

# Ciclofosfamida como quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

A. García Vilanova,  
F. Checa Ayet,  
J. M. Ivorra Cano,  
A. Vázquez Prado,  
E. Martínez Mas,  
A. García-Vilanova Comas

## SUMMARY

*A prospective study is carried out which evaluates the action of a single dose of cyclophosphamide on a five years survival in patients with breast cancer, who are classified in the I, II, III stages of the pTNM classification (UICC-1978). The study is carried out on a total of 485 patients, forming the comparative groups (control and chemotherapy), according to the axillary nodes and the tumoural size. All the patients have been treated locally with a radical mastectomy and moreover cobaltotherapy in only those with axillary metastases. This comparative study of five years survival between both groups, shows a significant difference in favour of the treated group ( $p < 0,01$ ), in the cases of tumoural size of more than 2 cm and without axillary metastases ( $N_0$ ).*

Hospital General de Valencia. Unidad Oncológica.  
Prof. Dr. A. García Vilanova.  
Félix Checa Ayet. Unidad Oncológica del Hospital General de Valencia.  
Avda. Tres Cruces, s/n. Valencia.

Palabras clave  
Ciclofosfamida, Adyuvante, Cáncer de mama

## INTRODUCCION

Tras los favorables resultados sobre los efectos de los agentes quimioterápicos en tumores diseminados de animales experimentales al principio de la década de los cincuenta y la publicación de los primeros resultados de los estudios de la NSABP, que en 1957 comenzara a realizar su investigación sobre la acción de Thio-tepa en pacientes con cáncer de mama,<sup>1,2,3</sup> demostrando que con pequeñas dosis de quimioterapia administrada inmediatamente después del tratamiento quirúrgico podía aumentarse la supervivencia de estas pacientes al menos a los 5 años, la Unidad Oncológica del Hospital General de Valencia comenzó el presente estudio utilizando Ciclofosfamida a las 48 h del acto quirúrgico, formándose 2 grupos de pacientes tratadas con el mismo método locorregional, con la diferencia de que a uno de ambos se le administró dicho agente alquilante.

Se recogen en este trabajo los resultados de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años del tratamiento de ambos grupos.

## MATERIAL Y METODO

En nuestra serie hemos estudiado un total de 487 pacientes de cáncer de mama, de las cuales 352 constituyen el grupo control y 135 el grupo con tratamiento adyuvante (tabla I). Todas ellas están incluidas en los estadios I, II y III<sub>a</sub> de la clasificación pTNM (UICC-1978), pero para formar los grupos comparativos y con la finalidad de hacerlos lo más homogéneos posibles hemos preferido hacerlo en función del factor

TABLA I

### CASUISTICA GENERAL EN FUNCION DE LOS GANGLIOS AXILARES Y DEL TAMAÑO TUMORAL

	G. Control n.º pacientes	G. Quimioterapia n.º pacientes
FACTOR N		
N-	162	57
N+	190	78
N+(1-3)	83	35
N+(4-10)	88	30
FACTOR T/N-		
T < 2 cm.	30	11
T > 2 cm.	132	46

N, indicativo del estado de los ganglios axilares en el momento del tratamiento quirúrgico y que consideramos como el más importante factor pronóstico. Se forman los grupos comparativos en primer lugar con casos N<sub>0</sub> y posteriormente con casos N<sub>1</sub>. Asimismo, este último grupo lo reclasificamos en 2; por un lado aquellos que presentaban de 1 a 3 ganglios afectos y por otro, los que presentaron de 4 a 10.

Se han excluido de este estudio los casos que presentaron infiltración dérmica (casos pT<sub>4</sub>N<sub>0-1</sub>), ya que pensamos que este factor posee una propia personalidad pronóstica y por tanto requiere un estudio independiente.

Se intenta valorar también la importancia del tamaño del tumor en el efecto de la quimioterapia adyuvante administrada. Para ello, y dentro de los casos N<sub>0</sub> (en los que la implicación del factor N es obviamente la misma), se forman subgrupos de pacientes en función de que el tamaño del tumor sea menor o mayor que 2 cm.

Los grupos comparativos formados tienen una proporción equivalente de pacientes pre y postmenopáusicas (fig. 1).

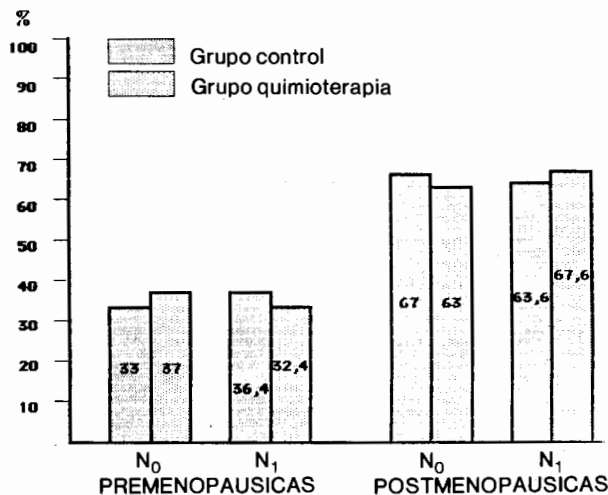


Fig. 1. Proporción de pacientes pre y postmenopáusicas en los grupos comparativos en pacientes N<sup>-</sup> y N<sup>+</sup>.

El tratamiento locorregional administrado ha sido el mismo en los 2 grupos de pacientes. Todas han sido intervenidas quirúrgicamente, practicándoseles una mastectomía radical (clásica o modificada) y cobaltoterapia locorregional en los casos en que se demostró presencia de metástasis axilares. Además, al grupo

quimioterapia se le administró Ciclofosfamida a dosis de 20 mgr/kg vía endovenosa a las 48 h de la intervención quirúrgica.

Se realiza un estudio comparativo de la supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años entre ambos grupos, para lo cual ha sido controlada la evolución de todas las pacientes durante este período. La significancia estadística de las diferencias porcentuales ha sido valorada mediante el estadístico Ji cuadrado.

## RESULTADOS

El análisis de supervivencia a los 5 años nos muestra (fig. 2) que en los casos de pacientes N<sup>-</sup> existe entre

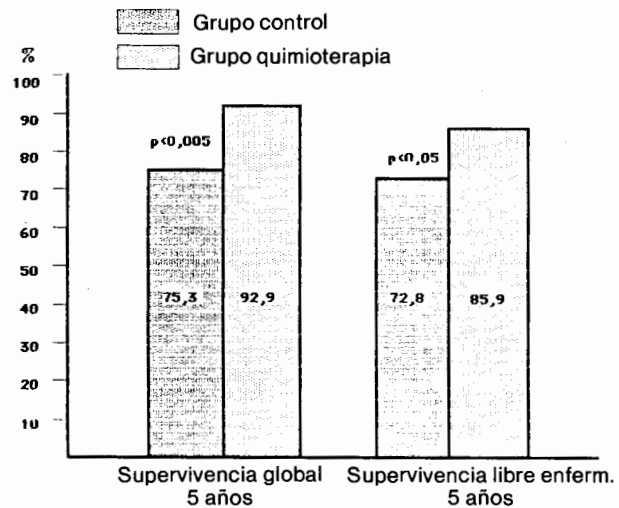


Fig. 2. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años de los grupos control y quimioterapia en pacientes N<sup>-</sup>.

los grupos control y quimioterapia adyuvante una diferencia de un 17,6 % a favor de este último ( $p < 0,005$ ), diferencia que se reduce a 13,1 % cuando se estudia la supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo, al estudiar los resultados obtenidos en los casos N<sup>+</sup> (N<sub>1</sub>) vemos que la supervivencia global a 5 años es prácticamente igual en ambos grupos (difieren sólo en un 0,7 %), y en lo que respecta a la supervivencia libre de enfermedad, aunque encontramos un 8,5 % de diferencia a favor del grupo tratado con Ciclofosfamida, dicha diferencia no es significativa ( $p = 0,2$ ) (figura 3).

En lo que respecta a las pacientes N<sup>+</sup> que presentaron afectación de 1 a 3 ganglios, los resultados de su-

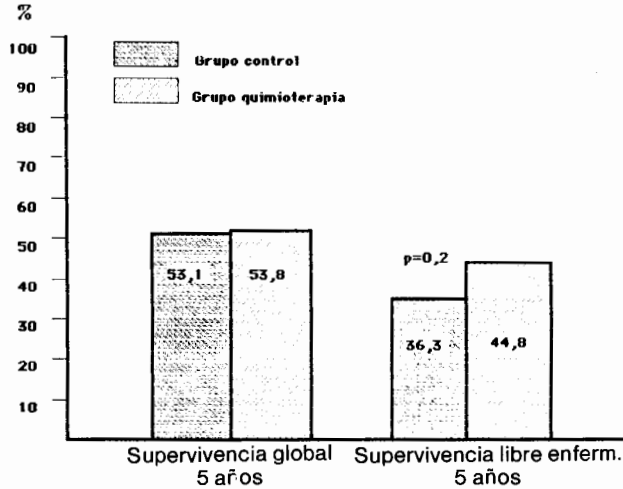


Fig. 3. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años de los grupos control y quimioterapia en pacientes N<sup>+</sup>.

Supervivencia global a los 5 años se muestran prácticamente superponibles para ambos grupos comparativos, y aunque el estudio de supervivencia libre de enfermedad demuestra una diferencia de un 5,6 % a favor del grupo tratado con Ciclofosfamida, esta diferencia no es significativa ( $p=0,5$ ) (fig. 4). El análisis de supervivencia a 5 años del conjunto de pacientes que presentaron afectación de 4 a 10 ganglios demuestra en primer lugar un significativo descenso de la supervivencia, confirmando la gran importancia pronóstica del número de

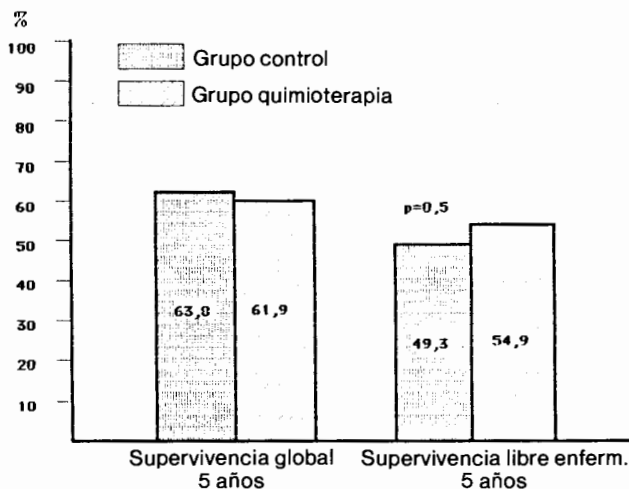


Fig. 4. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años de los grupos control y quimioterapia en pacientes N<sup>+</sup> con afectación de 1 a 3 ganglios axilares.

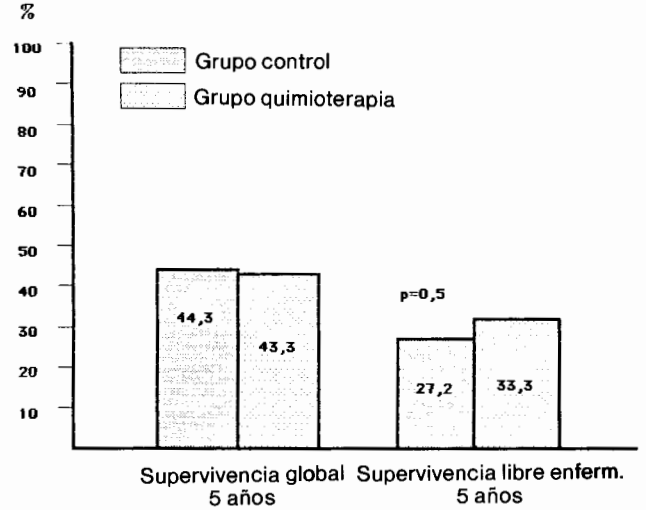


Fig. 5. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años de los grupos control y quimioterapia en pacientes N<sup>+</sup> con afectación de 4 a 10 ganglios axilares.

ganglios afectados y en segundo lugar, unas diferencias entre los grupos comparativos, no significativas (fig. 5).

Así pues, solamente en el grupo de pacientes N<sup>-</sup> se ha apreciado un efecto significativo sobre la supervivencia a 5 años de la quimioterapia administrada. Dentro de este grupo de pacientes sin metástasis axilares, dicho efecto se ha observado en el subgrupo de pacientes postmenopáusicas ( $p < 0,05$ ).

La implicación del tamaño del tumor en el efecto de la quimioterapia adyuvante administrada sobre la supervivencia a 5 años se muestra en la tabla II. A este respecto se observa que en los casos de tumores menores de 2 cm la supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos difiere sólo en un 2,1 % mientras que en los ca-

TABLA II  
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD A LOS 5 AÑOS DE LOS GRUPOS CONTROL Y QUIMIOTERAPIA EN FUNCION DEL TAMAÑO TUMORAL EN LOS CASOS DE PACIENTES N<sup>-</sup>.

	G. CONTROL		G. QUIMIOTERAPIA			
	S.G.	S.L.E.	S.G.	S.L.E.		
T < 2 cm. N <sup>-</sup>	N.º P. 29 %	96,6	N.º P. 28 %	93,3	21 95,4 21 95,4	n.s.
T > 2 cm. N <sup>-</sup>	103 78		90 68,1		61 91 56 83,5	$p < 0,05$

Los mayores de 2 cm se aprecia una diferencia de 15,4 % ( $p < 0,05$ ) a favor del grupo tratado con Ciclofosfamida.

## DISCUSION

Al observar los resultados de otras series publicadas sobre quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama en los 20 años, llama la atención encontrar diferencias e incluso contradicciones en ellas para ensayos teóricamente superponibles. Una de las principales causas es, a nuestro juicio, los diferentes criterios de selección de pacientes a la hora de formar los grupos comparativos. A este respecto pensamos que en el seno de cada uno de los estadios pTNM caben pacientes de muy distinto pronóstico, ya que, por ejemplo, no contemplan el número de ganglios afectados, factor que consideramos como el más importante desde el punto de vista pronóstico. Es por ello por lo que hemos preferido formar los grupos comparativos en función de dicho factor y siempre contando dichos grupos con una proporción equivalente de pre y postmenopáusicas.

Otro aspecto importante en la quimioterapia adyuvante es el momento de su inicio. En este sentido Nissen-Meyer<sup>4</sup> señala en sus resultados que el beneficio en cuanto a supervivencia con Ciclofosfamida adyuvante se observa únicamente en aquellas series de pacientes que recibieron el tratamiento inmediatamente después de la cirugía, y no en aquellas a las que se les administró después de 6 semanas.

Otra cuestión que plantea la observación de los resultados publicados en otras series es cuánto tiempo debe durar el tratamiento adyuvante. El Instituto de Tumores de Milán en estudio realizado con CMF no encuentra diferencias significativas de supervivencia administrando 12 ó 6 ciclos.<sup>5</sup> Seen<sup>6</sup> tampoco encuentra diferencias significativas de supervivencia, administrando 6 ó 24 ciclos de LMF, el cual se había mostrado efectivo sólo en los casos de ausencia de metástasis axilares. En nuestro trabajo, con un sólo ciclo, hemos encontrado diferencias en los casos de ausencia de metástasis axilares y tumores grandes.

Pero quizá donde se encuentren resultados más dife-

rentes es en la relación del efecto de la quimioterapia adyuvante con los factores pronósticos. Koyama<sup>7</sup> encuentra resultados positivos cuando existe infiltración de 1 a 3 ganglios. Fisher<sup>3</sup> y Rubens<sup>8</sup> los encuentran en los casos de afectación de 4 ganglios o más. Seen<sup>9</sup> sólo encuentra resultados favorables en los casos sin metástasis axilares. A nuestro juicio, este grupo de pacientes N<sup>-</sup>, tiene especial importancia ya que es el que teóricamente presenta la mínima enfermedad residual y por tanto el que tiene mayor posibilidad de obtener beneficio con la terapia sistémica.

La relación de la efectividad de la quimioterapia adyuvante con el climaterio está en la actualidad también en punto de confusión. Bonadonna<sup>10</sup> indicó inicialmente que el aumento de supervivencia interesaba a las pacientes premenopáusicas. Rubens<sup>8</sup> y Senn<sup>6</sup> no encuentran diferencias entre las pacientes pre y postmenopáusicas.

Nissen-Meyer,<sup>11</sup> sin embargo, encuentra beneficio sólo en postmenopáusicas. Creemos que esta relación debe investigarse en grupos de pacientes N<sup>-</sup>, y así lo hacemos, para evitar la probable desviación debida a la implicación pronóstica del factor N. Encontramos, realizando así el estudio, aumento de supervivencia en pacientes postmenopáusicas.

## RESUMEN

Se realiza un estudio prospectivo que valora la acción de una dosis única de ciclofosfamida sobre la supervivencia a 5 años, en pacientes con cáncer de mama, clasificadas en los estadios I, II y III, según la clasificación pTNM (UICC-1978). Está realizado sobre un total de 485 pacientes, formándose los grupos comparativos (control y quimioterapia) en función de los ganglios axilares y del tamaño tumoral. Todas las pacientes han sido tratadas locorregionalmente con una mastectomía radical y cobaltoterapia en los casos de metástasis axilares. El estudio comparativo de supervivencia a 5 años entre los grupos control y quimioterapia muestra una diferencia significativa a favor del grupo tratado ( $p < 0,01$ ), en los casos de tumores mayores de 2 cm y ausencia de metástasis axilares (N<sub>0</sub>).

## REFERENCIAS

1. Fisher B, Carbone P, Economou SG. L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *N Eng J Med* 1975; 222: 117-122.
2. Fisher B et al. Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer 1979; 44: 847-857.
3. Fisher B et al. Disease-free survival at intervals during and following completion of adjuvant chemotherapy: The

CICLOFOSFAMIDA COMO QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CANCER DE MAMA

- SANBP experience from three breast cancer protocols. *Cancer* 1981; 48: 1273-1280.
4. Nissen-Meyer R et al. Surgical adjuvant chemotherapy results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1978; 41: 2088-2098.
  5. Tancini G et al. Preliminary 3-years results of 12 versus 6 cycles of surgical adjuvant CMF in premenopausal breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 285-292.
  6. Seen HJ. Current status and indication for adjuvant therapy in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 139-150.
  7. Koyama H et al. Surgical adjuvant therapy with Mytomicin C and Cyclophosphamide in japanese patients with breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 2373-2379.
  8. Rubens RD et al. A controlled trial of adjuvant chemotherapy for breast cancer using melphalan. *Lancet* 1983; 1: 839-843.
  9. Seen HJ, Amgwerd R, Jungi WF. Adjuvant chemotherapy with LMF plus BCG in node-negative and node-positive breast cancer-intermediate report ad 4 years. *Rec Results Cancer Res* 1982; 80: 177-184.
  10. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A. Multimodal therapy with CMF in resectable breast cancer with positive axillary nodes: the Milan Institute experience. *Rec Results Cancer Res* 1982; 80: 149-156.
  11. Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Mansson B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Rec Results Cancer Res* 1982; 80: 142-148.