

CÁNCER DE MAMA: RESULTADOS DE LOS DIEZ PRIMEROS AÑOS EN LA PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA.

En el presente estudio se han analizado los resultados del tratamiento de pacientes afectas de cáncer de mama localizado, durante los 10 primeros años de funcionamiento de la Plataforma de Oncología del Hospital USP-San Jaime en Torrevieja.

Para efectuar el análisis en el grupo de pacientes con enfermedad localizada se han incluido todas las pacientes que han recibido el tratamiento completo según las indicaciones de la Plataforma de Oncología, habiéndose excluido las pacientes que han recibido solamente una modalidad terapéutica (cirugía o radioterapia), o han acudido para consultas de segunda opinión y tratamientos puntuales. El grupo de enfermedad diseminada incluye todas las pacientes tratadas por la Plataforma de Oncología.

Tabla 1. Distribución de pacientes

Total pacientes	269
Cáncer de mama localizado	176
Localizado en recaída	14
Cáncer de mama metastático	93
Total cáncer metastático (93+14)	107

Se han atendido un total de 269 pacientes, 176 (65,4%) han presentado cáncer de mama precoz y 93 (35,6%) cáncer de mama diseminado. Es evidente que estas cifras no se corresponden a las esperables en una población estable, porque la tasa habitual de recaída del cáncer de mama precoz es actualmente inferior al 35%.

Las características de las pacientes pueden verse en la Tabla 1. Se ha comprobado la tendencia a seleccionar pacientes cuya residencia es más alejada en el grupo de enfermedad metastática, lo cual indica de un sesgo desfavorable, en cuanto las pacientes que perciben un peor pronóstico se desplazan a un centro más alejado de su lugar de residencia.

La edad media es de 52-53 años para ambas series, cáncer localizado y cáncer metastático, lo cual también indica una selección de pacientes metastática más jóvenes, con tumores más agresivos. La distribución de enfermas procedentes de la Unión Europea probablemente refleja mejor la incidencia real de enfermedad metastática y corresponde con la frecuencia local aumentada de pacientes metastáticas que desean recibir los tratamientos paliativos en su residencia de jubilación.

La presencia de cáncer de mama en otros familiares de primer grado demuestra frecuencias habituales, en el rango de 15-30%, pero la presencia de mutación en genes BRCA1 y BRCA2 está presente en una pequeña proporción de las pacientes (2,3% y 3,7%, en las series de enfermedad localizada y metastática respectivamente).

La secuenciación de ADN para los genes BRCA solamente ha sido efectuada cuando el consejo genético era sugestivo de un factor hereditario.

La comorbilidad ha sido relativamente alta, 35%, tanto en la serie de enfermedad localizada como en la enfermedad diseminada, e incluye entidades médicas que con frecuencia impiden o contraindican algunas modalidades de tratamiento, especialmente la quimioterapia.

Tabla 2. Características de las pacientes

	Serie cáncer Precoz	Serie cáncer metastático
Lugar de residencia		
Alicante	72/176 (40,9%)	38/107 (35,5%)
Resto España	58/176 (33%)	54/107 (50,5%)
UE	46/176 (26,1%)	15/107 (14%)
Edad media (limites)	53 años (31-86 años)	52 años (25-85 años)
<50 años	70 (39,8%)	46 (43%)
50-71 años	89 (50,5%)	54 (50,5%)
>71 años	17 (9,7%)	7 (6,5%)
Cáncer de mama familiar		
2 familia 1er grado	11/176 (6.2%)	16/107 (15%)
>2 familiares	15/176 (8,5%)	16/107 (15%)
BRCA1-2 mut/test	4/9	4/7
Otros factores de riesgo		
Hormonoterapia sustitutiva	19/176 (10,8%)	5/107 (4,7%)
Comorbilidad significativa	66/176 (37,5%)	35/107 (35%)
Segundo cáncer primario	45 (25.6%)	16 (15%)
Múltiple primario de mama	26 (14.8%)	13 (12,1%)
Simultáneo	20/26	8/13
Ipsilateral	11	5
Contralateral	9	3
Metacrónico	6/26	5/13
Ipsilateral	3	2
Contralateral	3	3
Otros primarios	19 (10.8%) *	3 (2,8%)**
Síndrome metabólico	28 (15.9%)	26 (24.3%)
Patol. Cardiocirculatoria	14 (8%)	5 (4.7%)
Arritmia-	FA6	4
IAM (stent)	4	1
Isquemia aguda SNC	3	
TVP	1	
Enfermedades autoinmunes	8 (4,5%)***	3 (2,8%)****
Depresión severa	5 (2.8%)	6 (5.6%)
HVC/HVB crónica	3 (1.7%)	2 (1.9%)
Pancreatitis		1 (0.6%)
EPOC severa	3 (1.7%)	1 (0.9%)
Artrosis severa/prótesis	7 (4%)	7 (6.5%)
Nefropatía	1 (0.6%)	

Enfermedades hematológicas	5 (2.8%)	5 (4.7%)
Meningitis tuberculosa	1 (0,9%)	
Síndrome Gilbert		1 (0,9%)
Neumonía por aceite de colza		1 (0,9%)
Otras: Epilepsia, Meniere		3 (2,8%)

* Colorrecto (4), Riñón (CCC) (2), Endometrio (3), Melanoma (2), Urotelio (2), Fibrosarcoma (1), Angiosarcoma (1)
 Estomago (1), Cérvix -CIN 3 (1), Mola hidatidiforme (1), Teratoma ovárico (1)
 ** Endometrio (1), Mola hidatidiforme (1), Tiroides metastático (1)
 *** AR, FM, PM, SD, Crohn EII, Neuritis óptica y Psoriasis (2)
 ****EM, PIT, Psoriasis

La incidencia de un segundo cáncer de mama ha sido elevada, mayor que ningún otro tumor, 14.8% en la serie de cáncer localizado y 12,1% en la serie de cáncer metastático. Se ha efectuado un análisis pormenorizado del cáncer de mama múltiple en estas dos series más adelante. La aparición de otros tumores no correlacionados con síndromes hereditarios conocidos es remarcable.

La presencia de síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes) es un aspecto relativamente frecuente en una población de edad avanzada y también un factor relacionado con la incidencia de cáncer de mama, y estaba presente en 15.9% y 24.3% de las pacientes de ambas series.

La enfermedad grave hepática, respiratoria, cardiovascular o psiquiátrica requiere reducciones y omisiones terapéuticas importantes y puede influir desfavorablemente en los resultados. Por otra parte algunas enfermas con este tipo de alteraciones pueden desear luchar contra la enfermedad con las modificaciones oportunas.

En este sentido es relevante mencionar que el estudio de la comorbilidad es actualmente importante porque muchos fármacos recientemente desarrollados, incluyendo los denominados fármacos diana causan toxicidad distinta de la quimioterapia convencional, afectando otras funciones (respiratoria, cardiovascular, renal, digestiva y metabolismo, o autoinmunidad entre otras), de forma que la comorbilidad en estos órganos es un factor más significativo que la función hematológica y una motivo de exclusión para determinados tratamientos.

Hay que destacar que la presencia de enfermedades intercurrentes es un aspecto común en la población adulta y por lo tanto cada vez con mayor frecuencia se requiere la presencia de equipos médicos interdisciplinarios.

Todos estos factores reflejan el sesgo desfavorable de selección de enfermas en estas series, referidas a la Plataforma de Oncología precisamente por el mal pronóstico y la dificultad en seguir el tratamiento convencional.

Las características de los tumores pueden verse en la Tabla 3. Una vez más se advierte la presencia de factores adversos en los estadios tumorales y en la distribución de los tumores según los resultados de los receptores tumorales.

En la enfermedad localizada (176 pacientes) la distribución por estadios al diagnóstico fue 34% estadio I, 42% estadio II y 24% estadio III, lo que refleja una proporción más elevada de casos localmente avanzados en la serie de la Plataforma que la encontrada en los estudios de cribado poblacional.

La distribución por estadios iniciales en la serie de enfermedad diseminada (104 pacientes) corresponde con tumores de peor pronóstico, dato que se correlaciona con la aparición de recaída metastática: 15% en estadio I, 37,4% en estadio II, 38,9% en estadio III y 13,1% en estadio IV.

El análisis de los receptores tumorales ha mostrado que en enfermedad localizada la representación de tumores hormonodependientes, RE+ y RP+, corresponde a las cifras estimadas como habituales, en el rango de 65%, con una representación similar de tumores positivos para erb-B2 y tumores triple negativos (18,5% respectivamente), lo cual sugiere que no ha habido una selección relacionada con este factor del pronóstico.

A su vez, la serie de tumores metastáticas indica una mayor frecuencia de tumores con peor pronóstico, 31,8% erb-B2 positivos y 24,3% triple negativos, en detrimento de los tumores hormonodependientes, que representan solamente el 43,9%, lo cual también constituye un resultado esperable para la serie con cáncer de mama metastático.

Tabla 3. Características de los tumores

	Serie cáncer Precoz	Serie cáncer metastático
Mama derecha	91	46
Mama izquierda	85	58
Carcinoma ductal infiltrante	166	93
Carcinoma lobular infiltrante	7	9
Carcinoma Medular	2	1
Carcinoma sarcomatoide	1	1
Receptores hormonales	+120/176 (68,2%)	47/107 (43,9%)
Receptores Erb/B2+	25/176 (14,2%)	34/107 (31,8%)
Triple negativo	31/176 (17,6%)	26/107 (24,3%)
Estadio IA:	60/176 (34%)	16/107 (15%)
IA T1N0	58	16
IB T1N1 mi	2	0
Estadio IIA:	52/176 (29.5%)	22/107 (20,6%)
T1N1	16	10
T2N0	36	12
Estadio IIB:	22/176 (12.5%)	18/107 (16,8%)
T2N1	18	15
T3N0	4	3

Estadío IIIA:	26/176 (14.8%)	19/107 (17,8%)
T1-2N2	16	17
T3N1-2	10	2
Estadío IIIB:	10/176 (5.7%)	2/107 (1,8%)
T4N0	3	0
T4N1-2	7	2
Estadío IIIC:	6/176 (3.4%)	11/107 (19,3%)
N3	6	11
Estadío IV:	0	14/107 (13,1%)
Desconocido	0	5/176 (4,6%)

Se ha aplicado una estadificación ligeramente modificada (Tabla 4) porque se acomoda mejor al algoritmo terapéutico utilizado habitualmente en la clínica para designar el tratamiento complementario y adyuvante, basado en la edad, tamaño tumoral, estado de los receptores hormonales y número de ganglios linfáticos axilares afectados, que constituyen la base de los factores pronóstico en las recomendaciones consensuadas de Saint Gallen.

Tabla 4. Estadificación simplificada en el diagnóstico

TNM	Enfermedad precoz		Enfermedad avanzada	
	Premen	Postmen		
T1N0	60(34.2%)	25	35	16 (15%)
N1	40 (22.7%)	18	22	25 (23,4%)
T2-3N0	40 (22.7%)	17	23	15 (14%)
N2	24 (13.6%)	7	17	19 (17,8%)
T4/N3	12 (6.8%)	5	7	13 (12,1%)
TOTAL	176	72 (40,9%)		104 (59,1%)

RESULTADOS EN CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO

El tratamiento quirúrgico conservador y la cirugía radical han estado representados en proporciones similares. Ésta no es la distribución habitual en las series recientes de los hospitales y posiblemente representa el estadio más avanzado inoperable en nuestras series, que incluyen estadio II y III en 46% de los casos. Por regla general se ha efectuado biopsia de ganglio centinela de forma rutinaria a todas las pacientes sin ganglios axilares clínicamente palpables. Por este motivo se ha realizado la linfadenectomía diferida en las pacientes con metástasis ganglionares, excluyendo los casos de micrometástasis ganglionar (inferior a 0,2 cm).

Se han realizado de forma puntual procedimientos aceptados recientemente, incluyendo entre los mismos la radioterapia intraoperatoria, la reconstrucción inmediata con TRAM, la conservación de la areola-pezones u otras alternativas que aportan beneficio y mejoran la calidad de vida.

Tabla 5. Cáncer de mama localizado: Procedimientos locoregionales

Cirugía conservadora	93(52,8%)
Tumorectomía	2
Tumorectomía y biopsia ganglio centinela	39
Tumorectomía y linfadenectomía axilar	52
Mástectomía	83(47,2%)
Mástectomía y biopsia ganglio centinela	26
Mástectomía y linfadenectomía axilar	57
Otros procedimientos	
Conversión ganglio centinela a linfadenectomía	13
Micrometástasis ganglio centinela	6
Linfadenectomía axilar diferida	1
Reconstrucción mediante TRAM	6
Conservación areola-pezones	1
Otra reconstrucción	1
Utilización expander	1
Radioterapia intraoperatoria	9

En la Tabla 6 se describe el tratamiento adyuvante administrado a las pacientes con cáncer de mama localizado.

Se ha administrado quimioterapia neoadyuvante solamente a 7,4% de las pacientes, lo cual indica que el abordaje conservador no era recomendable o factible en la mayor parte de las enfermas con cáncer localmente avanzado, de acuerdo con la distribución particular de estadios II y III de estas series.

La mayor parte de las enfermas (97,2%) han recibido terapia adyuvante postoperatoria: en 20,5% de las pacientes ha sido exclusivamente tratamiento hormonal mientras que la quimioterapia fue administrada a 69,3% de las

pacientes. Cinco pacientes (2,8%) han rechazado todo tipo de tratamiento complementario, inclusive la hormonoterapia.

Algunas pacientes que tenían una contraindicación médica para la administración de quimioterapia y otras que rehusaron este tratamiento recibieron también hormonoterapia.

La decisión sobre el tratamiento complementario se personalizó al máximo, teniendo en cuenta la situación clínica y las preferencias de la paciente.

Tabla 6. Tratamiento complementario

Ninguno	5/176	(2,8%)
Hormonoterapia exclusiva	36/176	(20.5%)
Quimioterapia +/- Hormonoterapia	135/176	(76.7%)
Características:		
Quimioterapia neoadyuvante	13	(7.4%)
Hormonoterapia adyuvante	36	(20.5%)
Quimioterapia adyuvante	122	(69.3%)
Hormonoterapia tras quimioterapia	93	(52.8%)
Otras modalidades:		
Zoledronato q 2-3 meses x 6	15	(8.5%)
Radioterapia	58	(33%)
Fármacos Hormonoterapia:		
Análogos LHRH + Tamoxifeno o Raloxifeno	20	
Tamoxifeno	77	
Raloxifeno	37	
Anastrozol	28	
Letrozol	27	
Combinaciones quimioterapia:		
CMF clásico Bonadona	28	
AC básico	35	
A-T en combinaciones	57	
A-T-HERCEPTIN	15	
Dosis altas de quimioterapia con soporte CPSP		3

Los datos de supervivencia arrojan curvas muy favorables, con una supervivencia global superior al 90% en estadíos I-III, como se aprecia en la Figura 1.

La supervivencia a 5 años de las pacientes recogidas en la base de datos nacional de cáncer de los Estados Unidos (NCDB) oscila entre el 87,8% de los estadíos I al 41% de los estadíos IIIB. El Memorial Sloan Kettering Cáncer Center de Nueva York ha publicado recientemente sus resultados actualizados por estadíos, presentando a 5 años cifras superponibles a las de la Plataforma a 10 años.

Las Figuras 2,3 y 4 muestran las curvas de supervivencia por estadío I, II y III. El estadío I indica una supervivencia de 98%, el estadío II 90% y el estadío III 80%, más de cinco años.

Todas estas curvas muestran valores superiores a los esperables en los mismos estadíos de acuerdo con los datos publicados en la literatura, como puede verse en la Figura 6.

El aumento en la supervivencia debe interpretarse como una consecuencia del abordaje integrado de la Plataforma de Oncología, que permite seleccionar la mejor indicación terapéutica disponible, de acuerdo al perfil del paciente y del tumor, como se analiza más adelante. Representa un aspecto favorable del abordaje personalizado, que incluye las características señaladas de la paciente y del tumor, juntamente con la integración multidisciplinaria psicooncológica, farmacológica y de las diferentes especialidades.

Figura 1. Supervivencia global cáncer de mama localizado (estadios I-III)

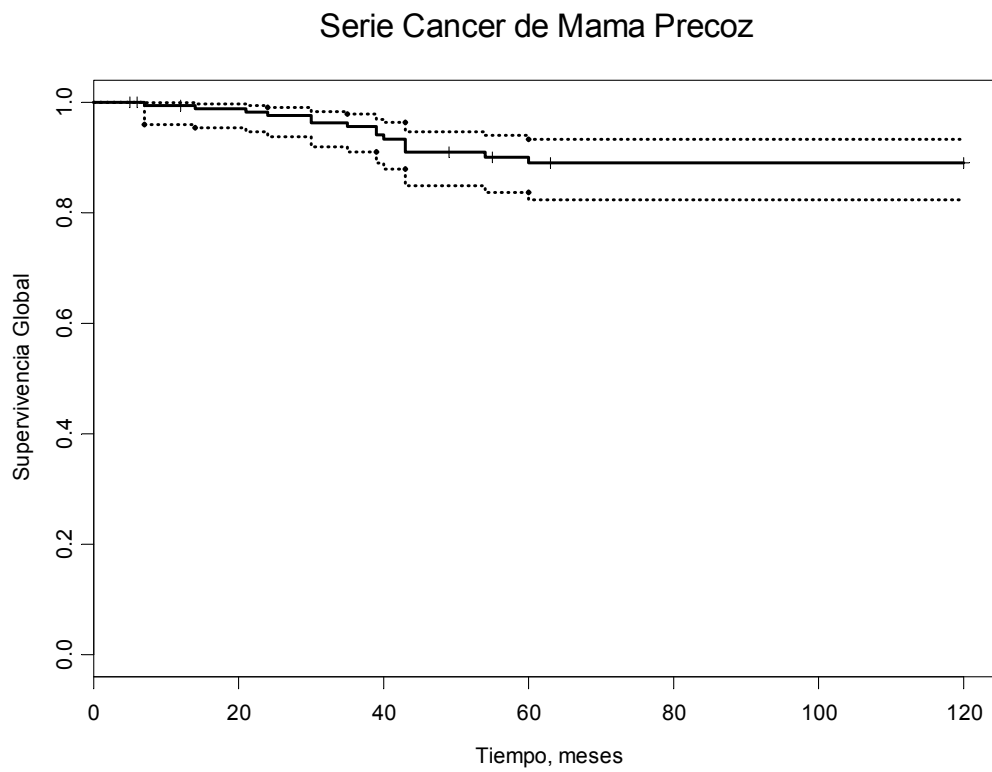


Figura 2. Supervivencia global cáncer de mama en estadio I

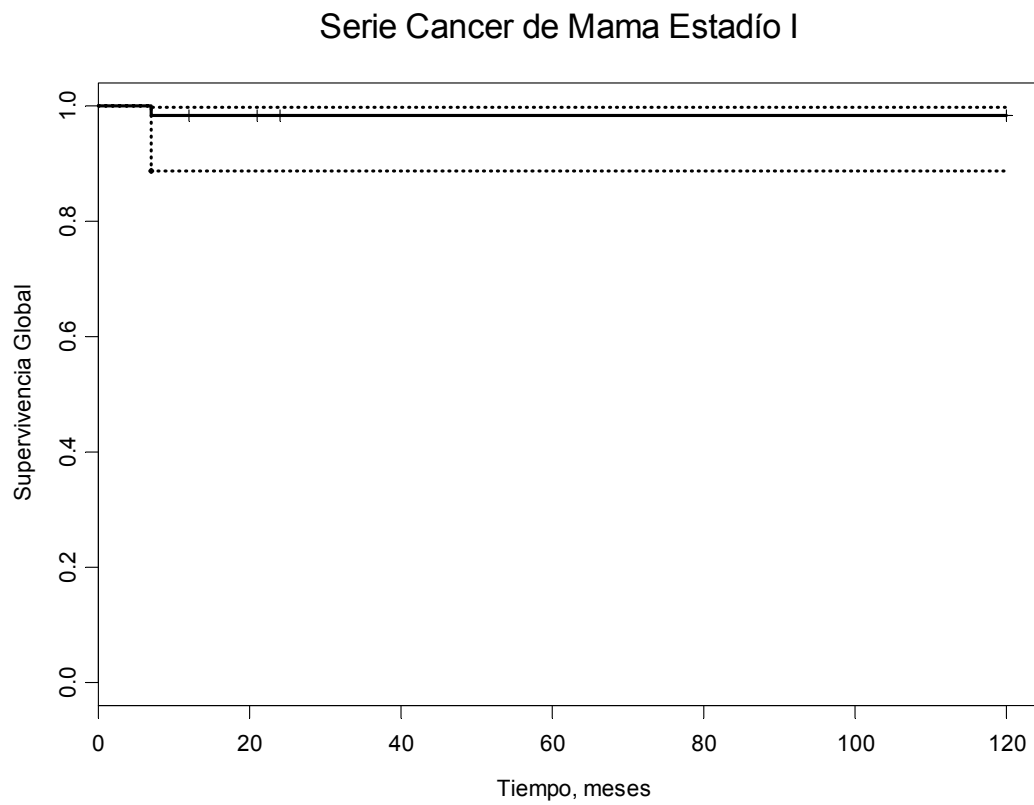


Figura 3. Supervivencia global cáncer de mama en estadio II

Serie Cancer de Mama Estadío II

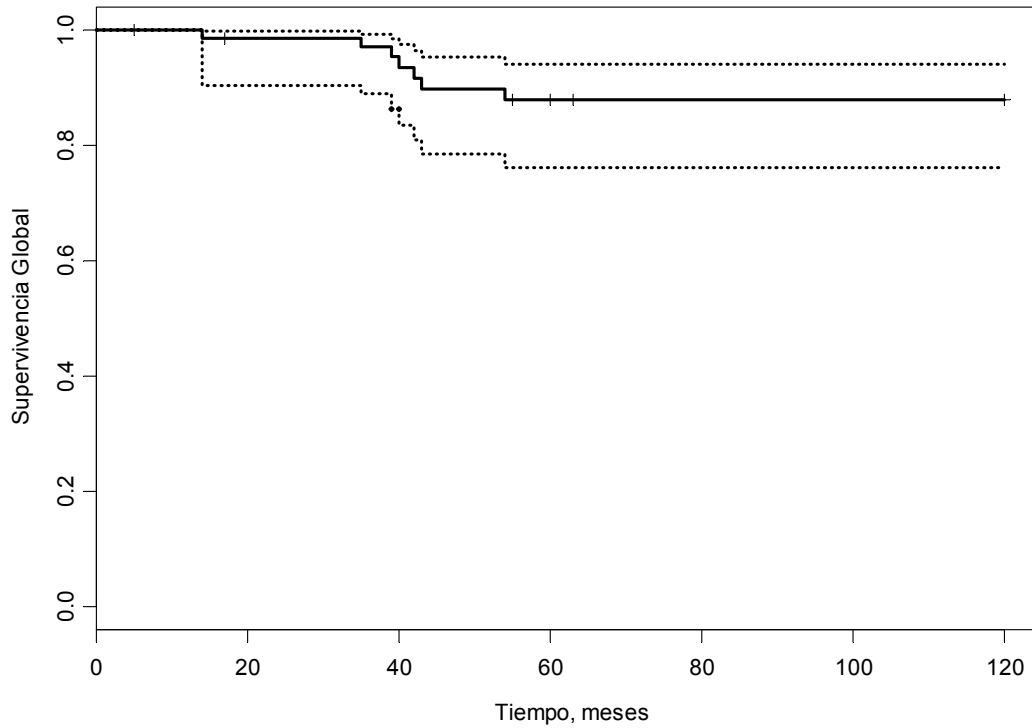
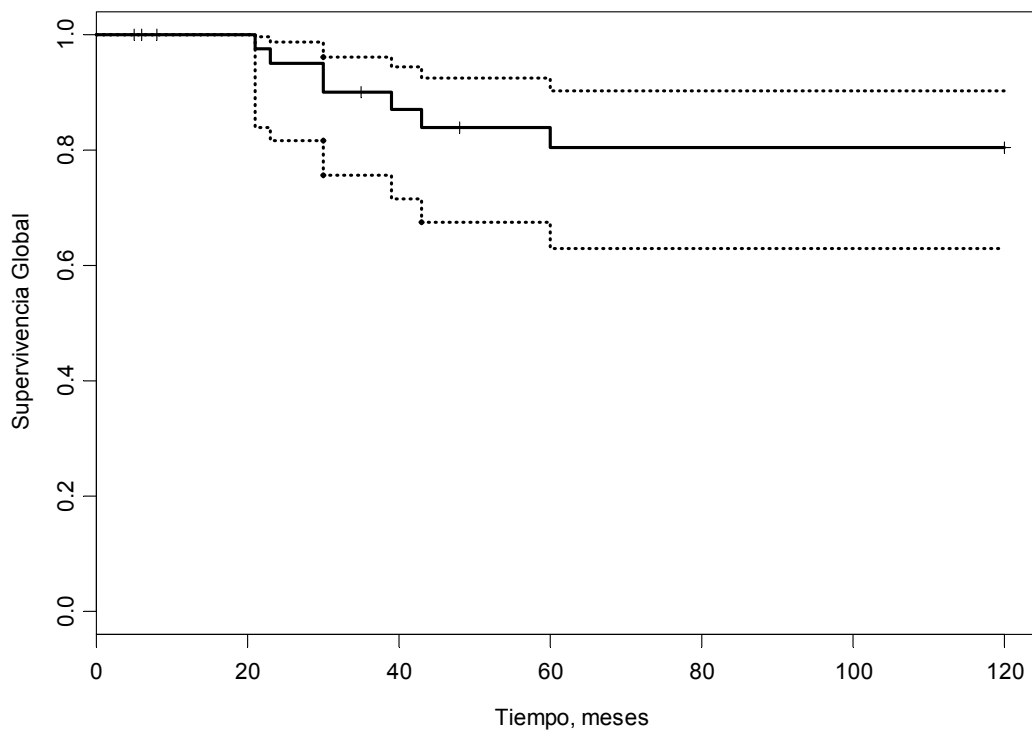


Figura 4. Supervivencia global cáncer de mama en estadio III

Serie Cancer de Mama Estadío III



Con la finalidad de abundar en la personalización del tratamiento se han analizado los resultados de acuerdo con la estadificación tumoral. La tasa de enfermas sin evidencia de enfermedad (NEE) ha sido de 85,2%, las que han sido pérdidas para el seguimiento (PDS) 5,7%, las pacientes con recidiva 7,4% y finalmente 3,4% han fallecido a causa de un segundo tumor no mamario metastático.

Tabla 7. Resultados finales según la estadío tumoral

ESTADÍO	TOTAL	NEE	PDS	VCE	MCE	M2T
T1N0	60	57 (95%)	2	-	1*	-
T1N1	40	37 (92.5%)	2	-	2**	2
T2T3N0	40	32 (80%)	1	2	3	2
N2	24	16 (66.7%)	4	-	2	2
N3 & T4	12	8 (66.7%)	1	-	3	-
TOTAL	176	150 (85.2%)	10	2	11	6

*3 patients refused treatment

Los datos referidos a cada subgrupo de tratamientos se han mostrado en las Tablas 8 a 12.

La pacientes con T₁ N₀ (Tabla 8) han sido tratadas con Hormonoterapia o CMF, especialmente los grupos con tumores ER+PR+, aunque se han aplicado pautas de AC, AT y ATH en casos puntuales a pacientes con perfil de receptores HER2+ o TN. Esta selección ha permitido que 57 pacientes (95%) estén vivas libres de recaída y solamente una paciente ha presentado recidiva (1,7%)

Tabla 8. T₁ N₀ (N=60)

Características	Hormonoterapia	CMF	AC	A-T	A-T-H	ASC	None
Premeno ER+PR+	7	4	9				
HER2 +			1	1			
Triple neg		1		2			
Postmeno ER+PR+	14	9					2
HER2 +	2			1	3		
Triple neg		2		2			
NEE	22	15	10	6	2		2
PDS	1	1					
VCE/MCE					1		
M2ºT							

Las pacientes con N₁ (Tabla 9) han recibido de forma habitual quimioterapia complementaria con pautas AC o AT. En este grupo N₁ la administración complementaria de CMF o de hormonoterapia exclusiva ha sido mínima (2,5%). También en este grupo de pacientes la tasa de supervivencia libre de recaída alcanza 87,5%, con 5% de recidivas.

Tabla 9. N₁ (N=40)

Características	Hormonoterapia	CMF	AC	A-T	A-T-H	ASC	None
Premeno ER+PR+			2	9			
HER2 +				2	3		
Triple neg				2			
Postmeno ER+PR+	1		4	8			2
HER2 +				1			
Triple neg			2	3			1
NEE	1		8	23	3		
PDS				1			1
VCE/MCE							2
M2ºT				1			

Las enfermas no tratadas de esta Tabla 9 presentaban enfermedades intercurrentes que contraindicaban dicho tratamiento o rehúsan las propuestas de tratamiento. En el grupo de enfermas N₁ hay dos recaídas entre las tres que no recibieron tratamiento adyuvante. Estas dos recaídas son las únicas que se han producido en este grupo particular.

Tabla 10. T₂-T₃ N₀ (N=40)

Características	Hormonoterapia	CMF	AC	A-T	A-T-H	ASC	None
Premeno ER+PR+	3		3	4			
HER2 +					4		
Triple neg			2	1			
Postmeno ER+PR+	5	5	3	1			
HER2 +			1				
Triple neg		5	2	1			
NEE	5	10	8	6	4		
PDS			1				
VCE/MCE	2		1	1			
M2ºT	1		1				

En las pacientes con tumores primarios avanzados, sin metástasis ganglionares (T₂ y T₃ N₀) (Tabla 10), la hormonoterapia, aplicada a 8 pacientes, se ha asociado a 2 recaídas (25%). Por otra parte no ha habido recaídas con CMF (0/10) y una con AC (1/8) y otra con A-T (1/6). La tasa de recidiva después de quimioterapia ha sido 2/24 (8.3%). Por este motivo en este grupo no se recomienda la hormonoterapia y se aconseja la utilización de quimioterapia.

El grupo de pacientes con tumores N₂ (Tabla 11), es menos numeroso que los precedentes. Estas pacientes han sido tratadas de forma habitual con pautas de AC o A-T y se ha observado recaída en 2/24, (8,3%).

Tabla 11. N₂ (N=24)

Características	Hormonoterapia	CMF	AC	A-T	A-T-H	ASC	None
Premeno ER+PR+		1	2	2			
HER2 +					2		
Triple neg							
Postmeno ER+PR+	2	1	4	4			
HER2 +					1	1	
Triple neg				4			
NEE	1	1	3	7	3	1	
PDS	1		2	2			
VCE/MCE			1	1			
M2ºT		1					

Se puede destacar que las pacientes con tumores HER2+, independientemente del estadio tumoral, han recibido habitualmente pautas que contienen AC o A-T antes del advenimiento de Herceptin, sin haber presentado recaídas (0/10), y con A-T-Herceptin después de haberse aprobado este medicamento, con resultados muy satisfactorios y una baja tasa de recaída, 1/15 (6,7%).

Por otra parte las pacientes con tumores TN han sido siempre tratadas con quimioterapia y la tasa de recaídas ha sido 3/31 (9.7%).

Tabla 12. T₄- N₃ (N=12)

Características	Hormonoterapia	CMF	AC	A-T	A-T-H	ASC	None
Premeno ER+PR+				4		1	
HER2 +							
Triple neg							

Postmeno ER+PR+	2			1		1	
HER2 +					2		
Triple neg				1			
NEE	2			3	2	2	
PDS				1			
VCE/MCE				2			
M2°T							

Finalmente el grupo de pacientes con tumores muy avanzados localmente (T₄ y N₃) (Tabla 12) es pequeño, y se ha tratado habitualmente con quimioterapia A-T. La tasa de recaídas ha sido 2/12 (16,7%).

A continuación se presentan los resultados obtenidos según el tratamiento adyuvante que se ha administrado.

La decisión del tratamiento se ha basado en los factores del pronóstico: edad menopáusica, tamaño tumoral, receptores tumorales y número de ganglios metastáticos de la axila, siguiendo las guías terapéuticas de consenso de Saint-Gallen, con pautas actualizadas de quimioterapia.

También se ha especificado la comorbilidad cuando ha representado un factor decisivo en la selección del tratamiento o en los resultados obtenidos.

Tabla 13. Hormonoterapia complementaria (N=36; 20,5%)

Edad y receptores	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ /T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	7	-	3	-	-	10 (27.8%)
ER+PR+	7 ^{a,b}	-	3 ^{e,f*}	-	-	
HER2+	-	-	-	-	-	
TN	-	-	-	-	-	
POSTMENO	16	1	5	2	2	26 (72.2%)
ER+PR+	14	1	5 ⁺⁺	2 ^{g,h}	2 ^{i,j}	
HER2+	2 ^{c,d}					
TN						
TOTAL	23 (63.9%)	1 (2.8%)	8 (22.2%)	2 (5.5%)	2 (5.5%)	36
STATUS#						
NEE	22	1	5	1	2	31
PDS	1	-	-	1	-	1 (2.8%)
VCE	-	-	1+	-	-	2 (5.5%)
MCE	-	-	1+	-	-	1 (2.8%)
M2T	-	-	1*	-	-	1 (2.8%)
	a) Polimialgia		*Cáncer de	g) Rehúsa	i) Rehúsa	10/36 (27.8%)

	reumatica. b) Pancreatitis c) Rehúsa ChX d) T>1cm		endometrio e) Rehúsa ChX f) Rehúsa ChX	ChX h) Rehúsa ChX	ChX j) Edad>84 a.	no se han tratado o han rehúsado ChX
--	--	--	--	-------------------------	-------------------------	--

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

La hormonoterapia complementaria (Tamoxifeno, Raloxifeno, Anastrozol, Letrozol y otras) (Tabla 13) ha sido administrada como tratamiento complementario único a 20,5% de las pacientes. El perfil predominante ha sido en pacientes posmenopáusicas (72,2%) con tumores ER+PR+ y ganglios negativos.

Permanecen libres de enfermedad 86,1% de las enfermas y solamente 2 han presentado recaída (5,6%), ambas dentro del grupo de alto riesgo por presentar tumores avanzados T₂ y T₃. También se han tratado algunas enfermas con tumores localmente avanzados T₄ y N₂₋₃ porque han rehúsado la quimioterapia, pero afortunadamente la evolución ha sido favorable.

En total diez pacientes (27,8%) recibieron hormonoterapia en lugar de quimioterapia debido enfermedades intercurrentes o por elección personal.

La Tabla 14 muestra los resultados del tratamiento utilizando la pauta CMF de Bonadonna, con ciclofosfamida oral por 14 días y Metotrexate-5 Fluorouracilo iv directo días 1 y 8, repetido cada 4 semanas, en 28 pacientes (15,9%).

El perfil predominante ha sido en pacientes postmenopáusicas (78,6%) con tumores ER+PR+, ganglios negativos. También se han tratado con CMF algunas pacientes premenopáusicas sin ganglios axilares afectos.

Permanecen libres de enfermedad 92,8% de las enfermas y no ha habido recaídas en este grupo. En comparación con el grupo anterior la pauta CMF confiere un discreto beneficio en los resultados.

Tabla 14. Terapia adyuvante basada en CMF Clásico de Bonadonna (N=28; 15,9%)

EDAD Y RECEPTORES	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	5	-	-	1	-	6 (21.4%)
ER+PR+	4	-	-	1	-	
HER2+	-	-	-	-	-	
TN	1	-	-	-	-	
POSTMENO	11	-	10	1	-	22 (78.6%)
ER+PR+	9	-	5	1*	-	
HER2+	-	-	-	-	-	
TN	2	-	5	-	-	
TOTAL	16 (57.1%)	-	10 (37.7%)	2 (7.1%)	-	28
STATUS#						
NEE	15	-	10	1	-	26 (92.8%)
PDS	1	-	-	-	-	1 (3.6%)
VCE	-	-	-	-	-	-
MCE	-	-	-	-	-	-
M2T	-	-	-	1*	-	1 (3.6%)
				*melanoma		

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

La Tabla 15 muestra los resultados obtenidos con quimioterapia adyuvante basada en Doxorrubicina y Ciclofosfamida, en 35 pacientes (19,9%).

Las pautas de quimioterapia complementaria basadas en AC incluyen protocolos diferentes con la utilización de Doxorrubicina o Epiadriamicina combinada con ciclofosfamida, y opcionalmente 5 Fluorouracilo (CAF, CEF). La combinación basada en AC ha sido administrada postoperatoriamente a 19,5% de las pacientes.

Tabla 15. Terapia adyuvante basada en AC (N=35; 19,9%)

Edad y receptores	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	10	2	5	2	-	19 (54.3%)
ER+PR+	9	2	3	2	-	
HER2+	1	-	-	-	-	
TN	-	-	2 ^a	-	-	
POSTMENO	-	6	6	4	-	16 (45.7%)
ER+PR+	-	4	3*	4*	-	
HER2+	-	-	1	-	-	
TN	-	2	2*	-	-	
TOTAL	10 (27.8%)	8 (22.2%)	11 (30.6%)	6 (17.1%)	-	35
STATUS#						
NEE	10	8	8	3	-	29
PDS	-	-	1	2	-	(82.9%)
VCE	-	-	-	-	-	3 (8,5%)
MCE	-	-	1*	1*	-	-
M2T	-	-	1*	-	-	2 (5,7%)
						1 (2.9%)
			^a recidiva cutánea * Ca colorrectal (2)			

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

El perfil predominante ha sido de pacientes premenopáusicas, receptores hormonales positivos sin afectación ganglionar y pacientes postmenopáusicas, receptores hormonales positivos, con tumores T₂-T₃, o con ganglios positivos. Ninguna paciente postmenopáusica T₁N₀ ha recibido AC para evitar efectos tóxicos, aunque algunas pacientes premenopáusicas con este perfil han sido tratadas con AC, en razón del peor pronóstico en este grupo de enfermas. También se han tratado con pautas AC algunas pacientes con tumores triple negativos, N₁ y T₂/T₃ N₀, que presentan peor pronóstico.

Permanecen libres de recaída 82,9% de las pacientes, y se han registrado dos recaídas metastásicas (5,7%) en tumores localmente avanzados.

La Tabla 16 indica los resultados obtenidos con pautas que asocian A y T (doxorrubicina y taxanos), administradas a 54 pacientes (30,7%). La pauta combinando antraciclinas y taxanos ha sido la que se ha empleado más frecuentemente de manera especial en las pacientes con alto riesgo de recidiva.

Tabla 16. Terapia adyuvante basada en A-T (N=54; 30,7%)

EDAD Y RECEPTORES	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	3	13	5	2	4	27 (50%)
ER+PR+	-	9	4	2	4*	
HER2+	1	2	-	-	-	
TN	2 ^a	2	1	-	-	
POSTMENO	3	12	2	8	2	27 (50%)
ER+PR+	-	8*	1	4	1*	
HER2+	1	1	-	-	-	
TN	2	3	1*	4	1	
TOTAL	6 (11.1%)	25 (46.3%)	7 (13%)	10 (18.5%)	6 (11.1%)	54
STATUS#						
NEE	6	23	6	7	3	45
PDS	-	1	-	2	1	(83.3%)
VCE	-	-	1*	-	-	4 (7.5%)
MCE	-	-	-	1*	2*	1 (1.8%)
M2T	-	1*	-	-	-	3 (5.6%)
						1 (1.8%)
	^a Taxane-platinum	* Ca. Urotelial				

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

Las pautas de quimioterapia complementaria basadas en A-T incluyen variantes secuenciales de AC seguidas de Docetaxel o Paclitaxel, y combinaciones de Doxorrubicina, Ciclofosfamida y Docetaxel.

El perfil predominante ha sido de pacientes pre y postmenopáusicas, con ganglios metastásicas en la axila y tumores avanzados. Permanecen libres de recaída 83,3% y tres de las cuatro recaídas han ocurrido en pacientes con tumores muy avanzados (N₂ y N₃).

La pauta de A-T Herceptin es específica para el grupo Her2+, y consigue una alta tasa de supervivencia libre de recaída (Tabla 17). Hay que considerar que las pacientes tratadas con pautas basadas en antraciclinas, antes de la

aprobación del uso complementario de Herceptin también tuvieron unos excelentes resultados, sin observarse recaídas en las 10 pacientes así tratadas.

Tabla 17. Terapia adyuvante basada en AC-T-Herceptin (N=15; 8,5%)

EDAD Y RECEPTORES	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	0	3	4	2	-	9 (60%)
ER+PR+	-	-	-	-	-	
HER2+	-	3	4	2	-	
TN	-	-	-	-	-	
POSTMENO	3	-	-	1	2	6 (40%)
ER+PR+	-	-	-	-	-	
HER2+	3*	-	-	1	2	
TN	-	-	-	-	-	
TOTAL	3 (11.1%)	3 (11.1%)	4 (26.7%)	3 (11.1%)	2 (13.3%)	15
STATUS#						
NEE	2	3	4	3	2	14
PDS	-	-	-	-	-	(93,3%)
VCE	-	-	-	-	-	-
MCE	1*	-	-	-	-	-
M2T	-	-	-	-	-	1 (6,7%)
						-

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

Finalmente conviene señalar la consolidación con dosis altas de quimioterapia, después de quimioterapia basada en AC-T en pacientes de alto riesgo, que en este grupo de pacientes también se ha asociado a una alta de supervivencia libre de enfermedad, como puede verse en la Tabla 18.

Tabla 18. Terapia de ASCT de consolidación después de quimioterapia adyuvante (N=3; 1,7%)

EDAD Y RECEPTORES	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	-	-	-	-	1	1 (33.3%)
ER+PR+	-	-	-	-	1	
HER2+	-	-	-	-	-	
TN	-	-	-	-	-	
POSTMENO	-	-	-	1	1	2 (66.7%)
ER+PR+	-	-	-	-	1	
HER2+	-	-	-	1	-	
TN	-	-	-	-	-	
TOTAL	-	-	-	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3
STATUS#						
NEE	-	-	-	1	2	3 (100%)
PDS	-	-	-	-	-	-
VCE	-	-	-	-	-	-
MCE	-	-	-	-	-	-
M2T	-	-	-	-	-	-

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

En todas las series hospitalarias que no excluyen ninguna paciente, hay enfermas que rehúsan el tratamiento en razón de edad, enfermedad concurrente, preferencias o temor a los efectos indeseables, sin dejar tampoco de mencionar la adopción de tratamientos alternativos que han considerado preferentes debido a una información sesgada o a carencia de información segura.

En la Tabla 19 se han detallado los resultados obtenidos en estas pacientes.

Tabla 19. Tratamiento rehusado (N=5; 2,8%)

EDAD Y RECEPTORES	T ₁ N ₀	N ₁	T ₂ T ₃ N ₀	N ₂	T ₄ & N ₃	TOTAL
PREMENO	-	-	-	-	-	
ER+PR+	-	-	-	-	-	
HER2+	-	-	-	-	-	
TN	-	-	-	-	-	
POSTMENO	2	3	-	-	-	5 (100%)
ER+PR+	2	2*	-	-	-	
HER2+	-	-	-	-	-	
TN	-	1*	-	-	-	
TOTAL	2	3	-	-	-	5
STATUS#						
NEE	2	-	-	-	-	2 (40%)
PDS	-	1	-	-	-	1 (20%)
VCE	-	-	-	-	-	-
MCE	-	2*	-	-	-	2 (40%)
M2T	-	-	-	-	-	-

NEE: No evidencia de enfermedad; PDS: Pérdida de seguimiento; VCE: Viva con enfermedad; MCE: Muerta con enfermedad; M2T: Muerta por segundo cáncer

Los resultados globales indican que utilizando los algoritmos aceptados la tasa de durabilidad es muy alta, de 90% en las pacientes de bajo riesgo y de 83% en los diferentes subgrupos de riesgo moderado y alto. El tratamiento demuestra ser capaz de superar los efectos adversos del pronóstico, administrando pautas más agresivas en pacientes con mayor riesgo de recidiva.

Este abordaje indica claramente el beneficio del abordaje personalizado. De esta forma todavía es posible mantener una alta tasa de curación con hormonoterapia exclusiva o con pautas de quimioterapia menos agresivas como la de CMF clásico.

La aplicación de algoritmos nuevos, basados en estudio de perfil molecular tumoral (Mammaprint, Oncotype) pueden ayudar a seleccionar algunas enfermas que no necesitan ninguna quimioterapia complementaria y pueden ser tratadas exclusivamente con hormonoterapia, con la doble finalidad de hacer al mismo tiempo una hormona-prevención de un segundo cáncer primario de mama. Los resultados de este análisis sugieren que los peores resultados, sin embargo se han producido cuando la paciente rehúsa el

tratamiento adyuvante, presentando tasas de recaída de 26,7% y tasas de supervivencia libre de enfermedad de 73,3%, las más bajas de este estudio.

En el análisis global de la serie destaca el esfuerzo por adecuar la pauta de tratamiento a las necesidades reales de la paciente, evitando toxicidad y secuelas por pautas agresivas en aquellos casos en los que se podían ofrecer esquemas menos agresivos sin perjuicio de los resultados.

La intervención psicoterapéutica temprana, puesta recientemente en marcha en la Plataforma de Oncología, puede ayudar a disminuir el número de pacientes que rehúsen recibir el tratamiento recomendado por las dificultades de afrontamiento y superación de la crisis existencial postraumática que acompaña el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.

RESULTADOS EN CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

Tal como se ha visto anteriormente existe una tendencia hacia la selección de enfermas con peor pronóstico y perfil desfavorable en la serie de cáncer de mama metastático, demostrándose en edad más joven, lugar de residencia más alejado del Hospital, alta tasa de comorbilidad, y la mayoría de las enfermas (93/107, 86,9%) no han recibido el tratamiento inicial del cáncer de mama antecedente en la Plataforma de Oncología.

La distribución de estadíos tumorales al inicio de la enfermedad demuestra, como era de esperar, tumores más avanzados que en la serie de cáncer localizado, reduciéndose el estadío T₁N₀ a 15%, manteniéndose N₁ en 23,4% y T₂T₃ N₀ en 14% y aumentando N₂ hasta 17,8%, y T₄/N₃ hasta 12,1%. Los valores respectivos en cáncer localizado para los mismos estadíos fueron 34,2%, 22,7%, 22,7%, 13,6% y 6,8%. Adicionalmente se descubrieron metástasis diseminadas al tiempo del diagnóstico en 14%, y en 4,6% no se tuvo la información suficiente para determinar el estadío inicial.

No ha sido posible hacer un análisis detallado del tratamiento adyuvante postoperatorio inicial que fue administrado por ausencia de los detalles de la historia clínica en las pacientes procedentes de otros centros.

Es de interés valorar el intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento inicial y la aparición de metástasis, que tiene un rango muy amplio, que va desde la aparición sincrónica de las metástasis en el momento del diagnóstico y más de 10 años de intervalo libre de enfermedad, como puede verse en la Tabla 20.

Tabla 20. Intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico a la aparición de metástasis.

Intervalo en meses	Pacientes
Sincrónico 0 Meses	15 (14%)
1-6 meses	4
7-12 meses	11 (Total 1er año: 14%)
13-18 meses	14
19-24 meses	14 (Total 2º año: 26,2%)
25-30 meses	9
31-36 meses	5 (Total 3er año: 13,1%)
37-42 meses	5
43-48 meses	6 (Total 4º año: 10,3%)
49-54 meses	4
55-72 meses	9
73-100 meses	4
>101 meses	7 (Total >5 años: 22,4%)

Los resultados indican que el cáncer de mama tiene una evolución heterogénea, presentándose las metástasis en aproximadamente la mitad de las enfermas en los dos primeros años del diagnóstico, mientras que en casi la misma proporción el periodo de riesgo de metástasis oscila entre los 2 y los 10 años.

No se ha observado una relación entre el intervalo libre de enfermedad y la edad de las pacientes, pero se demuestra una tendencia de los tumores con RE+RP+ hacia intervalos más prolongados, probablemente relacionado con el tratamiento hormonal complementario, así como la aparición de la menopausia fisiológica o inducida por la quimioterapia (Tabla 21).

Tabla 21. Intervalo libre de enfermedad según los receptores tumorales

Intervalo libre	Pacientes	RE+PR+	HER2+	TN
0-12 meses	30	13 (43.3%)	9 (30%)	8 (26.7%)
1-2 años	42	15 (35.7%)	15 (35.7%)	12 (28.6%)
>3 años	35	21 (60%)	9 (25.7%)	5 (14.3%)

También se ha podido comprobar una relación entre los receptores tumorales y el patrón de manifestación de las metástasis, como puede verse en la Tabla 22. De acuerdo con estos datos todos los cáncer de mama, independientemente de la presencia de los receptores tumorales de uno u otro signo, o de su ausencia, producen metástasis en partes blandas, óseas, pleuropulmónares, hepáticas y en sistema nervioso central (SNC).

Tabla 22. Primera localización metastática según los receptores tumorales del tumor

LOCALIZACIÓN	PACIENTES	RE+RP+	HER2+	TN
Partes blandas	22	7/22 (31.8%)	6/22 (27.3%)	9/22 (40.9%)
Óseas +/- Partes blandas	29	20/29 (69%)	4/29 (13.8%)	5/29 (17.2)
+ Pleuropulmónares	18	7/18 (38.9%)	8/18 (44.4%)	3/18 (16.7%)
+ Hepáticas	28	15/28 (53.6%)	10/28 (35.7%)	3/28 (10.7%)
+ SNC	12	2/12 (16.6%)	5/12 (41.7%)	5/12 (41.7%)

Cabe distinguir algunos patrones más frecuentes, que se correlacionan vagamente con los distintos perfiles de los receptores tumorales. Los tumores triple negativos son más propensos a desarrollar carcinomatosis cutánea y metástasis en sistema nervioso central. Los tumores con receptores hormonales positivos tienen mayor tendencia a presentar metástasis óseas, pleuropulmónares y hepáticas. Los tumores HER2+ presentan con mayor frecuencia metástasis pleuropulmónares y cerebrales.

El análisis de resultados del tratamiento se ha efectuado valorando el intervalo entre dos tratamientos, considerando únicamente valorable como beneficio terapéutico cuando dicho intervalo es superior a 12 meses. No se trata del intervalo libre de progresión desde el final de un tratamiento hasta el comienzo del siguiente tratamiento, sino del periodo de tiempo transcurrido entre el comienzo de un tratamiento y el siguiente tratamiento, por causa de progresión de la enfermedad: es decir, la duración del tratamiento está incluida dentro de este intervalo. Algunas enfermas exhiben intervalos superiores a 12 meses porque mantienen la respuesta mientras se sigue administrando el mismo tratamiento (p.ej con hormonoterapia), mientras que otras pueden presentar un intervalo libre de tratamiento (p.ej después de quimioterapia) o tras haberse consolidado la respuesta (p.ej. mediante radioterapia).

En consecuencia una enferma puede demostrar beneficio terapéutico a uno o más tratamientos, usados en combinación, secuencialmente, o incluso después de la consolidación de una respuesta.

Este abordaje no contradice la importancia de considerar la respuesta objetiva medible, siguiendo los criterios RECIST, pero simplifica la evaluación de los resultados porque en el cáncer de mama con cierta frecuencia los resultados son difíciles de evaluar debido a la presencia de metástasis multiorgánicas que incluyen lesiones no medibles en algunas localizaciones (óseas, pleurales, cutáneas o pulmonares). Por otra parte esta definición simplifica y facilita la

evaluación, porque la asignación de respuesta objetiva con criterios RECIST es más laboriosa y requiere confirmación extramural para que sea válida.

La medición de intervalo libre de progresión superior a un año por otra parte, se considera de gran importancia para la paciente, mientras que la respuesta objetiva ante un tratamiento es un criterio bien fundamentado para la evaluación científica de los resultados de un nuevo tratamiento, aunque tiene menor importancia para la paciente.

Utilizando este criterio simplificado se ha observado beneficio terapéutico en 79,4% de las pacientes con cáncer de mama metastático (Tabla 23). En 20,6% de pacientes las respuestas no han alcanzado la duración suficiente para designar un beneficio terapéutico, ya que no han producido un intervalo libre

Tabla 23. Análisis del beneficio terapéutico (>12 meses intervalo entre dos cambios de tratamiento)

No beneficio terapéutico (Ausencia de respuesta)	22/107 (20.6%)
Beneficio solamente a una modalidad terapéutica	35/107 (32.7%)
Beneficio a >1 modalidad terapéutica	50/107 (46.7%)
Quimioterapia y Hormonoterapia	22/107 (20.5%)
Consolidación local después de QT y/o HT	28/107 (26.2%)

En la Tabla 24 se han detallado las modalidades terapéuticas que han proporcionado beneficio terapéutico de acuerdo con la definición previamente expresada. La suma total de pacientes que se han beneficiado es superior al número total de pacientes puesto que muchas enfermas han presentado beneficio a varias modalidades terapéuticas.

Tabla 24. Análisis del beneficio terapéutico según la modalidad de tratamiento

Modalidad terapéutica	Pacientes	Una línea	Dos líneas	>Tres líneas
QUIMIOTERAPIA ¹	68	30	22	16
HORMONOTERAPIA ²	25	9	10	6
TRATº LOCAL DE CONSOLIDACIÓN ³	28	20	5	3

¹ Quimioterapia exclusiva 35

² Hormonoterapia exclusiva 10; Quimio-hormonoterapia 12

³ Tratamiento de consolidación exclusivo 6

La quimioterapia empleada ha consistido en combinaciones de antraciclinas, precisando Mitoxanthrone y doxorubicinas liposómicas por haberse administrado anteriormente dosis acumulativas elevadas, y otros agentes activos incluyendo combinaciones de Cisplatino de infusión prolongada de 5 Fluorouracilo, Taxanos, Gemcitabina, Vinorelbina y otros derivados de las Vincas, combinaciones de 5 Fluorouracilo o Capecitabina, y excepcionalmente Ixabepilone, Mitomicina C, Pemetrexed, Oxaliplatino e Irinotecan, frecuentemente como dobles más que agentes únicos.

Se han beneficiado de pautas de quimioterapia para enfermedad avanzada 63,5%, aproximadamente la mitad de las cuales ha presentado más de un intervalo de beneficio terapéutico (55,9%), aunque 30,8% también ha presentado beneficio después de otras modalidades (hormonoterapia o técnicas de consolidación).

La hormonoterapia ha incluido Tamoxifeno, raloxifeno, análogos LH-RH, inhibidores de aromatasa Anastrozole y Letrozole, y Faslodex.

Se han beneficiado 23,4% de las pacientes, la mayor parte de las cuales (64%) ha tenido más de un periodo de beneficio, producido por un cambio de hormonoterapia. El 40% de las pacientes se ha beneficiado exclusivamente de la hormonoterapia, sin haber alcanzado posteriormente beneficio después de la quimioterapia.

El tratamiento de consolidación ha producido con frecuencia beneficio terapéutico (26,2%). Las modalidades empleadas han sido Electroquimioterapia o Terapia Fotodinámica en recidivas cutáneas, Radioterapia en metástasis óseas o de sistema nervioso central, administración de Samario¹⁵⁹ lexidronam para metástasis óseas diseminadas, y Cirugía de oligometástasis o de metástasis aisladas (intestino, ovario, hígado, pared torácica, pulmón o páncreas).

Estos datos confirman la experiencia habitual de que la respuesta a la quimioterapia es más frecuente que la aparición de respuesta a hormonoterapia, y que después de la respuesta a hormonoterapia las pacientes con RE+PR+ también presentan respuestas a la quimioterapia.

Es importante reconocer que una terapia de consolidación después de obtener una respuesta en enfermedad oligometastásica proporciona con cierta frecuencia un beneficio terapéutico. No es infrecuente que haya pacientes que presentan beneficio después de varias líneas de hormonoterapia, quimioterapia o ambas. Estos datos abogan por la administración de segundas líneas de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastático.

La supervivencia media de las enfermas desde la aparición de metástasis es de 35 meses, y permanecen vivas con enfermedad 10,3% de las pacientes. Sobreviven por más de 4 años 30,8%, y un 10,3% están vivas muchos años después de haberse detectado las metástasis. Estos datos indican que aproximadamente una tercera parte de las enfermas con cáncer de mama metastático van a ser largas supervivientes con los medios actuales del tratamiento. Posiblemente estas pacientes tienen tumores biológicamente menos agresivos, presentan menos carga tumoral y responden mejor a los diferentes programas de hormono y quimioterapia.

Tabla 24. Análisis de la supervivencia en cáncer de mama metastático (N=107)

Supervivencia media desde aparición de metástasis 35 meses
Rango 8-120 meses

Estado de las pacientes: Pérdida de seguimiento 9 (8,4%)
No evidencia de enfermedad 7 (6,5%)
Viva con enfermedad 11 (10,3%)
Muerta por enfermedad 80 (74,8%)

Pacientes vivas con metástasis: > 2 años 73 (68,2%)
> 4 años 33 (30,8%)
> 6 años 21 (19,6%)
> 8 años 11 (10,3%)

Supervivencia media desde el diagnóstico 66 meses
Rango 8-290 meses

Estos resultados contrastan con las series publicadas, que demuestran menos respuesta a segundas líneas de tratamiento y supervivencia media próxima a los dos años. Independientemente del abordaje interdisciplinario, también cabe aducir que esta serie que presentamos no parece estar sesgada con factores más favorables, pero representa una distribución normal de la enfermedad, en la que no ha existido un sesgo causado por la existencia de estudios con nuevos fármacos o protocolos de investigación, que con frecuencia imponen restricciones en relación a otras alternativas, consolidaciones o tratamientos activos ante la progresión de la enfermedad.

La Figura 5 muestra la supervivencia del cáncer de mama diseminado desde la aparición de las metástasis y la Figura 6 la supervivencia desde al diagnóstico en la serie de cáncer diseminado.

Ambas curvas son muy maduras, con seguimientos medios superiores a 5 años y por lo tanto representan valores asentados a largo plazo.

Figura 5. Supervivencia global cáncer de mama desde la aparición de metástasis

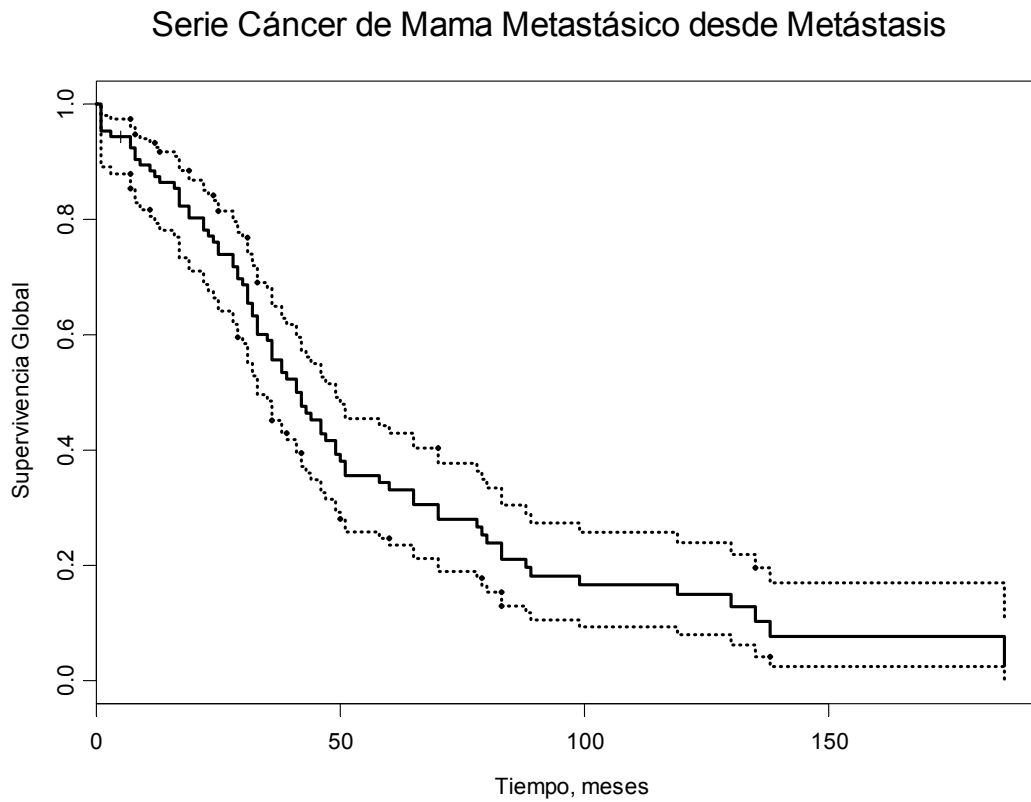
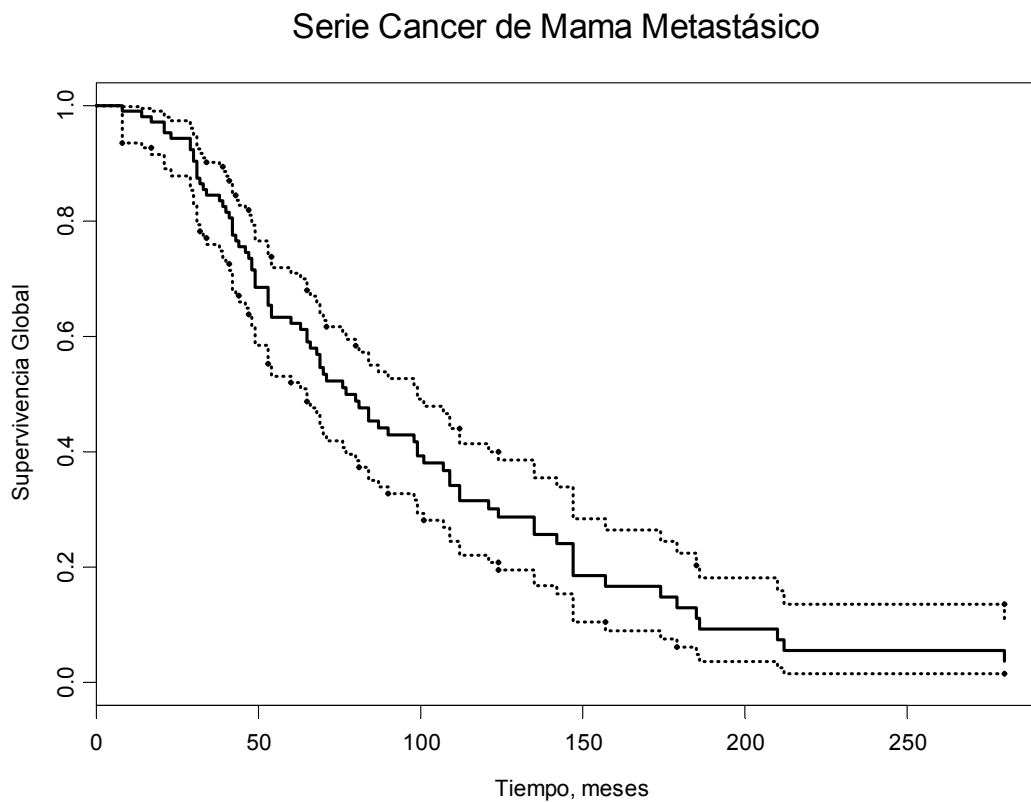


Figura 6. Supervivencia global cáncer de mama desde el diagnóstico



Cuando se comparan los resultados obtenidos en la Figura 7, donde se destacan las supervivencias obtenidas por la AJCC (séptima edición, 2010), se aprecia que las series de la Plataforma de Oncología demuestran mejores supervivencias en todos los estadios (véanse comparativamente las Figuras 2, 3 y 4 para la enfermedad precoz).

En la Figura 7 se ha superpuesto (en negro) la curva de enfermas con cáncer de mama metastático de estas series. Contrasta la ganancia superior a un año en la supervivencia media entre ambas series, favorable a la serie de la Plataforma de Oncología. Es difícil comprender una ganancia así frente a enfermedad metastática y sugiere que pueden haber influido algunos desarrollos terapéuticos recientes que han podido ejercer una influencia de mayor impacto frente a la enfermedad.

Por este motivo se han obtenido series recientes correspondientes a centros de excelencia (Figura 8).

Las gráficas de supervivencia recientemente publicadas y que corresponden a los resultados de NCDB (National Cancer Data Base) y MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York) en cáncer de mama en estadio IV diagnosticado en 2003 cuyos resultados han sido publicados en 2010 demuestran que los resultados obtenidos en nuestras series son próximos a los de estos centros de excelencia, aunque todavía son ligeramente superiores a los mismos.

Figura 7. Supervivencia global cáncer de mama según estadios (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV) de la American Joint Commission on Cancer, 2010.

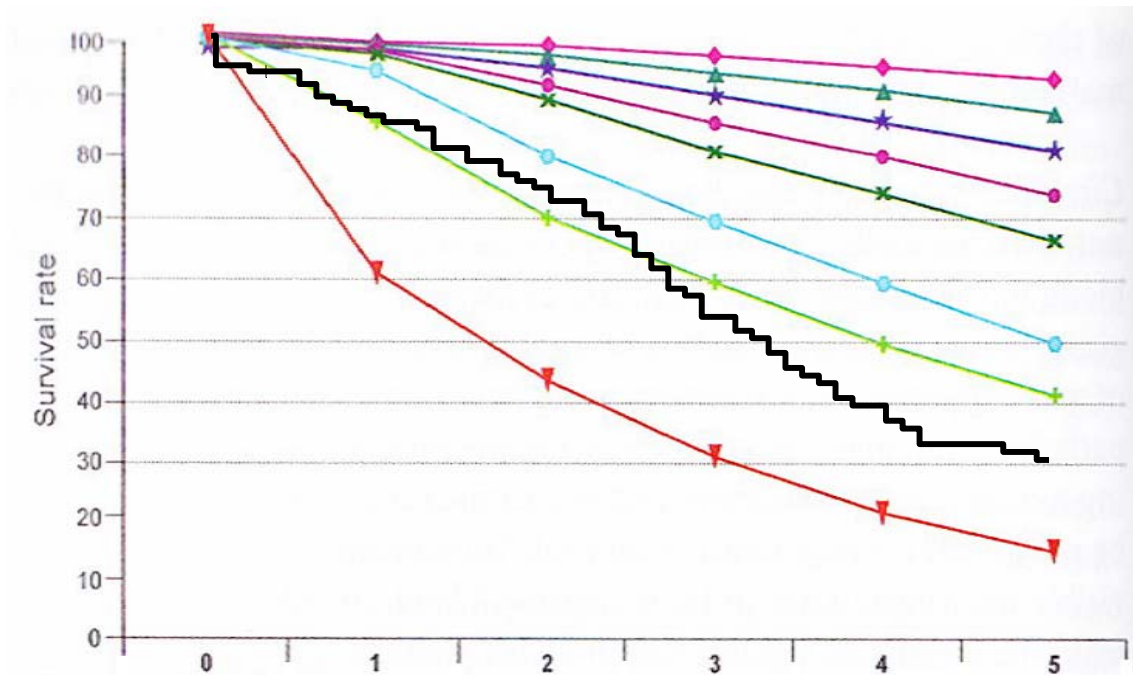
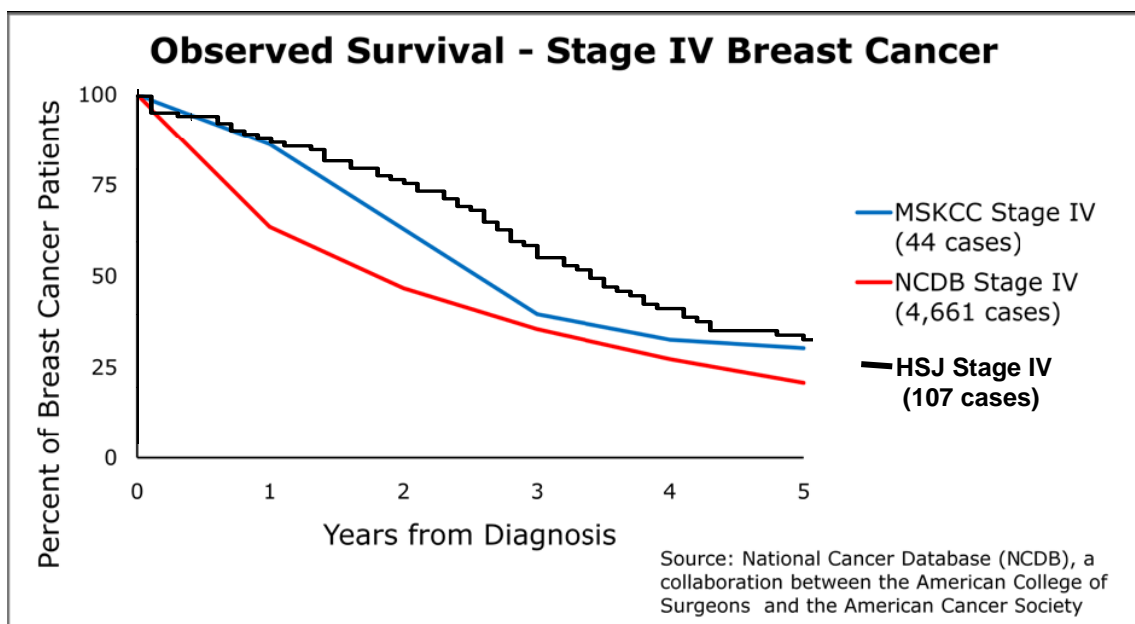


Figura 8. Supervivencia global cáncer de mama en estadio IV, en series recientes.



El análisis del beneficio terapéutico y de la supervivencia se ha completado con la distribución según las características clínicas de las enfermas (Tabla 24). No se observa ninguna correlación entre el intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico hasta la aparición de metástasis y la edad media de las pacientes.

Se observa por el contrario que las enfermas con intervalos más prolongados tienen mejores supervivencias globales, pero mantienen la misma supervivencia media desde la aparición de metástasis. Estos datos sugieren que las pacientes con intervalos libres prolongados no tienen tumores menos agresivos, con menor tasa de crecimiento.

Tabla 24. Resultados según la edad, el intervalo libre de enfermedad (ILE), las medianas de supervivencia desde el diagnóstico (SGM-D) y desde la aparición de metástasis (SGM-Mt)(N=107).

ILE (meses)	Pacientes	Edad Media Años (Rango)	SGM -D (meses)	SGM- Mt (meses)
0	15	53 (25-71)	47	47
1-12	15	46 (32-69)	42	30
13-18	14	47 (25-59)	45	23
19-24	14	47 (36-69)	69	48
25-36	14	53 (36-69)	63	34
37-48	11	55 (40-73)	98	51
49-72	13	54 (42-85)	84	23
>73	11	56 (42-68)	147	39

MOS survival was better for RE*RP patients, and particularly among the Triple positive tumor patients (ER+RP+HER2+) indicating a greater probability of response to both hormone and chemotherapy associated trastuzumab.

Una vez aparecen metástasis, la supervivencia media es similar en tumores con intervalos libres cortos o prolongados (Tabla 25) y otros factores tales como estado quiescente del tumor, control inmunológico, disminución de factores críticos del crecimiento tumoral, o alteraciones hormonales relacionadas con la menopausia, influyen en la prolongación del intervalo libre de enfermedad.

Tabla 25. Supervivencia media según el intervalo libre de enfermedad en cáncer metastático (N=107).

ILE	Pacientes	SGM meses (Rango)
0-24 me	58	32 (1-120)
24->73 Mo	49	35 (1-102)

Un hallazgo interesante ha sido la relación del ILE según los receptores tumorales (Tabla 26). Los pacientes con RE+RP+ han presentado los intervalos libres de enfermedad más largos, especialmente el grupo que presenta perfil triple positivo, con positividad asociada de HER2.

Tabla 26. Supervivencia media según el estado de los receptores tumorales (N=107).

Receptores Tumorales	Pacientes	MILE (Rango)	MSG-Mt (Range)
RE+RP+	49	28 mo (0-180)	35 mo (1-124)
RE+RP+HER2+	12	31 mo (1-96)	45 mo (19-186)
HER2+	21	16 mo (1-98)	32 mo (1-78)
TN	25	22mo (1-192)	30 mo (1-135)

Estos resultados confirman que el cáncer de mama tiene varios patrones biológicos que se reflejan en el estado de los receptores tumorales e implican probablemente diferente nivel celular de carcinogénesis y conviene valorar si la supervivencia final se corresponde con este tipo de presentación.

Un aspecto clínico reconocido es el patrón de primera metástasis. Este patrón se correlaciona parcialmente con la presencia de receptores tumorales (Tabla 22). Ha sido un hallazgo relativamente inesperado encontrar que la localización de la primera metástasis se correlacionase con el estado de los receptores tumorales en estas series. Los tumores triple negativos metastatizan preferentemente en partes blandas y SNC, mientras que los tumores que expresan receptores hormonales afectan más frecuentemente hueso e hígado como primera localización metastática, y los tumores HER2+ metastatizan inicialmente en pulmón y SNC.

En esta serie se ha valorado si el patrón de primera metástasis influye en la supervivencia (Tabla 23). Efectivamente se ha comprobado que un factor de la supervivencia es la localización de la primera metástasis, con un perfil más favorable para las metástasis en partes blandas, hueso o pleuropulmonares, mientras que las metástasis múltiples viscerales, la presencia de metástasis hepáticas y en particular las metástasis cerebrales tienen expectativas de supervivencia muy precarias.

Tabla 27. Supervivencia media según la localización de la primera metástasis (N=107)

Primera Metástasis	Pacientes	MSG meses (Rango)
Partes Blandas (PB)	22	49 (22-200)
Óseas + PB	28	38 (1-102)
Pleuro-pulmonares + PB	10	39 (1-186)
Óseas + Pleuro-pulmonares	5	31 (30-64)
Hepáticas + Otras localizaciones	30	32 (1-135)
SNC + otras localizaciones	12	10 (1-150)

CÁNCER DE MAMA MÚLTIPLE

El cáncer de mama es el tumor más frecuente de la mujer. El riesgo a lo largo de la vida de padecer un cáncer de mama es aproximadamente del 10%. Hay familias con más incidencia de cáncer de mama, con dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama, y en estos casos el riesgo a lo largo de la vida es más alto, un 20%. En estas familias no se ha reconocido ningún gen alterado, y el cáncer de mama puede ser debido a otros factores que no son genéticos, por ejemplo ambiental, hormonal, u otros. Por otra parte también existe la predisposición hereditaria, asociándose generalmente 3 o más familiares de primer grado con cáncer de mama. En estos casos el riesgo vital es superior al 50%, y además se suele asociar mayor incidencia de otros tumores, el más frecuente el de ovario.

Entre todos los síndromes de cáncer de mama hereditario representan solamente el 5% del total de la incidencia del cáncer de mama, por lo que la mayor parte de los casos son esporádicos, no relacionados con aspectos hereditarios. La predisposición genética al cáncer de mama se relaciona a varias alteraciones genéticas. Un número relativamente alto de casos se asocia a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2. En estos casos hay riesgo de cáncer de ovario, aunque el riesgo vital es menor, cerca del 40%, en comparación con el cáncer de mama que es de 75%. Otros genes que se han relacionado con predisposición hereditaria a cáncer de mama son p53 (enfermedad de Li-Fraumeni), PALB-2, CHEK-2, PTEN (enfermedad de Cowden), STK-11 (Enfermedad de Peutz- Jeghers) y ATM. Además, el cáncer de mama forma parte de otras enfermedades con genes alterados como el cáncer gástrico hereditario y el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

El consejo genético, bien desarrollado en las familias con mutaciones BRCA1 y BRCA2, es necesario para explicar bien a la enferma y su familia los riesgos y medidas de prevención y tratamiento. Es una alteración de la línea germinal, y suele producirse la aparición del cáncer de mama más pronto, incluso antes de los 40 años, y puede ser múltiple y bilateral. Se asocia a otros tipos de cáncer (útero, ovario, páncreas, próstata y mama en el varón, estómago o melanoma). Es un gen muy penetrante, es decir, aunque no todas las mujeres con la alteración genética llega a tener cáncer mama a lo largo de la vida, una gran mayoría lo va a presentar (estimándose un riesgo vital a los 80 años de 80%).

Hay que determinar el gen en una paciente de cáncer de mama con factores de sospecha (edad joven, más de dos familiares de primer grado con cáncer de mama, enfermedad bilateral, etc.). La prueba genética tiene un coste elevado y se hace mediante secuenciación de los genes BRCA1 y BRCA2, los más frecuentes. Si es negativa y no se descubre alteración en estos genes, no es definitiva porque puede haber una alteración en otro gen que no se ha estudiado. Cuando sale positiva la alteración genética se puede determinar en los familiares, y se descubre la misma alteración en aproximadamente la mitad de los familiares directos (hijos, hermanos).

Los problemas clínicos y éticos asociados a la búsqueda y determinación del gen familiar mutado son los siguientes: hacerse el estudio es voluntario y nadie puede ser obligado; existe un gran impacto psicológico personal debido a que se induce miedo a tener la enfermedad durante toda la vida; el portador puede ser discriminado por su alteración genética (laboral, seguros médicos, reproducción); y se produce una invasión de la intimidad/privacidad así como la confidencialidad. Por estos motivos se ha recomendado legislar la discriminación genética, y se han aprobado en algunos países (EEUU, Bélgica).

Por otra parte, desde la perspectiva médica el cáncer de mama con componente hereditario comprende una serie de medidas especiales para prevenir la enfermedad, generalmente aplicadas después de la menopausia y que incluyen la mastectomía con reconstrucción, la prevención con moduladores hormonales, la extirpación de los ovarios y los chequeos asiduos, cada 6 meses, dirigidos hacia los tumores más frecuentes. Todos estos métodos de diagnóstico y prevención consiguen que no aparezca cáncer de mama en las personas de alto riesgo con alteraciones genéticas.

Es interesante estudiar la incidencia de múltiple cáncer primario de mama en una serie institucional para abordar los aspectos de prevención y tratamiento. Por este motivo se han estudiado de forma separada las enfermas con cáncer primario múltiple, simultáneo o de intervalo, tanto en la serie de enfermedad localizada como en la serie de enfermedad metastática.

RESULTADOS

Se presentan los resultados obtenidos durante la década de 2000-2010, desde el comienzo de la Plataforma de Oncología. El múltiple cáncer primario de mama en la serie de cáncer precoz está bien documentado porque todas las pacientes han sido estudiadas y tratadas por la Plataforma de Oncología en USP-San Jaime. En esta serie hay muy pocas recaídas.

Por el contrario la serie de cáncer metastático esta formada por pacientes tratadas anteriormente en otro centro, y han acudido a la Plataforma de Oncología con cáncer metastático. Algunas de estas pacientes han sido diagnosticadas previamente de un cáncer de mama resultando la curación, de forma que el segundo tumor ha evolucionado hacia la aparición de metástasis. La composición de ambas series puede ayudar a definir mejor los datos clínicos y demográficos del cáncer múltiple primario de mama.

Se ha definido el cáncer primario múltiple cuando el segundo tumor ha aparecido en la mama contralateral o en diferente cuadrante de la mama ipsilateral, con criterios radiológicos de tumores separados múltiples en la RMN mamaria, bien de forma simultánea o después de un intervalo libre de enfermedad. La incidencia de cáncer primario múltiple ha sido muy similar en ambas series: El 14.5% de las enfermas con cáncer de mama localizado y el 14% de las pacientes con cáncer metastático han presentado doble tumor primario. En ambas series ha habido un caso de un tercer cáncer primario de mama, en ambos casos ha sido un hallazgo casual del estudio anatomopatológico de una mastectomía profiláctica de la mama remanente.

La frecuencia de cáncer de mama múltiple ipsilateral y contralateral ha sido también similar en ambas series (53.8% y 46.2%), y significa un riesgo similar para todo el tejido mamario.

La incidencia de cáncer de mama múltiple simultáneo (71.8%) es mayor que la incidencia de un segundo cáncer de mama después de intervalo (28.2%). Estos datos posiblemente indican que la incidencia del segundo primario está disminuida debido a un efecto preventivo de la hormonoterapia complementaria. En este sentido se comprueba que solamente 9% de las pacientes con cáncer múltiple primario tras intervalo habían sido tratadas con hormonoterapia después del primer cáncer.

Es fácil comprender que la hormonoterapia previene la aparición de un cáncer hormonodependiente, pero no se entiende bien que la prevención alcance los tumores no hormonodependientes, que representan aproximadamente el 40% de todos los tumores malignos de la mama. Pero es posible que la hormonoterapia ejerza un efecto preventivo en todos los tipos de cáncer porque no se haya perdido la influencia hormonal durante las fases tempranas de la carcinogénesis mamaria, y que la regulación hormonal se pueda perder en fases más avanzadas de la carcinogénesis.

Tabla 1. Incidencia del cáncer de mama múltiple primario en las series de la Plataforma de Oncología

Serie	Pacientes	Simultáneo		Intervalo	
		Ipsi	Contra	Ipsi	Contra
Localizado	26/176 (14.8%)	11	9	3*	3*
Metastático	13/93 (14%)	5	3	2**	3**
Total	39/269 (14.5%)	28 (71.8%)	11(28.2%)	21(53,8%)	18(46.2%)

*Destacar que ninguna (0/6) había recibido hormonoterapia complementaria, y solamente 4/6 quimioterapia adyuvante.

** Destacar que solamente 1/5 había recibido hormonoterapia, y que 3/5 habían recibido quimioterapia complementaria después del primer cáncer de mama.

Los datos demográficos indican diferencias mínimas en la procedencia de las enfermas en ambas series, con muy discreto incremento de enfermas con residencia habitual más alejada en la serie metastática, lo que se interpreta como un factor de selección de enfermas con peor pronóstico en este último grupo. La edad menopáusica ha sido similar en ambas series. La comorbilidad ha sido relativamente frecuente (30.7%), incluyendo terceros cánceres primarios distintos del cáncer de mama y entidades que pueden influir o incluso contraindicar la cirugía o la quimioterapia complementaria.

Tabla 2. Características de las pacientes

	Serie cáncer Precoz	Serie cáncer metastático
<i>Lugar de residencia</i>		
Alicante	11/26 (42.3%)	4/13 (30.8%)
Resto España	9/26 (34.6%)	5/13 (38.4%)
UE	6/26 (23.1%)	4/13 (30.8%)
<i>Edad media (límites)</i>		
	48 años (34-84 años)	52 años (36-49años)
<50 años	14 (53.8%)	6 (46.2%)
>51 años	12 (46.2%)	7 (53.8%)
Comorbilidad significativa	6/26 (23%)	6/13 (46,1%)
Neoplasia excluyendo cáncer de mama	3*	0
Cardiovascular	3**	0
Infección severa	-	5***
Depresión severa	3	2
Síndrome metabólico	6	3
Psoriasis	1	1
Artrosis severa, prótesis	2	1
Epilepsia (valproato)	-	1
Enfermedad Gilbert	-	1

*Cáncer vejiga urinaria (2), melanoma metastático (1).

** IAM, stent; ACxFA; ACV.

***Aspergilosis pulmonar, Meningitis, Guillain-Barré, Herpes sistémico recidivado, Glomerulonefritis

El primer cáncer de las pacientes con doble primario presentó una distribución bastante amplia de acuerdo al estadio tumoral. Por el contrario el segundo tumor suele ser un cáncer precoz en estadio IA (30/39; 76,9%). Para los tumores de aparición ipsilateral la incidencia de estadio IA es todavía más alta (18/21; 85,7%).

Tabla 3. Características de los tumores: Estadíos

ESTADÍO	Serie cáncer precoz			Serie cáncer metastático		
	Primer cáncer	Segundo cáncer		Primer cáncer	Segundo cáncer	
		Ipsilat.	Contralat.		Ipsilat.	Contralat.
IA	8 (30.8%)	12(85.7%)	9 (75%)	7 (53,8%)	6(85,7%)	2 (33.3%)
IIA	9 (34.6%)	1	1	-	1	2
IIB	4 (15.4%)	-	1	1 (7,8%)	-	1
IIIA	3 (11.5%)	1	1	3 (23.1%)	-	-
IIIC	2 (7.7%)	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	2 (15,4%)	-	1
TOTAL	26	14	12	13	7	6

El cambio histológico y el cambio en el perfil de receptores tumorales entre el primer cáncer y el segundo cáncer puede ayudar a diferenciar si se trata de un auténtico segundo primario o por el contrario una metástasis única en la mama, aspecto muy difícil de interpretar cuando el segundo tumor esta localizado en la mama ipsilateral y además ocurre simultáneamente, como un hallazgo preoperatorio durante la estadificación con resonancia magnética mamaria.

En estas series el cambio histológico (p.ej. carcinoma ductal y carcinoma lobulillar infiltrantes) o la modificación del perfil de receptores (RE, RP, Erb-B2) ha estado presente en 19/39 (48,7%) y ha sido más frecuente en los tumores de intervalo (81,8%). Estos datos no permiten asegurar si realmente el segundo tumor se trata de un nuevo primario ya que la variación en los receptores está descrita como consecuencia de la evolución tumoral de las metástasis. Por este motivo, es habitual que el diagnóstico de segundo tumor primario se haga con criterios clínicos, es decir, en ausencia de enfermedad metastática y cuando los tumores están alojados en cuadrantes no adyacentes.

Tabla 4. Características de los tumores: Cambio histológico

Serie	Pacientes	Simultáneo		Intervalo	
		Ipsi	Contra	Ipsi	Contra
Localizado	10/26 (38.5%)	2/11	4/9	3/3	1/3
Metastático	9/13 (69,2%)	3/5	1/3	2/2	3/3
Total (50%)	19/39 (48,7%)	10/28(35,7%)	9/11(81,8%)	10/21 (47,6%)	9/18

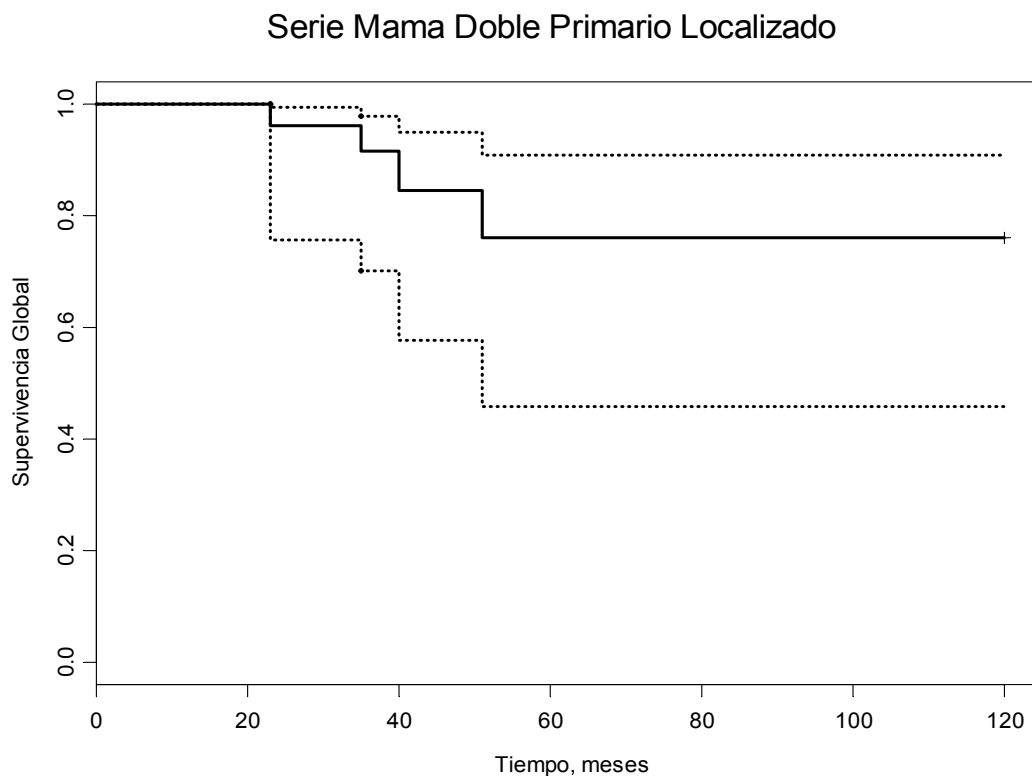
En las enfermas de la serie localizada, la mastectomía ha sido el tratamiento de elección ante un segundo primario simultáneo ipsilateral (17/20; 85%), seguida de reconstrucción en seis pacientes, aunque también se han efectuado tratamientos conservadores de la mama en tres pacientes. Se ha administrado radioterapia intraoperatoria en el lecho tumoral en una de las pacientes sometidas a tumorectomía. La radioterapia externa complementaria se ha administrado a 11 pacientes.

El tratamiento adyuvante ha sido seleccionado en todas las series analizadas de acuerdo con el algoritmo habitual considerando la edad menopáusica, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y los receptores tumorales. El tratamiento adyuvante ha consistido en hormonoterapia exclusivamente (5), quimio-hormonoterapia secuencial (10) y quimioterapia exclusiva (14).

Los resultados finales en la serie de enfermedad localizada indican una supervivencia media de 36 meses (rango entre 24 meses y superior a 10 años), con 22/26 (84,6%) pacientes libres de enfermedad y una tasa de supervivencia específica de la enfermedad (DSS) de 24/26 (92.3%) pacientes.

Se ha perdido al seguimiento una paciente, otra paciente ha muerto por recaída metastática y dos pacientes han fallecido por tumor metastático distinto del cáncer de mama (cáncer de vejiga urinaria metastático y melanoma metastático).

Figura 1. Curva de supervivencia global en múltiple cáncer de mama localizado

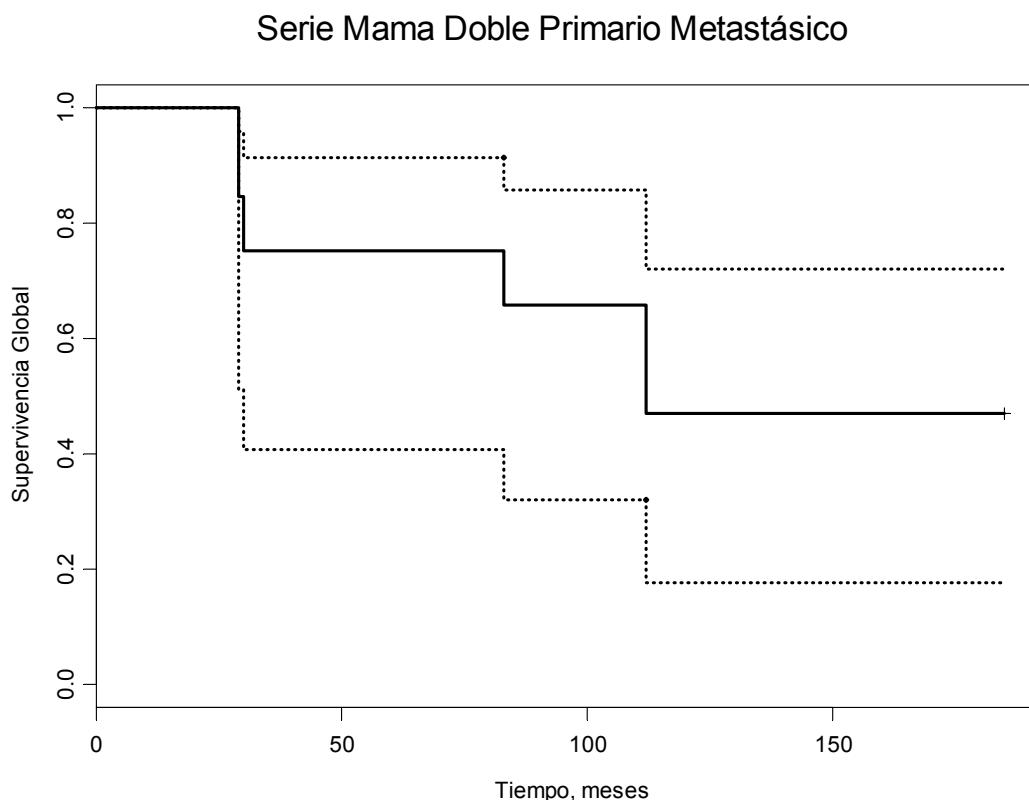


```
# n events mean se(mean) median 0.95LCL 0.95UCL
# 26 4 101 8.66 NA NA NA
```


La Figura 1 muestra la curva de supervivencia global en pacientes con segundo primario y enfermedad localizada.

La mediana de supervivencia en múltiple primario de mama en la serie metastática ha sido de 83 meses (rango 16 a 185 meses). En esta serie, dos pacientes han sido pérdidas al seguimiento y hay tres enfermas vivas con enfermedad activa mientras que 8 han fallecido con metástasis. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico del segundo cáncer de mama ha sido de 44 meses (rango 16 a 138 meses), y la mediana de supervivencia desde la aparición de las metástasis ha sido de 30 meses (rango 12 a 135 meses).

Figura 2. Curva de supervivencia global en múltiple cáncer de mama en la serie de enfermedad metastática



```
# n events mean se(mean) median 0.95LCL 0.95UCL
# 13 6 123 19 112 83 NA
```

La Figura 2 muestra la curva de supervivencia global en pacientes con segundo primario y enfermedad metastática.

CONCLUSIONES

Aproximadamente 15% de las pacientes tienen múltiple cáncer de mama, simultáneo o después de un intervalo. Esta alta incidencia ha sido encontrada en pacientes con cáncer de mama precoz. Al revisar la incidencia de antecedente de cáncer de mama en pacientes con un segundo cáncer de mama metastático se ha podido comprobar que la incidencia es idéntica. Los resultados de nuestras series indican que la incidencia del cáncer de mama múltiple es 15%, y que el tratamiento hormonal disminuye la incidencia, razón por la cual en las series recientes disminuye la incidencia de segundo cáncer después de intervalo, manteniéndose la frecuencia de cáncer de mama de presentación múltiple, unilateral y bilateral.

El diagnóstico de doble tumor primario, simultáneo en el momento del primer diagnóstico está propiciado por la Resonancia Magnética preoperatoria, que representa en la actualidad una técnica habitual.

El pronóstico es excelente aplicando los algoritmos terapéuticos disponibles, relacionados con los factores de riesgo. Por este motivo se aconseja tener en cuenta diferentes opciones terapéuticas, que incluyen la cirugía completa con reconstrucción inmediata en el caso de tumores bilaterales, asociando, en caso de presentar mutación de genes hereditarios, la ovariectomía bilateral profiláctica, según la edad menopáusica y las preferencias de la paciente.

La cirugía completa con técnicas de reconstrucción inmediata que favorecen la simetría mamaria, es una opción que debe tenerse en cuenta para orientar las preferencias de la paciente.