

Trasplante de médula en cáncer de mama: demasiado pronto para cuestionar la terapia

Señor director:

En un reciente número de la revista de *Senología y Patología Mamaria* se publicó una carta al director firmada por el doctor A. Fernández-Cid acerca del trasplante de médula ósea en el tratamiento del cáncer de mama.¹ Dicha carta venía motivada por la aparición en Internet el 15 de abril de 1999 de una información de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) sobre los resultados de los estudios que se presentaron posteriormente en mayo de 1999 en la sesión plenaria de la XXXV Reunión de ASCO celebrada en Atlanta.² Considero que el mensaje que el doctor Fernández-Cid transmite en su carta en relación con el trasplante de médula es una simplificación de la realidad que puede llevar a conclusiones erróneas a los lectores. Creo que el doctor Fernández-Cid obra de buena fe, pero desconoce el contexto en el que la información sobre el trasplante de médula se desenvuelve en los EE. UU. Por ello me gustaría hacer las siguientes puntualizaciones:

1. Debido a su alto coste, la quimioterapia intensiva con trasplante de médula o progenitores hemopoyéticos de sangre periférica (ABMT/PBPC en adelante) en el cáncer de mama ha generado desde el principio un rechazo frontal por parte de las compañías aseguradoras médicas. Dichas compañías han estado presionando con todos sus medios (que no son pocos) a la comunidad científica para que se resalten los resultados de los estudios no concluyentes y se silencien los resultados de los estudios positivos con quimioterapia intensiva en el cáncer de mama. La aparición anticipada en Internet de una información poco crítica sobre los estudios que fueron presentados 1 mes más tarde en Atlanta (hecho inédito en la historia de la ASCO) es un ejemplo fructífero de dicha presión. Una buena parte de la comunidad oncológica americana ha manifestado su malestar con ASCO por presentar al gran público a través de Internet una información que puede ser fácilmente malinterpretada.

2. En la reunión de ASCO de 1999 se presentaron tres estudios randomizados de trasplante de médula frente a una terapia denominada convencional como tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Dos de los estudios adyuvantes no demostraron una ventaja

en supervivencia del trasplante frente a la terapia «convencional», pero ambos estudios presentan numerosos problemas metodológicos, cuyo análisis sobrepasaría la intención y extensión de esta réplica. Los principales problemas metodológicos de los dos estudios «negativos» adyuvantes son la carencia de una rama control realmente estándar y el escaso seguimiento (27 y 37 meses, respectivamente), que no permite en absoluto descartar un beneficio del trasplante a más largo plazo. El tercer estudio presentado, por el contrario, tiene un seguimiento mucho más largo (más de 5 años) y curiosamente fue nítidamente positivo a favor de la quimioterapia intensiva con ABMT/PBPC. En él, 154 mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo (10 o más ganglios axilares o siete o más ganglios axilares y receptores hormonales negativos) fueron aleatorizadas tras la mastectomía para recibir seis ciclos de FAC (rama estándar) o bien dos ciclos consecutivos de quimioterapia intensiva CNV (ciclofosfamida, etopósido, mitoxantrone) con trasplante de médula (rama experimental). En este estudio tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad fueron significativamente superiores a la rama de quimioterapia intensiva con trasplante de médula (mediana de supervivencia global: 7,4 años frente a 5,9 años; mediana de supervivencia libre de enfermedad: 7,4 años frente a 3,5 años). La tasa de muertes tóxicas (1%) fue similar en ambas ramas. Este estudio es el único adyuvante que tiene un diseño impecable (rama control realmente estándar) y un seguimiento adecuado (más de 5 años).

3. En enfermas con cáncer mamario metastásico se presentaron en ASCO 1999 dos estudios randomizados que compararon quimioterapia intensiva con ABMT/PBPC frente a tratamiento estándar. El estudio Philadelphia se inició en 1990 en tres hospitales de Philadelphia, pero debió ampliarse a centros de los grupos cooperativos ECOG y SWOG ante la falta de reclutamiento de pacientes. Entre 1990 y 1997, 553 pacientes metastásicas fueron incluidas en el estudio. Recibieron inducción con cuatro-seis ciclos de FAC o CMF y tras ello las enfermas con respuestas parciales o completas fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia intensiva STAMP-V con trasplante de médula o mantenimiento con CMF. De las 303 enfermas quimiosensibles (la gran

mayoría en respuesta parcial) sólo 180 aceptaron la randomización, mientras que las restantes 123 la rechazaron. Tras una mediana de seguimiento de 37 meses no hubo diferencias en supervivencia global ni toxicidad. El segundo estudio presentado fue el francés PEGASE 04. En él, 61 pacientes metastásicas con respuesta a la quimioterapia de inducción fueron aleatorizadas para continuar con la misma quimioterapia (rama control) o recibir altas dosis de quimioterapia (ciclofosfamida, mitoxantrone, melfalán) y trasplante de médula. El 23% de las pacientes se encontraban en remisión completa y el 77% en remisión parcial. Hubo un desbalance en factores pronósticos desfavorable al grupo de trasplante (más enfermas con metástasis pulmonares y cerebrales). A pesar de ello, la mediana de supervivencia libre de progresión favoreció a la rama de trasplante (27 frente a 16 meses). No obstante, la supervivencia global a 5 años no fue diferente entre ambos grupos. Pese a las limitaciones metodológicas, los resultados de estos estudios sugieren que la quimioterapia intensiva con ABMT/PBPC no es eficaz en las enfermas metastásicas en remisión parcial, pero no permiten llegar a ninguna conclusión clara en las pacientes metastásicas en remisión completa, subgrupo en el que deben realizarse estudios específicos.

Por tanto, podemos concluir que los estudios de trasplante de médula en cáncer de mama presentados en ASCO en modo alguno cuestionan seriamente el trasplante de médula ósea en el tratamiento del cáncer de mama como afirmaba el título de la carta del doctor Fernández-Cid. Es cierto que dicho tratamiento no

puede considerarse por el momento estándar, ya que desde el punto de vista formal se necesita para ello un nivel de evidencia tipo I (procedente de resultados positivos de varios estudios randomizados y/o metaanálisis), y hasta ahora sólo un estudio maduro (que debe ser reproducido en otras instituciones) ha resultado nítidamente positivo para el trasplante de médula en el contexto adyuvante. En el cáncer metastásico de mama los protocolos actuales de quimioterapia intensiva no parecen muy eficaces para las enfermas en remisión parcial, pero su utilidad en las enfermas de remisión completa debe ser objeto de nuevos estudios randomizados en fase III, ya que los estudios en fase II sugieren firmemente su eficacia en un porcentaje no desdeñable de pacientes. Para salir de la actual situación de indefinición formal de indicaciones la investigación clínica sobre trasplante de médula en cáncer de mama debe mantenerse de forma prioritaria como recomendaron la propia ASCO y el National Cancer Institute norteamericano tras la reunión de ASCO

REFERENCIAS

1. Fernández-Cid A. Se cuestiona seriamente el trasplante de médula ósea en el tratamiento del cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1999;12:152.
2. Proceedings American Society of Clinical Oncology, 1999;18.

M. Martín

*Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario San Carlos. Madrid.*