

Altas dosis de quimioterapia en cáncer de mama

Dr. Alberto Viola Alles¹

Resumen

En base a resultados no totalmente alentadores de los actuales tratamientos sistémicos del cáncer de mama, en muchas situaciones clínicas, es que se buscan nuevas alternativas terapéuticas tales como las altas dosis.

Los aportes de las ciencias básicas, así como datos de la experimentación clínica: valor curativo de la quimioterapia en tumores testiculares y linfoma, relación directa dosis-respuesta terapéutica, superioridad de la poliquimioterapia sobre la monoquimioterapia y el advenimiento de técnicas de apoyo hematológico, es que se han habilitado los ensayos de altas dosis en cáncer de mama. Desde 1980 se desarrollaron estudios con altas dosis de quimioterapia en cáncer de mama en base a agentes alquilantes administrados como monofármaco, llegándose recién a comienzos de los 90 a los esquemas de poliquimioterapia obteniéndose 50% de respuestas objetivas, con 14 % de remisiones prolongadas en tumores metastásicos, hormonoinsensibles y vírgenes de tratamientos previos.

Más allá de promisorios resultados, persisten aspectos polémicos que surgen de lo reducido de las poblaciones estudiadas, de su corto seguimiento, del posible sesgo de la selección de las pacientes a tratar y del no despreciable aspecto de calidad de vida en enfermos bajo quimioterapia de altas dosis.

Abierta esta vía de investigación parece lógico

concluir en la necesidad de la confrontación de resultados actuales, con ensayos clínicos prospectivos y randomizados antes de la aceptación de las altas dosis en la práctica asistencial generalizada.

Summary

New therapy alternatives such as high chemotherapy doses are tried based on the not totally favorable results of present systemic therapies for breast cancer in many clinical situations.

Basic science contributions, as well as data from clinical research: curative value of chemotherapy in testes tumors and lymphoma, direct dose-therapeutical response relationship, advantage of polychemotherapy over monochemotherapy and the appearance of hematological support techniques, have made possible the essay of high doses for breast cancer.

From 1980 onwards studies were carried out with high doses of chemotherapy for breast cancer based on alkylants agents as monodrug, it is only at the beginning of the 1990's that polychemotherapy regimes appears; they obtain 50% objective responses, with 14% long-term remissions in methastasic, not sensitive to hormones, untreated tumors.

In spite of promising results, there is still an issue because of some features of the studies: reduced populations, short follow-up, selection criteria and last but not least quality of life for patients under high doses of chemotherapy. With this line of research open it seems logical to conclude that it is necessary to compare present results to prospective clinical essays

1. Prof. Agdo. del Servicio de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay. Contribución a la Mesa Redonda "Avances en Mastología". Congreso Uruguayo de Cirugía, 46. Punta del Este, 11-15 de diciembre de 1995.

Correspondencia: Dr. Alberto Viola. Ramón y Cajal 2523. CP 11600. Montevideo, Uruguay

before accepting high doses as common therapy practice.

Palabras clave: Neoplasmas de la mama
Quimioterapia

Introducción

La incorporación de los fármacos citostáticos en el tratamiento del cáncer de mama se remonta al año 1952, con los primeros ensayos de monoquimioterapia (MQT) orientados por Greenspan ⁽¹⁾, a su vez Cooper en 1963 ⁽²⁾ y Bonadonna en 1976 ⁽³⁾ cambian en esta afección la estrategia de la quimioterapia (QT) recurriendo respectivamente a los esquemas de múltiples fármacos y a los tratamientos adyuvantes. Pero es recién a partir de Peters en 1981 ⁽⁴⁾ que se comienza con las altas dosis (AD) de QT en tumores mamaros diseminados, quedando abierta así la investigación clínica sobre el tema con un marco altamente polémico.

Fundamentos

El cáncer de mama constituye un buen modelo para los ensayos clínicos con tratamientos sistémicos. Sin embargo, existen situaciones especiales en que los resultados de esos tratamientos no son totalmente alentadores: tumores refractarios a la QT de segunda línea, tumores metastásicos, tumores localmente avanzados, y los cánceres de alto riesgo –con más de 10 ganglios axilares positivos– que recaen a pesar de la adyuvancia en 80% de los casos en los 5 años siguientes (tabla 1).

En un intento de superar estas cifras es que se buscaron nuevas alternativas terapéuticas, y entre ellas el manejo de AD de QT ha logrado un amplio espacio.

Bases para su aplicación

Tomando en cuenta los aportes realizados por los actuales conocimientos sobre patología tumoral, farmacología y la experimentación tanto animal como clínica, es que surgen los primeros intentos de QT de AD en cáncer de mama.

Conceptualmente cobran importancia las bases biológicas de estos tratamientos que se sustentan, en lo fundamental, en teorías sobre cinética de crecimiento tumoral (Skipper, 1960) ⁽⁵⁾, mutación génica (Goldie y Coldman, 1979) ⁽⁶⁾ y los aspectos conocidos sobre resistencia a fármacos.

- 1) Cinética de crecimiento. Los tumores sólidos y entre ellos el cáncer de mama aumentan su volumen en forma no exponencial o gompertziana, vale decir con una fracción de crecimiento no constante y que es cada vez menor a medida que dicho volumen aumenta. Esto quiere decir que cuanto mayor es la masa tumoral menor es el número de células en división –las potencialmente afectadas por la QT– y por tanto menor la eficacia de los fármacos administrados. Considerando estos aspectos en términos terapéuticos, el cáncer de mama responde también a los tratamientos en forma no exponencial, de manera que cuanto más avanzado sea el tumor o mayor su masa, menor será la fracción de células destruidas por el tratamiento establecido (figura 1).
- 2) Mutación genética. En 1979 Goldie y Coldman desarrollan un modelo matemático que predice el nivel de mutación genética que se da en cada tumor. Esta mutación está relacionada en forma directa con el índice intrínseco de inestabilidad genética propio de cada tumor y con el volumen tumoral –a mayor volumen mayor número de células mutantes–. En función de estos cambios aumenta la heterogeneidad de las poblaciones o clonas componentes de la masa neoplásica, lo que condiciona diferentes respuestas a los tratamientos instituidos (figura 2).
- 3) Resistencia a fármacos. Como corolario de los

Tabla 1. Cáncer de mama. Resultados de la quimioterapia. ¿Fracasos?

	Sobrevida media (m)	% recaída (5 años)
Tumor refractario	7-16	
Tumor metastásico	24-36	
Tumor localmente avanzado	36-48	
Más de 10 ganglios axilares con metástasis		80

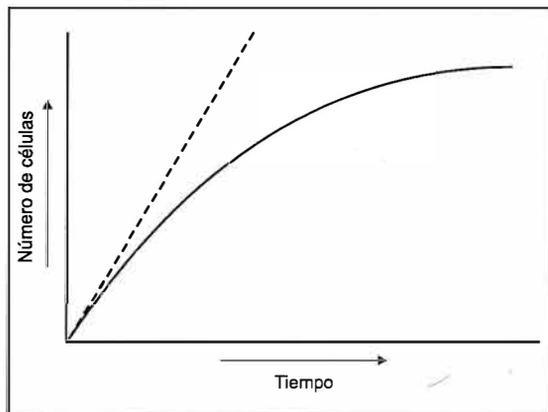


Figura 1. Patrón de crecimiento tumoral

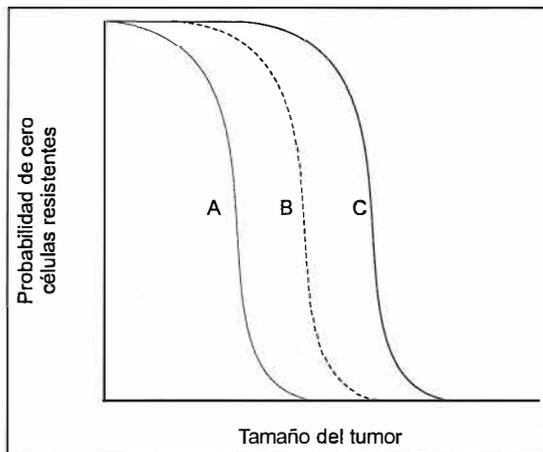


Figura 2. Relación volumen tumoral-mutación genética

múltiples cambios genéticos anteriormente descritos se establece a nivel celular, por vía de diferentes mecanismos patogénicos, el fenómeno conocido como resistencia a fármacos (7).

Tanto los efectos terapéuticos como tóxicos de los agentes citostáticos dependen del tiempo de exposición y de la efectiva concentración del principio activo con su blanco correspondiente, sea éste la célula normal o una célula tumoral.

Dos de los mecanismos de resistencia a fármacos más importantes y relacionados con los cambios génicos son los de la sobreexpresión de la glicoproteína P y las disfunciones de la enzima topoisomerasa II.

La glicoproteína P actúa a nivel de la membrana celular, aumentando a su través el transporte hacia el exterior de las células de los citostáticos por un mecanismo de bomba de eflujo, acortando así el tiempo de exposición de fármacos.

La topoisomerasa II, necesaria para la replicación del ADN, parece ser la enzima blanco de aquellos agentes antineoplásicos que actúan dañando los ácidos nucleicos como intercalantes del ADN. Las mutaciones genéticas que conllevan a modificar la producción de topoisomerasa II o a disfunciones de dicha enzima, generan también una menor concentración de citoestáticos intracelulares.

Vemos pues que en patología oncológica la sumatoria de factores cinéticos, genéticos y de resistencia a fármacos limitan la efectividad de los tratamientos farmacológicos.

Bases racionales de la QT a altas dosis

Los resultados no totalmente alentadores en cán-

cer de mama de la QT a dosis convencionales han determinado los intentos de instalación de AD como recurso para obtener mayores porcentajes de respuestas terapéuticas con prolongados intervalos libres de recaída y con prolongada sobrevida. Para ello se pensó que las AD de citostáticos podían ser una forma válida de vencer la resistencia a fármacos, al aumentar considerablemente la concentración de fármacos en el interior de la célula superando tanto el efecto bomba de eflujo de la glicoproteína P, como la relación topoisomerasa II-fármacos neoplásicos.

Los datos aportados por la experiencia clínica son los que han servido de "base racional" para el tratamiento del cáncer de mama con AD. En este sentido se destacan:

- 1) el conocido valor curativo de la QT en tumores testiculares, linfopiteliomas de la esfera ORL, linfomas y leucemias. Recordar que estas neoplasias tienen en común una alta fracción de células en división con un crecimiento casi exponencial -muy sensibles a la QT-.
- 2) Múltiples ensayos terapéuticos que toman como modelo al cáncer de mama permitieron comprobar que tanto en la adyuvancia como en los tratamientos de las formas diseminadas existe relación directa entre dosis de citostáticos y respuesta terapéutica. De allí el valor de manejar AD de QT modulando estos tratamientos, ya sea a través de mayor intensidad de dosis o de mayor densidad de dosis (8).
- 3) No caben dudas sobre la superioridad de los resultados terapéuticos de la poli quimioterapia (PQT) sobre la MQT. Los esquemas de polifár-

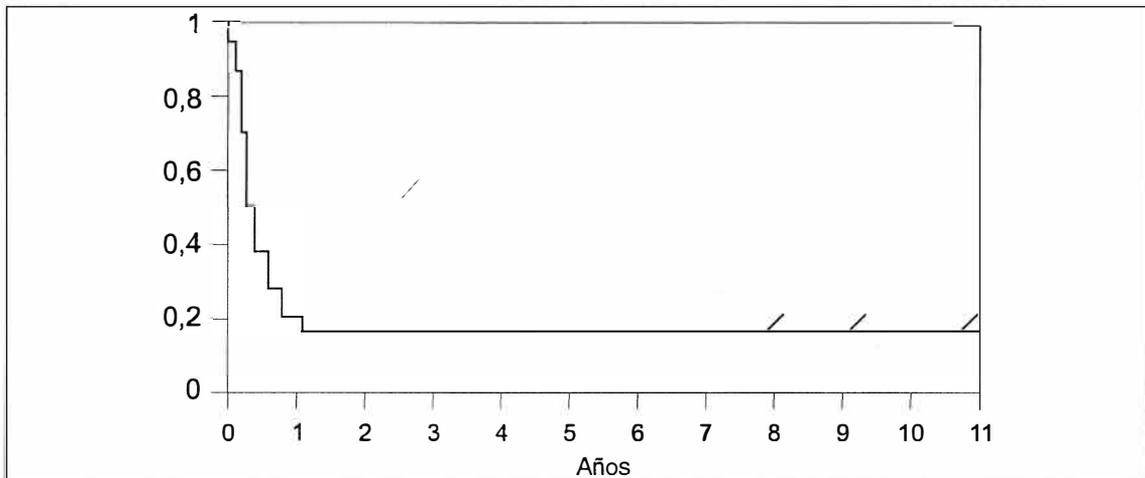


Figura 3. Cáncer metastásico. Agentes alquilantes más TMO. N=22, fracasos=19 (86%), mediana=0-24

macos cumplen tres objetivos no posibles con la MQT.

- a) máxima muerte celular en el rango de la toxicidad tolerada con cada una de los fármacos.
 - b) previenen el desarrollo de nuevas clonas celulares resistentes.
 - c) cubren tanto un espectro mayor de líneas celulares resistentes en el marco de poblaciones heterogéneas.
- 4) A inicio de la década del 80 los trabajos de Peters ⁽⁴⁾ mostraron resultados alentadores con la asociación de la administración de agentes alquilantes en el manejo de tumores diseminados, entre los cuales había también cánceres de mama. Estos agentes fueron seleccionados en función de no presentar entre ellos resistencia cruzada, con toxicidades subaditivas y por tanto más tolerables, y como hecho más importante con sinergismo terapéutico potenciándose los efectos farmacológicos de la combinación de fármacos.
- 5) Finalmente el advenimiento de técnicas de apoyo hematológico han permitido superar la mielotoxicidad de las AD de QT confirmando más seguridad a los tratamientos, abatiendo la incidencia de dicha complicación. Para ello se cuenta tanto con factores estimulantes de colonias (citoquinas) ⁽⁹⁾, con el trasplante de médula ósea ⁽¹⁰⁾ y más recientemente se incorporó al arsenal terapéutico los progenitores periféricos o "stem cells" ⁽¹¹⁾.

En resumen se puede concluir que existen suficientes conocimientos básicos y clínicos así como nuevas tecnologías que habilitan en el área

de la QT la puesta en marcha de las AD como opción terapéutica.

Evolución de la QT en altas dosis en cáncer de mama

La QT, en sus distintas modalidades, ha evolucionado recorriendo caminos muy similares, en la medida que los tratamientos se protocolizan a través de ensayos clínicos. Todo nuevo fármaco, nueva asociación de fármacos o nueva estrategia terapéutica es dirigida en sus inicios a poblaciones portadoras de tumores diseminados y refractarios a manipulaciones terapéuticas previas. Por otra parte se intenta incrementar en forma progresiva las dosis de citostáticos administrados y en lo posible se recurre a la PQT. Esta ha sido también la historia de las AD de QT en el cáncer de mama.

Hacia 1980 los tratamientos con AD con agentes alquilantes administrados como monofármacos: melfalán, thiotepa, o mitomicina, se orientaron hacia tumores mamarios diseminados y refractarios a la QT. Estos primeros ensayos, confirmaron la existencia de respuestas objetivas, pero de breve duración y con un costo tóxico elevado. Sin embargo dichos ensayos dejaron abiertas nuevas vías de investigación.

En 1986 se buscó superar aquellos resultados a través de la PQT asociando agentes alquilantes: ciclofosfamida, cisplatino y carmustine. Esta combinación mostró un considerable porcentaje de respuestas, pero aún con alta toxicidad. De cualquier forma alentó futuros estudios.

Se culminaron los esfuerzos en 1988 al tomar como blanco terapéutico tumores mamarios metastásicos hormonoinsensibles y tumores diseminados pero vírgenes de tratamientos previos. Los hechos más interesantes de estos protocolos fueron la obtención de más de 50% de respuestas objetivas y 14% de ellas con remisiones prolongadas más allá de los dos años (figura 3).

Apoyados en los conocimientos obtenidos a lo largo de la década del 80 con AD de QT, surgen nuevas estrategias terapéuticas. Dichas estrategias están condicionadas en una estricta selección de pacientes. Para ello se toma en cuenta, en el caso de los tumores metastásicos, la respuesta inicial de éstos a las dosis y esquemas convencionales de PQT. El grupo de mujeres en quienes se obtienen remisiones completas o parciales luego de la administración de 4 ciclos de tratamiento sistémico son recién las candidatas naturales a la QT de AD. Esta forma de conducir los tratamientos se conoce como intensificación tardía, se esperan así mejores resultados ya que se dirige a tumores probadamente quimiorrespondedores^(12,13).

Siguiendo la misma concepción terapéutica hay en marcha protocolos de investigación clínica en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo –más de 10 ganglios axilares positivos–. En ellos se inicia la adyuvancia con atraciclina, fármaco altamente eficaz en cáncer de mama, y se culmina dicha adyuvancia intensificando el tratamiento con AD de QT.

Tanto en mama metastásica, como en alto riesgo, los resultados de la intensificación con alta dosis de QT, seguramente se publicarán en los próximos dos años.

Aspectos polémicos de las altas dosis

Más allá de las perspectivas que parecen abrirse a las AD de QT muchos son los aspectos polémicos a considerar:

- a) Los estudios actuales cuentan aún con un número reducido de pacientes incorporados a los ensayos, y éstos son de corto seguimiento. Por tanto todavía no hay conclusiones con real peso estadístico.
- b) Los planes de QT de AD tienen un estricto criterio selectivo de la población a tratar, pudiéndose considerar a priori como pacientes “de buen pronóstico”. Son ellas mujeres no mayores de 55 años, con indemnidad funcional parenquimatosa (renal, hepática y cardio-

pulmonar), con masa tumoral global cada vez más pequeña (los diagnósticos son muy precoces) y lo que es más importante, que previamente han mostrado respuesta a QT convencional.

Vale decir que si estas mismas condicionantes se impusieran para iniciar el tratamiento con dosis y combinaciones habituales, seguramente los resultados se homologarían a los obtenidos con las AD de QT.

- c) Finalmente no puede dejar de considerarse, como en todo tratamiento, el factor calidad de vida de los pesados regímenes de citostáticos.

Se abre también una incógnita sobre toxicidad tardía hematológica y no hematológica de las AD de agentes alquilantes: riesgo de segunda neoplasia y lesiones parenquimatosas.

Conclusiones

Creemos que el manejo cauteloso de esta nueva estrategia terapéutica es la conducta que más se impone.

En este sentido rescataríamos la posición de autores como Hortobagyi, que dice *“un tratamiento nuevo debe probar ser más eficaz, o mejor tolerado, o menos costoso que los tratamientos ya existentes para desplazarnos o reemplazarlos. Con las altas dosis, aunque los datos preliminares son interesantes, no hemos probado ninguna de estas afirmaciones”*.

Por su parte Peters afirma *“es indispensable confrontar resultados de las altas dosis en cáncer de mama en ensayos prospectivos y randomizados, antes que sean aceptados como indicación asistencial generalizada”*.

Bibliografía

1. Greenspan EM, Fieber M, Lesnick G. Response of advances breast carcinoma to the combination of the antimetabolite methotrexate and the alkylating agent thiotepa. *J Mt Sinai Hosp* 1963; 30: 246.
2. Cooper R. Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1969; 10: 15.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, et al. Ten-year experience with CW-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 95.
4. Peters WP, Eder JP, Henner WD, et al. High dose combination alkylating agents with antalogous bone marrow support. A phase 1 trial. *J Clin Oncol* 1986; 4: 646.

5. **Skipper HE.** Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer* 1971; 28: 1479.
6. **Goldie JH, Coldman AJ.** A mathematical model for relating the drug sensitive of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727.
7. **Fairchild CR, Ivy SP, Kao-Shan CS, et al.** Isolation of amplified DNA sequences associated with pleiotropic drug resistance from human breast cancer cells. *Cancer Res* 1987; 47: 5141.
8. **Henderson IC, Hayes DF, Gelman P.** Dose response in the treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1501.
9. **Antman KS, Griffin JO, Elias A, et al.** Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression. *N Engl J Med* 1988; 319: 593.
10. **Peters WP, Shpall E.** High-dose combination alkylating with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1366.
11. **Williams SF.** Application of peripheral blood progenitors to dose intensive therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26: 25.
12. **Williams SF, Gilewski T, Mick R, et al.** High dose consolidation therapy with autologous stem cell rescue in stage IV breast cancer. Follow up report. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1743.
13. **Hortobagyi G.** High-dose chemotherapy is not an established treatment for breast cancer. *Educational Book, ASCO*, 1995;341-6.