pesar de ser una apuesta de futuro requieren aún de estudios futuros para su validación y su uso en la práctica clínica (51). Entre ellos destacan los marcadores de proliferación (52), los marcadores de angiogénesis tumoral como el recuento del número de capilares con métodos de inmunohistoquímica o la detección de micrometástasis ocultas en médula ósea (28).

CORRESPONDENCIA:

Carlos Jara Sánchez
Unidad de Oncología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Madrid
e-mail: cjara@fhalcorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

- Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V, et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer* 2007; 7: 78.
- Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 6497-502.
- Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276.
- Colditz GA, Baer HJ, Tamini RM. Breast cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3ª edición. New York: Oxford University Press; 2006. p. 995-1013.
- Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23(38): 6379-91.
- Jernström H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1094.
- Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002; 31(1): 33-6.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1329-33.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk-where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9(1): 208-21.
- Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Tozzi L. Lifelong menstrual pattern and risk of breast cancer. *Oncology* 1993; 50(4): 222-5.
- Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98(3): 288-96.
- Twozger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. Review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; 13(1): 41-53.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington D.C.: AICR; 2007.
- Willett WC. Fat, energy and breast cancer. *J Nutr* 1997; 127(5 suppl.): S921-3.
- Harvey EB, Schairer C, Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, et al. Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 657-61.
- Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 1987; 326: 1174-80.
- Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(18): 1275-84.
- Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286(17): 2143-51.
- Gram IT, Bremnes Y, Ursin G, Maskarinec G, Bjurstam N, Lund E. Percentage density, Wolfe's and Tabár's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R854-R861.
- Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1): 21-32.
- John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007; 121: 386.
- Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, et al. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 301.
- Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235(1): 10-26.
- Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107: 309-30.
- Vázquez C, de las Heras M. Cáncer de mama invasivo: enfermedad localizada y localmente avanzada. Módulo 2 del Programa de formación multidisciplinar en cáncer de mama. GEI-CAM; 2006.
- Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO; Nottingham Breast Team. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: the Nottingham Breast Team. *EJSO* 2001; 27: 229-38.
- Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biology Neoplasia* 2001; 6(4): 375-87.
- Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1420-30.
- Vincent-Salomon A, Bidard FC, Pierga JY. Bone marrow micrometastasis in breast cancer: review of detection methods, prognostic impact and biological issues. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 570-6.
- Harbeck N, Kates RE, Gauger K, Willems A, Kiechle M, Magdolen V, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer. *Thromb Haemost* 2004; 91(3): 450-6.
- Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical

Carcinoma ductal *in situ*

C. A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, M. NAVARRO MARTÍN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

RESUMEN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama constituye un grupo heterogéneo de lesiones con distinto potencial de malignidad. La incidencia del CDIS ha aumentado desde la generalización de los programas de cribado, representado actualmente el 20% de los tumores diagnosticados por mamografía. En el momento actual, no es posible determinar qué lesiones evolucionarán a carcinoma infiltrante, siendo el objetivo primordial del tratamiento evitar la aparición de este. En la práctica clínica, el tratamiento óptimo continúa siendo controvertido. Las estrategias de tratamiento actuales incluyen en la mayoría de los casos cirugía conservadora asociada o no a radioterapia, o mastectomía. El tratamiento sistémico adyuvante, basado en terapia endocrina se basa habitualmente en tamoxifeno. En la presente revisión se plantean las controversias actuales acerca del tratamiento quirúrgico, del uso de radioterapia y del tratamiento sistémico adyuvante. Finalmente, se revisa el estado de la investigación clínica con nuevos tratamientos biológicos como trastuzumab y de los métodos alternativos de irradiación.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma ductal *in situ*. Tamoxifeno. Trastuzumab. Radioterapia.

ABSTRACT

Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast is a heterogeneous group of lesions with diverse malignant potential. The incidence of DCIS has increased since the introduction of screening programs, and now accounts for approximately 20% of breast cancer diagnosed by mammography. At present it is not possible to reliably predict which lesions will progress, thus the goal of treatment of DCIS is to prevent the development of invasive disease. In the clinical practice, the optimal treatment of DCIS remains controversial. Management strategies include, in most cases, breast-conserving surgery, with or without radiotherapy or total mastectomy. Adjuvant systemic treatments for DCIS consist mainly in endocrine therapy, particularly tamoxifen. The dilemmas of surgery, radiotherapy and systemic treatments are discussed. Finally, novel biologic agents as trastuzumab and alternative methods for breast irradiation are presented.

KEY WORDS: *Ductal carcinoma in situ. Tamoxifen. Trastuzumab. Radiotherapy.*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama se define como un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por la proliferación clonal de células epiteliales malignas confinadas en la luz de los ductos mamarios, sin evidencia de invasión del estroma mamario circundante a través de la membrana basal. El CDIS puede tener diferentes comportamientos biológicos, así como diferentes características clínicas. EL CDIS se asocia

con un incremento de riesgo de sufrir cáncer de mama infiltrante, estando considerado como un precursor no invasivo del carcinoma ductal infiltrante (CDI) (1). Se estima que aproximadamente entre un 15 y un 50% de CDIS progresarían a CDI si estas lesiones no se tratan (2).

La incidencia del CDIS ha aumentado desde la introducción de los programas de cribado en los países occidentales, suponiendo en la actualidad aproximadamente el 20% de todos los tumores mamarios detectados por

mamografía (3). El tratamiento del CDIS es multidisciplinar ya que precisa de la cirugía, frecuentemente la radioterapia, y a menudo incluye tratamiento hormonal adyuvante; siendo el principal objetivo del tratamiento del CDIS la prevención de la aparición de un tumor infiltrante. Considerando que solo algunas pacientes con CDIS progresaran a CDI mientras que otras no lo harán, el clínico puede sufrir la incertidumbre del infratratamiento o el sobretatamiento de la paciente.

Desafortunadamente, la comprensión de la biología y del comportamiento clínico del CDIS todavía es muy limitada y las relaciones entre CDIS y el desarrollo de un tumor infiltrante no están en la actualidad completamente aclaradas.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL CDIS

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) define a un conjunto de lesiones preinvasivas que se originan del tejido mamario normal, objetivándose una progresión histológica desde hiperplasia atípica a carcinoma *in situ* llegando finalmente, en ocasiones, a carcinoma infiltrante. Aunque este mecanismo de progresión esta poco aclarado, se acepta que prácticamente todos los tumores infiltrantes se originan de CDIS. La presencia de cambios genéticos y epigenéticos compartidos en CDIS y tumores infiltrantes apoya la teoría del modelo tradicional lineal de carcinogénesis (4). Recientemente, se ha puesto en cuestión este modelo de progresión lineal. Sontag y Axelrod han descrito un modelo matemático de progresión "en paralelo" que describe el tumor *in situ* y el tumor infiltrante divergiendo de una célula común progenitora y presentando progresión a través de diferentes grados en paralelo (5-6).

Hay múltiples rasgos biológicos y clinicopatológicos que distinguen el carcinoma *in situ* del tejido mamario normal y de otras lesiones proliferativas benignas. Por ejemplo, la pérdida de heterocigosidad ocurre en el 70% de CDIS en comparación con el 35% de hiperplasias atípicas o el 0% del tejido mamario normal (7). También han sido identificados diversos marcadores moleculares asociados a tumorigenesis. Así, el receptor estrogénico, normalmente expresado por células epiteliales luminales, se expresa en más de un 70% de lesiones de CDIS. El protooncogén HER2/neu se encuentra sobreexpresado en casi la mitad de los CDIS pero no en la hiperplasia atípica. El gen supresor p53 se encuentra mutado en aproximadamente un 25% de todos los CDIS, pero rara vez se encuentra mutado en tejido mamario normal o proliferativo benigno. La frecuencia con que estos marcadores moleculares están expresados en CDIS generalmente se aproxima a su expresión en tumores infiltrantes (4). En un estudio del Dana-Farber Cancer Center, se ha encontrado que el fenotipo triple negativo es mucho menos común en CDIS de alto grado que en tumores infiltrantes (8). El fenotipo HER-2 positivo, en contraste, es mucho más frecuente en CDIS, independiente del estado del receptor hormonal. Esto plantea diversas incógnitas, como si la causa de que se encuentran tan pocos fenotipos triple negativo es por

que los CDIS triple negativo progresan rápidamente a tumores infiltrantes o si la sobreexpresión de HER-2 mantiene la fase *in situ* durante un tiempo más prolongado (6).

Establecer diferentes perfiles genéticos del CDIS podría por tanto ser una base para definir las características moleculares que distinguieran las lesiones que tienen predisposición a progresar a tumores infiltrantes de aquellas que son clínicamente irrelevantes, ya que histológicamente, los dos tipos de lesiones son indistinguibles. Esta información sería útil para seleccionar los tratamientos más adecuados para cada paciente.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LOS CDIS

La clasificación antatomopatológica del CDIS está basada en el grado (bajo, intermedio, alto); en el patrón de crecimiento (sólido, papilar, micropapilar o cribiforme) y en la presencia o ausencia de de comedonecrosis. Las lesiones de alto grado y las lesiones con presencia de comedonecrosis están asociadas con un alto riesgo de recaída tras cirugía conservadora (9). Las lesiones de bajo grado o de grado intermedio presentan hasta en más de 60% de los casos, enfermedad multifocal, que se caracteriza por crecimiento intraductal discontinuo. Al contrario, las lesiones de alto grado tienden a ser continuas. Debido a este crecimiento discontinuo del CDIS, muchas veces la mamografía puede subestimar la magnitud de la lesión. El punto más importante de la valoración anatomopatológica es distinguir el CDIS de un carcinoma infiltrante. El CDIS puede estar asociado a tumor microinvasivo oculto (aquel que no excede de 0,1 cm de diámetro). Estos casos se clasifican como cáncer de mama microinvasivo y deben ser tratados como tumores infiltrantes (10). Estos tumores microinvasivos son más comunes en pacientes con CDIS mayores de 2,5 cm de diámetro, con alto grado, con componente de comedocarcinoma y aquellos que se diagnostican clínicamente (masa palpable o secreción por el pezón) (11).

Algunos de los anteriores parámetros han sido combinados en diferentes sistemas de clasificación, con el objetivo de poder predecir el riesgo de recurrencia tras el tratamiento quirúrgico. El índice pronóstico de Van Nuys ha sido propuesto por Silverstein y cols., como instrumento de ayuda para el clínico. Este índice puntúa los siguientes factores: tamaño tumoral, tamaño de márgenes quirúrgicos y la clasificación patológica (grado nuclear y presencia o no de necrosis) (12).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CDIS

Muchos factores clínicos de riesgo para tener CDIS son también factores de riesgo asociados al cáncer infiltrante, como la presencia de historia familiar, enfermedad benigna previa de la mama y factores reproductivos como nuliparidad o edad avanzada en el primer parto; lo cual en conjunto sugiere un mecanismo patogénico similar (13).

Ente los factores clínicos asociados a mayores tasas de recurrencia, se encuentran el debut con masa palpable, la historia familiar de cáncer de mama, la terapia previa hormonal y sobre todo la edad temprana (que se asocia con alto grado nuclear, corto tiempo de duplicación, positividad de HER2 y mayor tamaño tumoral) (14). Dada la importancia actual de la edad de la paciente como variable pronóstica de recaída, el índice pronóstico de Van Nuys ha sido modificado para incluir esta variable (15).

DIAGNÓSTICO

Antes de la introducción de la mamografía, el CDIS era habitualmente diagnosticado por el hallazgo de una masa palpable en la mama o tras una secreción por el pezón. Con la introducción de la mamografía en los programas de cribado, la incidencia del CDIS se ha multiplicado por 10, siendo actualmente un diagnóstico frecuente en mujeres asintomáticas.

MAMOGRAFÍA

La mamografía continúa siendo el *gold standar* y la herramienta diagnóstica más usada para el diagnóstico de CDIS. Con la mamografía, el CDIS se diagnostica preferentemente por la presencia de microcalcificaciones (76% de casos), hiperdensidades mamográficas (11%) o ambos (13%) (16). Los problemas de la mamografía con respecto al CDIS, vienen dados porque puede subestimar el tamaño de la lesión, también puede subestimar el número de focos en pacientes con enfermedad multifocal y finalmente porque aproximadamente un 10% de CDIS pueden permanecer ocultos para la mamografía (17-18).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

El papel en el diagnóstico del CDIS de la resonancia magnética nuclear (RMN) permanece aún por definir. La RMN presenta una buena sensibilidad para detectar CDIS, pero una baja especificidad que originan un innecesario número de biopsias e incluso de mastectomias y una injustificada ansiedad en muchas pacientes (19). Parece que la RMN es más precisa que la mamografía en determinar el tamaño de las lesiones del CDIS, pero tiende, al contrario que la mamografía, a sobreestimar el tamaño de las lesiones en un porcentaje significativo de las pacientes (20). Como consecuencia, la RMN de mama se ha asociado con un menor riesgo de lesiones incompletas y de afectación de márgenes y por lo tanto con un menor número de reintervenciones (19). Otras limitaciones de la RMN son la necesidad de personal experto y su elevado coste.

TRATAMIENTO DEL CDIS

Dado su potencial de malignización, el objetivo primordial del tratamiento del CDIS será la prevención de

las recaídas locales, en especial, aquellas que tienen lugar en forma de carcinoma infiltrante. Factores como el tamaño de la lesión, el margen quirúrgico, el grado histológico, la presencia o no de comedonecrosis, marcadores biológicos como la positividad de receptores de estrógenos o de HER2, la edad y las preferencias de la paciente, entre otros, deben ser tenidos en cuenta antes de planificar el tratamiento del CDIS. Habitualmente, este tratamiento puede consistir en mastectomía o en tumorectomía seguida de radioterapia, asociándose en algunos casos tratamiento hormonal adyuvante, generalmente tamoxifeno.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CDIS

Históricamente, la mastectomía ha sido el tratamiento clásico del CDIS. Los resultados de eficacia se aproximan al 100% de control de la enfermedad (21), siendo una opción eficaz de tratamiento. La cirugía conservadora del carcinoma ductal infiltrante asociada a radioterapia ha mostrado excelentes tasas de control local con supervivencias equivalentes a las obtenidas con mastectomía (22), por lo que parecería paradójico emplear una cirugía más mutilante, como es la mastectomía, en una enfermedad no invasiva que en una enfermedad invasiva. No existen estudios prospectivos randomizados que comparen mastectomía y cirugía conservadora sola en CDIS. Los datos disponibles provienen de publicaciones de series de tratamiento, sugiriendo estas series que las tasas de recaída local tras mastectomía son significativamente inferiores comparadas con cirugía conservadora, pero sin encontrarse diferencias significativas en supervivencia. Así, en el estudio retrospectivo de Silverstein y cols., se compararon las tasas de recurrencia en 227 pacientes con CDIS. Los criterios de selección fueron enfermedad menor de 4 cm, margen quirúrgico negativo y no evidencia de focos de microinvasión. Las pacientes que no cumplían los anteriores requisitos, un total de 98, fueron tratadas con mastectomía. Las que si los cumplían fueron tratadas con cirugía conservadora y radioterapia –103 pacientes– y sin radioterapia –26 pacientes–. La supervivencia libre de enfermedad de recaída local después de 7 años de seguimiento fue del 98% en el grupo de mastectomía frente al 84% del grupo con cirugía y radioterapia y del 67% con cirugía conservadora exclusivamente, a pesar de que los grupos con cirugía conservadora tenían mejor pronóstico. No había, de todas maneras diferencias en la supervivencia de los tres grupos (23).

El estudio NSABP-06 fue el primer ensayo americano aleatorizado que comparó y mostró equivalencia entre mastectomía y tratamiento conservador de mama en carcinoma ductal infiltrante. En una revisión patológica centralizada, se identificaron 76 pacientes incluidas por error, que tenían CDIS y que fueron asignadas en 21 casos a cirugía conservadora exclusivamente, en 27 a cirugía conservadora y radioterapia y finalmente en 28 casos a mastectomía. Tras un seguimiento de 85 meses la tasa de recaída local fue del 43% en el grupo de cirugía conservadora (56% infiltrante), 7% en el grupo de

cirugía conservadora y radioterapia (50% infiltrantes) y 0% en el de mastectomía (24).

¿DEBE ALGUNA PACIENTE SOMETERSE A MASTECTOMÍA?

La decisión entre cirugía conservadora y mastectomía implica un consenso entre la paciente y los diferentes profesionales implicados en su tratamiento. El factor más importante, en base al estudio de Silverstein, para determinar si una paciente es candidata a cirugía conservadora es la posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos. La controversia reside en el tamaño adecuado de los márgenes, aunque puede considerarse que hay acuerdo sobre que 2-3 mm pueden ser suficientes si se administra radioterapia complementaria. El tamaño del tumor no debería sentar la indicación de mastectomía, aunque debería ser considerada en tumores grandes, lesiones multicéntricas, pacientes con márgenes positivos tras intentos repetidos de cirugía o aquellas con contraindicaciones para la radioterapia (Tabla I) (25-27). Actualmente en Estados Unidos, aproximadamente el 30% de las pacientes con CDIS son tratadas con mastectomía con o sin reconstrucción, el 30% con cirugía conservadora únicamente, y el 40% con cirugía conservadora seguida de radioterapia (28).

TABLA I

INDICACIONES DE MASTECTOMÍA EN CDIS

Tumores de más de 4-5 cm (dependiendo también del tamaño de la mama)
Presencia de CDIS multicéntrico
Contraindicación para tratamiento de radioterapia
Antecedente de enfermedades del colágeno
Ej.: esclerodermia, lupus eritematoso
Irradiación previa de mama
Embarazo
Imposibilidad de conseguir un buen resultado cosmético
Ej.: mujeres con mamas de pequeño tamaño.
Persistencia de márgenes positivos tras repetidas cirugías locales (2 o más)
Indicación relativa. Generalmente resecciones adicionales dejan malos resultados cosméticos
Preferencia de la paciente
Cancerofobia
Evitar radioterapia
Pacientes jóvenes con CDIS y antecedentes familiares de cáncer de mama
Precisa valoración de consejo genético
Candidatas para mastectomía bilateral

¿DEBE ALGUNA PACIENTE SOMETERSE A EVALUACIÓN DE LA AXILA?

Tradicionalmente, la linfadenectomía axilar o la realización de biopsia del ganglio centinela no se ha realizado en el CDIS. El bajo riesgo de metástasis axilares, la alta supervivencia del CDIS y la morbilidad de la lin-

fadenectomía axilar hacen que esta práctica no esté recomendada de rutina (29). Hay sin embargo pacientes con factores que pueden aumentar el riesgo de presentar afectación axilar como son: lesiones grandes (mayores de 4 cm), lesiones palpables, presencia de microinvasión en la biopsia, o ganglios sospechosos en la exploración clínica, que pueden indicar la realización de evaluación de la axila (30).

RADIOTERAPIA

Con el progresivo incremento del tratamiento quirúrgico conservador, el papel de la radioterapia es cada vez más importante. Uno de los primeros estudios que evaluó la eficacia de la radioterapia fue el NSABP-B17 que reclutó 818 pacientes operadas con tumorectomía con márgenes libres. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir radioterapia con 50 Gy o sólo seguimiento. Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, la supervivencia libre de eventos a 5 años fue del 84% en las pacientes del grupo de radioterapia frente al 73,8% del grupo de seguimiento ($p = 0,001$). La mejoría fue resultado de la reducción de segundos tumores en la mama ipsilateral del 7,5 vs. 10,4% para tumores no infiltrantes y 2,9 vs. 10,5% para tumores infiltrantes ($p = 0,055$ y $p < 0,001$ respectivamente) (29). Con un seguimiento de 12 años, los datos siguen confirmando que la radioterapia disminuye en un 50% la incidencia de recurrencias en la mama ipsilateral. Las recidivas locales fueron del 15% en pacientes irradiadas frente al 31% en las que no lo fueron. No se encontraron diferencias en supervivencia este estudio. Todos los subgrupos se beneficiaron del tratamiento de radioterapia independientemente de las características clínicas o radiográficas del tumor (32).

Otro estudio, en este caso europeo, con resultados similares fue el EORTC 10853, en el que participaron un total de 1010 pacientes con CDIS detectado por mamografía (71%) o por hallazgos clínicos, menores de 5 cm. Fueron aleatorizadas a recibir radioterapia 50 Gy o seguimiento. La tasa de supervivencia libre de recaída a 4 años fue del 84% en las pacientes que recibieron seguimiento comparado con 91% en las pacientes que recibieron radioterapia ($p = 0,005$). La supervivencia fue similar en ambos grupos (33). Datos tras 10 años de seguimiento muestran que la radioterapia continua reduciendo de forma significativa el riesgo de recaída local en un 47%, siendo las recurrencias locales del 26% en las pacientes no radiadas frente a un 15% en las pacientes radiadas. Todos los subgrupos de pacientes se beneficiaron del tratamiento con radioterapia (34). Un tercer estudio realizado en Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda (UK/ANZ) valoró el papel de la radioterapia tras cirugía conservadora pero también el efecto de tamoxifeno gracias a un diseño 2 x 2. En este estudio, 1.701 pacientes con CDIS detectado por mamografía fueron aleatorizadas a recibir radioterapia o tamoxifeno solo, la combinación de radioterapia y tamoxifeno o ningún tratamiento adyuvante, tras cirugía conservadora. La radioterapia consiguió una menor tasa de recu-

rrencia de CDIS y CDI en la mama ipsilateral sin producir ningún efecto en la mama contralateral (35).

Globalmente, estos tres ensayos clínicos aleatorizados fase III evidencian que el uso de radioterapia tras cirugía conservadora en CDIS disminuye de manera significativa el riesgo de recurrencia de tumores mamaros (tanto CDIS como tumores infiltrantes) en casi un 50% (Tabla II). Sin embargo, como aspectos menos favorables, la administración de radioterapia no se traduce en un impacto significativo en la supervivencia, consume tiempo y recursos sanitarios y no está exenta de toxicidad. Es por ello que cobra especial interés definir grupos de pacientes en las que pueda obviarse la radioterapia tras cirugía conservadora en base a su bajo riesgo de recidiva.

TABLA II

ENSAYOS CLÍNICOS QUE EVALÚAN LA EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES TRATADOS CON CIRUGÍA CONSERVADORA EN CDIS

Ensayo	Seguimiento	Tasa de recurrencia local		
		No RT	RT	p
NSABP B-17	12 años	31%	15%	<0,00005
EORTC 10353	10 años	26%	15%	<0,001
UK/ANZ	5 años	14%	6%	0,0001

¿PODRÍA EVITARSE EN ALGUNAS PACIENTES LA RADIOTERAPIA TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA?

Considerando la morbilidad de la radioterapia y la ausencia de beneficio en términos de supervivencia, una cuestión a plantear importante es si los potenciales beneficios (reducción en un 50% de las tasas de recurrencia local) son superiores a la potencial morbilidad del tratamiento, sus costes y si está justificado el administrar radioterapia a todas las pacientes con CDIS. Parece razonable pensar que el uso "rutinario" de la radioterapia tras la cirugía conservadora podría suponer en muchas pacientes un sobretatamiento (36); pero, hasta el momento, no se ha podido identificar de forma clara ningún subgrupo de pacientes provenientes de ensayos clínicos aleatorizados que no se beneficien del empleo de radioterapia. El *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) diseñó un estudio que comparaba el tratamiento con radioterapia con o sin tamoxifeno versus la no irradiación con o sin tamoxifeno en pacientes de buen pronóstico (CDIS unifocales de grado bajo o intermedio, tamaño inferior a 2,5 cm, márgenes superiores a 3 mm). Este ensayo clínico se cerró precozmente por escaso reclutamiento, pero las pacientes incluidas permanecen en seguimiento estando a la espera de resultados (25). Silverstein y cols. publicaron un estudio retrospectivo en 1996, que evaluó la importancia del tamaño de los márgenes quirúrgicos tras escisión simple con el uso de radioterapia y el riesgo de recaída local.

Los resultados sugirieron que en pacientes con márgenes quirúrgicos superiores a 10 mm, no había beneficio de la radioterapia postoperatoria. En pacientes con márgenes entre 1 m y 10 mm las diferencias en las tasas de recaída local entre las pacientes tratadas con radioterapia y las que no las no tratadas con radioterapia no eran estadísticamente significativas. Las pacientes con márgenes más estrechos, inferiores a 1 mm presentaron un alto riesgo de recaída si no recibían radioterapia complementaria (RR: 2,54; p = 0,01). Las limitaciones de este estudio son esencialmente que las mujeres con márgenes superiores a 10 mm incluidas estaban muy seleccionadas; ya que el tamaño medio de la lesión de CDIS era de 9 mm y sólo un 23% presentaban comedonecrosis. Además la evaluación patológica fue muy exhaustiva, fuera de la práctica clínica habitual (37). Por su parte, Wong y cols. realizaron un ensayo prospectivo de un solo brazo para validar los resultados de Silverstein. Las pacientes incluidas presentaban CDIS con criterios clínicos actuales de bajo riesgo –grado nuclear intermedio o bajo, diámetro inferior a 2,5 cm y márgenes quirúrgicos mayores de 1 cm–. El estudio fue interrumpido con 158 pacientes reclutadas, al alcanzar el número de recidivas locales el nivel predeterminado de interrupción del ensayo. Se encontró una tasa de recaída del 2,4% anual, que corresponde a una tasa de recurrencias a 5 años del 12%. El 31% de las recurrencias fueron infiltrantes. Este estudio fracasó en la identificación de una cohorte de pacientes de bajo riesgo candidatas exclusivamente a tumorectomía (38). Intuitivamente, es sabido que da existir un subgrupo de pacientes de bajo riesgo, en el que diversos autores consideran que se podría evitar la radioterapia. Sin embargo, ese subgrupo de pacientes todavía no ha sido identificado prospectivamente. El estudio de Wong comunica que incluso en pacientes de bajo riesgo, el riesgo de recaída local puede ser inaceptablemente alto si no se administra radioterapia. Los grupos comparativos también continúan intentando identificar un grupo de bajo riesgo. El *Eastern Cooperative Oncology Group* diseñó el estudio E5194 para pacientes con CDIS de bajo grado o intermedio menores de 2,5 cm o de alto grado menores de 1 cm, con márgenes quirúrgicos superiores a 3 mm. Los resultados a 5 años muestran que en 580 pacientes de grado bajo o intermedio la tasa de recaída ipsilateral es del 6,8% a 5 años. Para las 102 pacientes de alto grado la tasa de recaída es del 14,8%. Los autores concluyen que para pacientes de grado bajo o intermedio el riesgo de no administrar radioterapia podría ser aceptable, en espera de datos más maduros (39). Sin embargo, no parece posible obviar la radioterapia en los CDIS de alto grado con independencia de que tengan pequeño tamaño o los márgenes sean adecuados, puesto que la tasa de recidivas no es aceptable.

IRRADIACIÓN PARCIAL VERSUS IRRADIACIÓN TOTAL DE LA MAMA

La mayoría de las recidivas ocurren en el área de la enfermedad inicial. Por esta razón está siendo evaluada

la irradiación parcial que además puede ser administrada en un menor tiempo. Un estudio, NSABP B-39/RTOG 0413, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico ha sido diseñado para responder esta cuestión, estando los resultados aún pendientes. Pacientes con CDIS o CDI estadio I y II con tamaño menor de 3 cm y tres o menos ganglios positivos tratadas con tumorectomía son aleatorizadas a radioterapia total o a radioterapia parcial. La irradiación parcial se podía administrar de tres formas diferentes; balón MamoSite®, por braquiterapia con multicatéter o por radioterapia externa conformada 3D, todas ellas irradiando únicamente el cuadrante afectado (40).

TERAPIA SISTÉMICA

Como es lógico, no existe indicación de tratamiento con quimioterapia en el CDIS, por las propias características de esta entidad clínica. Sin embargo, el uso de agentes hormonales, en especial tamoxifeno, es muy habitual, con la finalidad de reducir las recurrencias locales y evitar segundas neoplasias ipsi- y contralaterales.

TAMOXIFENO

El estudio NSABP B-24, es el estudio clave que definió el papel de tamoxifeno adyuvante en CDIS. Un total de 1804 pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia fueron randomizadas a recibir tamoxifeno o placebo durante 5 años, siendo el tamoxifeno iniciado de forma concurrente con radioterapia. En este estudio se permitieron márgenes quirúrgicos positivos (41). Los datos actualizados tras un seguimiento de 83 meses (32), muestran que las mujeres incluidas en el grupo de tamoxifeno tuvieron menos eventos que en el grupo placebo (10,3 vs. 16,9%, $p = 0,0003$), definiéndose evento como recidivas tanto ipsilaterales como contralaterales, infiltrantes o no infiltrantes. Con respecto a las recidivas de tumores infiltrantes se produjo una reducción del 50% en la incidencia acumulada para las pacientes tratadas con tamoxifeno (4,4 vs. 8,5%; $p = 0,0009$). Este ensayo, por tanto, demuestra un beneficio significativo en el uso de tamoxifeno adyuvante tras cirugía conservadora y radioterapia.

Las principal limitación de este ensayo fue la no evaluación prospectiva del estatus de los receptores hormonales del CDIS, aunque como se comentará más adelante un análisis retrospectivo mostró resultados interesantes al respecto.

El ensayo (UK/ANZ) valoró el efecto de tamoxifeno junto con el papel de la radioterapia tras cirugía conservadora en CDIS gracias a un diseño 2 x 2. En este estudio, los resultados con tamoxifeno difirieron de los del NSABP- B24. Tamoxifeno produjo una discreta disminución de recidivas de CDIS (HR: 0,58; CI95%: 0,49-0,96; $p = 0,03$), pero no demostró reducción de recidi-

vas globales ni específicamente de tumores infiltrantes de manera significativa (35). Estas diferencias pueden ser relacionadas con las diferentes poblaciones de ambos estudios y a la excesiva complejidad del diseño del UK/ANZ con múltiples subgrupos. En el NSABP B-24 por ejemplo, había una alta proporción de pacientes menores de 50 años en comparación con el UK/ANZ. Esto, es de especial interés si se tiene en cuenta que en el estudio NSABP B-24 se encontró un mayor beneficio de tamoxifeno en las pacientes menores de 50 años en relación con las mayores de 50 años. Además, en el estudio UK/ANZ se excluyeron las pacientes con márgenes negativos.

A pesar de los documentados efectos de eficacia de tamoxifeno por el estudio NSABP B-24, su uso generalizado no ha sido del todo consistente en base a su potencial toxicidad, especialmente en lo referido al aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos y de cáncer endometrial (42).

Otro aspecto interesante a considerar es la relación entre tamoxifeno y HER2. En cáncer de mama infiltrante, la presencia de sobreexpresión HER2 ha sido relacionada con resistencia a tamoxifeno. Si se tiene en cuenta que un 70% de CDIS sobreexpresa HER2, es posible que pueda haber una resistencia a tamoxifeno en este subgrupo, incluso en presencia de un receptor estrogénico positivo (43).

¿IMPORTA EL ESTATUS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO EN EL TRATAMIENTO DEL CDIS?

El 75-80% de CDIS presenta receptores estrogénicos positivos, pero sólo el 25% de CDIS con comedonecrosis presenta esta positividad. Como ya se ha comentado, El estatus del receptor no fue un requisito para la inclusión de pacientes en el estudio NSABP B-24. Allred y cols. presentaron un análisis retrospectivo de 676 pacientes de este estudio, en las cuales se conocía la situación de los receptores hormonales. Después de un seguimiento de 108 meses, de las mujeres con receptores negativos, un 23% del grupo con tamoxifeno habían recaído comparado con un 26% del grupo placebo ($p = N.S.$). Por el contrario, entre las mujeres con receptores positivos, sólo un 10% del brazo de tamoxifeno habían recaído frente a un 23 del grupo de placebo, obteniéndose una reducción del 59% de la incidencia de eventos ($p = 0,0002$) en este subgrupo de pacientes. La conclusión de este análisis retrospectivo fue que el estatus del receptor estrogénico debe ser determinado para seleccionar las pacientes que más se beneficiaran del tratamiento con tamoxifeno, siendo escaso el beneficio, cuando no nulo, en las pacientes con receptores hormonales negativos (44). Dada la posible ausencia de beneficio del tratamiento endocrino en pacientes con receptores negativos, este subgrupo de pacientes sería de especial interés para estudios con agentes no endocrinos; como inhibidores de tirosina-cinasa o trastuzumab, sobre todo en pacientes con CDIS de alto grado (6).

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE AROMATASA

En base a su superioridad de los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama hormonosensible en mujeres postmenopáusicas, parece lógico definir su posible papel en el tratamiento del CDIS. El grupo colaborativo NSABP ha diseñado el ensayo clínico prospectivo, fase III, NSABP B-35 (Fig. 1) en el que mujeres postmenopáusicas intervenidas con cirugía conservadora seguida de radioterapia y receptores de estrógeno y/o progesterona positivos se aleatorizan a recibir tamoxifeno o anastrozol. El reclutamiento finalizó en 2006 con más 3.000 pacientes incluidas en el ensayo, sin que se disponga todavía de resultados. Aparte de comparar la eficacia de los dos fármacos, también se evalúan los efectos secundarios y parámetros de calidad de vida (25).

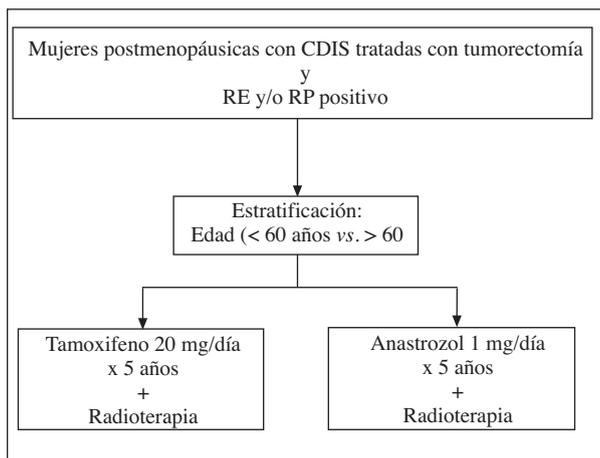


Fig 1. Diseño del estudio NSABP B-35.

Existe evidencia de estudios fase III que han comparado letrozol con tamoxifeno en mujeres con tumores infiltrantes con receptores estrogénicos positivos en el que las mujeres que además eran HER2 positivas, respondían bien al inhibidor y de manera escasa al tamoxifeno (45). Así, los inhibidores de aromatasa podrían ser, a la espera de ser validada esta hipótesis por estudios prospectivos, una mejor estrategia de tratamiento de CDIS que tamoxifeno en este subgrupo de pacientes.

TRATAMIENTOS CONTRA DIANAS MOLECULARES

Trastuzumab podría ser una opción en el tratamiento del CDIS, dada la escasa efectividad del tratamiento hormonal en pacientes con receptores estrogénicos negativos. Casi la mitad de los CDIS con receptores estrogénicos negativos tienen sobreexpresado HER2 y la mayoría de HER2 positivos son receptores estrogénicos negativos. Además, la sobreexpresión HER2 es más común en CDIS con alto grado y tipo comedo, que son los asociados a mayores tasas de recurrencia. El grupo NSABP ha diseñado un estudio fase III randomizado en

pacientes con CDIS que sobreexpresen HER2 para ser aleatorizadas a 6 semanas de irradiación concomitando o no con trastuzumab. Se administran dos dosis de trastuzumab, una dosis de carga de 8 mg/kg durante la primera semana de irradiación y una dosis final de 6 mg/kg durante la semana tercera. El objetivo principal de este estudio es cualquier evento relacionado con cáncer y los objetivos secundarios son cáncer de mama invasivo y desarrollo de cáncer contralateral (25). También trastuzumab podría ser útil empleado como tratamiento neoadyuvante. Así, el *MD Anderson Cancer Center* está a punto de completar un ensayo clínico con trastuzumab en neoadyuvancia. Investigadores del *Baylor College of Medicine* han comenzado un ensayo multicéntrico con Lapatinib también como tratamiento de inducción para pacientes con CDIS con HER2 o EFGR positivo (6).

OTROS TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN

La sobreexpresión HER2 no sólo predice un alto riesgo de recaída en CDIS sino que parece estar presente en una subpoblación de células madres progenitoras de cáncer de mama (46). Una terapia investigacional consistente en la administración de una vacuna con células dendríticas que producen una alta sensibilización de linfocitos CD4 y CD8 contra HER2 esta siendo usada en un ensayo clínico de tratamiento neoadyuvante de CDIS. Con una dosis semanal de esta vacuna de células dendríticas durante 4 semanas, se ha observado acumulación de linfocitos dentro y alrededor de los ductos que contienen CDIS, consiguiéndose una disminución en un 50% de las pacientes de la sobreexpresión de HER2. Estas vacunas parecen mostrar un adecuado perfil de seguridad aunque es preciso conocer resultados en fases de desarrollo más avanzado (47).

PERCEPCIÓN DEL RIESGO DE LA PACIENTE CON CDIS

Las percepciones de las pacientes con CDIS presentan gran variabilidad y aunque el CDIS es una patología altamente curable con una supervivencia específica para cáncer a 10 años superior al 97% (32), muchas pacientes tienden a asimilar su pronóstico al pronóstico de las pacientes con carcinomas infiltrantes. Un estudio conducido por Rakovitch suministraba un cuestionario que establecía la percepción del riesgo en pacientes con CDIS y carcinoma infiltrante. Este estudio no halló diferencias entre los dos grupos entre la percepción de riesgo relacionado con la probabilidad de recurrencia o de fallecer por cáncer. Aún más, ambos grupos expresaron niveles similares de estrés (48).

CONCLUSIONES

EL CDIS es una lesión preinvasiva, comúnmente detectada en pacientes asintomáticas, que, en el momento actual presenta el inconveniente de la imposibilidad de determinar que casos evolucionaran a carci-

noma infiltrante, siendo el objetivo primordial del tratamiento evitar la aparición de este. Aunque existen diversas estrategias terapéuticas disponibles, la tumorectomía simple seguida de radioterapia parece el abordaje más apropiado siempre que la conservación de la mama con márgenes adecuados sea posible. Permanece aún por definir un subgrupo de pacientes en las que, tras cirugía conservadora, pueda obviarse la radioterapia. La administración de tamoxifeno constituye un tratamiento que puede considerarse adecuado en pacientes con presencia de receptores estrogénicos en base a su perfil de riesgo/beneficio, especialmente en mujeres jóvenes, con más riesgo de recaída y menor incidencia de acontecimientos adversos. Sin embargo, ninguna de las estrategias evaluadas hasta el momento impacta de forma sig-

nificativa en la supervivencia global. La incorporación de nuevas estrategias de tratamiento frente a dianas específicas con fármacos como trastuzumab o lapatinib es una de las líneas de investigación en etapas más maduras de desarrollo.

CORRESPONDENCIA:

César A. Rodríguez Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
e-mail: crodriguez@oncologiasalamanca.org

BIBLIOGRAFÍA

- Sakorafas GH, Farley DR, Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 483-97.
- Erbas B, Provenzano E, Armes J, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: A review. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 135-44.
- Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1546-54.
- Burstein HJ, Poliak K, Wong JS. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350: 1430-41.
- Sontag L, Axelrod DE. Evaluation of pathways for progression of heterogeneous breast tumors. *J Ther Biol* 2005; 232: 179-89.
- Kuerer HM, Albarracín CT, Yang WT, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *J Clin Oncol* 2009; 27: 279-88.
- O'Connell P, Pekkel V, Fuqua SA, et al. Analysis of loss of heterozygosity in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1995; 175: 195-201.
- Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC, et al. Ductal carcinoma in situ with basal like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2006 19: 617-21.
- Kerlikowske K, Molinaro A, Cha I, et al. Characteristics associated with recurrence among women with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1692-702.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
- Silver SA, Tavassoli FA. Mammaryductal carcinoma in situ with microinvasion. *Cancer* 1998; 82: 2382-90.
- Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-57.
- Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, et al. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 76-82.
- Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2736-44.
- Silverstein MJ. The USC/Van Nuys Prognostic Index. In: Silverstein MJ, editor. *Ductal Carcinoma In Situ of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincott, Williams & Wilkins; 2002. p. 459-73.
- Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, et al. Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172: 235-41.
- Barreau B, De Mascarel, Feuga C, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol* 2005; 54: 55-61.
- Holland R, Hendricks JH, Verbeek AI, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335: 519-22.
- Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, et al. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192: 172-8.
- Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging- histopathological correlation. *Radiology* 1995; 196: 415-9.
- Moore MM. Treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 267-70.
- Fisher B, Bauer M, Margalose R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1996; 77: 2267-74.
- Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14: 754-63.
- Boghey J, Gonzalez RJ, Bone E, et al. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *The Oncologist* 2007; 12: 1276-87.
- Tang P, Hajdu SI, Lyman GH. Ductal carcinoma in situ: a review of recent avances. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 63-7.
- Sakorafas GH, Tsiotou AG. Prophylactic mastectomy; evolving perspectives. *Eur J Cancer* 2000; 36: 567-78.
- Smith GL, Smith BD, Haffty BG, et al. Rationalization and regionalization of treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1397-403.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ et al. Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 211-4.
- Mabry H, Guiliano AE, Silverstein MJ et al. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? *Am J Surg* 2006; 192: 455-7.
- Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-6.

32. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in woman with ductal carcinoma in situ: An update of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400-18.
33. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 108533. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
34. Bijker N, Mijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-7.
35. Houghton J, George HD, Cuzik J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand; randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102.
36. Silverstein MK. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Oncology* 2003; 17: 1511-33.
37. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-61.
38. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1031-6.
39. Hughes L, Wang M, Page D, et al. Five year results on intergroup study E5914: local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res treat* 2006; 100(suppl. 1): S15.
40. Bovi J, Oi XS, White J, et al. Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models. *Radiother Oncol* 2007; 84: 226-32.
41. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
42. Yen TW, Hunt KK Mirza NQ, et al. Physician recommendations regarding tamoxifen and patient utilization of tamoxifen after surgery for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100: 942- 9.
43. Yamauchi H, Steamo V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A study of c-erbB2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2334-56.
44. Allred DC, Bryant L, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(suppl. 1): 36.
45. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erbB-1 and/or erbB2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3795-7.
46. Kepple J, Henry-Tillman RS, Klimberg VS, et al. The receptor expression pattern in ductal carcinoma in situ predicts recurrence. *Am j Surg* 2006; 192: 68-71.
47. Czerniecke BJ, Koski GK, Kodovski U, et al. Targeting Her-2/neu in early breast cancer development using dendritic cells with staged interleukin-12 burst excretion. *Cancer Res* 2007; 64: 1842-52.
48. Rakovitch E, Franssen E, Kim J, et al. A comparison of risk perception and psychological morbidity in women with ductal carcinoma in situ and early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77: 285-93.

- analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-68.
32. Schnitt SJ. Estrogen receptor testing of breast cancer in current clinical practice: what's the question? *J Clin Oncol* 2006;24(12): 1797-9. Epub 2006, Mar 27.
 33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998b; 351: 1451-67.
 34. Konecny G, Pauletti G, Pegram M. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 142-53.
 35. Wesolowski R, Budd GT. Neoadjuvant therapy for breast cancer: assessing treatment progress and managing poor responders. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(1): 37-44.
 36. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2008 Nov 11 [Epub ahead of print].
 37. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, Gallo C, Perrone F, Pepe S, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3): 1039-46.
 38. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, Rasmussen BB, Rose C. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3376-84.
 39. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of *in situ* carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10(4): 599-605.
 40. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1865-78. Erratum in: *J Clin Oncol* 2001; 19(21): 4185-8. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2213.
 41. Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(5): 736-44.
 42. Orlando L, Del Curto B, Gandini S, Ghisini R, Pietri E, Torrisi R, et al. Topoisomerase IIalpha gene status and prediction of pathological complete remission after anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in endocrine non-responsive Her2/neu-positive breast cancer. *Breast* 2008; 17(5): 506-11.
 43. Di Leo A, Isola J. Topoisomerase II alpha as a marker predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer: are we at the end of the beginning? *Clin Breast Cancer*. 2003; 4(3): 179-86.
 44. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, Gauger K, Kiechle M, Janicke F, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(3): 348-52.
 45. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7350-60.
 46. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
 47. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2339-47.
 48. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436: 518-24.
 49. Quakenbusch J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; 354: 2463-72.
 50. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-26. Epub 2004, Dec 10.
 51. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(24): 8019-26.
 52. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Chollet P, Cayre A, Mouret-Reynier MA, et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclooxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2008; 13(12): 1235-45.

Reconstrucción postmastectomía

C. VÁZQUEZ ALBALADEJO, M. J. GIMÉNEZ CLIMENT

Servicio de Cirugía. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Valencia

RESUMEN

La reconstrucción mamaria tras mastectomía incluye varias técnicas quirúrgicas. Permite establecer el volumen mamario a los pacientes después de una mastectomía. Las técnicas de reconstrucción se utilizan inmediatamente después de la mastectomía o cuando los tratamientos adyuvantes han finalizado. La necesidad de tratamiento con radioterapia es el factor que más influye para determinar la estrategia a seguir. Cuando los expansores se colocan durante la mastectomía, es posible la radioterapia posterior sin perder eficacia oncológica. En los casos en que la reconstrucción se haga después de la radioterapia, se recomienda el uso de colgajos miocutáneos. Dado que el principal objetivo es obtener un buen resultado estético, en muchos casos es necesaria la intervención sobre la segunda mama para conseguir una simetría adecuada.

PALABRAS CLAVE: Reconstrucción postmastectomía. Implantes protésicos. Colgajo miocutáneo.

ABSTRACT

Breast reconstruction after mastectomy includes several surgical techniques. It allows restoring the mammary volume to patients after mastectomy due to oncology treatments. These techniques are used just after mastectomy or they are delayed until adjuvant treatments are finished. Radiotherapy is the most influential factor to choose the technical strategy to follow. When expanders are placed during mastectomy, it is possible to apply radiation without losing effectiveness. In those cases where reconstruction is made after radiotherapy it is recommended to use myocutaneous flaps. As the main objective is to obtain a good cosmetic result, symmetrisation is very often used.

KEY WORDS: *Breast reconstruction after mastectomy. Breast implants. Myocutaneous flaps.*

INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de los mecanismos de diseminación del cáncer de mama (CM) y la puesta en marcha de los programas de cribado poblacional, han dado como resultado el diagnóstico de la enfermedad en etapas cada vez más tempranas y una importante evolución en su tratamiento quirúrgico. En el momento actual la cirugía conservadora es el tratamiento de elección en

casi el 80% de las pacientes, quedando ya muy lejanas las grandes resecciones de Halsted y Meyer, que incluían la mama y la musculatura pectoral, con sus nada despreciables secuelas postquirúrgicas.

Pero aún en la actualidad existen indicaciones para la mastectomía, intervención quirúrgica que va a suponer un trauma en el orden psíquico y físico de la mujer al verse privada del seno. La pérdida de la autoestima y la percepción distorsionada de la propia imagen son comunes

en las pacientes mastectomizadas y, los cambios físicos van a agravar los trastornos emocionales y psicológicos derivados de la presencia de la enfermedad.

Por todo ello la reconstrucción mamaria tras mastectomía (RPM) ha de considerarse una opción estándar en el tratamiento integral del CM, al que debe poder optar la paciente tras una información adecuada.

La segunda mama debe considerarse en el plan inicial de la reconstrucción para conseguir una simetría lo más correcta posible. En ocasiones bastará con la colocación de una prótesis para aumentar el volumen pero, lo más frecuente, es que sea necesaria la cirugía de reducción mamaria y/o mamoplastia de elevación (mastopexia).

El planteamiento correcto de la RPM supone: una estandarización prequirúrgica exacta de la enfermedad, un conocimiento teórico y práctico de las técnicas quirúrgicas que se pueden ofrecer, la integración del tratamiento radioterápico en la paciente reconstruida, saber en qué grado pueden estar implicados los tratamientos sistémicos aplicados antes o después de la misma y una valoración y seguimiento del estatus psicológico de la paciente. De esto se deduce que este procedimiento debe tener un enfoque multidisciplinar que englobe las especialidades de cirugía, cirugía plástica, radiología, oncología radioterápica, oncología médica y psicología.

La paciente idónea para realizar una RPM es aquella que verdaderamente lo desea. La apreciación de los resultados está en función del interés mostrado, siendo la restitución del volumen mamario y la simetría lo que fundamentalmente se busca, hasta el punto de que, en una gran proporción de casos, se rechaza la nueva intervención que supone la restauración del complejo areola-pezones.

CONCEPTOS

La cirugía oncoplástica se define como el conjunto de soluciones quirúrgicas que permiten la restitución estética de la mama tras una mastectomía o cirugía conservadora, así como la corrección de las secuelas de otros tratamientos. Por tanto este concepto incluye diversas técnicas de mamoplastia, estrumoplastias, reconstrucciones mamarias y la cirugía de la prevención (1), mientras que la RPM es el conjunto de procedimientos quirúrgicos para la restitución de la mama.

TIPOS DE RPM

—*Autólogas*: son las que se realizan con tejido de la propia paciente.

—*Heterólogas*: son aquellas en las que se utilizan implantes protésicos.

—*Mixtas*: en ellas se combinan los implantes protésicos y los colgajos autólogos.

MOMENTO DE LA RPM

La RPM tiene como objetivo ideal conseguir una mama con buen volumen, consistencia, homogeneidad,

elasticidad y simetría en una sola operación. Esto no siempre es posible, siendo generalmente necesarias más de una intervención para obtener un resultado estético adecuado.

El planteamiento de una RPM debe tener en cuenta una serie de condicionantes: es importante valorar por qué se ha optado por una mastectomía para poder decidir el momento adecuado de la RPM y la técnica quirúrgica con la que se va a realizar, así como la necesidad o no de intervenir la segunda mama para conseguir una simetría adecuada. Por todo ello la RPM se puede plantear de dos formas:

—*Inmediata*: es la que se realiza en el mismo momento de la intervención de resección oncológica.

—*Diferida*: es la que se lleva a cabo transcurrido un periodo de tiempo variable tras la intervención oncológica. Si se ha realizado tratamiento adyuvante, es aconsejable esperar un mínimo de 1 año tras finalizar el tratamiento con radioterapia (RT) y un periodo aproximado de 6 meses tras la quimioterapia.

El factor limitante más importante a la hora de decidir el momento de la reconstrucción es la necesidad de aplicar RT adyuvante. Si antes de la intervención oncológica se prevé la necesidad de RT, es aconsejable la reconstrucción autóloga o mixta (1). En caso de no conocer la necesidad de RT y haber realizado la RPM mediante la colocación de un implante de tipo expansor, se debe tomar una decisión consensuada con la paciente de si se retira o no el implante antes de comenzar la RT (por el deterioro estético que se puede producir), aunque no es imprescindible para un adecuado tratamiento oncológico.

Cuando se vaya a necesitar quimioterapia (QT) adyuvante con RT posterior y se haya colocado un expansor, debería procederse a la sustitución del mismo por una prótesis definitiva antes de iniciar el tratamiento con RT.

CONTRAINDICACIONES DE LA RPM

La RPM está contraindicada de forma absoluta en los siguientes casos:

—Decisión de la paciente.

—Condicionamientos psicológicos del orden de alteración de la conciencia de la realidad, psicopatología grave que impida el ejercicio de la volición o sospecha de síndrome dismorfofóbico.

—Imposibilidad de lograr márgenes oncológicos adecuados tras la aplicación de terapia sistémica primaria y RT.

—Enfermedad sistémica grave concomitante que implique contraindicaciones anestésicas.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON IMPLANTES PROTÉSICOS

Vinzenz Crezny (2) fue el primer cirujano que en 1895 intentó reestablecer el volumen mamario de una paciente mastectomizada, implantando grasa proceden-

te de lipomas de la espalda en el lecho de la mastectomía. En 1917 Barlett trasplantó grasa desde el abdomen al lecho de la mastectomía, pero ambos cirujanos fracasaron debido a la reabsorción del tejido graso.

En los años sesenta Tomas Cronin (3) ideó una prótesis cubierta de silicona sólida y rellena de suero salino. En marzo de 1962 realizó las primeras series quirúrgicas, rompiéndose las prótesis en todas las ocasiones por lo que, al poco tiempo, sustituyó el relleno por gel de silicona publicando los primeros resultados en 1969 (4). Al mismo tiempo en Francia Arion HG (5) presentó una prótesis hinchable que relleno primero con dextrano y posteriormente con suero fisiológico.

La utilización de los implantes protésicos de ambos tipos se generalizó a partir de los años setenta tanto por fines estéticos como para RPM. En 1992 la FDA (*Food and Drug Administration*) analizó los efectos adversos secundarios a la ruptura de la cápsula denunciados por algunas pacientes portadoras de prótesis de gel de silicona (PGS) y prohibió su uso, quedando limitado sólo a estudios controlados en RPM, deformidades congénitas o cambio de prótesis de las mismas características. La última reunión del comité asesor de la FDA, tuvo lugar en abril 2005 y en ella se aprobó la utilización de PGS de una de las dos casas que los comercializan, siempre que cumplieran algunas condiciones:

—Consentimiento informado que señale que los implantes pueden romperse.

—Sólo se podrán vender a cirujanos debidamente certificados que sepan insertarlos de forma que se minimice la posibilidad de ruptura.

—La empresa deberá abrir un registro sobre la evolución de las pacientes a largo plazo, y debe seguir realizando nuevos estudios a fin de determinar con qué frecuencia se rompen los implantes dentro del plazo de 10 años, cosa que aún no se ha hecho.

Tras la presentación de este informe de la Comisión Asesora, la FDA en noviembre de 2006 aprobó la utilización de los implantes de silicona de las dos empresas que las comercializan.

En la Unión Europea todos los países excepto Francia tienen autorización para la utilización de este tipo de prótesis, después de la publicación en 2000 del informe solicitado por el Parlamento Europeo a la STOA (*Scientific Technology Options Assessment*) y en el que colaboró la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (6). En este informe se analiza la bibliografía y datos existentes con respecto a los posibles efectos adversos secundarios al uso de los PGS, llegándose a las siguientes conclusiones:

1. No existe evidencia en la literatura en cuanto a mayor riesgo de cáncer de mama en las pacientes portadoras de PGS (7-13).

2. Estas pacientes no presentan mayor dificultad para el diagnóstico de cáncer de mama siempre que el radiólogo que realiza la mamografía lo sepa y, teniendo en cuenta, que la colocación submuscular del implante distorsiona menos las imágenes (14).

3. No se ha encontrado pruebas suficientes que justifiquen relación causa-efecto con respecto a la influencia

de las PGS en la aparición de enfermedades del colágeno (13,15-18).

El documento recoge además la opinión de los organismos oficiales en base a la bibliografía analizada, respecto a los efectos adversos graves sobre la salud de las PGS y las respuestas facilitadas por cirujanos expertos y por las casas comerciales fabricantes de PGS.

INDICACIONES

La reconstrucción mediante implantes protésicos está indicada en:

—Paciente con índice de masa corporal normal.

—El tamaño de la segunda mama debe ser de pequeño a moderado y con poca ptosis, de lo contrario será necesaria una intervención sobre la misma para conseguir la simetría adecuada.

—Buena calidad de la piel de cobertura y del tejido celular subcutáneo.

—Integridad de la musculatura pectoral.

—La reconstrucción se podrá realizar en un solo tiempo mediante prótesis expansora con la finalidad de evitar reintervenciones, aunque la necesidad de cirugía de remodelación hace que frecuentemente deba cambiarse por implantes definitivos.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la RPM mediante implantes son:

—Negativa de la paciente al uso de implantes.

—RT previa con mala calidad de la piel de la zona a expandir.

—Colgajo de piel muy fina o a tensión.

—Enfermedades del colágeno.

—Pérdida de la integridad del músculo pectoral mayor por su extirpación en caso de mastectomía radical convencional, su atrofia post-RT o la lesión del pedículo vasculonervioso, lo que impedirá cubrir la prótesis adecuadamente.

—Una contraindicación relativa es la negativa de la paciente a la reducción de una mama contralateral grande, porque los expansores o prótesis tienen una limitación en su volumen, forma y proyección para conseguir la simetría.

Complicaciones e inconvenientes

La RPM mediante implantes protésicos puede tener complicaciones que, en ocasiones, precisen de una segunda intervención para poder resolverlas. Las más importantes son la deflacción, malposición, contractura capsular, infección y extrusión.

Los implantes protésicos a su vez pueden tener inconvenientes que la paciente debe conocer en el momento en que se plantea la RPM con esta técnica. Los más importantes son la frialdad de la piel, la falta de evolución armónica con los cambios corporales a lo lar-

go del tiempo y la dificultad en obtener una mama con ptosis suficiente.

RECONSTRUCCIÓN MEDIANTE TEJIDO AUTÓLOGO

La utilización de colgajos autólogos está indicada siempre que sea necesario el aporte de tejidos con buena vitalidad a la zona tratada, por ejemplo en el caso de pacientes que hayan recibido radioterapia. Para la utilización de estos colgajos es necesario tener en cuenta la constitución de la paciente, distribución de la grasa, presencia de cicatrices previas, enfermedades asociadas o hábitos tóxicos (tabaquismo) y también sus expectativas respecto a resultados a obtener, posibles complicaciones y presencia de cicatrices.

Existen distintos tipos de colgajos mediante los cuales se puede conseguir la restitución del volumen mamario.

TRANSPOSICIÓN DEL MÚSCULO GRAN DORSAL (TGD)

Iginio Tansini (19) describió la transposición del músculo dorsal ancho (*latissimus dorsi*) para restaurar el defecto de músculo pectoral mayor tras mastectomía radical, atribuyendo dicho procedimiento a Hutchins, que lo había publicado en 1939. Olivari (20) reintrodujo en 1976 el colgajo musculocutáneo de dorsal ancho para reconstrucción mamaria, que fue popularizado por Bostwick (21) en 1979. Consiste en la traslación al tórax de la totalidad o parte del músculo *latissimus dorsi* con una isla de piel y tejido celular subcutáneo de una dimensión adecuada. Precisa habitualmente de la colocación de una prótesis o expansor tisular de forma simultánea o diferida para obtener un volumen adecuado. En ocasiones requiere exploraciones complementarias para asegurar la integridad del pedículo vasculonervioso toracodorsal.

Indicaciones y contraindicaciones

La TGD está indicada en pacientes que precisen aporte de tejidos con buena vitalidad a la zona tratada, hayan recibido radioterapia o no y que, conociendo las otras posibilidades de reconstrucción con tejido autólogo, prefieran la espalda como zona dadora. También es útil en cirugías conservadoras para alcanzar una buena estética y como relleno volumétrico en mastectomías ahorradoras de piel (1).

La TGD está contraindicado en caso de lesión del pedículo del músculo dorsal ancho y cuando hay antecedente de toracotomía previa homolateral.

Complicaciones e inconvenientes

- La TGD puede tener las siguientes complicaciones:
- Necrosis del colgajo por trombosis del pedículo.
 - Extrusión de la prótesis.

- Malposición de la isla cutánea.
- Infección, seroma, hematoma.
- Retracción capsular periprotésica.

Los inconvenientes o desventajas que puede tener la TGD son:

- Cicatriz en la espalda.
- Pérdida de volumen fundamentalmente por atrofia de su porción muscular.
- Poco aporte de volumen a la zona tratada, por lo que suele ser necesaria la colocación de un implante submuscular.
- Discromía de la isla de la zona donante en relación al color de la piel del tórax.
- Asimetría del contorno dorsal.
- Eventual limitación funcional de la cintura escapular, estaría desaconsejada en pacientes que practican deportes como el golf, tenis o esquí de fondo.
- Posible necesidad de injerto libre de piel en zona dadora, si por las dimensiones de la isla no es posible el cierre primario.

TRANSPOSICIÓN DEL MÚSCULO RECTO ANTERIOR DEL ABDOMEN (TRAM)

El colgajo TRAM permite la traslación de piel, grasa y masa muscular abdominal al tórax, utilizando el pedículo arteriovenoso epigástrico superior que discurre en el espesor de los músculos rectos anteriores del abdomen. Fueron Drever (22) y Hartrampf (23) en 1982 quienes popularizaron esta técnica para la RPM.

Indicaciones y contraindicaciones

El TRAM tiene las siguientes indicaciones:

- Pacientes con suficiente volumen tisular abdominal, conocedoras de las limitaciones funcionales y estructurales que conlleva.
- Cuando la mama contralateral es voluminosa y ptósica.
- Como técnica de rescate cuando la colocación previa de una implante ha ocasionado la retracción o encapsulamiento y dolor.
- En pacientes que han recibido tratamiento con RT.
- Cuando no hay posibilidad de microcirugía o la paciente la rechaza.
- En las recidivas locales tras mastectomía o tratamiento conservador que precisen una amplia extensión de piel para su cobertura.

El TRAM está contraindicado en los siguientes casos:

- Abdominoplastias previas.
- En caso de colecistectomía laparoscópica está indicado el TRAM contralateral. Ante laparotomías medias supraumbilicales se puede plantear la realización de un TRAM bipediculado, debiéndose valorar muy cuidadosamente la extensión de la isla cutánea en caso de existir otras cicatrices.
- Gran obesidad.
- Cicatrices abdominales que comprometan la vas-

cularización que depende de la arteria epigástrica superior.

- Enfermedades sistémicas como la diabetes, esclerodermia e hipertensión.
- En las pacientes fumadoras.

Complicaciones e inconvenientes

Las complicaciones del TRAM pueden producirse tanto en la zona dadora como en el lecho que cubrirá el colgajo dermomuscular, siendo las más importantes:

- La necrosis total o parcial del colgajo.
- Hernia abdominal.
- Necrosis grasa o dehiscencia de los bordes de la herida.
- Necrosis o malposición del ombligo.
- Intolerancia a la malla de refuerzo (en caso de haberla empleado para la reconstrucción de la pared abdominal).
- Infección, seroma o hematoma.

Los inconvenientes o desventajas inherentes a este colgajo miocutáneo son:

- La asimetría en el contorno del abdomen en los casos de colgajo unipediculado.
- Con elevada frecuencia es necesario colocar una malla de refuerzo desde el arco de Douglas hasta el pubis, lo que provoca un déficit estructural de la pared abdominal que se puede traducir en debilidad abdominal y un mayor riesgo de hernias.
- Provoca un déficit funcional considerable al eliminar parte de la musculatura abdominal, especialmente si es bipediculado.

TÉCNICAS DE MICROCIURUGÍA (DIEP, SIEA, TRAM LIBRE)

El estudio de los territorios vasculares del cuerpo o angiosomas publicado por Taylor y Palmer (24) en 1987 y, por otro lado, el avance de las técnicas microquirúrgicas, dio lugar a un gran desarrollo de colgajos libres basados en vasos perforantes. Entre los empleados para RPM destaca el colgajo nutrido por perforantes de la arteria epigástrica inferior profunda, conocido en las publicaciones médicas como colgajo DIEP (*free deep inferior epigastric perforator flap*) y el nutrido por la arteria epigástrica inferior superficial, conocido como SIEA (*free superficial inferior epigastric artery flap*). El colgajo DIEP fue publicado en 1994 para reconstrucción mamaria por Allen y Treece (25), así como por Blondeel y Boeckx (26). Tiene las ventajas del colgajo TRAM libre tales como un gran volumen y posibilidad de moldearse, pero no requiere sacrificar una porción muscular, por lo que se reduce la morbilidad de la zona donante.

Otro colgajo microquirúrgico desarrollado en las últimas décadas es el conocido como SGAP (*superior gluteal artery perforator*). Descrito por Allen (27) en 1995, utiliza como pedículo vascular los vasos perforantes de la arteria glútea superior.

Estas técnicas conllevan una gran dificultad técnica y por ello deben ser realizadas por cirujanos altamente cualificados.

Indicaciones y contraindicaciones

Los colgajos microquirúrgicos están indicados en todas las pacientes que tengan tejido abdominal suficiente y que deseen una reconstrucción definitiva y natural (1). Estas técnicas ofrecen una mayor especificidad reconstructiva con una menor morbilidad. Pueden también utilizarse en caso de fallo de otras técnicas de reconstrucción, así como cuando existen severas secuelas tras tratamientos con RT (grado III-IV de la escala de RTOG) y tienen como ventaja la preservación funcional y estructural total de la pared abdominal (DIEP, SIEA) o parcial (TRAM libre).

Las contraindicaciones de este tipo de reconstrucción son:

- Tabaquismo activo (contraindicación relativa si se suspende al menos 6 semanas antes).
- Dermolipectomía previa o cualquier destrucción importante de la pared abdominal que pueda comprometer la vascularización de la pared abdominal a través del sistema epigástrico inferior.
- Una contraindicación relativa puede ser la radioterapia previa sobre la cadena mamaria interna.

Complicaciones e inconvenientes

Las complicaciones de los colgajos microquirúrgicos comprenden aquellas derivadas del compromiso vascular del colgajo, tal como la necrosis total o parcial y las inherentes a cualquier intervención quirúrgica como la infección, seroma y hematoma.

La realización de estos colgajos no está al alcance de todos los hospitales y comporta una mayor especialización y una curva de aprendizaje más larga, lo cual supone un inconveniente. Para las pacientes supone, por otra parte, un incremento del tiempo quirúrgico (tiempo medio de intervención: 6 horas) siendo esto un inconveniente.

RECONSTRUCCIÓN DEL COMPLEJO AREOLA-PEZÓN

La reconstrucción de la areola debe diferirse hasta que la mama reconstruida haya alcanzado su forma final y presente simetría respecto a la contralateral (entre los 3-6 meses). El objetivo es conseguir una estructura que proyecte de forma similar en volumen y posición al pezón contralateral, así como una zona pigmentada de configuración, ubicación y color lo más parecida a la areola contralateral.

Es preferible que esta fase de la RPM pueda desarrollarse en un solo tiempo, bajo anestesia local y en régimen ambulatorio sin ingreso hospitalario.

RECONSTRUCCIÓN DE LA AREOLA

Existen distintas posibilidades para reconstruir la areola, entre otras las más utilizadas son:

- Autoinjerto de piel de pliegue inguinoperineal.
- Autoinjerto de areola contralateral.
- Autoinjerto de piel mallado.
- Tatuaje.

RECONSTRUCCIÓN DE PEZÓN

La reconstrucción del pezón se puede realizar con múltiples técnicas, las más utilizadas son:

- Autoinjerto de pezón contralateral.
- Colgajos locales (colgajo en cruz de malta, en flor de Lys...).

SIMETRÍA DE SEGUNDA MAMA

La finalidad última de la reconstrucción mamaria tras mastectomía por cáncer es recuperar la imagen corporal de la mujer pero, muy especialmente, la percepción que de ella tiene la paciente (1). La segunda mama debe considerarse en el plan inicial de la reconstrucción para garantizar un resultado simétrico. La selección de la técnica quirúrgica está influida por el estatus oncológico y la apariencia de la mama tratada.

Los principios generales de la simetría mamaria son:

- El diseño de la resección oncológica debe incluir el de la reconstrucción y simetría, buscando siempre la excelencia en el resultado.

— Establecer de forma clara e informada con la paciente si prefiere una ligera asimetría de volumen o forma, o nuevas cicatrices.

— Se valorará la simetría de la mama contralateral en el mismo acto de la reconstrucción mamaria, sobre todo cuando se realice exéresis completa de la glándula mamaria. En cirugías parciales es preferible diferir la simetría.

Para conseguir la simetría de ambas mamas puede ser necesario realizar técnicas de aumento de proyección de la mama, ascenso del complejo areola-pezón, mamoplastias de reducción o mastopexias si existe ptosis.

El cirujano debe conocer las distintas técnicas disponibles para la consecución de la simetría, para poderlas ofrecer desde el primer momento en aras del principio de igualdad para todas las pacientes.

Asimismo es importante considerar el riesgo de la mama contralateral para decidir si la paciente es candidata a cirugía de reducción de riesgo. En caso de ser aceptada la opción, se harán cualquiera de las técnicas de mastectomía (simple, ahorradora de piel o subcutánea) con reconstrucción inmediata.

CORRESPONDENCIA:

C. Vázquez Albaladejo
C/ Juan de Austria, 36, 8º
46002 Valencia
e-mail: cvazquez@fivo.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Giménez MJ, Piñero A, Merck B, Vázquez C y grupo de expertos. Reunión de consenso sobre reconstrucción postmastectomía. *Rev Senol Patol Mam* 2008; 21(3): 106-12.
2. Czerny V. Ein Lipom del durch de Brustdruse del der de Plastischer. *De Drei Plastische Operatianen. Verhandl Deutsche Gesellsch Chir* 1895; 24: 216-7.
3. Cronin TD. Subcutaneous mastectomy and gel implants. *AORN J* 1969; 1(4): 81-5.
4. Cronin TD, Greenberg RL. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1970; 46(1): 1-7.
5. Arion HG. Presentation d'une prothese retromammaire. *Comp Rend Soc Fran Gyn* 1965; 35: 427-31.
6. Riesgos para la salud causados por implantes de silicona en general, con atención especial a los implantes mamarios (Informe STOA/Parlamento Europeo). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III; 2000.
7. Berkel H, Birdsall DC, Jenkins H. Breast augmentation: a risk factor for breast cancer? *N Engl J Med* 1992; 326(25): 1649-53.
8. Birdsall DC, Jenkins H, Berkel H. Breast cancer diagnosis and survival in women with and without breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92(5): 795-800.
9. Brinton LA, Malone KE, Coates RJ. Breast enlargement and reduction: results from a breast cancer case-control study. *Plast Reconstr Surg* 1996; 2: 269-75.
10. Bryant H, Brasher PH. Breast implants and breast cancer-reanalysis of a linkage study. *N Eng J Med* 1995; 332(23): 1535-9.
11. Deapen DM, Bestein L, Brodi GS. Are breast-implants anticarcinogenic? A 14-year follow-up of the Los Angeles Study. *Plast Reconstr Surg* 1997; 5: 1346-53.
12. McLughlin JK, Niren O, Blot WJ, Yin L, Josefsson S, Fraumeri JF Jr, et al. Cancer risk among women with cosmetic breast implants: a population-based cohort study in Sweden. *Journal of the national cancer institute* 1998; 90(2): 156-8.
13. Vázquez C. La controversia de la silicona. En: *Medicina legal en patología mamaria*. Cap. 16. Ed. Díaz de Santos SA; 2002. p. 325-55.
14. Deapen D, Hamilton A, Bernstein L, Brody GS. Breast cancer stage at diagnosis and survival among patients with prior breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(2): 535-40.
15. Edworthy SM, Martin L, Barr SG, Birdsall DC, Brant RF, Fritzer MJ. A clinical study of the relationship between silicone breast implants and connective tissue disease. *J Rheumatol* 1998; 25(2): 254-60.
16. Nyrén O, McLaughlin JK, Yin L, Josefsson S, Engqvist M, Hakelius L, et al. Breast implants and risk of neurologic disease: a population-based cohort study in Sweden. *Neurology* 1998; 50(4): 956-61.
17. Winther JF, Bach FW, Friis S, Blot WJ, Mellekmjaer L, Kjoller K, et al. Neurologic disease among women with breast implants. *Neurology* 1998; 50(4): 951-5.

18. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue disease. *N Engl J Med* 2000; 342(11): 781-90.
19. Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 686-92.
20. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg* 1976; 29(2):126-8.
21. Bostwick J 3rd, Nahai F, Wallace JG, Vasconez LO. Sixty latissimus dorsi flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1979; 63(1): 31-41.
22. Drever JM, Hodson-Walker NJ. Immediate breast reconstruction after mastectomy using a rectus abdominis myodermal flap without an implant. *Can J Surg* 1982; 25(4): 429-31.
23. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69(2): 216-25.
24. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 1987; 40(2): 113-41.
25. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 1994; 32(1): 32-8.
26. Blondeel PN, Boeckx WD. Refinements in free flap breast reconstruction: the free bilateral deep inferior epigastric perforator flap anastomosed to the internal mammary artery. *Br J Plast Surg* 1994; 47(7): 495-501.
27. Allen RJ, Tucker C. Superior gluteal artery perforator free flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95(7): 1207-12.

Radioterapia adyuvante en cáncer de mama

E. M. LOZANO MARTÍN, J. VELASCO JIMÉNEZ, M. SANZ MARTÍN, F. MENDICOTE LEÓN,
L. A. PÉREZ ROMASANTA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General de Ciudad Real

RESUMEN

La radioterapia externa locoregional es un componente esencial dentro del manejo multimodal con intención curativa del cáncer de mama tras la cirugía, tanto en el carcinoma no invasivo como en el invasivo confinado a la mama. La importancia de su papel ha sido confirmada con el mayor nivel de evidencia por numerosos ensayos clínicos aleatorizados prospectivos y metaanálisis. La irradiación mamaria tras cirugía conservadora es parte integral del manejo conservador del cáncer de mama, y las indicaciones tras mastectomía han sido clarificadas, siendo un factor determinante en el control local y locoregional de la enfermedad. Así mismo, la radioterapia tiene un impacto positivo en la supervivencia global como factor pronóstico independiente. Este impacto estadísticamente significativo sólo se aprecia tras más de 5 años de seguimiento y está directamente relacionado con el estadio tumoral, siendo más evidente en los tumores con afectación ganglionar, aunque también se produce en tumores sin afectación ganglionar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Cirugía conservadora. Postmastectomía. Radioterapia adyuvante.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CARCINOMA INTRADUCTAL

Las incertidumbres con respecto a la historia natural del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) han dado lugar a una gran variabilidad en el tratamiento local de esta enfermedad. Realizar comparaciones entre estudios retrospectivos es difícil debido a las diferencias en las características de los pacientes, la ausencia de estandarización de las técnicas quirúrgicas y de tratamiento radioterápico y los cambios en la práctica clínica a lo

ABSTRACT

Locoregional external beam radiation therapy is an essential component of a multimodal treatment concept with a curative intent after primary surgical therapy in non-invasive and locally confined invasive breast cancer. Its important role has been confirmed at the highest level of evidence by results of many prospective randomized clinical trials as well as large meta-analyses. Whole breast irradiation following breast-conserving surgery is an integral part of breast conserving therapy, and the indications for postmastectomy radiation therapy have been clarified. It is the decisive prognostic factor determining local and locoregional tumor control as an important therapy goal. Moreover, as an independent prognostic factor, radiotherapy positively impacts overall survival. This effect is statistically visible only after more than 5 years. The positive impact is directly correlated with the primary tumor stage and is more pronounced in cases of primary nodal involvement than in node-negative disease where it is also significant.

KEY WORDS: Breast cancer. Breast-conserving surgery. Postmastectomy. Adjuvant radiotherapy.

largo del tiempo. El aspecto más importante en el manejo del CDIS es el riesgo de progresión a carcinoma invasivo aunque no necesariamente constituya un precursor del mismo. La mastectomía (MT) es un tratamiento de gran efectividad en el CDIS, pero supone un procedimiento radical para una lesión que podría no progresar a carcinoma invasivo en toda la vida de la paciente. La aceptación del tratamiento conservador en el carcinoma invasivo, ha contribuido a su empleo en el CDIS. En la mayoría de pacientes, el CDIS no se extiende de forma difusa por el parénquima mamario,

siendo la cirugía conservadora (CC) asociada a radioterapia (RT) una alternativa a la MT. Cabe, no obstante, destacar que no existe ningún ensayo aleatorizado que compare ambos procedimientos y aunque en el carcinoma invasivo ofrecen tasas de supervivencia equivalentes, en el CDIS el riesgo de enfermedad metastásica al diagnóstico es despreciable por lo que una recurrencia en forma de carcinoma invasivo conllevaría un riesgo potencial de mortalidad por cáncer de mama. El 70-80% de las recurrencias locales se produce en el mismo cuadrante o en la vecindad del tumor primario y en hasta un 50% de los casos esta es en forma de carcinoma invasivo con un 15-20% de metástasis ganglionares axilares. Por tanto, la identificación de factores predictores de recurrencia en forma de carcinoma invasivo y los resultados de los tratamientos de rescate deben determinar si el tratamiento conservador es adecuado en el manejo del CDIS.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CDIS: ENSAYOS ALEATORIZADOS

Cuatro ensayos aleatorizados (1-6) y un metanálisis (7) han demostrado el beneficio de la RT adyuvante tras cirugía conservadora en el CDIS (Tabla I).

El primero de ellos, B-17, conducido por el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) (1,2) y con un seguimiento de 12 años, aleatorizó 818 pacientes con CDIS localizado, tratado con CC, a recibir RT adyuvante u observación. La dosis administrada sobre el volumen mamario fue de 50 Gy en fracciones de 2 Gy/sesión. Los márgenes quirúrgicos fueron histológicamente negativos, concepto definido “como ausencia de células tumorales en los ductos de los márgenes tumorales”. Tras 10 años de seguimiento se evidenció

que la RT adyuvante tras CC reduce la incidencia de recurrencias locales en un 58%. La RT se asoció con una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 16%, con tasas de recurrencia local del 31,4% en el grupo control frente al 15,7 en el grupo de RT ($p < 0,000005$). La tasa de recurrencia en forma de CDIS pasó del 14,6 al 8% en el grupo de RT y del 16,8 al 7,7% en forma de carcinoma invasivo. La supervivencia global a 12 años fue similar en ambos grupos –86 en el grupo control vs. 87% en el grupo de RT ($p = 0,08$)–.

En el estudio conducido por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 10853 (3,4) 1.010 pacientes con CDIS < 5 cm, fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con RT adyuvante sobre la mama u observación tras CC de CDIS localizado. La dosis administrada fue de 50 Gy en fracciones de 2 Gy/sesión sobre el volumen mamario (el 5% de las pacientes asignadas al grupo de RT recibieron una sobreimpresión o *boost* de RT sobre el lecho quirúrgico). La extensión de los márgenes quirúrgicos libres no fue especificada a excepción de la ausencia de CDIS en los márgenes de la pieza. Tras un seguimiento medio de 10,5 años, se observó una reducción absoluta del riesgo de recurrencia local del 11% en el grupo de RT adyuvante. La tasa libre de recurrencia local a 10 años fue del 85% para las pacientes que recibieron RT adyuvante frente al 74% en aquellas sometidas a CC sola ($p > 0,0001$). La tasa libre de recurrencia en forma de CDIS fue del 93 en el grupo de RT frente al 86% en el grupo control. La tasa libre de recurrencia en forma de carcinoma invasivo fue del 92 frente al 87% respectivamente. Por tanto la RT adyuvante mostró una reducción en la tasa de recurrencia en forma de CDIS del 14 al 7% y del 13 al 8% en forma de carcinoma invasivo. El riesgo de metástasis y mortalidad fue similar en ambos grupos. En el análisis multivariable, los factores asociados con

TABLA I

ESTUDIOS ALEATORIZADOS: CIRUGÍA CONSERVADORA FRENTE CIRUGÍA CONSERVADORA + RT EN CDIS

Ensayo	Seguimiento medio		Recidiva local		
			no RT	RT	
NSABP B27 (1,2), 818 pacientes	12 años	R. global	31,4%	15,7%	$p < 0,000005$
		R. CDIS	16,8%	7,7%	$p < 0,0001$
		R. infiltrante	14,6%	8,0%	$p = 0,001$
EORTC 10853 (3,4), 1.010 pacientes	10,5 años	R. global	26%	15%	$p < 0,0001$
		R. CDIS	13%	8%	$p = 0,0065$
		R. infiltrante	14%	7%	$p = 0,0011$
UKCCR (5), 1.030 pacientes	4,4 años	R. global	14%	6%	$p < 0,0001$
		R. CDIS	6%	3%	$p = 0,01$
		R. infiltrante	7%	3%	$p = 0,0004$
SewDCIS (6), 1.046 pacientes	5,2 años	R. global	22%	8%	$p < 0,0001$
		R. CDIS	9%	4%	$p < 0,05$
		R. infiltrante	13%	4%	$p < 0,05$

R: recurrencia; CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

un incremento del riesgo de recurrencia local fueron: edad inferior a 40 años, diagnóstico clínico, grado intermedio o alto, patrón de crecimiento sólido o cribiforme y márgenes afectos. En todos los subgrupos la asociación de RT mostró una reducción en la recurrencia local sin poder definir un subgrupo de pacientes en las que pudiera omitirse el tratamiento radioterápico.

El estudio del *United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research* (UKCCCR) (5), incluyó 1.701 pacientes en un ensayo con diseño factorial 2x2 para evaluar el papel de la RT adyuvante y el tamoxifeno en el CDIS. 1030 pacientes con CDIS fueron incluidas en el análisis de la influencia de la RT adyuvante tras CC de las cuales, 523 recibieron también tamoxifeno sin que se demostrara un beneficio adicional en el control local de la enfermedad. La RT adyuvante se asoció con una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 8% con tasas de recurrencia local del 14% en el grupo control frente al 6 en el grupo de RT ($p < 0.0001$). Tras 4,4 años de seguimiento, la RT adyuvante mostró una reducción en la tasa de recurrencia en forma de CDIS del 7 al 3% y del 6 al 3% en forma de carcinoma invasivo.

Por último el ensayo del grupo sueco, SewDCIS (6) evaluó la eficacia de la RT tras CC en 1.046 pacientes con CDIS. Aunque los márgenes debían ser libres, en un 20% de pacientes se desconocía este dato o estaban microscópicamente afectos. Tras 5,2 años de seguimiento la tasa de recurrencias locales fue del 22% en el grupo control frente al 8% en el grupo de RT ($p < 0,001$). La tasa de recurrencias en forma de CDIS pasó del 13 al 4% y del 9 al 4% en forma de carcinoma invasivo. Tampoco en este estudio se pudo identificar un subgrupo de pacientes que no se beneficiaran de RT adyuvante tras CC.

Viani y cols. (7) publicaron en el 2007 un metaanálisis que apoya los resultados de los cuatro estudios aleatorizados previamente mencionados. La asociación de RT adyuvante a la CC disminuye la recurrencia local en un 60%, sin observarse beneficio en la supervivencia global o disminución de metástasis a distancia. La recurrencia local ipsilateral en forma de CDIS fue del 4,79% en el grupo de RT frente al 11,3 en el grupo control ($p < 0,001$). La recurrencia local como carcinoma invasivo fue del 3,8 y 8,1% respectivamente para el grupo de RT y el grupo control ($p < 0,01$). Las pacientes con CDIS de alto grado o márgenes quirúrgicos positivos fueron las que más se beneficiaron de la asociación de RT. No se pudo determinar ningún subgrupo de pacientes que se beneficiara de CC exclusiva. La incidencia de cáncer de mama contralateral, entre las 3.665 pacientes incluidas en los cuatro estudios, fue del 3,85% en el grupo de RT frente al 2,5 en el grupo control. La probabilidad de cáncer de mama contralateral fue 1,53 veces superior en el grupo de RT adyuvante ($p = 0,03$).

RADIOTERAPIA Y TAMOXIFENO EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CDIS

El ensayo clínico B-24 conducido por el NSABP (8,9), aleatorizó 1.804 pacientes con CDIS, tratadas con

CC y RT adyuvante (50 Gy), a recibir 20 mg de tamoxifeno durante 5 años o placebo. Se concluyó que la asociación de tamoxifeno en aquellos tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos tratados con CC y RT adyuvante, reducía el porcentaje de recurrencias en forma de carcinoma invasivo del 5,3 al 2,6% tras 7 años de seguimiento medio ($p = 0,01$). La reducción de recurrencias en forma de CDIS no tuvo significación estadística.

En el estudio del UKCCCR mencionado previamente (5), 523 pacientes que recibieron RT adyuvante fueron tratadas también con tamoxifeno sin que se observara beneficio adicional en el control local. Este beneficio tampoco se evidenció en el grupo que no recibió RT adyuvante. Debe tenerse en cuenta que el diseño factorial 2x2 del estudio pudo dar lugar a un desbalance entre los distintos brazos de tratamiento.

En la actualidad se encuentra pendiente de análisis de resultados el estudio conducido por el NSABP, B-35, que evaluará en 3.000 pacientes postmenopáusicas con CDIS, RE o progesterona positivos y márgenes histológicos libres el papel del tamoxifeno *vs.* anastrozol durante 5 años tras CC y RT adyuvante. El reclutamiento de pacientes para ambos brazos finalizó en junio de 2006.

OMISIÓN DE RADIOTERAPIA Y FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA DEL CDIS

Ninguno de los cuatro ensayos aleatorizados que evalúan el papel de la RT adyuvante tras CC en el CDIS ha podido identificar un subgrupo de pacientes en las que podría obviarse el tratamiento radioterápico. Sin embargo nos han aportado información sobre la variabilidad en el riesgo de recurrencia según diversos factores como grado tumoral (EORTC), estado de los márgenes (B-17, EORTC, SweDCIS), comedonecrosis (B-17), edad ≤ 40 años (EORTC), tamaño tumoral y multifocalidad (B-24). Dado que el tratamiento radioterápico no está exento de efectos adversos, y puesto que ningún ensayo ha demostrado beneficio en supervivencia, algunos autores consideran que el uso rutinario de RT podría suponer un sobretratamiento en determinadas pacientes.

Silverstein y cols. introdujeron el Índice Pronóstico de Van Nuys, modificado en el 2003 (10) para evaluar el riesgo de recurrencia local en el CDIS y poder establecer recomendaciones sobre el manejo local del CDIS. Este índice incluye la edad de la paciente, tamaño tumoral, estado de los márgenes quirúrgicos y grado de diferenciación. Las lesiones con un índice bajo (4-6) podrían ser manejadas solo con CC, las lesiones con puntuación intermedia (7-9) deben asociar RT adyuvante a la CC, las lesiones con puntuación alta (10-12) deben ser tratadas con MT. Estos autores, defensores de la omisión de RT adyuvante en pacientes seleccionadas, aconsejan que el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica sea exhaustivo con medición protocolizada de los márgenes y comprobación radiológica de la resección quirúrgica completa de la lesión. Sin embargo este

índice presenta algunas limitaciones. Su desarrollo se ha basado en datos retrospectivos y su validación en datos retrospectivos procedentes de otra institución. Además el uso del sistema de clasificación está condicionado por la reproducibilidad de los componentes individuales.

En el año 2000 se publicaron las conclusiones de la Conferencia de Consenso celebrada en Filadelfia sobre el manejo del CDIS (11). Hubo consenso en cuanto a que el objetivo fundamental del tratamiento del CDIS debe ser la CC con un resultado cosmético óptimo y un mínimo riesgo de recurrencia *in situ* o invasiva. Aunque la mayoría de pacientes son candidatas a CC, existen situaciones en las que la MT es considerada el tratamiento óptimo: áreas extensas de CDIS que no permiten la resección con criterios oncológicos y adecuado resultado estético; múltiples áreas de CDIS que no pueden ser englobadas con una sola incisión quirúrgica y contraindicación para recibir RT por otros problemas médicos o irradiación torácica previa. Aunque no se pudo alcanzar un consenso general sobre la selección de pacientes candidatas a CC exclusiva, hubo acuerdo acerca de los criterios que al menos debían cumplir las candidatas: tamaño tumoral inferior a 2-3 cm, márgenes quirúrgicos ≥ 10 mm, grado nuclear intermedio o bajo y que la apariencia estética de la mama tras la cirugía sea satisfactoria

Existen evidencias procedentes de estudios retrospectivos que sugieren que pacientes seleccionadas, tendrían un bajo riesgo de recurrencia tras CC como tratamiento exclusivo del CDIS (12,13). Por ejemplo, en una serie retrospectiva de 186 pacientes tratadas con cirugía exclusiva, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 94% en aquellas pacientes de bajo riesgo y del 83% en aquellas pacientes de riesgo intermedio o alto (12). En otra serie retrospectiva de 215 pacientes tratadas con CC exclusiva, la tasa de recurrencia a 8 años fue del 0, 21,5 y 30,2% en pacientes con CDIS de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (13). El estudio multicéntrico prospectivo observacional ECOG-5194 (14), sobre pacientes con CDIS tratadas con CC \pm tamoxifeno también aportó información que apoya la omisión de RT en pacientes seleccionadas. La tasa de recurrencia ipsilateral a 5 años fue 6,8% en el subgrupo de pacientes con CDIS de grado bajo o intermedio, con un tamaño tumoral medio de 6mm y unos márgenes quirúrgicos medios de 5-10 mm. En el grupo de pacientes con tumores pequeños (media de 7 mm) pero de alto grado, la tasa de recurrencia ipsilateral a 5 años fue del 13,7%.

En el estudio conducido por Radioterapy Oncology Group (RTOG) RT-9804, pacientes con CDIS de tamaño $\leq 2,5$ cm, grado nuclear bajo o intermedio y márgenes libres ≥ 3 mm fueron aleatorizadas a recibir RT adyuvante u observación tras cirugía conservadora con o sin tamoxifeno. El estudio fue cerrado en el 2006 por bajo reclutamiento, estando pendiente de publicación el análisis de resultados.

Numerosos factores como la edad, tamaño tumoral, grado y amplitud de los márgenes tienen impacto en el riesgo de recurrencia. No existe un consenso uniforme

acerca de los márgenes considerados adecuados en un rango entre los 10 y 1 mm. Los resultados de un estudio retrospectivo llevado a cabo sobre 445 pacientes con CDIS tratado con CC exclusiva (15), indicaron que la amplitud de los márgenes es el factor predictor independiente de recurrencia local más importante.

IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA EN EL CDIS

La irradiación parcial de la mama (IPM) frente a toda la glándula es en la actualidad uno de los temas más controvertidos en el manejo del carcinoma invasivo de buen pronóstico. Varios ensayos en fase de reclutamiento pretenden evaluar ambas opciones terapéuticas. La IPM parece más discutible en el CDIS debido a la posibilidad de enfermedad residual en discontinuidad con el foco primario. El estudio fase III NSABP B39/RTOG 0413 evaluará ambas opciones terapéuticas en el carcinoma invasivo y CDIS de buen pronóstico (16)

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CARCINOMA INVASIVO

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA INVASIVO

El objetivo principal del tratamiento conservador del cáncer de mama, empleando CC y RT, es proporcionar supervivencias equivalentes a la MT preservando el resultado cosmético con una baja tasa de recurrencia local en la mama tratada.

La mayoría de los carcinomas de mama se originan en las células epiteliales ductales o lobulares y son consecuencia de una serie de eventos genéticos que ocasionan una regulación aberrante del ciclo celular, inhibición de la respuesta apoptótica normal y el desarrollo de capacidad invasiva de los tejidos circundantes y angiogénesis (17). Varios genes y vías de señalización han sido relacionados con el desarrollo de cáncer de mama, entre ellos las mutaciones somáticas o de línea germinal en genes supresores (p. ej., BRCA1, BRCA2, p53 y PTEN), alteraciones en las vías de señalización relacionadas con RE y sobreexpresión de protooncogénes como el HER2-neu. Desde el punto de vista histológico el carcinoma invasivo se define como la infiltración de células tumorales a través de la membrana basal ductal o lobular. La compleja estructura del sistema ductal mamario y la naturaleza infiltrativa del cáncer imposibilitan la valoración precisa de la extensión tumoral. Entre un 30 y un 40% de mujeres sometidas a CC con márgenes quirúrgicos libres, continuará teniendo enfermedad residual microscópica (18,19). La RT adyuvante ha demostrado minimizar el riesgo de recurrencia local tras CC. Su mecanismo de acción principal es la destrucción celular por medio de la generación de radicales libres, que depositan grandes cantidades de energía que ocasionan roturas simples y dobles del ADN celular. Por regla general, los tumores poseen una menor capacidad reparativa del ADN y más células en fases del ciclo

celular radiosensibles como la mitosis. El fraccionamiento de la dosis total tiene dos ventajas desde el punto de vista biológico: permite que la reparación del ADN tenga lugar en el tejido normal y la proliferación de células tumorales para su redistribución en las fases más radiosensibles del ciclo celular.

Seis ensayos prospectivos aleatorizados (18,20-27) (Tabla II) que comparan el tratamiento conservador del cáncer de mama (CC seguido de RT adyuvante) con la MT en estadios I y II, han sido publicados, disponiendo de resultados a 20 años de los dos ensayos más importantes (NSABP B06 y Milán I). La dosis administrada de RT fue de entre 45-50 Gy sobre la mama y sobreimpresión del lecho quirúrgico hasta alcanzar una dosis total de al menos 60 Gy excepto en el estudio NSABP B-06 que no incluyó sobreimpresión del lecho quirúrgico. Todos ellos muestran supervivencia global y específica equivalentes con ambos procedimientos. El control locorregional no fue uno de los objetivos principales en la mayoría de los estudios, apreciándose en dos de ellos beneficio estadísticamente significativo en el grupo de MT (NCI, EORTC 10801). Cuando se analizan los criterios de inclusión de estos dos ensayos se observa disparidad en ellos; en el ensayo del NCI (24) la resección requerida era solo macroscópica y en el ensayo de EORTC 10801 (25,26) el 48% de pacientes presentaban márgenes afectos.

El NSABP B-06 (18), incluyó 1851 pacientes con tumores ≤ 4 cm, con o sin afectación ganglionar y márgenes de resección libres de tumor, y asignó aleatoriamente uno de los siguientes tratamientos: tumorectomía, tumorectomía + RT o MT. En los tres grupos se realizó linfadenectomía de los niveles I y II axilar. Aquellas pacientes con afectación ganglionar recibieron QT adyuvante con fluoracilo y melfalán. La distribución de las pacientes en función de edad, estado gan-

glionar y tamaño tumoral fue similar. La incidencia acumulada de recidiva local a 20 años tras CC + RT fue del 14,3 frente al 39,2% tras CC sin RT ($p < 0,001$) independientemente del estado ganglionar. La incidencia acumulada de recidiva local a 20 años tras MT fue del 10%. La supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis y supervivencia global a 20 años fue similar en los tres grupos de pacientes, observándose una disminución de la mortalidad por cáncer de mama discretamente significativa ($p = 0,04$) en el grupo de CC + RT en comparación con tumorectomía sin RT, compensada parcialmente por un incremento en la mortalidad por otras causas.

El estudio llevado a cabo por el grupo de Milán (22), también con un seguimiento medio de 20 años, incluyó 701 pacientes con cáncer de mama con diámetro máximo ≤ 2 cm, sin afectación clínica ganglionar y edad inferior a 70 años a recibir MT tipo Halsted o cuadrantectomía + RT. En ambos grupos se llevó a cabo linfadenectomía axilar. Las pacientes con afectación ganglionar recibieron QT esquema CMF. La incidencia acumulada de recurrencia local a 20 años fue significativamente mayor en el grupo de cuadrantectomía + RTE (8,8 vs. 2,3%) fundamentalmente en pacientes con edad inferior a 45 años. No obstante de los 30 casos de recurrencia local observados en el grupo de tratamiento conservador, 20 sucedieron en distinto cuadrante, siendo clasificados como segundos tumores en la mama ipsilateral. La supervivencia global a 20 años fue similar en los dos grupos de pacientes.

El Instituto Nacional de Salud Estadounidense, tras analizar los 6 ensayos mencionados previamente, estableció en la Conferencia de Consenso de 1990 (28) que el tratamiento conservador es apropiado para la mayoría de mujeres con cáncer de mama en estadio I y II al ofrecer tasas de supervivencia similares a la MT. El segui-

TABLA II

ESTUDIOS ALEATORIZADOS: CIRUGÍA CONSERVADORA FRENTE A MASTECTOMÍA EN CARCINOMA INVASIVO

Ensayo	Seguimiento medio	Estadio	QT	Boost RT	RL CC/MT	SG CC/MT
Milán I (22), 701 pacientes	20 años	I	CMF	10 Gy	8,8-2,3%	42-41%
NSABP B-06 (18,23), 1.219 pacientes	20 años	I-II	Melf-F	No	14-10%	46-47%
I. Gustave-Roussy (20), 179 pacientes	15 años	I	No	15 Gy	9-14%	73-65%
NCI (24), 237 pacientes	18 años	I-II	AC	15-20 Gy	22-6%	59-58%
EORTC 10801 (25,26), 868 pacientes	10 años	I-II	CMF	25 Gy	20-12%	65-66%
DBCG (27), 904 pacientes	6 años	I-III	CMF/T	10-25 Gy	3-4%	79-82%

CC: cirugía conservadora; MT: mastectomía; RL: recurrencia local; SG: supervivencia global.

miento medio en el momento de la Conferencia de Consenso era de tan sólo 6,5 años, sin embargo en los últimos años se han publicado resultados procedentes de estos ensayos con seguimientos superiores a 20 años (29,30).

OMISIÓN DE RADIOTERAPIA Y FACTORES DE RIESGO DE RECURRENCIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA INVASIVO

El problema de la recurrencia local tras el tratamiento conservador del carcinoma invasivo de mama, es una cuestión analizada en numerosos estudios prospectivos y retrospectivos. En los estudios prospectivos que comparan CC con MT, las tasas de recurrencia entre 6 y 20 años varían del 7 al 19% (18,20-27) en aquellas pacientes sometidas a tratamiento conservador. Las pacientes tratadas con MT, también desarrollan recurrencia local entre el 2 y el 14%.

Teniendo en cuenta los resultados en el grupo de pacientes sometidas a CC exclusiva del estudio NSABPB-06 (18,23) y otros estudios que, tras omitir la RT adyuvante, solo han mostrado un incremento de la recurrencia local, numerosos ensayos se pusieron en marcha para evaluar la omisión de la RT en el manejo conservador del cáncer de mama y el papel de los tratamientos sistémicos en la recurrencia local. Varios ensayos aleatorizados han publicado sus resultados, con una gran variabilidad en los criterios de selección de pacientes, técnicas de RT, tipo de tratamiento sistémico y seguimiento medio (18,23,31-38) (Tabla III). Todos ellos han mostrado un aumento del control local en el

grupo de pacientes sometidas a RT adyuvante sin que los tratamientos sistémicos hayan conseguido una reducción similar a la obtenida con la RT.

Vinh-Hung y cols. (39), llevaron a cabo un metaanálisis de 15 ensayos aleatorizados que comparaban CC con o sin RT adyuvante, con o sin tratamiento sistémico asociado, en el cáncer de mama precoz. Los resultados mostraron que la omisión de la radioterapia tiene un impacto significativo en la recurrencia local, incluso en los casos en los que se recibió tratamiento sistémico con un riesgo relativo de recurrencia local de 3,00, y en menor medida en la supervivencia, con un riesgo relativo de mortalidad de 1,0 (6). Los autores concluyen que la omisión de RT en CC asocia un incremento significativo de la recurrencia local y un aumento marginal, pero estadísticamente significativo, del riesgo de mortalidad.

El metaanálisis publicado en el 2005 por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) (40) evalúa el efecto de la RT y la extensión de la cirugía en la recurrencia local y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama precoz procedentes de 78 ensayos. En el análisis por subgrupos (CC con o sin RT en N0 y N+ y MT con o sin RT en N0 y N+), se observó que en aquellos grupos con diferencias en recurrencia local superiores al 10% (CC N0 y N+ y MT N+), la RT dio lugar a una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 19%, una reducción del riesgo de mortalidad por cáncer de mama del 5,4 y de mortalidad global del 5,3% a 15 años ($p < 0,001$).

Dos ensayos aleatorizados publicados recientemente, analizan el efecto de la omisión de RT en pacientes con cáncer de mama precoz sometidas a CC y tamoxifeno (35,38). El estudio canadiense (35), asignó aleatoria-

TABLA III

ESTUDIOS ALEATORIZADOS: CIRUGÍA CONSERVADORA CON O SIN RT

<i>Ensayo</i>	<i>Tamaño (cm)</i>	<i>N</i>	<i>Cirugía</i>	<i>QT</i>	<i>RL CC/CC+RT</i>	<i>SG CC/CC+RT</i>
Scottish (36), 585 pacientes	< 4	0-1	EA	CMF + Tam	24,5-4,8%	85-88%
NSABP B-06 (18,23), 1.137 pacientes	< 4	0-1	T	Lpam/Fu	39,2-14,3%	58-62%
Uppsala (31), 381 pacientes	< 2	0	CT	No	24-8,5%	78-78%
Milán III (32,33), 579 pacientes	< 2,5	0-1	CT	CMF + Tam	23,5-5,8%	92-92%
Ontario (35), 837 pacientes	< 4	0	T	No	40-18%	72-74%
NASBP B21 (34), 673 pacientes	< 1	0	T	Tam	16,5-2,8%	
BASO II (37) 98-98%	≤ 2	0	EA	CMF + Tam	5-2%	
CALGB (31)	≤ 4	0	T	Tam	4-1%	86-87%

CC: cirugía conservadora; RL: recurrencia local; SG: supervivencia global; EA: escisión amplia; T: tumorectomía; CT: cuadrantectomía.

mente 769 pacientes de 50 años o más, con tumores T1-2 N0 tras cirugía conservadora, a recibir RT y tamoxifeno o sólo tamoxifeno. Los resultados mostraron una tasa de recurrencia local del 7,7 vs. 0,6% ($p = 0,001$) y una tasa de recidiva axilar del 2,5 vs. 0,5% ($p = 0,049$) a favor del grupo que recibió RT. No se observaron diferencias en supervivencia libre de enfermedad a distancia ni en supervivencia global. En el análisis univariable, el tamaño > 2 cm, RE negativos, edad < 60 años y grado histológico alto, fueron factores pronósticos adversos de recurrencia local. El estudio llevado a cabo por el CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) (38), asignó aleatoriamente 636 pacientes con tumores T1N0, edad ≥ 70 años y RE positivos, a recibir RT \pm tamoxifeno tras CC. La tasa de recurrencia local fue del 4 vs. 1% ($p < 0,001$) a favor del grupo que recibió RT. No se observaron diferencias en supervivencia libre de metástasis o supervivencia global. Los autores concluyen que la CC asociada a tamoxifeno es una opción razonable para estas pacientes.

La combinación de CC con márgenes negativos seguida de la biopsia selectiva del ganglio centinela o linfadenectomía axilar y RT adyuvante es, por el momento, la única alternativa demostrada frente a la MT en mujeres con carcinoma de mama estadios I y II y una esperanza de vida razonablemente larga. Esta estrategia reduce de forma sustancial el fracaso local mediante un factor 3. Con los últimos datos publicados es posible afirmar también que la RT aumenta, de forma discreta, la supervivencia en la medida en que por cada cuatro recidivas locales prevenidas con la RT se impide una diseminación sistémica (40).

Los factores de riesgo de recurrencia local han sido evaluados en numerosos estudios con diferencias importantes en la selección de pacientes, técnica quirúrgica y de RT y uso de tratamientos adyuvantes sistémicos. La edad joven se asocia de forma consistente en numerosos estudios con un aumento del riesgo de recurrencia local y a distancia (41). Sin embargo en el estudio Milán (22) la supervivencia tras MT o CC + RT en pacientes de edad inferior a 45 años fue similar. La recurrencia local tras 20 años de seguimiento fue superior en las pacientes más jóvenes que recibieron tratamiento conservador. Estas recurrencias tardías en pacientes jóvenes se dieron en una tasa similar a la tasa de carcinoma contralateral, sugiriendo que estas recurrencias tardías podrían ser en realidad segundos tumores. Varios factores histológicos han sido útiles como predictores de riesgo de recurrencia. Entre ellos se encuentra el tamaño tumoral, tipo histológico y grado, invasión vascular o linfática, márgenes de resección, presencia de CDIS extenso y afectación ganglionar. La invasión vascular o linfática ha mostrado ser factor pronóstico de recurrencia local en el análisis univariable de un estudio (42) y en el análisis multivariable de otro (43). Sin embargo, en el análisis multivariable de otros dos estudios la invasión vascular o linfática no ha mostrado dicha asociación (42,44). En todos ellos el tamaño tumoral y la afectación ganglionar no fueron factores pronósticos de recurrencia local y sin embargo sí de recurrencia a distancia. La presencia de componente

intraductal extenso se asocia con un aumento del riesgo de recurrencia tras tratamiento conservador cuando los márgenes de resección no son evaluados. Las pacientes con tumores con componente intraductal extenso, tienen mayor tasa de recurrencias reales en lecho pero no un mayor riesgo de recurrencia en otros cuadrantes de la mama o en la mama contralateral (45). Los márgenes de resección microscópicos constituyen en la práctica el factor determinante más importante para la selección de pacientes candidatas a CC. La definición de márgenes próximos es muy variable, con diferentes grupos que establecen 1, 2 o 3 mm como límite. Las pacientes con márgenes negativos generalmente presentan tasas de recurrencia local bajas tras CC + RT. Así mismo los resultados a muy largo plazo de los ensayos aleatorizados de tratamiento conservador del cáncer de mama en pacientes con márgenes negativos, han demostrado una baja tasa de recurrencias locales a largo plazo (18,22). La evolución de las pacientes con márgenes próximos está menos clara. Algunos estudios han sugerido una alta tasa de recurrencias locales a 10 años en pacientes con márgenes próximos. Sin embargo el número de pacientes de estas series y el tiempo de seguimiento son limitados (44,46-49). Parece prudente, en pacientes con márgenes próximos, considerar la presencia de otros factores de riesgo como edad o componente intraductal extenso para evaluar la necesidad de ampliación quirúrgica de márgenes. En la serie del *Joint Center for Radiation Therapy* (44) la tasa de recurrencia local a 8 años en pacientes con márgenes positivos fue del 18%. Cuando los márgenes son positivos focalmente (CDIS o invasivo en el margen en tres o menos campos de microscopio) la tasa de recurrencias es del 14 comparado con un 27% cuando la afectación de márgenes es mayor. Estos datos sugieren que pacientes seleccionadas con un margen focalmente afecto podrían ser candidatas a tratamiento conservador siempre que no asocien otros factores de riesgo de recurrencia.

SOBREIMPRESIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA INVASIVO

De forma habitual el tratamiento con RT adyuvante tras CC consiste en la administración de 45-50 Gy sobre todo el volumen mamario seguido de una sobreimpresión o *boost* del lecho tumoral de 10-16 Gy. El empleo de una sobreimpresión del lecho tumoral se basa en que la mayoría de las recurrencias locales se producen en la inmediata vecindad de la cavidad escisional asumiéndose que la administración de una dosis mayor de RT proporciona un mayor control local. Sin embargo en el ensayo NSABP B-06 (18) mencionado previamente, las pacientes incluidas no recibieron sobreimpresión del lecho tumoral obteniéndose cifras de control local similares a otros ensayos donde sí fue administrado.

Cuatro ensayos aleatorizados evalúan el impacto de la sobreimpresión del lecho tumoral en el manejo conservador del cáncer de mama (50-53) (Tabla IV). En el estudio de Lyon, 1024 pacientes con tumores de tamaño ≤ 3 cm y márgenes quirúrgicos libres fueron aleato-

TABLA IV

ESTUDIOS ALEATORIZADOS: *BOOST VERSUS NO BOOST*

<i>Ensayo</i>	<i>Esquema de RT</i>	<i>Pacientes</i>	<i>RL no boost RL boost</i>	<i>Seguimiento medio</i>
EORTC 22881-10882 (53)	50 Gy 50 Gy + 16 Gy	2.657 2.661	7,3% 4,3%	5,1 años
Lyon (52)	50 Gy 50 Gy + 10 Gy	503 521	4,5% 3,6%	3,3 años
Nice (50)	50 Gy 50 Gy + 10 Gy	337 327	6,8% 4,3%	6,1 años
Polgar (51)	50 Gy 50 Gy + 12-16 Gy	103 104	15,5% 6,7%	5,3 años

RL: recurrencia local.

rizadas a recibir 50 Gy sobre la mama ± una sobreimpresión del lecho de 10 Gy. Tras un seguimiento de 3,3 años, la tasa de recurrencia local a 5 años fue del 3,6% en las pacientes que recibieron sobreimpresión frente al 4,5% de las pacientes que no lo recibieron ($p = 0,044$) (52). El análisis no se efectuó por subgrupos de edad. El otro ensayo francés (50), que aleatorizó 664 pacientes a recibir sobreimpresión del lecho a una dosis de 10 Gy o sólo los 50 Gy al volumen mamario, no observó diferencias significativas en el control local tras un seguimiento medio de 6,1 años (6,8 en el grupo control frente a 4,3% en el grupo de sobreimpresión). El ensayo húngaro (51) aleatorizó 207 pacientes a recibir una dosis de sobreimpresión de 12 a 16 Gy. Tras un seguimiento de 5,3 años la tasa de recurrencia local fue de 15,5 en el grupo control frente a 6,7% en el grupo de sobreimpresión. Por último, el ensayo más amplio que evalúa el papel de la sobreimpresión del lecho, llevado a cabo por la EORTC, 22881-10882 (53), aleatorizó 5.318 pacientes tratadas con CC y RT adyuvante a recibir una sobreimpresión del lecho de 16 Gy. Tras un seguimiento medio de 10,8 años, la incidencia acumulada de recurrencia local a 10 años fue del 6,2% en el grupo que recibió sobreimpresión frente al 10,2% en el grupo control ($p < 0,001$). En el análisis por subgrupos de edad se observaron diferencias estadísticamente significativas en control local en todos los grupos, si bien el mayor beneficio se obtuvo en pacientes menores de 40 años (recurrencia local < 40 años: 13,5 vs. 23,9%; 41-50 años: 8,7 vs. 12,5%; 51-60 años: 4,9 vs. 7,8%; > 60 años: 3,8 vs. 7,3%). En pacientes mayores el autor recomienda evaluar el beneficio en control local en contraposición al riesgo de fibrosis (incidencia acumulada a 10 años de fibrosis severa 1,6 en el grupo control frente al 4,4% en el grupo de sobreimpresión, $p < 0,001$). La mayor parte de las recurrencias se produjeron en el área del tumor primario (47 en lecho quirúrgico y 9% en la cicatriz) por lo que la sobreimpresión consiguió una reducción del 41% en las mastectomías de rescate en las pacientes

que recibieron el boost. La supervivencia global y causa-específica fue similar en ambos grupos.

Recientemente han sido publicados los resultados del impacto de la dosis de sobreimpresión en un subgrupo de pacientes del ensayo EORTC que presentaban resección tumoral microscópicamente incompleta (54). Doscientos cincuenta y un pacientes fueron aleatorizadas a recibir una dosis de sobreimpresión de 10 o 26 Gy sobre lecho de tumorectomía. Tras un seguimiento medio de 11,3 años, la incidencia acumulada de recurrencia local fue 17,5 vs. 10,8% para los grupos de baja y alta dosis de sobreimpresión respectivamente ($p > 0,1$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de ambos grupos.

IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA

La irradiación parcial de la mama (IPM) está siendo intensamente investigada como una alternativa a la irradiación de la mama completa, con el objetivo de reducir el tiempo y coste total de tratamiento en aquellas pacientes con tumores precoces con dificultades de acceso a centros hospitalarios dotados de RT. La IPM consiste en la administración del tratamiento radioterápico limitándose a la cavidad de tumorectomía con 1-2 cm de margen. Esta reducción en el volumen a irradiar, basada en el concepto de que la enfermedad tumoral microscópica no se extiende más allá del lecho tumoral o su proximidad, permite aumentar la dosis por fracción reduciéndose el tiempo total de tratamiento. Bajo la hipótesis de que existe un subgrupo de pacientes con cáncer de mama de buen pronóstico con un bajo riesgo de recurrencia local, numerosos estudios fase II han sido puestos en marcha en la última década para evaluar la IPM como una alternativa terapéutica a la irradiación de la mama completa.

En líneas generales estos estudios tienen seguimientos cortos, en la mayoría de los casos la dosis equivalente empleada es inferior a la administrada en la RT están-

dar y el resto de la mama recibe dosis bajas de irradiación con potencial carcinogénico (55).

La IPM puede administrarse empleando distintas técnicas: braquiterapia intersticial, braquiterapia intracavitaria (MammoSite®), RT externa conformada en 3D y RT intraoperatoria.

La braquiterapia intersticial con fuentes de baja o alta tasa de dosis, ha sido la primera técnica empleada en la IPM por lo que existen estudios publicados con seguimientos más largos.

Los criterios de selección recomendados por la Sociedad Americana de Braquiterapia para la IPM son: edad > 45 años, tamaño tumoral ≤ 3 cm, márgenes negativos y N0. La Sociedad Americana de Cirugía Mamaria limita la edad a > de 50 años, los márgenes libres deben ser ≥ 2 mm y el tamaño tumoral ≤ 2 cm. Se incluye además el carcinoma intraductal.

Existen numerosos estudios fase I-II que recogen su experiencia en IPM con braquiterapia en pacientes con tumores favorables estadio I y II con seguimientos entre 2-5 años. Todos ellos muestran tasas de recidiva local a 5 años inferiores al 5%. Esta técnica, debido a la menor homogeneidad en la distribución de la dosis, puede dar lugar a pobres resultados estéticos y requiere una curva de aprendizaje y un equipo adecuadamente cualificado para su realización. Recientemente se han publicado los resultados preliminares de toxicidad del estudio fase II de la RTOG 95-17 (56) que incluye 99 pacientes con tumores < 3cms, N0-N1 tratadas con braquiterapia de alta tasa de dosis (34 Gy, 5 días, 2 fracciones/día) o baja tasa de dosis (45 Gy, 3,5-5 días) tras CC. Tras un seguimiento medio de 44 meses, las cifras de toxicidad aguda grado 3-4 fue del 3% en pacientes que recibieron braquiterapia de baja tasa y 9% en pacientes que recibieron alta tasa. La toxicidad crónica (telangiectasias, fibrosis y engrosamiento cutáneo) fue del 3 y 18% respectivamente. En el último congreso de la *American Society of Radiation Oncology* (ASTRO) los autores presentaron los resultados de control local tras 6 años de seguimiento medio con tasas de recurrencia local del 3% en las pacientes tratadas con baja tasa de dosis y 6% en las pacientes tratadas con alta tasa de dosis. Vicini y cols. (57) publicaron una serie de 199 pacientes que recibieron IPM en forma de braquiterapia intersticial de alta tasa (79 pacientes) y baja tasa de dosis (120 pacientes). Con un seguimiento medio de 77 meses, la tasa de recurrencia local a 5 años fue del 2,1 y 0,9% respectivamente.

Aprobada por la FDA para el tratamiento del lecho tumoral como técnica de sobreimpresión, la braquiterapia intracavitaria se basa en la colocación de un catéter con un balón esférico o elipsoidal en uno de sus extremos (MammoSite®) en el interior de la cavidad quirúrgica, de forma inmediata o diferida, a través del cual se introducirá una fuente radiactiva de alta tasa. Dicho balón se rellena una vez posicionado con suero y contraste de manera que quede en íntimo contacto con las paredes de la cavidad. Tras adquirir las imágenes de TC para la planificación del tratamiento, se prescribe la dosis a la superficie del balón. Vicini y cols. (58) recoge la experiencia de 87 instituciones en el uso del Mammo-

Site® como técnica de IPM en un total de 1.237 pacientes. Con un seguimiento medio de 5 meses, concluye que esta técnica es razonablemente sencilla y reproducible. El resultado cosmético a 12 meses, evaluado en 248 pacientes, fue bueno o excelente en el 95% de los casos, la tasa de infecciones durante el procedimiento fue del 8,1% y la tasa de recurrencias locales fue del 1,2%, aunque se debe tener en cuenta el corto seguimiento de las pacientes. Los inconvenientes principales de esta técnica son fundamentalmente que se trata de un procedimiento invasivo y que el balón no siempre se adapta adecuadamente a la cavidad quirúrgica.

La RT externa conformada en 3D está siendo cada vez más empleada como técnica de IPM en numerosos centros por su amplia disponibilidad al ser un procedimiento no invasivo. Los estudios fase I y II publicados hasta la fecha, emplean diferentes técnicas, dosis y fraccionamientos y el número de pacientes incluidas y tiempo de seguimiento son escasos.

Por último la IPM en forma de RT intraoperatoria (RIO), presenta la ventaja de ser realizada en el mismo acto quirúrgico en forma de dosis única de 5 Gy por medio de electrones procedentes de un acelerador lineal. Desde el punto de vista técnico, la RIO precisa de infraestructuras que permitan el traslado del paciente desde quirófano a la unidad de tratamiento y de una adecuada coordinación entre los distintos equipos. Esto ha motivado que su desarrollo como técnica de IPM, haya sido limitado. Sin embargo en los últimos años, han sido desarrollados sistemas de RIO en forma de aceleradores móviles capaces de generar electrones de diferentes energías. El estudio con mayor número de pacientes tratadas con RIO es el llevado a cabo por Instituto Oncológico de Milán (59) donde 590 pacientes con tumores < 2,5 cm recibieron tratamiento con RIO por medio de un acelerador lineal de electrones móvil (*Intraoperative Radiotherapy with electrons "ELIOT"*). La dosis administrada en una sesión única sobre la cavidad quirúrgica fue de 21 Gy. Con un seguimiento medio de 20 meses, la recurrencia local fue del 0,5% y la recurrencia en distinto cuadrante del 0,5%. La fibrosis del tejido mamario se produjo en el 19% de los casos y liponecrosis en el 2,5%. Por otro lado, el *University College Hospital* emplea radiaciones de baja energía (50 Kv) mediante un aplicador también móvil (Intrabeam). Ambas instituciones han iniciado un ensayo fase III que compara, en pacientes seleccionadas, la IPM por medio de RIO con sistemas móviles, con la irradiación completa de la mama (60,61). El estudio fase III, NSABP B-39/RTOG 043 (16), en marcha actualmente, pretende comparar la RT sobre todo el volumen mamario (40-50 Gy + boost 10 Gy) con IPM mediante braquiterapia intersticial, MammoSite® (34 Gy/10 fracciones/2 veces al día) o RT conformada en 3D (38,5 Gy/10 fracciones/2 veces al día).

En conclusión, la IPM parece un procedimiento prometedor a la vista de los resultados en control local obtenidos en pacientes seleccionadas. Sin embargo, aun no disponemos del suficiente nivel de evidencia para llevarla a la práctica clínica rutinaria, ni están claramente definidos los criterios de selección de pacientes y la técnica más adecuada para su aplicación.

RT TRAS MASTECTOMÍA EN EL CARCINOMA INVASIVO

La RT adyuvante tras MT radical o radical modificada, persigue reducir la tasa de recurrencia locorregional erradicando la enfermedad microscópica residual. Está bien documentado que la omisión de RT tras MT implica un elevado riesgo de recurrencia local relacionado con la extensión de la afectación ganglionar y tamaño tumoral. El segundo objetivo de la RT sería mejorar la supervivencia erradicando enfermedad residual local que potencialmente podría dar lugar también a metástasis por vía hematógena. En presencia de tratamientos sistémicos efectivos, el tercer objetivo de la RT post-mastectomía sería mejorar la supervivencia erradicando enfermedad residual local persistente tras MT y tratamiento sistémico. La asociación de RT tras MT ha mostrado reducir el riesgo de recurrencia local en varias series retrospectivas y en numerosos ensayos aleatorizados donde la reducción de recurrencia locorregional es de aproximadamente dos tercios (62). Sin embargo el impacto de la RT en la supervivencia ha sido más discutido. Esta cuestión ha sido evaluada dentro de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados y metaanálisis. Una de las principales consideraciones a tener en cuenta en el diseño de numerosos estudios, son los aspectos técnicos del tratamiento con RT que debe ser administrada de forma adecuada en cuanto a los volúmenes de irradiación y dosis administrada. Numerosas series han empleado técnicas de irradiación que no garantizaban la adecuada cobertura dosimétrica de la pared torácica y áreas de drenaje linfático, con dosis en ocasiones insuficientes. Dichas técnicas, obsoletas hoy en día, irradiaban un elevado volumen cardiaco que dio lugar a un exceso de mortalidad por cardiotoxicidad. Las técnicas de RT actuales, reducen sustancialmente la irradiación cardiaca posibilitando además una adecuada cobertura dosimétrica del volumen a irradiar.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicó en 2001 las directrices a seguir en el tratamiento radioterápico de pacientes con carcinoma invasivo de mama sometidas a MT (63). La revisión de los estudios aleatorizados mostró un claro beneficio de la RT adyuvante tras MT en pacientes con afectación ganglionar al reducir la recurrencia locorregional y de forma menos uniforme la supervivencia libre de enfermedad y global. En el análisis por subgrupos de riesgo según edad, tamaño tumoral, número de ganglios afectos y otros factores de riesgo, se observaron diferencias en dicho beneficio. Por ello el panel recomendaba la RT tras MT en pacientes con ≥ 4 ganglios afectos (nivel de evidencia II, grado de recomendación B) y tumores > 5 cm o estadio III (nivel de evidencia II-III, grado de recomendación C). No recomendaban la RT en pacientes con 1-3 ganglios afectos al considerar insuficientes las evidencias. Tampoco recomendaban la irradiación profiláctica de la cadena mamaria interna (MI) por el mismo motivo. En aquellos esquemas prolongados de quimioterapia (QT), no existió consenso acerca de si administrar la QT en forma de sándwich, de forma concomitante o antes de la RTE. Aconsejaban evitar la concomitancia en esquemas que contengan antraciclinas.

Numerosos ensayos aleatorizados han evaluado la asociación de RT al tratamiento sistémico tras MT, en pacientes con afectación ganglionar. Todos ellos muestran el beneficio de la RT en la reducción de recurrencias locoregionales, sin embargo los datos de supervivencia libre de enfermedad y global son más confusos (64).

En el metaanálisis de Whelan y cols. (65) publicado en el año 2000, se revisaron 18 ensayos fase III (9 con menos de 200 pacientes y tan sólo 2 con más de 1.000), en los que se incluyen pacientes con MT y afectación ganglionar o tumores > 5 cm o con infiltración de piel o pectoral. Todas las pacientes recibieron tratamiento sistémico con CMF, antraciclinas, tamoxifeno u otros. Los resultados mostraron una reducción de la recurrencia locorregional en el brazo de RT (Odds Ratio 0,25, IC: 95% 0,19-0,34; $p < 0,00001$) y una reducción en la mortalidad por cáncer de mama (Odds Ratio 0,83, IC: 95% 0,74-0,94; $p = 0,004$). No se detectó ningún efecto de la RT en la supervivencia global probablemente debido al tamaño muestral de muchos de los ensayos y a un incremento de la mortalidad cardiaca (62).

En el último metaanálisis del EBCTCG (40) que analiza el efecto de la RT y tipo de cirugía en el cáncer de mama, se observa que, en las pacientes mastectomizadas con afectación ganglionar que recibieron RT adyuvante, se produjo una reducción absoluta del riesgo de recurrencia local a 5 años del 17%, una reducción absoluta del riesgo de mortalidad por cáncer de mama del 5,4% a 15 años y una reducción absoluta del riesgo de mortalidad global del 4,4% a 15 años, reducido al 3,5% a 20 años por un incremento de la mortalidad cardiovascular.

En enero de 2006, Glebski y cols. publicaron un metaanálisis que analizaba de nuevo los resultados de 36 ensayos en los que la asociación de RT tras MT fue el único factor diferenciador entre los tratamientos a comparar (66). Estos ensayos, identificados en metaanálisis previos, proporcionaron 38 comparaciones. Los autores emplearon tres categorías de tratamiento radioterápico predefinidas para clasificar los datos: a) dosis biológica equivalente de 40-60 Gy en fracciones de 2 Gy con volúmenes de irradiación adecuados; b) dosis inadecuada o excesiva; y c) volúmenes de irradiación inadecuados. Los efectos de la RT sobre la supervivencia a 5 y 10 años en cada una de las categorías de tratamiento fueron estimados en una cohorte de 13.199 pacientes, a partir de las tasas publicadas o, si estas no estuvieran disponibles, de las curvas de supervivencia. También usaron esta clasificación para analizar de nuevo los datos procedentes de los estudios postmastectomía del EBCTCG. A 10 años, 16 de las 19 comparaciones efectuadas en el estudio coincidían con las publicadas por el EBCTCG. Veinticinco de las 38 comparaciones disponibles habían empleado dosis y volúmenes de irradiación adecuados (categoría 1). Diecisiete de ellos tenían datos a 5 años que mostraron que la RT se asoció con un incremento absoluto de la supervivencia del 2,9% (Odds Ratio de muerte 0,87, IC: 95% 0,79-0,96; $p = 0,006$). Trece comparaciones de categoría 1 tenían datos a 10 años que mostraron que la RT se

asoció con incremento absoluto en la supervivencia estadísticamente significativo del 6,4% (Odds Ratio de muerte 0,78, IC: 95% 0,780-0,85; $p < 0,001$). No se evidenciaron diferencias significativas en supervivencia en las comparaciones de categoría 2 o 3. Entre los 33 estudios del EBCTGG, la probabilidad de recurrencia local se redujo más en los estudios de categoría 1 (80% menor) que en los de categoría 2 (70% menor) o 3 (64% menor). La probabilidad de fallecer por cualquier causa fue también menor en los estudios de categoría 1 (13% menor) que en los de categoría 2 (3% menos) o 3 (26% mayor). Los autores concluyen que la RT adyuvante tras MT, con una adecuada dosis biológica equivalente y sobre volúmenes adecuados, se asocia con un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia hasta 10 años.

Tres estudios fase III (67-69) han mostrado beneficio de la RT en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en mujeres sometidas a MT con afectación ganglionar, con independencia del número de ganglios afectados. El mayor de estos estudios es el conducido por el *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCCO). En el ensayo DBCCG 82b (67), se incluyeron 1.708 pacientes premenopáusicas sometidas a MT y linfadenectomía axilar (7 ganglios aislados de media) por cáncer de mama en estadios II o III. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 8 ciclos de QT esquema CMF + RT o solo 9 ciclos del mismo esquema de QT. Tras un seguimiento medio de 114 meses, la tasa de recurrencia locorregional se redujo de un 32 a un 9% en las pacientes que recibieron RT ($p < 0,0001$), la supervivencia libre de enfermedad y global aumentaron del 34 al 48% y del 45 al 54% respectivamente en el grupo de pacientes que recibió RT con independencia del número de ganglios afectados (ambas $p < 0,01$). En el ensayo DBCCG 82c (68), 1.375 pacientes postmenopáusicas sometidas a MT por cáncer de mama en estadio II o III fueron aleatorizadas a recibir RT locorregional. Todas recibieron tamoxifeno por un año. Con un seguimiento medio de 123 meses, la tasa de recurrencia locorregional a 10 años fue reducida del 35 al 8% y la supervivencia global aumentó del 36% al 45% en el grupo de pacientes sometidas a RT (ambos $p < 0,05$) con independencia del número de ganglios afectados. En el estudio llevado a cabo por la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) de Canadá (69), 318 pacientes premenopáusicas con afectación axilar tratadas con MT y linfadenectomía (11 ganglios de media) fueron asignadas aleatoriamente a recibir o no RT locorregional postoperatoria. Todas las pacientes recibieron QT adyuvante esquema CMF. El grupo de pacientes que recibió RT mostró una reducción de la recurrencia locorregional del 26 al 10% ($p = 0,002$) y un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y global del 38 al 53% ($p = 0,008$) y del 47 al 37% ($p = 0,03$) respectivamente.

La magnitud del beneficio en supervivencia en estos estudios es comparable a la obtenida con el tratamiento sistémico.

Aunque cabría esperar una generalización en el uso de la RT tras MT en pacientes con afectación ganglionar, independientemente del número de ganglios afectos,

la realidad es que en numerosos centros limitan su uso a la presencia de 4 o más ganglios afectados. Esto es debido en parte a que numerosos ensayos no han conseguido demostrar el beneficio de la RT en supervivencia con significación estadística, aunque no hay que olvidar la enorme heterogeneidad en la selección de pacientes, técnica de tratamiento RT, volúmenes y dosis de RT. Además en la actualidad las técnicas quirúrgicas son diferentes y los tratamientos sistémicos empleados contienen antraciclinas. La extensión de la linfadenectomía axilar realizada en los estudios daneses fue de 7 ganglios de media, considerado insuficiente en el momento actual, siendo la tasa de recurrencia locorregional en estos estudios superior a la observada en otros con linfadenectomías más amplias. En el año 2007 se publicó el análisis de un subgrupo de pacientes procedentes de los estudios DBCCG 82b y 82c (70) cuyo número de ganglios aislado fue superior o igual a 8. Este análisis, efectuado en 1152 pacientes mostró de nuevo el beneficio de la RT adyuvante con tasas de supervivencia global a 15 años 39% en el subgrupo de pacientes que recibió RT frente al 29% en el grupo sin RT ($p = 0,015$) (57 vs. 48% en 1-3 ganglios afectados $p = 0,03$; 21 vs. 12% en ≥ 4 ganglios afectados $p = 0,03$).

Son por tanto las pacientes con 1 a 3 ganglios afectados en la linfadenectomía las que encierran mayor controversia. Varios ensayos prospectivos no aleatorizados analizan factores predictores de recurrencia locorregional y a distancia con el fin de poder identificar aquellas pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar que tras recibir tratamiento sistémico, podrían beneficiarse, en términos de supervivencia, de RT locorregional. En el análisis efectuado por el Hospital MD Anderson sobre 404 pacientes con afectación de 1-3 ganglios tratadas con MT y quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas, demostraron que aquellas pacientes con extensión extracapsular, tamaño > 4 cm o pobre vaciamiento axilar, las tasas de recurrencia locorregional eran superiores a las pacientes que recibieron RT adyuvante (71). Posteriormente los mismos autores publicaron un método de estratificación de pacientes en grupos de riesgo en función de 4 factores: ≥ 4 ganglios afectados, $> 20\%$ de ganglios de linfadenectomía afectados, extensión extracapsular e invasión linfovascular (72). Estos factores demostraron asociar un riesgo de recidiva a 10 años del 40, 9, 6 y 2,5% si la paciente reunía 4, 3, 2 o 1 de los factores.

Actualmente se encuentran en marcha tres ensayos prospectivos aleatorizados que evaluarán el impacto de la RT en el tratamiento del cáncer de mama con afectación de 1 a 3 ganglios tras MT y CC. El ensayo SUPREMO (*Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy*) en fase de reclutamiento, aleatorizará pacientes con tumores pT1-2pN1M0 a recibir RT adyuvante locorregional tras MT. El objetivo principal del estudio es evaluar la supervivencia global, el objetivo secundario evaluará la recurrencia local, regional, supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis y toxicidad aguda y crónica. El ensayo del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá MA-20 aleatoriza pacientes tratadas con CC que tengan afectación gan-

glinar pT3N0 o pT2N0 con RE-, G3 e invasión linfocelular a recibir RT local sobre la mama o también sobre cadenas ganglionares. Por último, el ensayo de la EORTC 22922, cuya fase de reclutamiento ha concluido, aleatoriza pacientes con afectación axilar tratadas con CC o MT a recibir RT sobre lecho de MT /mama ± RT sobre cadenas ganglionares.

Recientemente la *British Columbia Cancer Agency* ha publicado una serie retrospectiva de 5688 pacientes con cáncer de mama T1-2, N0-1 tratadas con CC y RT adyuvante donde compara la tasa de recurrencia local, regional y locorregional en pacientes N0 y N1 (73). La recurrencia locorregional también se comparó entre pacientes N1 con y sin irradiación ganglionar. El 97% de pacientes N1 y el 41% de pacientes N0 recibieron tratamiento QT. Tras un seguimiento medio de 8,6 años, la tasa de recurrencia local a 10 años fue de 5,1% en pacientes N0 vs. 5,8% en pacientes N1 ($p = 0,04$); la tasa de recurrencia regional a 10 años fue 2,35 vs. 6,1% ($p < 0,001$) y la tasa de recurrencia locorregional fue 6,7 vs. 10,1% respectivamente ($p < 0,001$). Entre las 817 pacientes N1 que no recibieron RT sobre cadenas ganglionares, la tasa de recurrencia locorregional a 10 años fue del 13,8% en < 50 años, 20,3% en tumores de alto grado y 23,45 en pacientes con RE negativos. En el análisis multivariable, las pacientes N1 presentaron mayor tasa de recurrencias locorregionales ($p < 0,001$), que se reduce de forma significativa asociando irradiación ganglionar ($p = 0,02$). Los autores concluyen que aquellas pacientes < 50 años con afectación ganglionar N1, RE negativos o tumores de alto grado presentan un alto riesgo de recurrencia locorregional (15-20%) a pesar de CC, RT sobre mama y tratamiento sistémico, por lo que debe valorarse en estos casos la irradiación de cadenas ganglionares.

RT TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA INVASIVO

La QT neoadyuvante es una estrategia muy común en la práctica clínica actual que se ha convertido en el estándar de tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado. En las pacientes con estadio II existe más controversia respecto a su uso, aunque es un procedimiento que permite predecir el comportamiento biológico del tumor, la respuesta a la QT y el estudio de nuevos fármacos.

QT neoadyuvante y mastectomía

El *Hospital MD Anderson* revisó el riesgo de recurrencia locorregional en 150 pacientes procedentes de 5 estudios prospectivos no aleatorizados, tratadas con QT neoadyuvante basada en antraciclinas (74). En el estudio multivariable se definieron tres grupos de riesgo: alto: estadio \geq cIIIB o ≥ 4 ganglios positivos; bajo: estadio cI-II y pN0; intermedio: el resto. En un posterior análisis se comparan (75) 534 pacientes tratadas con QT

neoadyuvante basada en antraciclinas y RT adyuvante con 143 pacientes que sólo recibieron QT. A pesar de la desigual distribución de estadios en ambos grupos, con mayor número de estadios más precoces en el grupo que no recibió RT, la tasa de recurrencia locorregional a 10 años fue mayor en las pacientes sin RT (22 vs. 11%, $p = 0,0001$). La RT redujo la recurrencia locorregional en pacientes con estadio cT3-4, cN2-3 y cIIB. En aquellas pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa, la RT redujo la tasa de recurrencias en los estadios cIII y IV (3 vs. 33% $p = 0,006$). En el análisis multivariable, los factores que influyeron en la recurrencia locorregional fueron: ausencia de RT, $\geq 20\%$ de ganglios afectados, estadio \geq IIB, mínima respuesta a QT y RE negativos.

QT neoadyuvante y cirugía conservadora

La QT neoadyuvante consigue modificar el tipo de cirugía de MT a conservadora entre el 13-83% según las series. Sin embargo, el uso de CC genera la preocupación de aumentar las recidivas locorregionales. Si bien la QT neoadyuvante es el tratamiento estándar en las pacientes con carcinoma localmente avanzado, en las pacientes con estadio II su empleo es más controvertido aunque sea práctica habitual en numerosos institutos al permitir evaluar la respuesta a la QT y el estudio de nuevos fármacos.

En *Hospital MD Anderson* analizó la tasa de supervivencia libre de recurrencia locorregional en una serie de 340 pacientes tratadas con QT neoadyuvante basada en antraciclinas (76). Los requisitos para recibir tratamiento conservador fueron: resolución de infiltración cutánea y/o fijación de la piel, ausencia de multicentricidad o microcalcificaciones difusas y ausencia de contraindicación médica para recibir RT. La tasa de supervivencia libre de recurrencia locorregional fue del 91% (55% local, 24% fosa supraclavicular). Los factores clínicos que influyeron en la recurrencia locorregional fueron: T3-T4, N2-3, tumor residual > 2 cm, patrón residual multifocal, e invasión linfocelular.

Numerosos estudios prospectivos parecen apoyar el empleo de QT neoadyuvante en pacientes seleccionadas con estadio II, sin embargo son necesarios datos procedentes de estudios aleatorizados apropiadamente diseñados. Las incertidumbres sobre el papel de la RT en pacientes con estadio II tratadas con CC derivan fundamentalmente de la determinación de los volúmenes a irradiar.

CORRESPONDENCIA:

Eva M^a Lozano Martín
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General de Ciudad Real
C/ Tomelloso. s/n
13195 Ciudad Real
E-mail: evamlozano@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
2. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project experience. *Semin Oncol* 2001; 28(4): 400-18.
3. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet* 2000; 355: 528-33.
4. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten years result of European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-7.
5. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102.
6. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45(5): 536-43.
7. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Rad Oncol* 2007; 2: 28.
8. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National surgical adjuvant breast and Bowel experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400.
9. Allred D, Bryant J, Land S. Estrogen receptor expression as a predictive marker of effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Br Ca Res Treat* 2002; 76(Suppl. 1): S36(abstr.)
10. Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast* 2003; 12(6): 457-71.
11. Schwartz G F, Solin L J, Olivetto IA, et al. Consensus Conference on the Treatment of in situ Ductal Carcinoma of the Breast, 22-25 April, 1999. *Cancer* 2000; 88(4): 946-54.
12. Di Savero S, Catena F, Santini D, et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 405-16.
13. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 61.
14. Hughes L, Wong M, Page D, et al. Five years results of Intergroup study E-5194: local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). *San Antonio Breast Cancer Symposium; 2006: abstract 29.*
15. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: Incremental benefit of larger margins. *Am J Surg* 2005; 190: 521-5.
16. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-39/RTOG 0413). A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, II breast cancer. <http://www.nsabp.pitt.edu/B-39.htm>.2005.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
18. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
19. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
20. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-64.
21. Veronesi U, Banfi A, del Vecchio M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1085-9.
22. Veronesi U, Cascinelli N, Nariana L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1227-31.
23. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eighth-year results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-8.
24. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. *Cancer* 2003; 98: 697-702.
25. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 1081, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 801-5.
26. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 1081 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.
27. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
28. Jatoi I, Proschan: Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 289-94.
29. Vinh-Hung V, Burzykowski T, Van de Steene J, et al. Post-surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data. *Radiother Oncol* 2002; 64: 281-90.
30. Vinh-Hung V, Voordeckers M, Van de Steene J, et al. Omission of radiotherapy after breast conserving surgery: survival impact and time trends. *Radiother Oncol* 2003; 67: 147-58.
31. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation with and without radiotherapy in women with lymph node negative breast cancer: a randomized trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1690-7.
32. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Center Institute Trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.
33. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
34. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-9.
35. Fyles AW, Mc Cready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 963-70.
36. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6 year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
37. Blamey RW, on behalf of the BASO breast group trialists. The British Association of Surgical Oncology Trial (BASO II) of the treatment of small differentiated node negative tumors (abstract). *Breast Cancer Res Treat* 1994; 47-50.
38. Hughes K S, Schnaper L A. Lumpectomy plus tamoxifen or without breast irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-7.

39. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risk of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Can Inst* 2004; 96: 115-21.
40. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. EBCTCG. Effects of radiotherapy in the extent of surgery for breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
41. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes EF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888.
42. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio m, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27.
43. Voogd AC, Nielsen M, Peterse J, et al. Differences in risk factors of local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688-99.
44. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 8: 1668-75.
45. Harris JR. Breast-conserving therapy as a model for creating new knowledge in clinical oncology. *Int Radiat Oncol Phys* 1996; 35: 641-8.
46. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1005.
47. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-60.
48. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1029-35.
49. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 28-33.
50. Teissier E, Héry M, Ramaïoli A, et al. Boost in conservative treatment: 6 year results of randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50: 345.
51. Polgar C, Orosz Z, Fodor J. The effect of high-dose-rate brachytherapy and electron boost on local control and side effects after breast conserving surgery: first results of the randomized Budapest breast boost trial. *Radiat Oncol* 2001; 60: 10.
52. Romestaing P, Lethéigie Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-8.
53. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259-65.
54. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC. Impact of the boost dose of 10Gy versus 26Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomized EORTC boost trial. *Radiat Oncol* 2009; 90: 80-5.
55. De las Heras M. Irradiación parcial de la mama. ¿Estamos preparados para cambiar nuestra práctica clínica? *Rev Senología Patol Mam* 2006; 19: 1-4.
56. Kuske RR, Winter K, Arthur DW, et al. Phase II trial of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: toxicity analysis of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 45-51.
57. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 1205-10.
58. Vicini FA, Beitsch P, Quite CA, et al. First analysis of patient demographics, technical reproducibility, cosmetic and early toxicity: results of the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registre Trial. *Cancer* 2005; 104: 1138-48.
59. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. Experience with 590 Cases. *Ann Surg* 2005; 242: 101-6
60. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) trial protocol. *Lancet* 1999. <<http://www.thelancet.com/journals/lancet/misc/protocol/99PRT-47>.
61. Orecchia R, Cioca M, Lazzari R, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *Breast* 2003; 12: 483-90.
62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
63. Recht A, Edge SB, Solin LJ. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
64. Pierce LJ. The use of radiotherapy after mastectomy: a review of the Literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1706-17.
65. Whelan TJ, Julian J, ycols. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 8: 1220-9.
66. Gebiski V, Lagleva M, Keech A, et al. Survival effects of post-mastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 26-38.
67. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
68. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
69. Ragaz J, Olivetto I, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 years results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-26.
70. Overgaard M, Nielsen HN, Overgarrd J. Is the benefit of post-mastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiat Oncol* 2007; 82: 247-53.
71. Katz A, Strom A, Buchholz A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-27.
72. Strom A, Woodward WA, Katz A, et al. Clinical Investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patient treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1508-13.
73. Truong PT, Jones SO, Kader HA, et al. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risk compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 357-64.
74. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 20: 17-23.
75. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4691-9.
76. Chen AM, Meric-Bertram F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303-12.

Estrategias terapéuticas del carcinoma de mama localmente avanzado

R. COLLADO MARTÍN, A. L. ORTEGA GRANADOS, R. ALONSO CALDERÓN, P. SÁNCHEZ ROVIRA

Servicio de Oncología. Hospital de Jaén

RESUMEN

El cáncer de mama es la enfermedad maligna más frecuente entre las mujeres. Aunque el cáncer de mama localmente avanzado es relativamente poco frecuente, actualmente representa uno de los tumores de mama más agresivos. Podemos definirlo como el cáncer de mama con una presentación inoperable, o que presentan un pobre diagnóstico sólo con tratamiento locoregional. El tratamiento de elección del cáncer localmente avanzado es la quimioterapia primaria (neoadyuvante), y de hecho, ha tenido un gran impacto en su manejo. Igualmente, la quimioterapia primaria actualmente desborda el marco de los tumores inoperables y constituye una de las mejores opciones para el desarrollo de nuevos fármacos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama localmente avanzado. Quimioterapia neoadyuvante.

ABSTRACT

Breast cancer is the commonest malignant disease among women. Although locally advanced breast cancers are relatively uncommon presentation, they represent some of the most aggressive breast cancer today. We can define it as breast cancer that were inoperable at presentation and/or as having an extremely poor survival with locoregional treatments alone. The common thread regarding locally advanced breast cancer is the consideration of preoperative chemotherapy (neoadjuvant) as the initial management of choice; in fact, primary therapy has made a tremendous impact on the management of locally advanced breast cancer. Likewise, the use primary chemotherapy exceeds beyond the unoperable tumor. It also represents one of the key elements in the development of new medicine.

KEY WORDS: *Locally advanced breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. En el 2002 se produjeron 1.151.298 casos nuevos en el mundo, lo cual supuso el 23% del total de nuevos diagnósticos de cáncer en mujeres (1).

Aunque este tipo de tumor presenta una amplia variación geográfica, es más frecuente en los países desarrollados; así, en Europa, las incidencias correspondientes al año 2006, estimaron 429.000 casos nuevos en mujeres europeas (2).

En las mujeres españolas se diagnostican unos 16.000 casos nuevos al año, muriendo por esta causa

unas 6.000 mujeres (3). La tasa ajustada de mortalidad en nuestro país en el 2005, fue de 18,6 casos por 100.000 mujeres al año. La mayoría de casos se diagnosticaron entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años. Se estima, por tanto, que 1 de cada 20 mujeres españolas desarrollará cáncer de mama antes de los 75 años (4).

Todo esto ha conseguido que los programas de detección precoz en mama hayan adquirido una amplia difusión e importancia en la población, pero a pesar de todas las campañas de *screening* y diagnóstico precoz, un 10-15% de las pacientes continúan presentando enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico (5).

El carcinoma de mama localmente avanzado es una entidad que comprende un grupo heterogéneo de tumores, con gran diversidad de comportamientos biológicos. Generalmente, se considera cáncer de mama localmente avanzado, a aquellos tumores que debutan con lesiones primarias de gran tamaño en mama, o lesiones pequeñas con extensa afectación ganglionar axilar. Las primeras descripciones publicadas fueron las de Haagsen y Scout del cáncer de mama localmente avanzado en 1943 (6), y la de Bell del carcinoma inflamatorio que data de 1814 (7). Son tumores técnicamente inoperables, o bien operables con baja probabilidad de control de la enfermedad, tanto a nivel local como sistémico (8-10).

La quimioterapia de inducción, también conocida como *tratamiento sistémico preoperatorio* o *tratamiento primario* ha sido el tratamiento estándar en mujeres con cáncer de mama inoperable, localmente avanzado o inflamatorio, existiendo actualmente evidencias que apoyan su uso en estadios precoces, administrándose cada vez con más frecuencia antes de la cirugía.

DEFINICIÓN

Clásicamente se consideraba como cáncer de mama localmente avanzado a los tumores de mama clasificados según la TNM de la UICC de 1987 como IIB, IIIA, IIIB y IV (por afectación de los ganglios supraclaviculares sin afectación a distancia).

Estudios posteriores demostraron que pacientes con afectación supraclavicular pueden tener supervivencias prolongadas si son tratadas con terapéuticas multidisciplinarias más agresivas (11,12). Como resultado, la sexta edición de la *American Joint Committee on Cancer Staging*, incluye la afectación supraclavicular dentro del estadio III (13).

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO

Actualmente, el tratamiento inicial del cáncer de mama localmente avanzado consiste en el uso de tratamiento sistémico primario o quimioterapia neoadyuvante antes de cualquier tratamiento local; sin embargo, cuando se toma la decisión de utilizar este tratamiento, no solamente concierne al oncólogo clínico, sino que, por el contrario, es necesario la participación de un grupo multidisciplinario compuesto por cirujanos, radiólogos, radioterapeutas y patólogos. La participación de estas múltiples disciplinas ha aumentado el éxito terapéutico de las pacientes con cáncer de mama (14).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia primaria o neoadyuvante se define como el tratamiento de quimioterapia sistémica antes del tratamiento locoregional definitivo del cáncer de mama.

El término *neoadyuvante*, dado que puede ser asociado con la connotación de ser un tratamiento de importancia secundaria, tiende a ser abandonado siendo subs-

tituido por el tratamiento sistémico preoperatorio o tratamiento primario.

El desarrollo de la quimioterapia preoperatoria comenzó a finales de los años 60, limitándose a aquellas pacientes en las que se intentaba disminuir el tamaño tumoral para poder luego operarlas o irradiarlas. Estos resultados se publicarían ya en la década de los setenta (15,16). Posteriormente se desarrolló la posibilidad de que el tratamiento quimioterápico, cuanto más precoz fuese, tanto más eficaz sería en la erradicación de las metástasis ocultas (micrometástasis) a distancia, considerando que habría una respuesta paralela de la misma a la respuesta local del tumor primario (17,18).

El desarrollo ulterior de ensayos clínicos que demostraron la posibilidad de realizar cirugía conservadora frente a la mastectomía clásica sin afectar la supervivencia (19), y la demostración de los beneficios de la quimioterapia en la supervivencia, independientemente de tener o no ganglios axilares afectos, así como la posibilidad de poder sentar su indicación sobre la base del tamaño tumoral, permitió el desarrollo posterior de la quimioterapia preoperatoria (20), la cual, de hecho, en una revisión del estudio B-18 del NSABP se estableció que era marginalmente superior a la terapia postoperatoria adyuvante (21).

VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

La administración de la quimioterapia preoperatoria tiene las siguientes ventajas:

QUIMIOSENSIBILIDAD (VALORACIÓN DE RESPUESTA)

Una importante razón para su administración es obtener información de la respuesta a los agentes terapéuticos y poder así evaluar la eficacia de los distintos agentes quimioterápicos. De entre todos los factores que van a constituir el objetivo principal de la utilización de la quimioterapia primaria, la respuesta patológica completa se ha identificado como el indicador más fiable de supervivencia (22). A pesar de ello, las definiciones de respuesta patológica completa varían entre los diferentes estudios (mama sólo frente a mama y axila; sin tumor frente a sin tumor invasivo), y existe una variabilidad en la valoración de la respuesta desde el punto de vista anatomopatológico.

A pesar de todo esto, en la actualidad existen estudios en marcha dirigidos a identificar marcadores biológicos (ADN *microarrays*, perfiles de expresión de genes) asociados a una respuesta completa patológica, y que pueden ser usados como predictores de respuesta a tratamiento; así, se sabe que muchas de las características fenotípicas del cáncer de mama son la causa de la coordinación de la expresión de genes (23,24). Por lo tanto el uso generalizado de esta tecnología permitirá la individualización de la quimioterapia preoperatoria y proporcionará un tratamiento personalizado para un determinado tipo de expresión genética tumoral. En la tabla I se resumen algunos de

TABLA I

ESTUDIOS DE IDENTIFICACIÓN DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA PREDICTIVOS EN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Estudio	Nº pacientes	Régimen	pCR (%)	Nº genes predictivos para pCR (%)	Eficacia predictiva (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Chang y cols., 2003	30	D	NA	92	88	85	90
Ayers y cols., 2004	42	P/FAC	31	74	78	43	100
Iwao et al, 2005	70	D	2	85	81	92	71
Gianni y cols., 2005	171	AP	12	24	NA	NA	NA
Thuerigen y cols., 2006	100	GED	26	512	88	79	90

los estudios en donde se correlaciona la respuesta a la quimioterapia con perfiles génicos de expresión.

Actualmente existen varios modelos, como el publicado en el año 2006 por Hells y cols. Para dicho modelo, las pacientes fueron tratadas con un régimen preoperatorio consistente en recibir paclitaxel semanal seguido de FAC. La expresión genética se utilizó para la identificación de genes asociados con la respuesta parcial completa. Tras un análisis univariable se obtuvieron los valores de significación en la expresión diferencial para 40 genes, presentando una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo, comparado con las variables clínicas clásicas (edad, receptores hormonales y grado histológico) (25).

Otros modelos, como los basados en el Oncotype Dx® predicen una alta probabilidad de obtener una respuesta patológica completa a los pacientes tratados con taxanos y antracilinas que determinan un alto valor de recurrencia (26). Así mismo, los pacientes con el subtipo molecular basal poseen también una alta probabilidad de respuesta patológica completa comparadas con los otros subtipos moleculares (27).

CIRUGÍA CONSERVADORA (DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL PRIMARIO Y DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS)

Continuando con las ventajas de la quimioterapia preoperatoria, la ventaja más clara en este aspecto es la capacidad de disminuir el tamaño tumoral primario, de tal forma que un tumor mamario inoperable se convierta en operable. La experiencia generalizada usando la quimioterapia preoperatoria en cáncer de mama aporta datos significativos en términos de respuesta clínica (60 y 80%) y con una tasa de respuesta patológica completa alrededor del 20% (28). De hecho, aquellas pacientes que desarrollan una respuesta clínica completa tienen un 90% de probabilidades de realizar una cirugía conservadora de la mama (29).

En cuanto a las diferencias absolutas en las tasas de cirugía conservadoras entre las mujeres sometidas a quimioterapia primaria, estas oscilan del 8% del NASBP B-18, al 36% del ECTO. Entre aquellas que reciben esquemas diferentes de quimioterapia preoperatoria, oscilan del 2 al 19%. Aquellas mujeres que reci-

ben quimioterapia preoperatoria sistémica, aumentan la probabilidades de conservar la mama un 12,5% si el tumor mide entre 2 y 5 cm, y un 17,5% si el tamaño es superior a 5 cm (30).

La identificación exacta de la localización original del tumor es de la mayor importancia dado que, aunque en caso de una remisión clínica completa, en la mamografía suelen existir anomalías residuales. A veces este fenómeno puede no ocurrir, pero es preciso identificar la lesión previo al inicio de la quimioterapia, mediante la inserción de un clip de titanio con control ecográfico, en caso de mamas densas, o mamográfico que puede ser llevado a cabo durante la biopsia diagnóstica o cuando haya evidencia clínica de respuesta durante el tratamiento, lo que obliga a una monitorización estrecha de la paciente. Esto supone el inconveniente y coste adicional de visitas suplementarias al cirujano para monitorizar la respuesta, el coste de nuevas mamografías, y en caso de esperar una respuesta clínica completa la colocación de un clip de titanio con la ventaja de evitar la mastectomía y poder obtener información pronóstico que permita un mejor manejo del paciente.

A pesar de todo, existe una controversia importante en torno a la posible recurrencia local después de la cirugía conservadora. A este respecto, podemos encontrar dos estudios multicéntricos franceses que han publicado altas tasas de recurrencia después de haber recibido la quimioterapia primaria. En el primero de ellos, el hallazgo de recurrencia ipsilateral mamaria era de 16 y 21% a los 5 y 10 años respectivamente, siendo las pacientes más predisponentes aquellas que tenían menos de 40 años y tenían un tumor residual mayor de 2 cm después de la quimioterapia preoperatoria. En el otro estudio francés también se objetivó mayor tasa de recurrencia, en especial, cuando el tumor primario era mayor de 3 cm (31,32).

Contrariamente a los resultados de estos estudios multicéntricos, la experiencia de un grupo italiano demuestra que no existe un incremento de recurrencia ipsilateral cuando las pacientes son tratadas con quimioterapia primaria (33).

En el estudio del Ensayo Cooperativo Europeo en Cáncer de mama operable (34), se distribuyó de forma aleatoria a 892 pacientes con tumores mayores de 2 cm a 4 ciclos de doxorubicina/paclitaxel seguidos de cua-

tro ciclos de CMF preoperatorios frente a dos brazos en adyuvancia: el mismo régimen administrado postoperatorio o un tercer brazo de adyuvancia tradicional: 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con doxorubicina seguida de 4 ciclos de CMF. En las 270 mujeres que recibieron quimioterapia neoadyuvante, los datos preliminares detectaron un 23% de respuesta completa patológica, un 10% más en el porcentaje de mujeres que conservaron la mama. De este modo sabemos, que con esquemas de antraciclinas, 3 meses de tratamiento neoadyuvante son equivalentes a 3 meses de tratamiento adyuvante en términos de supervivencia (NSABP B-18).

En lo que se refiere a la afectación de los ganglios axilares linfáticos, existe evidencia que demuestra la posibilidad de volver el estado ganglionar positivo a negativo con la quimioterapia preoperatoria. Así, el estudio NSABP-18 (30) fue el primer ensayo bien diseñado y con un tamaño de muestra amplio, en el que se aleatorizó a recibir 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida antes o después de la cirugía. Los resultados obtenidos hablaban de una mayor obtención de ganglios negativos en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (59%) frente a los que recibieron quimioterapia adyuvante (42%).

Igualmente en el ECTO (34) se detectó una reducción significativa del riesgo relativo de afectación axilar del 38% en las 270 mujeres que recibieron quimioterapia primaria.

En otro estudio del mismo año que el anterior, Hennessy y cols. (35) publicaron un análisis retrospectivo en pacientes con cáncer mamario operable tratadas con quimioterapia preoperatorio. En dicho estudio, el 23% de las pacientes de las pacientes iniciales obtuvieron una respuesta parcial completa en los ganglios linfáticos después del tratamiento. En aquellas pacientes que desarrollaron una respuesta parcial completa con tumor residual después de la quimioterapia preoperatorio, el pronóstico general no fue afectado. En este grupo de pacientes, la combinación de antraciclinas y taxanos incrementó la tasa de respuesta tumoral, y aquellas pacientes que no respondieron inicialmente al tratamiento con antraciclinas, no se beneficiaron con la adición de taxanos.

Por tanto, a la vista de todo lo anteriormente descrito, podríamos afirmar que los principales objetivos de la quimioterapia neoadyuvante pasan por intentar mejorar la cirugía conservadora de mama; evaluar *in vivo* la sensibilidad tumoral a los agentes quimioterápicos, e intentar aumentar la supervivencia global y libre de enfermedad (36).

Este último punto podemos comentarlo al repasar varios de los estudios clínicos más importantes, algunos de los cuales han sido ya mencionados anteriormente. Así, en el estudio NSABP-18 (30), como ya se comentó, fue el primer ensayo bien diseñado y con un tamaño de muestra amplio que permitió comparar la quimioterapia preoperatorio y adyuvante en cáncer de mama operable. Se reclutaron 1523 pacientes, que tras ser estratificadas se asignaron a cirugía, seguida de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida

cada 21 días, o la misma quimioterapia seguida de cirugía. Todas las pacientes mayores de 50 años recibieron además tamoxifeno durante 5 años tras la quimioterapia. Las pacientes tratadas con cirugía conservadora recibieron radioterapia locoregional. El objetivo primario de este estudio fue la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, y con respecto a estos no se observó diferencias estadísticamente significativas, ya que después de 9 años de seguimiento, los dos grupos resultaron idénticos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, sí hay evidencia estadística marginal en cuanto a que las pacientes menores de 50 años se beneficiarán más con la quimioterapia primaria, que las pacientes más mayores.

En el año 2001 se publicó el ensayo de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (37), con un diseño similar al NSABP-18, con 698 pacientes comparando 4 ciclos de FEC preoperatorios o postoperatorios. Al igual que el NSABP-18, no se encontraron diferencias en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia global en un seguimiento a 56 meses.

Actualmente existe un grupo de expertos que analiza los resultados de los estudios clínicos más relevantes, e intentan consensuar las indicaciones de la quimioterapia preoperatorio. Con respecto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad el resumen de las conclusiones irían encaminadas a que no son afectadas cuando las pacientes son tratadas con quimioterapia preoperatorio, aunque sí mejoraría la tasa de cirugía conservadora. Además la respuesta patológica completa del tumor primario a la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo el factor predictivo más importante más importante, y se asocia fuertemente con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, no se ha demostrado que aumentando la tasa de respuesta completa patológica con regímenes más activos, mejore la supervivencia. El factor pronóstico más importante sigue siendo la existencia de ganglios afectados después de la quimioterapia primaria (36).

Sin embargo, en la quimioterapia preoperatorio existen los siguientes puntos controvertidos:

IMPRECISA ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

En relación con la cirugía axilar, la quimioterapia preoperatorio, teóricamente, podría afectar al drenaje linfático produciendo fibrosis que afectase el estado ganglionar axilar, y podría además afectar de modo diferente tanto al ganglio centinela como al resto de ganglios no centinelas invadidos, lo cual podría invalidar la realización de biopsia de ganglio centinela tras la quimioterapia. En este sentido, los primeros estudios llevados a cabo para validar la realización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia primaria fueron llevados a cabo por pequeñas instituciones y con pequeños tamaños muestrales, con gran variabilidad en la sensibilidad, y especificidad (38,39). Sin embargo, el análisis combinado de todos ellos supone una sensibilidad del 86,6% (40), similar a los obtenidos en los estudios

de validación de la biopsia de ganglio centinela antes de quimioterapia adyuvante.

Los datos del mayor ensayo disponible, proceden del NSABP B-27(41). En dicho estudio la sensibilidad para predecir la afectación axilar fue del 89%, con una especificidad del 93%. Estos resultados son similares a los obtenidos de estudios multicéntricos de validación de biopsia del ganglio centinela previo a la quimioterapia postoperatoria.

De todas formas, la idoneidad de realizar el ganglio centinela previo o posterior a la quimioterapia primaria, es un aspecto controvertido. Así, podemos encontrar varios estudios con porcentajes de falsos negativos elevados (Tabla II).

En un estudio publicado recientemente por Gómez y cols. (42) sobre 237 pacientes a las que se les practica ganglio centinela, se desprende que el porcentaje de falsos negativos tras tratamiento neoadyuvante en aquellas pacientes con axila clínicamente negativa es del 0%, mientras que en aquellas con axila clínicamente positiva es del 15%, y que incluso en este subgrupo de pacientes, aún siendo el ganglio centinela negativo, el 20% tiene afectación ganglionar cuando se practica el vaciamiento ganglionar.

Por tanto, a la vista de lo comentado hasta ahora, podemos resumir las ventajas y desventajas de la quimioterapia neoadyuvante en la tabla III.

FACTORES PRONÓSTICOS

La utilización de marcadores biológicos y patológicos del tumor tales como los receptores de estrógeno y

progesterona, ploidía, expresión de HER 2 oncogén, p53, etc., podría permitir correlacionar su expresión aislada o combinada, con la probabilidad de obtención de una respuesta clínica o patológica completa.

Aunque la respuesta patológica completa se correlaciona con datos de mayor supervivencia, esto no es así en todas las mujeres. Esto ya lo demostró Buzdar en año 2003 (43), y posteriormente, lo confirmó Von Minckwitz en el 2007 (44); y es que las pacientes con receptores estrogénicos negativos tienen una mayor probabilidad de obtener una respuesta patológica completa después de la quimioterapia primaria; sin embargo, estas pacientes tienen una supervivencia global y libre de enfermedad menor que cuando se comparan con enfermas con receptores estrogénicos positivos.

Este mismo grupo alemán demostró en un estudio con más de 2.000 pacientes con tumor resecable o localmente avanzado de inicio que la respuesta a dos ciclos de tratamiento neoadyuvante con TAC, distingue subgrupos de pacientes con mayor o menor probabilidad para hacer una respuesta completa patológica. Así, se mostró que no había diferencia estadísticamente significativas entre 6 y 8 ciclos de TAC en pacientes que respondieron a tratamiento ($p = 0,27$), y que no había diferencias entre TAC y NX (vinorelbina, capecitabina) en pacientes que no respondieron a tratamiento ($p = 0,73$). No se presentaron diferencia cruzadas y NX fue superponible a TAC en pacientes que no respondieron a tratamiento.

En el 2008, Jeruss y cols. (45) publicaron un estudio con 932 pacientes en el cual combinaba los grados clínicopatológicos con la ausencia de receptores estrogénicos y el

TABLA II

EVALUACIÓN DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA (SNB) DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Autor	Estadio	Tipo de mapeo linfático	Nº total pacientes	Nº pacientes N+	% éxito	% falsos negativos	Conclusión respecto a SNB
Breslin TM y cols.	II/III	Blue dye ± radiocoloide	51	25	84,3	12,0	Preciso
Nason KS y cols.	T1-T4, N0	Blue dye ± radiocoloide	15	9	86,7	33,0	No preciso
Julian TB y cols.	I/II palpable	Blue dye, radiocoloide o ambos	31	6	93,5	0,0	Preciso
Stearns V y cols.	Loc. av.	Vital blue dye	34	13	85,3	14,3	Preciso salvo IBC
Fernández A y cols.	T1-T4, N0-N1	Radiocoloide	40	16	85,0	25,0	No preciso
Haid A y cols.	T1-T3 operable	Blue dye + radiocoloide	33	18	87,9	0,0	Preciso
Miller AR y cols.	Operable	Blue dye, radiocoloide o ambos	35	9	86,0	0,0	Preciso
Todos los estudios			239	96	86,6	12,5	

TABLA III

CARACTERÍSTICAS DE LAS VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

Tratamiento neoadyuvante, ventajas e inconvenientes

Ventajas	Inconvenientes
Quimiosensibilidad	Progresión durante el tratamiento
Vascularización intacta	Sobret ratamiento
Administración temprana de tratamiento sistémico	Ausencia de información sobre el estado ganglionar
Cirugía conservadora	

alto grado nuclear. Después de 5 años de seguimiento, la supervivencia libre de metástasis a distancia y la supervivencia específica de la enfermedad en pacientes que obtuvieron la respuesta patológica completa, varía con mucha amplitud, lo que plantea la necesidad de modificar la graduación clínico-patológica que se usa actualmente. Se ha sugerido que esto pudiera ser porque las pacientes que desarrollan una respuesta patológica completa pueden volver a recaer por la existencia de *stem cells* resistentes al tratamiento.

El NSABP B-40 está diseñado para randomizar pacientes ha recibir tratamiento neoadyuvante con docetaxel en combinación con diversos agentes quimioterápicos. Los principales esfuerzos estarán dirigidos a la identificación de perfiles moleculares y marcadores predictivos de respuesta asociados a una respuesta completa patológica.

NUEVOS FÁRMACOS EN NEOADYUVANCIA

Una de las primeros ensayos con distribución aleatoria en mujeres con sobreexpresión de HER2 fue llevado a cabo por el *MD Anderson Cancer Center* en el 2005 (46). En dicho estudio se incluyeron 42 pacientes con sobreexpresión del c-erbB-2 que fueron aleatorizadas a recibir cuatro ciclos de paclitaxel seguidos de 5 ciclos de FEC, o la misma quimioterapia en combinación con trastuzumab semanal antes de la cirugía. La tasa de respuesta patológica completa estadísticamente significativa fue del 25 y 67% respectivamente. Este estudio fue cerrado y no permitió la inclusión de más pacientes, que hubiera permitido obtener datos más fiables de supervivencia, a la vista de los resultados tan contundentes, que hacían éticamente inaceptable la continuación del mismo.

Posteriormente, se han publicado varios estudios más en los cuales se combinaba la quimioterapia primaria con el trastuzumab. Así, Limentani y cols. (47) publicaron un fase II con 36 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y sobreexpresión de HER2. Las enfermas recibieron un tratamiento basado en vinorelbina a 45 mg/m², docetaxel a 60 mg/m² cada 14 días, y trastuzumab, semanalmente, durante 12 semanas. La respuesta clínica se obtuvo en el 94% de los pacientes y la respuesta patológica completa en el 39%.

Ese mismo año Coudert y cols. publicaron otro fase II en pacientes con las mismas características, administrando docetaxel a 75 mg/m², carboplatino a 6AUC cada tres semanas y trastuzumab semanal. El 43% de las enfermas desarrolló una respuesta patológica completa (48). Los autores efectuaron una revisión de los distintos estudios en los que se administró trastuzumab en pautas de tratamiento preoperatorio.

El estudio NOAH, presentado por Gianni y cols. (49), muestra datos de eficacia en un grupo de 327 pacientes con HER2 positivos con tumores localmente avanzados de mama, y en donde además se incorpora la mayor serie con carcinoma de mama inflamatorio. Los datos muestran el beneficio significativo de la inclusión de trastuzumab en términos de respuestas globales, res-

puesta completa patológica y supervivencia libre de recaída. No obstante, y a diferencia de los datos publicados en otros estudios, no hubo diferencias en términos de respuesta completa patológica en aquellos pacientes no tratados con trastuzumab, ya sean HER2 positivos o negativos.

En cuanto al lapatinib, podemos resaltar los resultados de un estudio que lo incorpora al contexto de la neoadyuvancia. En este, se trataron 30 pacientes con carcinoma de mama inflamatorio y sobreexpresión de HER2. A las enfermas se les administró 1.500 mg/día de lapatinib durante 2 semanas, seguido de una pauta de paclitaxel más lapatinib durante 12 semanas. Se objetivó un 77% de respuestas globales y un 17% de respuestas completas patológicas (50).

Otro interesante estudio publicado por el grupo de Chang, pretende optimizar las pautas de quimioterapia preoperatorio en pacientes HER2 positivas con carcinoma de mama localmente avanzado en función del análisis de mutaciones a nivel de PI3Kinasas y expresión PTEN. Se analizaron dos series de 40 y 49 pacientes tratados con una pauta de lapatinib seguido de trastuzumab-docetaxel y trastuzumab-docetaxel respectivamente. El estudio concluye que la activación de PI3Kinasas y disminución de la expresión de PTEN se asocia a una menor respuesta a trastuzumab, pero no a lapatinib, pudiendo contribuir a la optimización de pautas con nuevo fármacos (51).

De entre los nuevos fármacos surgidos en los últimos años, ha habido uno que recientemente se ha incluido en el arsenal terapéutico de la quimioterapia primaria: las epotilonas y sus análogos. Estas son una nueva clase de agentes antineoplásicos que promueven la muerte celular por la estabilización de microtúbulos e inducen la apoptosis.

Los primeros resultados son prometedores con un aceptable perfil de toxicidad y una tasa de respuesta patológica completa en mama del 18% (52). Además, se ha encontrado actividad frente a pacientes con receptores de estrógeno, receptores de progesterona y HER2 negativo (triple negativas), con una respuesta patológica completa en mama del 26%, y una respuesta completa patológica en mama y en nódulos linfáticos del 19% (53).

A pesar de todo, aunque los agentes quimioterápicos siguen siendo uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama, otros estudios en marcha exploran la eficacia de la incorporación de otros agentes al tratamiento. Así, existen estudios en donde se incorpora bevacizumab a pautas de tratamiento neoadyuvante. En un estudio llevado a cabo con 39 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, la combinación de docetaxel con o sin bevacizumab muestra un 17,55 de respuestas completas patológicas (54). En otro estudio publicado por el NCI en pacientes con carcinoma de mama inflamatorio, se administró un primer ciclo de bevacizumab con la intención de estudiar los cambios a nivel de vascularización, seguido de una pauta de 6 ciclos de bevacizumab asociado a adriamicina más docetaxel. Al final del estudio se objetivaron un 67% de respuestas globales con un buen perfil de tolerancia (55).

HORMONOTERPIA PRIMARIA

El tratamiento sistémico primario ha permitido obtener una mayor proporción de enfermas que pueden ser tratadas con una cirugía conservadora, manteniendo la misma supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Actualmente se considera que la edad no debe ser motivo de exclusión para la cirugía conservadora. Todo esto unido al hecho de que es más frecuente la presencia de tumores localmente avanzados debido a un retraso diagnóstico, hace a este segmento de la población candidato para los estudios de neoadyuvancia (56).

Actualmente no se ha podido demostrar que la quimioterapia adyuvante en pacientes mayores de 70 años beneficie su supervivencia. Esto, junto a que la tasa de receptores estrogénicos aumenta con la edad, justifica el estudio del tratamiento hormonal previo a la cirugía. Así, los inhibidores de la aromatasas han demostrado ser superiores al tamoxifeno en términos de toxicidad y eficacia en el marco adyuvante. Además, esta última generación de terapia endocrina es mejor tolerada que la quimioterapia primaria, además de haber alcanzado altas tasas de cirugía conservadora (57).

En un estudio presentado recientemente por Debled y cols. se incluyeron 204 pacientes con una mediana de edad de 67 años, y predominio de tumores estadio II. En dicho trabajo, si bien se mantiene un aceptable porcentaje de cirugía conservadora del 49% según una mediana de tamaño de T de 4,5 cm con una hormonoterapia neoadyuvante, el porcentaje de respuestas completas patológicas fue inferior al 5% (58).

CONCLUSIÓN

En conclusión, aunque el cáncer de mama localmente avanzado se presenta con relativa poca frecuencia, actualmente sigue siendo uno de los cánceres de mama más agresivos.

El desarrollo de la quimioterapia primaria en el cáncer de mama localmente avanzado ha permitido explorar una amplia variedad de posibilidades en cuanto a la mejora de la supervivencia, la conservación de la mama en mujeres inicialmente candidatas a mastectomía y sobre todo, permitir la posibilidad de desarrollar esquemas terapéuticos más eficaces e individualizados sobre la base de marcadores biológicos y genéticos.

A pesar de todo, son muchos los interrogantes que quedan por resolver en la quimioterapia preoperatorio, como es saber cuál es el régimen más eficaz e incluso conocer el papel que desarrollaran los nuevos agentes que se están empezando a desarrollar y utilizar.

CORRESPONDENCIA:

Ricardo Collado Martín
Servicio de Oncología
Hospital de Jaén
Avda. del Ejército Español, 10
23007 Jaén
e-mail: porcupaintri1@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. 2004. Lyon, IARC Press. IARC Cancerbase. 23-2-2007
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-92.
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, et al. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
4. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, et al. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. 2005. Área de epidemiología ambiental y Cáncer. Centro nacional de epidemiología-ISCIII; 2006.
5. The Western Areas Breast Groups. Breast cancer patterns of care in the greater western region of Sydney in 1992. Westmad, NSW: The western areas breast group and the NSW breast cancer institute; 1997.
6. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: II. Criteria of operability. *Ann Surg* 1943; 118: 859-70.
7. Bell C. A System of Operative Surgery Founded on the Basis of the Anatomy. Hartford, CT: Hale and Hosmer; 1816.
8. Stoker TM. The place of surgical excision in the management of locally advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1974; 1: 27-37.
9. Davila E, Vogel CL. Management of locally advanced breast cancer (stage III): a review. *Int Adv Surg Oncol* 1984; 7: 297-327.
10. Treves N. The inoperability of inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 240-2.
11. Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, et al. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 851-4.
12. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19: 628-33.
13. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer S staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
14. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003; 98: 1150-60.
15. de Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1: 53-9.
16. Hortobagyi GN, Blumenschein R, Tashima CK, et al. Multi-

- disciplinary treatment of locally advanced (stage III) breast cancer. Proc 14th Annual Meeting Am Soc Clin Oncol 1978; (19): 361 (abstract C-219).
17. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. Arch Surg 1982; 117: 879-81.
 18. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. Cancer 1971; 28: 1479-99.
 19. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333: 1456-61.
 20. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists Group. Lancet 1998; 352: 930-42.
 21. Wolmark N. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer. National Cancer Institute meeting Batcher Conference Center, Bethesda, Maryland, March 26-27, 2007.
 22. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Nat Cancer Inst Monogr 2001; 96-102.
 23. Pusztai L, Ayers M, Stec J, et al. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. Clin Cancer Res 2003; 9: 2406-15.
 24. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 262-72.
 25. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 4236-44.
 26. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(29): 7265-77.
 27. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005; 11: 5678-85.
 28. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the Breast. Philadelphia USA: Lipincott Williams and Wilkins; 2007. p. 951-69;
 29. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Dose dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. J Clin Oncol 2001; 19: 3506-15.
 30. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15: 2483-93.
 31. Rouzier R, Extra JM, Carton M, et al. Primary chemotherapy from operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. J Clin Oncol 2001; 19: 3828-35.
 32. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median Follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe sein (IBBGS). Ann Oncol 1999; 10: 47-52.
 33. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 1998; 16: 93-100.
 34. Gianni L, Baselga J, Eirmann W, et al. European cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23: 16s (abstract 513).
 35. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23: 9304-11.
 36. Kaufman M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from a international expert panel on the use of neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24: 1940-9.
 37. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer. Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. J Clin Oncol 2001; 19: 4224-37.
 38. Breslim TM, Cohen L, Sahim A, et al. Sentinel lymph node biopsy in accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3480-6.
 39. Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patient receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2002; 9: 243-7.
 40. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol 2000; 18: 2560-6.
 41. Mamounas EP, Brown A, Smith R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: update results from NSABP B-27 Proc Am Soc Clin Oncol 2002; p. 36a.
 42. Gomez RE, Zakhirhe J, Moore D, et al. Sentinel node biopsy performed in the neoadjuvant setting for breast cancer: results from the I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012 & ACRIN 6657). 31st Annual San Antonio Breast cancer Symposium (abstr. 202); 2008.
 43. Buzdar AU, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: S69 (abstr. 302; suppl 1).
 44. Von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Inflammatory and locally advanced breast cancer responde similar to operable breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: results from 278 patients with cT4a-c tumors of the GeparTRIO trial. Proc Soc Am Oncol 2007; 25:18s (abstr. 542).
 45. Jeruss GS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2008; 26(2): 246-52.
 46. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85.
 47. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1232-8.
 48. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-I trial. J Clin Oncol 2007; 25: 2678-84.
 49. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumor and safety analysis. Proc Soc Am Oncol 2007; 25: 18s (abstr. 532).

50. Cristofanilli M, Boussen H, Baselga J, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Cancer Res and Treat* 2006; 100: S5.
51. Migliaccio I, Gutierrez MC, Wu M, et al. PI3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in HER-2 over-expressing locally advanced breast cancer (LABC). 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr. 34) 2008.
52. Lee H, Xu L, Wu S, et al. Predictive biomarker discovery and validation for the targeted chemotherapeutic ixabepilone. *J Clin Oncol (ASCO annual meeting Proc)* 2006; 24: 18S (abstr. 3011).
53. Roche H, Pérez E, Llombart Cussac A, et al. Ixabepilone, an analog, is effective in ER-, PR-, HER-negative (triple negative) tumors: data from neoadjuvant and metastatic breast cancer trials. *ANN Oncol* 2006; 17(suppl 9): ix97 (abstr. 256-P).
54. Silverman P, Lyons J, Fu P, et al. Randomized phase II study of docetaxel ± bevacizumab for locally advanced unresectable breast cancer: impact on biomarkers of angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2006 (Suppl. 1), Abs. 5086.
55. Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. Phase II trial of bevacizumab in combination with weekly docetaxel in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 769-77.
56. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population based study of contrasts in stage, surgery and survival. *Cancer* 1989; 63: 976-81.
57. Marcia MD, Thomas B, Julian MD. Neo-adjuvant hormonal therapy. *Breast J* 2008; 14(3): 279-80.
58. Debled M, Auxepales G, MacGrogan G, et al. Neoadjuvant endocrine treatment. Long term outcome of a series of patients treated at the Institut Bergoni, Bordeaux. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr. 5106) 2008.

1. Nombre del medicamento: Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802. Excipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Ratiograstim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiograstim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiograstim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2 Posología y forma de administración. Requerimientos especiales.** El tratamiento con filgrastim sólo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. **Quimioterapia citotóxica establecida.** La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos (ver sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 23 MU (230 µg)/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. **Pacientes tratados con terapia mieloblástica seguida de trasplante de médula ósea.** La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1): **Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloblástica seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica.** La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis.

Tabla 1: Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
$>1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece $> 1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a $<1,0 \times 10^9/l$ durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales. **Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénico.** Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34/kg de peso del receptor. **Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG). Neutropenia congénita.** La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas. **Neutropenia idiopática o cíclica.** La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. **Ajuste de la dosis.** Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. **Pacientes con infección por VIH.** **Para la recuperación de la neutropenia.** La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de RAN $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, >90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (<10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia. **Para mantener el recuento normal de neutrófilos.** Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$. **Grupos especiales de población. Ancianos.** Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica. **Pacientes con insuficiencia renal o hepática.** Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis. **Usa pediátrico en la NCG y cáncer.** El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales.** Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética anormal (ver más adelante). **Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda.** **Crecimiento de las células malignas.** El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) e inv(16)]. **Otras precauciones especiales.** Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteopórfica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. **Precauciones especiales en los pacientes con cáncer. Leucocitosis.** En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/l$ o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpir o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/l$. **Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia.** Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., dosis completas según el protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloblástica o mielosupresora. **Otras precauciones especiales.** Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. **Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. Movilización.** No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. **Exposición previa a agentes citotóxicos.** Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. **Valoración del rendimiento de células progenitoras.** Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de $2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. **Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica.** La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la aféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/l$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/l$. No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/l$. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogénicas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej. examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. **Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim.** Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. **Precauciones especiales en los pacientes con NCG. Hemograma.** El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. **Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico.** Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogénicas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogénicas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). **Otras precauciones especiales.** Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número

de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. **Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma.** El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiograstim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiograstim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiograstim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Reacciones alérgicas: se ha notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave. Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), (ver tabla 2). **En la movilización de células**

Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave

progenitoras de sangre periférica en donantes sanos. La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10⁹/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento

de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiograstim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. 5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiograstim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiograstim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiograstim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. **8. Precios*:** Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. * Precios válidos a Diciembre de 2008. R30/80C1P

Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones esplénicas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Hematuria, proteinuria

Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético



Ciencia



Vida

Filgrastim goes Biosimilar.

▲ Ratiograstim®

Como doctor, entiende la necesidad de disponer de distintas opciones terapéuticas. Esto se aplica ahora al tratamiento de soporte. Presentamos Ratiograstim® by ratiopharm direct. Un nuevo biosimilar comparable en eficacia y seguridad a filgrastim. ratiopharm direct ofrece una alta calidad a un precio razonable.

Ratiograstim® – una nueva opción para más opciones.



Nuevo

ratiopharm
▶ direct



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad
con la comodidad de una cápsula al día:¹⁻⁴**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; $p<0,001$).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²



Trabajando juntos
por un mundo más sano™



SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib



