

ESTUDIO DEL USO DE TAMOXIFEN COMO TERAPIA EN EL ADENOCARCINOMA DE MAMA, ESTADIOS III Y IV. INSTITUTO ONCOLOGICO DR. HERIBERTO PIETER

* Dr. Giovanni Báez Medina
 ** Dra. Claudia Bonilla D.
 ** Dr. J. Fernando de la Cruz
 *** Dr. Víctor Iturbides T.

INTRODUCCION

Desde la década pasada los antiestrógenos, entre ellos el Tamoxifen, han sido utilizados efectivamente en el cáncer avanzado o metastásico de mama. El Tamoxifen es un antagonista estrogénico específico, no esteroide, que compete con los receptores responsables de la transferencia de estrógenos hacia el núcleo celular. Originalmente se desarrolló como una droga para la antifertilidad, ligeramente estrogénica; sin embargo, el antiestrógeno puede ejercer muchos otros efectos tales como inducción de la ovulación en mujeres infértiles, estimulación de secreción de hormona ovárica, maduración de la mucosa vaginal y regresión de lesiones de cáncer mamario.¹ El antiestrógeno también es conocido por su efecto supresor de gonadotropinas hipofisarias y puede reducir tanto el nivel basal de prolactina, como el nivel estimable por TRH.²

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes tratados con Tamoxifen responden objetivamente y la duración de esta respuesta es similar a la obtenida con terapia estrogénica y cirugía ablativa.

Una mujer mayor, postmenopáusica, con intervalo libre de enfermedad de 3 a 4 años, con pocos síntomas y con la enfermedad limitada a una recurrencia en la pared torácica, probablemente merezca una prueba con antiestrógenos antes que cualquier otro intento terapéutico. Si respondiera, terapias hormonales futuras pudieran ser de valor para la paliación de nuevos síntomas. Sin embargo, una mujer joven, premenopáusica, con compromiso hepático e intervalo corto libre de enfermedad, pudiera comenzarse con un programa intensivo de quimioterapia. En este caso, la respuesta a la quimioterapia es mayor y probablemente más completa que la lograda con terapia hormonal.¹

Por la experiencia clínica acumulada por múltiples investigadores se ha demostrado que las lesiones metastásicas en tejido blando y ganglios responden mejor que las

óseas y viscerales (pulmón e hígado) y, por tanto, una mujer postmenopáusica con metástasis representa una indicación absoluta para el uso de antiestrógenos.

La ventaja más sobresaliente del Tamoxifen es su ausencia casi total de efectos colaterales y se considera que aquellos que pudieran presentarse durante una terapia antiestrogénica parecen deberse a las propiedades estrogénicas del fármaco, o bien, a efectos más generales como intolerancia gastrointestinal. Frecuentemente se ha observado trombocitopenia, aunque generalmente transitoria.¹⁻²⁻³

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en nuestro estudio 92 casos de pacientes en tratamiento en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter que reúnan las siguientes condiciones:

1. Sexo femenino
2. Diagnóstico histopatológico de carcinoma glandular
3. Clasificación clínica: Estadios III y IV
4. En tratamiento con antiestrógeno (Tamoxifen) por más de un mes (10 mg b.i.d.)
5. Seguimiento terapéutico por parte de los médicos oncológicos de la institución.

Para la recolección de información y la posterior tabulación de datos se diseñó una ficha clínica en la que se hacían constar los datos generales de la paciente, incluyendo su diagnóstico histopatológico y la evolución de su enfermedad actual, la evaluación y posibles efectos colaterales del tratamiento aplicado, su relación con terapias previas y, por último, la presencia y respuesta de las metástasis según la localización de las mismas.

Consideramos que hubo respuesta al tratamiento aplicado cuando se reportó remisión completa, remisión parcial o enfermedad no progresiva, y fallo a la terapia antiestrogénica cuando se reportó cualquier signo de progresión o fallo al tratamiento por parte de las metástasis aun con respuesta del tumor primario.

Determinamos la presencia de efectos colaterales apoyándonos en las evaluaciones clínicas, estudios hematológicos y manifestaciones subjetivas referidas por las pacientes. Por medio de pruebas de laboratorio, radiografías, scannings y biopsias ganglionares se registró la presencia y/o respuesta de las metástasis al tratamiento.

(*) Médico Oncólogo del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. Profesor de Oncología de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

(**) Médicos Pasantes.

(***) Médico General.

Tabla No. 1
RESPUESTA A TAMOXIFEN POR GRUPOS DE EDAD

EDAD	RESPUESTA		NO-RESPUESTA		TOTAL	
< 20	—		—		—	100%
21 - 30	1	33%	2	67%	3	100%
31 - 40	2	14%	12	86%	14	100%
41 - 50	12	39%	19	61%	31	100%
51 - 60	6	30%	14	70%	20	100%
61 - 70	7	50%	7	50%	14	100%
> 71	8	80%	2	20%	10	100%
TOTAL	36	39%	56	61%	92	100%

Tabla No. 2
RESPUESTA A TAMOXIFEN SEGUN STATUS MENSTRUAL

STATUS MENSTRUAL	RESPUESTA		NO-RESPUESTA		TOTAL	
Premenopáusica	6	19%	25	81%	31	100%
Perimenopáusica	7	78%	2	22%	9	100%
Postmenopáusica	23	44%	29	56%	52	100%
TOTAL	36	39%	56	61%	92	100%

Tabla No. 3
RESPUESTA A TAMOXIFEN RELACIONADO CON TERAPIAS PREVIAS

TERAPIAS PREVIAS	RESPUESTA		NO-RESPUESTA		TOTAL	
Sin Terapia Previa	11	79%	3	21%	14	100%
Quimioterapia Previa Solamente	15	33%	31	67%	46	100%
Hormonoterapia Previa Solamente	1	33%	2	67%	3	100%
Quimio y Hormonoterapia Previa	9	31%	20	69%	29	100%
TOTAL	36	39%	56	61%	92	100%

Tabla No. 4
INCIDENCIA DE EFECTOS COLATERALES

EFECTOS COLATERALES	No. DE PACIENTES	RELACION %
1.— Hematológicos:		
a. Trombocitopenia	4	4%
b. Anemia	2	2%
c. Leucopenia	2	2%
d. Inversión linfocitos — neutrófilos	1	1%
2.— Cefaleas	1	1%
3.— Intolerancia Gastrointestinal	1	1%

Tabla No. 5
DISTRIBUCION DE METASTASIS SEGUN SU LOCALIZACION

LOCALIZACION	No. DE METASTASIS	RELACION %
Tejido Blando	26	36
Pulmón	21	30
Hueso	19	27
Hígado	4	6
Vesícula	1	1
TOTAL	71	100

RESULTADOS

Entre los hallazgos sobresalientes de nuestro estudio encontramos que el 56% de las pacientes incluidas se hallaban entre los 41 y 60 años de edad y que un 57% del total de pacientes estudiadas era postmenopáusica.

Setenta y tres de nuestras pacientes (79%) correspondieron al estadio clínico IV, mientras que 19 de ellas (21%) se encontraban en estadio III.

Del total de pacientes, 36 de ellas (39%) respondieron al Tamoxifen mientras que 56 (61%) no respondieron al tratamiento. De ese 39% el mayor porcentaje de respuesta (80%) se vio en el grupo mayor de 71 años, seguido por el grupo de 61 a 70 años donde se observó 50% de respuesta. En el 61% de pacientes con fallo al tratamiento antiestrogénico, el mayor porcentaje de fallo (86%) se vio en el grupo de 31 a 40 años, seguido por el de 21 a 30 años con 66% de fallo terapéutico (Tabla No. 1).

En la Tabla No. 2 vemos que de 31 pacientes premeno-

páusicas tratadas, 6 pacientes (19%) respondieron al tratamiento mientras que 25 de ellas (81%) no respondieron. De las 52 pacientes postmenopáusicas estudiadas, 23 de ellas (44%) respondieron al antiestrogénico mientras que 29 de ellas (56%) fallaron al tratamiento.

En los resultados obtenidos de nuestras pacientes en relación a si tuvieron o no terapias previas al tratamiento antiestrogénico observamos lo siguiente: del total de 92 pacientes en Tamoxifen, 14 no recibieron ningún tipo de terapia previa, y de éstas, 11 (79%) tuvieron respuesta. Todas las pacientes de este grupo eran postmenopáusicas. De las 46 pacientes tratadas con quimioterapia previo al tratamiento antiestrogénico, 15 (33%) respondieron y 31 (67%) fallaron. Asimismo, de 3 pacientes con hormonoterapia previa, sólo 1 de ellas (33%) respondió y 2 (67%) no respondieron al Tamoxifen. Por último, de las 29 pacientes tratadas con quimioterapia y hormonoterapia previas al antiestrogénico, 9 (31%) respondieron y 20 (69%) no tuvieron respuesta (Tabla No. 3).

Tabla No. 6
RESPUESTA DE METASTASIS SEGUN SU LOCALIZACION

LOCALIZACION	No. DE METASTASIS RESPONDIO	RELACION %
Tejido Blando	9	35
Pulmón	6	29
Hueso	5	26
Hígado	3	75
TOTAL	23	32

Tabla No. 7
RESPUESTA DE METASTASIS DE ACUERDO A LOCALIZACION
Y STATUS MENSTRUAL

LOCALIZACION	PREMENOPAUSIA		PERIMENOPAUSIA		POSTMENOPAUSIA		TOTAL	
Tejido Blando	2	22%	2	22%	5	56%	9	100%
Pulmón	2	33%	—	—	4	67%	6	100%
Hueso	1	20%	—	4%	80	5 %	—	100%
Hígado	—	—	—	—	3	100%	3	100%
Otros	—	—	—	—	—	—	—	—
TOTAL	5	22%	2	8%	16	70%	23	100%

Tabla No. 8
FALLO DE RESPUESTA DE METASTASIS SEGUN LOCALIZACION
Y STATUS MENSTRUAL

LOCALIZACION	PREMENOPAUSIA		PERIMENOPAUSIA		POSTMENOPAUSIA		TOTAL	
Tejido Blando	8	47%	—	—	9	53%	17	100%
Pulmón	6	40%	—	—	9	60%	15	100%
Hueso	8	57%	—	—	6	43%	14	100%
Hígado	—	%	—	—	1	100%	1	100%
Vesícula	1	100%	—	—	—	%	1	100%
TOTAL	23	46%	—	—	25	52%	48	100%

En cuanto a efectos colaterales, en 84 de las pacientes estudiadas (91%) no se reportó ningún efecto secundario al Tamoxifen, mientras que en 8 de ellas (9%) se registraron algunas reacciones secundarias expuestas en la Tabla No. 4.

El 60% de las pacientes presentaban metástasis al momento del estudio y su distribución por órganos aparece en la Tabla No. 5. El porcentaje de respuesta según el órgano afectado refleja un 35% de respuesta de metástasis en tejido blando, 29% de respuesta en pulmón, 26% en huesos y un asombroso 75% de respuesta de las lesiones hepáticas metastásicas en 3 pacientes postmenopáusicas (Tabla No. 6).

En las Tablas No. 7 y 8 se presentan los resultados de respuesta y fallo al tratamiento con Tamoxifen según la localización de las metástasis y el status menstrual de las pacientes.

DISCUSION

Durante la última década los agentes antiestrogénicos se han utilizado en el tratamiento del carcinoma glandular de mama. De todos los casos tratados un 30% tendrá respuesta objetiva, siendo este porcentaje aumentado a un 65% si usamos el índice de receptores hormonales del tumor para seleccionar los pacientes.⁴

A pesar de una buena respuesta inicial los casos tratados primariamente con manejo hormonal sucumben ante el recrecimiento de la enfermedad tumoral de acuerdo a Stoll.⁵

No hay duda de que nuestro estudio revela un alto porcentaje de respuesta (39%), mayormente por el alto porcentaje de pacientes postmenopáusicas que fueron seleccionadas para esta modalidad de tratamiento.

De acuerdo a Moore et al.,⁶ tratamientos previos de quimioterapia no influyen negativamente en la respuesta a hormonomanipulación. En nuestro estudio la respuesta dentro de ese grupo (46 pacientes) fue de 33%.

Podemos decir que a pesar de carecer en nuestro medio de una buena selección de los pacientes para terapia hormonal, la respuesta total de un 39% en los 92 casos estudiados

y, un porcentaje de respuesta de 79% en el grupo de postmenopáusicas como terapia inicial, deja muy claramente establecido el gran valor del Tamoxifen como terapia para el carcinoma de mama en estadíos III y IV, ya como terapia inicial en pacientes postmenopáusicas, ya como tratamiento secundario luego de fallo a agentes citotóxicos.

RESUMEN

Nuestro estudio comprendió 92 casos de carcinoma glandular de mama, estadíos II y IV en tratamiento con Tamoxifen. El mayor grupo de respuesta se vio en pacientes postmenopáusicas que no recibieron tratamiento citotóxicos previos. La aparición de efectos colaterales indeseables debido al tratamiento antiestrogénico fue más alta que en otros estudios (9%) pero en ningún caso fue causa de supresión o disminución de la dosis de 10 mg b.i.d.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Santen, R.J.; Henderson, I.C.: Selection of Therapy of Metastatic Breast Cancer. A comprehensive guide to the therapeutic use of Aminoglutethimide. New York Karger, 1982. pp. 47-91.
- (2) Imperial Chemical Industries Limited. Nolvaldex — Tamoxifen. Un enfoque más aceptable del tratamiento del cáncer de mama. Inglaterra. Imperial Chemical Industries Limited, 1980.
- (3) Henningsen, B.; Linder, F.; Steichele, C.: Recent Results in Cancer Research. Endocrine Treatment of Breast Cancer: A new approach. New York, Springer Verlag. Berlin, Heidelberg. 1980, pp. 212-214.
- (4) Block, G.; Jensen, E.; Polley, T.: The Prediction of Hormonal Dependency of Mammary Cancer. Annals of Surgery. Sept. 1975. pp. 342-350.
- (5) Stoll, B.: Breast Cancer. Endocrine Therapy. W.B. Saunders Co. 1972. pp. 109-234.
- (6) Moore, F.D.: Adrenalectomy with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Breast Cancer: objective and subjective response rates, duration and quality of life. Surgery Vol. 76 No. 3. Sept. 1974, pp. 376-388.