

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

Javier Puente y Miguel Martín

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Resumen

El beneficio del tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido bien establecido en las últimas décadas, logrando reducir el riesgo de recidiva sistémica. La finalidad de dicha terapia consiste en eliminar la enfermedad micrometastásica. Sin embargo, las opciones terapéuticas en este contexto se han incrementado con un mejor conocimiento de la historia natural del cáncer de mama y sus mecanismos moleculares involucrados, complicando así el árbol de decisión terapéutico. La quimioterapia ha constituido el armamentario fundamental del tratamiento complementario del cáncer de mama, consiguiéndose avances notables en el pronóstico de estas pacientes. Del mismo modo, el tratamiento hormonal juega un papel esencial en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Cuatro grandes ensayos randomizados llevados a cabo con trastuzumab, ha permitido mejorar la supervivencia en pacientes con tumores HER2 positivos.

Palabras clave: cáncer de mama, quimioterapia, tratamiento adyuvante, tratamiento hormonal, trastuzumab.

Abstract

The benefits of adjuvant systemic therapy in reducing risk of distant relapse from breast cancer have been recognized for several decades. The intent of adjuvant therapy is to eliminate the occult micrometastatic breast cancer burden before it progresses into clinically apparent disease. Decisions regarding adjuvant therapy are increasingly complex with the advent of new therapeutic strategies, a growing body of literature on the molecular biology and natural history of breast cancer, and advances in therapeutic techniques and early detection. Systemic chemotherapy is an integral component of the adjuvant treatment strategy for women who have early-stage breast cancer and accounts for significant improvements in breast cancer-specific mortality. Endocrine therapy plays a pivotal role in the early treatment of estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. Successful delivery of effective adjuvant systemic therapy as a complement to surgical management of breast cancer has contributed to the steady declines in breast cancer mortality observed internationally over the past 2 decades. Four large randomized trials to assess efficacy and toxicity of trastuzumab in adjuvant systemic therapy of breast cancer have been initiated. Results clearly demonstrate, that adjuvant treatment of trastuzumab significantly improves outcomes for women with HER2 positive breast cancer.

Key words: breast cancer, chemotherapy, adjuvant systemic therapy, hormonal therapy, trastuzumab.

Correspondencia:

Javier Puente.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos
C/ Prf. Martín Lagos s/n. 28040-Madrid
E-mail: javierpuen@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Se conoce como tratamiento adyuvante aquel que se administra después de la cirugía del tumor primario. Su introducción se basó en el hecho bien reconocido de que el cáncer de mama a menudo presentaba recurrencia a distancia tras el tratamiento local aislado, aun en ausencia de recaída local del tumor. Las terapias quirúrgicas locales más agresivas no mejoraban para nada la supervivencia, que venía condicionada esencialmente por la recurrencia distante. Estos hechos eran indicativos de la existencia de micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico, que deberían ser tratadas con un tratamiento sistémico. Históricamente, el primer tratamiento adyuvante sistémico cuya utilidad se demostró de forma adecuada fue la quimioterapia. Tras ella, el tamoxifeno y, más recientemente, los inhibidores de aromatasas y el trastuzumab han demostrado asimismo su capacidad para reducir significativamente el porcentaje de pacientes con recurrencia tras la maniobra terapéutica local.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ha constituido el armamentario fundamental del tratamiento complementario del cáncer de mama en los últimos cuarenta años, consiguiéndose avances notables en el pronóstico de estas pacientes. Sin embargo, el éxito de esta estrategia es limitado e incluso a los ojos de alguien ajeno a la materia, parecería un éxito mínimo, ya que el beneficio de la quimioterapia adyuvante puede ser reducido en algunos subgrupos de pacientes. Es por ello que la elección del tratamiento adyuvante sistémico debería estar basado en dos factores: el riesgo de recaída y la

probabilidad de respuesta al tratamiento quimioterápico (en otras palabras, los factores pronósticos y predictivos).

Factores pronósticos y predictivos en la selección del tratamiento quimioterápico adyuvante

El riesgo de recaída de las enfermas con cáncer de mama viene condicionado tanto por el estadio de extensión del tumor (TNM) como por las características biológicas del mismo. El estado de afectación de los ganglios axilares es el factor pronóstico de más peso, existiendo una correlación directa entre el número de ganglios afecto y el riesgo de recaída (30% a 10 años cuando no hay ninguno, más de 70% cuando hay más de 10, en ausencia de tratamiento adyuvante). Se pueden diferenciar subgrupos de pacientes según el tamaño, grado o tipo histológico, que podrían no necesitar forzosamente tratamiento adyuvante debido a que pueden presentar una supervivencia muy elevada a largo plazo sin el mismo. Rosen et al⁽¹⁾ analizaron 767 pacientes con tumores T1-T2 sin afectación axilar. En las 171 pacientes con tumores de menos de 1 cm, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 91% a los 10 años y del 88% a los 20 años. Los datos del *Breast Cancer Detection Demonstration Project* indican que las pacientes con cáncer de mama en estadio I muestran un pronóstico favorable con una SG a los 8 años del 90% y una SG del 95% en aquellas con tumores de menos de 1 cm⁽²⁾.

La Conferencia de San Gallen del año 2001 recomendó que las pacientes se dividiesen en categorías de riesgo, para ayudar en la toma de decisiones respecto al tratamiento adyuvante, en particular aquellas con ganglios axilares negativos⁽³⁾. Las consideradas como de "Mínimo Riesgo" de recurrencia eran

pacientes de más de 35 años, ganglios negativos, con un tamaño tumoral inferior a 2 cm. y un grado histológico I. Las consideradas de "Alto Riesgo" eran aquellas con edad inferior a 35 años, tumores con receptores hormonales (RH) negativos, grado histológico II-III, con cualquier tamaño; y aquellas con tumores de más de 2 cm., independientemente del estado de los RH. En general, se considera que las enfermas con riesgo de recaída superior al 10% a 10 años (5% para algunos autores) deben recibir tratamiento adyuvante. Esto no significa en absoluto que dicho tratamiento deba ser quimioterapia.

Respecto a los factores predictivos de la respuesta a la quimioterapia, lamentablemente no existe ninguno realmente fiable. La ausencia de expresión de receptores hormonales, el grado histológico alto, el índice de proliferación elevado, y el her2/neu amplificado definen una población que obtiene mayor beneficio con la quimioterapia, pero las enfermas con tumores que no tienen estas características también pueden beneficiarse de la misma.

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados, así como los meta-análisis, han permitido establecer las recomendaciones actuales sobre el tratamiento adyuvante en el cáncer de mama precoz. El meta-análisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) sobre poliquimioterapia de 1998, analizó los ensayos de quimioterapia adyuvante que se habían iniciado antes de 1990⁽⁴⁾. Incluyó 69 ensayos en los que participaron cerca de 30.000 mujeres, 47 de los cuales eran comparaciones de quimioterapia prolongada frente a ausencia de quimioterapia en unas 18.000 mujeres. La poliquimioterapia aporta reducciones de la recaída y aumento de la supervivencia en todos los grupos analizados, aunque el beneficio absoluto de cada

paciente depende de su riesgo inicial de recurrencia. Se observaron reducciones en la recaída durante los cinco primeros años que no aumentaron posteriormente, aunque se mantuvieron. Durante ese mismo periodo se observó una ventaja de supervivencia, apreciándose un efecto de beneficio adicional durante los cinco años siguientes. En el año 2000, el EBCTCG realizó una nueva revisión de los datos, con resultados similares, que fue presentada en la reunión de Consenso del *National Institutes of Health* (NIH)⁽⁵⁾. En el grupo global de mujeres (independientemente de la edad, y de los RE) la poliquimioterapia reduce significativamente el riesgo anual de recurrencia y muerte en un 24% y 15% respectivamente. Muy pocas pacientes mayores de 70 años, fueron incluidas en los estudios adyuvantes, por lo que a través del meta-análisis no se pueden sacar conclusiones válidas del beneficio de la quimioterapia para este subgrupo de pacientes. Al analizar la afectación ganglionar, las reducciones anuales de riesgo de recaída y muerte fueron similares en pacientes con y sin afectación ganglionar. El beneficio absoluto fue mayor tanto respecto a la recaída como a la muerte en mujeres menores de 50 años con afectación ganglionar en comparación con las que no presentaban afectación ganglionar (15,4%, 12,4% vs 10,4%, 6% respectivamente). En mujeres de edades entre 50-69 años, el beneficio absoluto sobre la recaída fue el mismo independientemente del estado ganglionar. En ese grupo de edad, la reducción absoluta de la mortalidad fue mayor en las pacientes sin afectación ganglionar.

Repaso histórico del tratamiento adyuvante con quimioterapia

Uno de los primeros ensayos con quimioterapia adyuvante, que demos-

tró una mejoría de la supervivencia, fue realizado por el *NSABP*, *ECOG* y *Central Oncology Group*⁽⁶⁾. Incluyó pacientes que tras la cirugía presentaban afectación axilar, y se aleatorizaron a recibir dos años de tratamiento con melfalan versus placebo. Se observó una mejoría significativa tanto en la SLE como en la SG en las pacientes tratadas con quimioterapia ($p = 0,02$ y $p = 0,01$ respectivamente) versus placebo.

Posteriormente, el régimen CMF (ciclofosfamida-metotrexate-5-FU) comenzó a instaurarse como el esquema estándar de tratamiento durante muchos años. Lo hizo de la mano de dos estudios: *NSABP-19* y el trabajo del Instituto de Tumores de Milán. El primero enfrentó 6 ciclos de MF vs CMF tras la cirugía⁽⁷⁾. La SLE fue superior de forma significativa en el grupo de pacientes tratadas con CMF, 82% vs 73% ($p < 0,001$). Bonadonna y cols. evaluaron el efecto de un año de quimioterapia adyuvante con CMF frente a no quimioterapia en 391 pacientes con ganglios positivos⁽⁸⁾. Después de 20 años de seguimiento, el porcentaje de pacientes vivas (36% vs 27%) sigue beneficiando al grupo que recibió quimioterapia.⁽⁹⁾ Un estudio posterior no observó diferencias entre recibir 12 ó 6 ciclos de CMF⁽¹⁰⁾.

Papel de las antraciclinas en el tratamiento adyuvante

La demostrada actividad de las antraciclinas en la enfermedad avanzada provocó su progresiva incorporación en el contexto de la adyuvancia. El meta-análisis de 1998 analizó 11 ensayos aleatorizados que comparaban un régimen con antraciclinas versus un régimen tipo CMF. Estos ensayos incluían 6.000 mujeres, de las cuales el 70% eran menores de 50 años. Ocho de los 11 ensayos en este análisis incluyen régimen de

tres fármacos tales como 5-fluoruracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) ó 5-fluoruracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), y el 70% de las pacientes incluidas eran menores de 50 años. La conclusión es que los regímenes con antraciclinas son modestamente superiores en la reducción del riesgo de recurrencia y de muerte (12% y 11% respectivamente) comparado con los regímenes que no contienen antraciclinas. La recidiva se redujo en un 3,2% (riesgo absoluto) y la mortalidad en un 2,7% con los regímenes que contenían antraciclinas. Sin embargo, tres ensayos que utilizaron dos fármacos, combinaciones de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) o epirrubicina y ciclofosfamida (EC) incluyeron más del 50% de las pacientes del análisis, provocando una influencia desproporcionada en los resultados globales⁽⁴⁾. A causa de que estos tres estudios muestran, al menos, la equivalencia de AC y EC a CMF, sus resultados probablemente diluyen la magnitud de los beneficios observados con las combinaciones de tres fármacos (FAC y FEC). El meta-análisis no incluyó los datos de los ensayos del *Intergroup INT 0102*⁽¹¹⁾ ni del *NSABP B-23*⁽¹²⁾, ni del estudio del *Grupo Español GEICAM*⁽¹³⁾, que han sido publicados posteriormente a 1998. Los tres estudios incluyen pacientes con ganglios negativos, y el último también en ganglios positivos.

La óptima combinación y duración de los regímenes con antraciclinas no se conoce. No existen comparaciones directas de AC/EC y FAC/FEC. Sin embargo, a causa de que cuatro ciclos de AC o EC no han demostrado superioridad sobre CMF, y que seis ciclos de FAC/FEC sí, parece razonable el ofrecer seis ciclos de FAC o FEC cuando se prescribe un régimen con antraciclinas. No conocemos si el posible beneficio de seis ciclos de FAC o FEC comparado con cuatro ciclos

de AC o EC, es debido a la adición de 5-fluoruracilo o a la mayor duración del tratamiento.

Como conclusión podemos decir que con los datos que disponemos, existe un beneficio estadísticamente significativo con el uso de antraciclinas como parte de los regímenes con tres drogas (FAC, FEC) comparativamente con CMF. Sin embargo, al seleccionar el régimen a aplicar en el tratamiento adyuvante, tenemos que tener en cuenta la toxicidad derivada del tratamiento (fundamentalmente disfunción cardíaca, un problema que puede ser muy relevante a largo plazo). Se ha sugerido que las enfermas que se benefician de antraciclinas son aquellas que sobreexpresan o amplifican her2/neu⁽¹⁴⁾ o topoisomerasa II alfa⁽¹⁵⁾, aunque los datos que sustentan esta aseveración proceden de análisis retrospectivos.

Papel de los taxanos en el tratamiento adyuvante

En la década de los noventa, los taxanos fueron introducidos en estudios de terapia adyuvante del cáncer de mama. En pocos años, se ha establecido el beneficio de paclitaxel y docetaxel en virtud de la magnitud de los estudios desarrollados a tal efecto.

El primer ensayo aleatorizado publicado fue el estudio *CALGB 9344*, en el que se aleatorizaron 3170 pacientes con ganglios axilares afectos a recibir AC x 4 ciclos vs AC x 4 ciclos seguido por 4 dosis de paclitaxel (175 mg/m²); asimismo las pacientes eran aleatorizadas en ambas ramas a recibir 3 dosis diferentes de doxorubicina (60, 75 ó 90 mg/m²)⁽¹⁶⁾. Con una mediana de seguimiento de 21 meses, se registraron 453 recaídas, y se observó que no existían diferencias respecto a la SLE ni la SG para las tres dosis de doxorubicina. No obstante, la

adición de paclitaxel a AC frente a AC, produjo un efecto beneficioso sobre la SLE de 90% frente a 86%, respectivamente ($p=0,0077$), (reducción del riesgo de recaída del 22%) y un efecto beneficioso sobre la SG de 97% frente a 95%, respectivamente ($p=0,00390$). En abril de 1999 se realizó un segundo análisis con una mediana de seguimiento de 30 meses, y habiéndose producido 624 recaídas. Los resultados en cuanto al beneficio de paclitaxel eran los mismos que en el análisis previo, y fueron presentados a la FDA (*Food and Drug Administration*) que condujo a la aprobación del uso de paclitaxel en el tratamiento adyuvante de pacientes con ganglios positivos. Además, tras una mediana de seguimiento de 69 meses, no se han encontrado diferencias en cuanto a dosis de doxorubicina. La administración de paclitaxel secuencial logró una reducción del riesgo de recaída del 17% ($p=0,003$) y reducción del riesgo de muerte del 18% ($p=0,0064$). Los beneficios de la administración de paclitaxel secuencial son similares entre los distintos subgrupos de pacientes, tanto en cuanto a dosis de adriamicina como a tamaño tumoral, número de ganglios axilares afectos o estado menopáusico. El subgrupo que parece beneficiarse con una mayor reducción en el riesgo de recaída es el de las pacientes con receptores hormonales negativos.

El segundo estudio prospectivo aleatorizado en el contexto adyuvante fue realizado por el *MD Anderson Cancer Center*, y comparó 8 ciclos de FAC con 4 ciclos de paclitaxel (250 mg/m² en 24 h) seguidos de 4 ciclos de FAC. A los 43 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a reducción de recurrencias en las pacientes tratadas con paclitaxel. En un análisis posterior con un mayor seguimiento se observa una tendencia favo-

rable en el grupo de pacientes tratadas con paclitaxel, pero sin alcanzar la significación estadística⁽¹⁷⁾. En este ensayo, las curvas de SLE de paclitaxel y el grupo control inician la separación en los primeros seis meses de seguimiento en las pacientes con receptores de estrógeno negativos, mientras que las curvas de pacientes con tumores RE positivos inician su separación después de los 3 años de seguimiento.

Por otro lado, el estudio *NSABP-28* distribuyó aleatoriamente a 3060 pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar a cuatro ciclos de AC (60/600 mg/m²) con o sin cuatro ciclos de paclitaxel (225 mg/m²)⁽¹⁸⁾. Las pacientes cuyos tumores eran positivos para receptores hormonales recibieron tamoxifeno. Con una mediana de seguimiento de 34 meses y 551 recaídas, no se constató ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos de tratamiento en cuanto a la SLE y la SG. La mediana de SG fue del 92% en el brazo AC y del 90% en el brazo AC seguido de paclitaxel. A pesar de que no se observó ninguna diferencia significativa en la SLE ni en la SG entre las pacientes tratadas con o sin tamoxifeno, aparentemente se apreció una tendencia beneficiosa con la adición de paclitaxel que favorecía al último grupo.

El ensayo *BCIRC 001* es un estudio prospectivo aleatorizado de comparación entre TAC (taxotere, adriamicina y ciclofosfamida) y FAC como tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos⁽¹⁹⁾. El criterio fundamental de valoración fue la SLE. Se distribuyeron aleatoriamente, mujeres de menos de 70 años de edad, con T1-3, N1, M0. Las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos recibieron tamoxifeno durante 5 años, y las sometidas a cirugía conservadora, recibieron radioterapia. Aproximadamente el 50% de las pacientes incluidas

eran premenopáusicas. El 70% tenían tumores con receptores hormonales positivos, y el 20% tumores HER-2 positivos. El 62% de las pacientes tenían entre 1 y 3 ganglios afectados. La dosis administrada fue del 98% en el protocolo TAC y el 97% en el FAC; y el 97% de las mujeres recibieron los 6 ciclos. El tratamiento con TAC fue superior a FAC en cuanto al criterio fundamental de valoración de SLE, pero sólo alcanzó significación estadística en el grupo con 1-3 ganglios afectados, en el que el riesgo relativo (RR) fue de 0,50 ($p=0,0002$). En pacientes con más de 4 ganglios afectados, la diferencia de SLE no era significativa ($RR=0,86$; $p=0,33$). Para el conjunto de la población, el RR de la SLE fue de 0,68, con una p de 0,0011. No hubo diferencia en la SG del conjunto de la población estudiada ($p=0,11$), ni en la del grupo con más de 4 ganglios positivos ($RR=1,08$; intervalo de confianza [IC] de 0,69 a 1,69; $p=0,75$), pero fue superior en el grupo de 1-3 ganglios afectados ($RR=0,46$; IC 0,26-0,80; $p=0,006$). El tratamiento con TAC fue superior a FAC tanto en el grupo con receptores hormonales positivos ($RR=0,68$; $p=0,02$) como en el grupo con receptores negativos ($RR=0,62$; $p=0,005$) y en los grupos HER-2 positivos ($RR=0,59$; $p=0,02$) o negativos ($RR=0,74$; $p=0,06$). Tanto TAC como FAC se toleraron relativamente bien, siendo la mielosupresión la principal toxicidad. La neutropenia grado 3-4 fue mucho más frecuente en las pacientes tratadas con TAC (24% frente a 2,4%), pero en ambos grupos la frecuencia de las infecciones graves fue baja (TAC, 3,1%; FAC, 1,5%). No hubo casos de muerte por sepsis. Las pacientes que recibieron TAC experimentaron más a menudo astenia, estomatitis y diarrea. Las náuseas y vómitos fueron más frecuentes en mujeres tratadas con FAC.

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TRASTUZUMAB

Muchos cánceres de mama expresan niveles elevados de receptores de diversos factores de crecimiento, entre los que la familia *erbB* constituye uno de los grupos de receptores mejor caracterizados. Está constituido por cuatro receptores diferentes tirosin quinasa I que se localizan en la membrana celular, cuyo estímulo desencadena una cascada de señales intracelulares y un incremento de la actividad metabólica de la célula^(20,21). La sobreexpresión de uno de esos receptores (HER2/neu) aumenta el potencial metastatizante de las células tumorales y se asocia con resistencia a citotóxicos, así como a características histológicas peculiares (alto grado histológico, aumento de la actividad mitótica, ausencia de receptores hormonales); y aparece en cerca de un 25% de los cánceres de mama invasivos⁽²¹⁾.

Este descubrimiento provocó la producción de una serie de anticuerpos monoclonales, donde uno de ellos, trastuzumab, fue elegido por su actividad preclínica. Los estudios con este fármaco en el contexto del cáncer de mama avanzado dieron pie al diseño de ensayos clínicos en adyuvancia. A diferencia de la quimioterapia, la sobreexpresión (y aun mejor, la amplificación génica) de *her2* predice la respuesta al trastuzumab.

El estudio *NSABP B-31* comparó cuatro ciclos de AC (Adriamicina-Ciclofosfamida) seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel cada 3 semanas (rama control) con cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel cada 3 semanas concomitante con trastuzumab, seguidos de trastuzumab hasta completar un año. El estudio del Intergrupo *NCCTG N9831* comparó tres ramas: AC seguidas de paclitaxel semanal (rama

control), cuatro ciclos de AC seguidos de paclitaxel semanal y trastuzumab y cuatro ciclos de AC seguidos de paclitaxel semanal, seguidos de trastuzumab hasta completar un año. En el análisis conjunto de los estudios norteamericanos *NSABP B-31* y *NCCTG N9831*, se compararon AC seguido de paclitaxel y AC seguido de paclitaxel concomitante con trastuzumab⁽²²⁾. Las pacientes tratadas con AC seguido de paclitaxel y trastuzumab concomitantes tuvieron una reducción muy importante de recurrencias (RR de 0,48, $2p=3 \times 10^{-12}$). Las SLE a 4 años fueron de 85% y 67%, mientras que las respectivas SG fueron de 91% y 87% ($2p=0,0015$, RR de muerte de 0,67 a favor de la rama con trastuzumab). Las pacientes de la tercera rama del estudio *NCCTG*, que recibieron AC seguido de paclitaxel seguido de trastuzumab tuvieron una evolución significativamente peor que las enfermas tratadas con AC seguido de paclitaxel y trastuzumab concomitantes. Se observó una reducción del 36% en el riesgo de recurrencia en las pacientes de la rama concomitante respecto a la secuencial ($p=0,00114$), lo que sugiere firmemente que existe un sinergismo entre paclitaxel y trastuzumab. La toxicidad cardíaca grado 3-4 acumulada a los 3 años en las ramas que incluían trastuzumab fue de 4,1%, frente a 0,7% en las que no lo incluían.

Se han publicado también los resultados del estudio *HERA*, con una mediana de seguimiento de dos años. Una vez finalizado el tratamiento quimioterápico, las pacientes HER2 positivas fueron aleatorizadas a observación, trastuzumab cada 3 semanas durante 12 meses o trastuzumab cada tres semanas durante 24 meses. Hubo una reducción estadísticamente significativa de las recurrencias entre las pacientes que recibieron trastuzumab (RR 0,54, $p=0,0001$), sin diferencias significativas en SG⁽²³⁾.

En el otro gran estudio, *BCIRG 006*, existen tres brazos, dos de ellos en los que se emplea la secuencia de cuatro ciclos de AC seguido de docetaxel, con o sin trastuzumab administrado cada tres semanas, y un brazo sin antraciclinas en que desde el inicio se administra la pauta de docetaxel más carboplatino cada tres semanas, asociado a trastuzumab⁽²⁴⁾. El empleo de la pauta de sales de platino asociada a docetaxel tiene su base en un estudio previo fase II en el cual la combinación de paclitaxel y carboplatino ofrece una alta tasa de respuestas en pacientes con enfermedad metastásica⁽²⁵⁾. Los resultados preliminares de este estudio se comunicaron en la reunión de San Antonio de 2005 y los resultados a 36 meses en la misma reunión de 2006. La rama control, la secuencia de 4 ciclos de doxorubicina más ciclofosfamida y 4 ciclos de docetaxel (AC→T), puede considerarse como uno de los regímenes adyuvantes más activos. La primera rama experimental añadió trastuzumab al régimen de la rama control, comenzando concomitantemente con el docetaxel y continuando hasta completar un año (AC→TH). La segunda rama experimental es una novedosa combinación sin antraciclinas, que asocia docetaxel, carboplatino y trastuzumab, utilizados concomitantemente desde el inicio para aprovechar el sinergismo de estos agentes y exponer a la paciente al trastuzumab desde el principio de la adyuvancia (TCH). Otros aspectos interesantes de este estudio fueron la exigencia de confirmación centralizada de amplificación de her2 por FISH y la posibilidad de inclusión de enfermas sin afectación ganglionar axilar. En menos de 3 años, 3.222 pacientes procedentes de 39 países, cuyos tumores amplificaban her2 en el estudio centralizado, fueron incluidas en el ensayo. Esto significa que más de 15.000 pacientes fueron sometidas a es-

crutinio en ese periodo, un esfuerzo de investigación clínica de gran nivel que avala la gran capacidad de reclutamiento del BCIRG. Las características de las enfermas estuvieron bien balanceadas entre las tres ramas comparadas. Cerca de la mitad de las enfermas eran premenopáusicas y cerca del 60% habían sido sometidas a mastectomía. La mitad de las enfermas recibieron hormonoterapia adyuvante tras la quimioterapia.

Las enfermas fueron estratificadas de acuerdo con el número de ganglios y el estado de receptores hormonales y estuvieron bien balanceadas en las tres ramas en lo que se refiere a número de ganglios, tamaño tumoral y receptores hormonales. Un 29% de las enfermas no tenía afectación axilar, un hecho que confiere particular relevancia a este estudio ya que las enfermas sin afectación axilar son actualmente las más frecuentes en los países con campañas de *screening* mamográfico. Un aspecto muy importante de este estudio, que lo diferencia de los estudios americanos y del estudio HERA, es el pequeño porcentaje de mujeres de la rama control (AC→T) que recibieron trastuzumab tras conocerse la eficacia del medicamento. Ello permitirá conocer el verdadero impacto del trastuzumab adyuvante en la supervivencia de las enfermas.

En el análisis tras 36 meses de seguimiento, las dos ramas que contenían trastuzumab (AC→TH y TCH) tuvieron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior a la rama sin trastuzumab (AC→T). La reducción del riesgo de recaída con las combinaciones de trastuzumab con relación a la rama sin trastuzumab oscila entre 33 y 39%, un beneficio de una gran magnitud clínica y significación estadística. No hubo diferencias significativas en DFS entre las dos ramas que incluían trastuzumab. De la misma forma, pese al corto

seguimiento, la supervivencia global de las enfermas tratadas con las dos ramas que incluían trastuzumab fue significativamente superior a la de la rama sin trastuzumab.

Un importante hallazgo del estudio BCIRG 006 es el beneficio con trastuzumab en términos de SLE del subgrupo de mujeres con ganglios negativos. La mayoría de las enfermas que vemos actualmente son mujeres con cáncer axilarnegativo, lo que refuerza la relevancia de este hallazgo. Estas enfermas axilarnegativa tuvieron también un beneficio estadísticamente significativo con trastuzumab en términos de supervivencia.

Los dos tratamientos vencedores presentaron un diferente perfil tóxico. El régimen AC→TH produjo más artralgias, mialgias, síndrome mano-pie, estomatitis y vómitos que el régimen TCH. El régimen AC→TH produjo asimismo más neuropatía sensitivo-motora y cambios ungueales que el TCH. AC→TH produjo más neutropenia y neutropenia febril, mientras que TCH produjo más anemia y trombocitopenia. Un aspecto muy relevante es la incidencia de leucemias agudas, que no aparecieron con TCH pero sí con las combinaciones de antraciclinas. No hubo muertes cardíacas en el estudio. Sin embargo, el régimen AC→TH produjo cinco veces más de descensos graves de la función ventricular izquierda que el régimen TCH. El descenso de FEVI observado en la rama TCH revirtió tras la supresión del trastuzumab casi completamente, lo que sugiere que se trata de un efecto reversible, mientras que en las otras dos ramas persistió tras 500 días de observación.

Un aspecto relevante del estudio BCIRG 006 es su importante componente molecular. La recolección de muestras en el estudio ascendió a 2990 de las 3222 enfermas incluidas en el mismo (93% del total) lo que supone un hito en

la historia de la oncología traslacional. Esta elevada disponibilidad de muestras ha permitido analizar con eficiencia el potencial papel pronóstico y predictivo de la topoisomerasa II alfa. El gen de la topoisomerasa II alfa se encuentra en el cromosoma 17, en el mismo amplicón que el gen del her2. En el estudio BCIRG 006, el 35% de los casos de tumores que amplificaban her2, tenían también amplificación de topoisomerasa II alfa (tumores co-amplificados). El 5% de los tumores tenían delección de topoisomerasa II alfa y el 60% de los casos, la topoisomerasa II alfa era normal.

Las enfermas cuyos tumores presentaban co-amplificación de her2 y topoisomerasa II alfa tuvieron mejor evolución que las restantes. En el subgrupo de pacientes con co-amplificación de her2 y topoisomerasa II alfa, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos comparados. Este sorprendente resultado podría reflejar la gran sensibilidad a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos de las enfermas cuyos tumores amplifican topoisomerasa II alfa, vista en los estudios neoadyuvantes, de tal forma que la adición de trastuzumab aporta poco o nada a esta combinación. No obstante, en términos de índice terapéutico, el régimen TCH es el vencedor al presentar menor toxicidad con similar eficacia. En el subgrupo de pacientes que no amplifican topoisomerasa II alfa, por el contrario, los dos regímenes con trastuzumab fueron claramente superiores al régimen AC→T.

Analizando el índice terapéutico de los dos regímenes con trastuzumab se comprueba que TCH presenta el mejor perfil, por presentar una eficacia no inferior a AC→TH y producir menor toxicidad cardíaca, así como probablemente también menor capacidad de inducción de leucemias y síndromes mielodisplásicos.

Los datos del estudio BCIRG 006 mencionados, junto con otros datos de la literatura, ponen en entredicho el papel de las antraciclinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, al haberse demostrado que existen mejores opciones incluso en el subgrupo de pacientes que más parecen beneficiarse de su uso (aquellas cuyos tumores amplifican topoisomerasa II alfa). El régimen TCH (taxotere, carboplatino, trastuzumab) emerge como una excelente y nueva opción terapéutica para las enfermas con amplificación de her2 (con independencia de su estatus de topoisomerasa II alfa). TCH constituye la rama control del actual estudio adyuvante del BCIRG en enfermas con amplificación de her 2, un estudio realizado en colaboración con NSABP que explora el interés de añadir bevacizumab al régimen TCH en estas enfermas.

Finalmente, el estudio finlandés⁽²⁶⁾ aleatorizó a 1010 pacientes a recibir vinorelbina (ocho semanas) o docetaxel (cuatro ciclos) seguidos de cuatro ciclos de FE₆₀C (5-FU-Epirrubicina 60 mg/m²-Ciclofosfamida). Las enfermas HER2 positivas fueron aleatorizadas a recibir o no nueve semanas de trastuzumab concomitante con vinorelbina o docetaxel. Los resultados han arrojado un beneficio de trastuzumab reduciendo la tasa de recaída de forma significativa (RR=0,56).

TRATAMIENTO ADYUVANTE CON HORMONOTERAPIA

Cerca del 70% de los cánceres de mama que acontecen en mujeres blancas presentan sobreexpresión de receptores hormonales (el porcentaje puede ser inferior en mujeres afroamericanas). El estímulo de dichos receptores por los estrógenos conduce a un crecimiento y duplicación celulares y su inhibición lle-

va a la apoptosis y muerte celular. Existe una relación entre la intensidad de expresión de los receptores estrogénicos y una buena evolución con terapia hormonal, por lo que de nuevo (y a diferencia de la quimioterapia) este factor es predictivo de respuesta a dicho tratamiento.

Tamoxifeno

En las dos últimas décadas, el tamoxifeno ha sido el fármaco protagonista del tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente. Los datos procedentes de los sucesivos metanálisis efectuados por el *EBCTCG*, han aportado evidencia suficiente para su uso^(1,2). Se ha revisado el riesgo de recurrencia y muerte en 48.310 mujeres participantes en 63 ensayos clínicos, habiendo recibido (o no) tamoxifeno adyuvante durante uno, dos o cinco años desde la década de los años setenta, demostrándose una reducción en el riesgo tanto de recidiva como de muerte independientemente de la actividad hormonal ovárica de las pacientes y del estadio clínico tumoral (tanto en pacientes con afectación ganglionar como sin ella). En las mujeres postmenopáusicas la magnitud de este beneficio alcanza una reducción del riesgo relativo de recaída de entre el 44% (para mujeres de 50 a 59 años) y el 61% (para aquellas con más de 70 años) y del riesgo de muerte de entre el 34% y el 47%. En términos absolutos, la administración del tamoxifeno reduce el riesgo de recidiva a cinco años un 12,3% en las mujeres mayores de 50 años. Además el tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante cinco años se asocia con una reducción de riesgo de cáncer de mama contralateral, con una disminución proporcional del 27% en menores de 50 años y del 31% en mayores de 50 años.

Dos estudios históricos pero con un número limitado de pacientes exploraron la viabilidad del tamoxifeno más allá de los cinco años, cuyos resultados observaron una tendencia (sin ser significativa) desfavorable al mantenimiento con tamoxifeno, asociándose a un peor perfil de toxicidad^(27,28).

El estudio *NSABP-B23* fue diseñado para responder a la pregunta que concierne al uso del tratamiento hormonal en pacientes que no expresan receptores hormonales. Con más de 2000 pacientes, el estudio no demostró diferencias entre la administración de tamoxifeno o la abstención hormonal, por lo que no está justificado su uso en este contexto⁽²⁹⁾.

A la vista de estos resultados, el tratamiento hormonal fue reconocido como el tratamiento de elección en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos; sin embargo, al disponer de agentes quimioterápicos activos que pueden aumentar el beneficio del tratamiento adyuvante, se utilizan en asociación con el tratamiento hormonal. Los resultados del metanálisis del *EBCTCG* muestran una disminución de la mortalidad del 11% en mujeres entre los 50 y los 69 años a favor del tratamiento combinado de quimio y hormonoterapia.

Ablación ovárica o supresión ovárica con análogos de la LHRH

El tamoxifeno es un SERM con un efecto predominantemente antagonista en la mama; un efecto estrogénico agonista parcial en el hueso, sistema cardiovascular y sistema nervioso central; y un efecto predominantemente agonista en el útero, hígado y vagina. Aunque su eficacia como tratamiento adyuvante en la mujer postmenopáusica fue reconocida ya en 1985 por la Conferencia de

Consenso del *NIH*, no ha existido un reconocimiento general de su beneficio en la mujer premenopáusica durante los años posteriores. Estos beneficios se resumen en los resultados del año 2000 del *EBCTCG* donde la reducción del riesgo proporcional en recurrencia y mortalidad con el tamoxifeno es sustancial y no influida por la edad. Por ejemplo, la reducción del riesgo proporcional en la mortalidad con el uso de 5 años de tratamiento con tamoxifeno en mujeres con ER positivo, o desconocido, es del 0,61 y 0,76 para mujeres con edad inferior a 40 años y para las de 40 a 49 años, respectivamente, lo que no difiere de las ventajas conseguidas en mujeres mayores. Estas ganancias son independientes del estado ganglionar o de la quimioterapia utilizada. Como consecuencia, el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años fue añadido en la Conferencia de Consenso del *NIH* en el año 2000, como un tratamiento hormonal estándar en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama invasivo con receptores esteroideos positivos⁽³⁰⁾.

El papel de la ablación ovárica es, sin embargo, más controvertido. En el análisis realizado por el *EBCTCG* del año 1995, se confirmó que esta modalidad terapéutica reducía en un 25% el riesgo de recurrencia anual y en un 24% el riesgo de muerte. Los resultados de ocho estudios más (la mayoría preliminares) pusieron de manifiesto que la supresión ovárica con o sin tamoxifeno puede aportar un beneficio clínico similar a seis meses de tratamiento quimioterápico con un esquema tipo CMF. Como consecuencia de estas observaciones, se llevaron a cabo estudios que comparan algunas pautas de quimioterapia con algunas formas de castración en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama en estadios precoces. En conjunto, estos estudios no mostraron ningun-

na diferencia sustancial en la evolución entre las dos formas de tratamiento. El estudio más importante, el *Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA)*, comparó 2 años de Goserelina con 6 ciclos de CMF adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadios precoces con ganglios positivos⁽³¹⁾. La SLE y la SG fueron equivalentes. El estudio *IBCSG VIII (Internacional Breast Cancer Study Group)* comparó 2 años de Goserelina adyuvante con 6 ciclos de CMF en mujeres con cáncer de mama ganglios negativos. La supervivencia a los 5 años fue del 81% en ambos brazos, sugiriendo otra vez la equivalencia de la SG con la quimioterapia⁽³²⁾. Un tercer brazo de CMF seguido de Goserelina consiguió los mejores resultados, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El estudio *Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin Acetate (TABLE)* compara el análogo de la LHRH, Leuprorelina, con CMF en pacientes premenopáusicas con ganglios positivos, RE +, y también mostró resultados similares en los dos grupos de tratamiento⁽³³⁾. Finalmente, el estudio *ABCSCG-5 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)* comparó Goserelina más tamoxifeno con quimioterapia tipo CMF. Se observó una ventaja en el grupo de tratamiento de combinación hormonal, en términos de supervivencia libre de recaída ($p=0,037$) y supervivencia libre de recurrencia local ($p=0,015$)⁽³⁴⁾.

Surgen múltiples dudas en cómo interpretar los resultados de estos estudios en la era moderna. Primero, porque estos estudios empezaron a finales de los años 80 y ninguno incorporó el tamoxifeno de una forma óptima; específicamente el tamoxifeno no fue administrado en las pacientes randomizadas a quimioterapia, ni en muchas de las mujeres tratadas con OS/OA. De forma

similar, los regímenes de quimioterapia empleados no incluyeron generalmente antraciclinas o taxanos, que son componentes frecuentes de la quimioterapia moderna. Además, la inclusión en estos estudios no estuvo habitualmente limitada a mujeres con cánceres de mama receptores hormonales positivos, que son los individuos que más probablemente se benefician de un tratamiento hormonal. A pesar de las limitaciones de estos estudios, y el hecho de que en ninguno de ellos se realizara la comparación directa con la asociación de quimioterapia y tamoxifeno (considerada como estándar), los consensos internacionales incluyen la opción de la ablación ovárica (mediante ooforectomía, irradiación ovárica o administración de análogos de la LH-RH durante dos a cinco años) como tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas seleccionadas con receptores hormonales positivos.

Debido a que la quimioterapia se convirtió en la forma estándar de tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas, especialmente aquellas con ganglios positivos, varios estudios han tenido como objetivo demostrar la utilidad de quimioterapia con o sin castración. Primero, un análisis retrospectivo del estudio *IBCSG-VIII* destaca la posibilidad de que la combinación de CMF con Goserelina pueda ser más eficaz que cada uno de estos tratamientos solos, particularmente en el grupo de mujeres jóvenes, con menos de 40 años de edad, con tumores ER. Segundo, el estudio del *Intergroup INT-0101* comparó 6 ciclos de CAF (Ciclofosfamida/Doxorubicina/5-Fluoruracilo) versus CAF seguido de 5 años de Goserelina (CAFZ) versus CAF seguido de 5 años de Goserelina y Tamoxifeno (CAFZT), en mujeres con cáncer de mama receptores hormonales + y ganglios +. Globalmente este estudio mostró que CAFZT mejoró de

forma significativa el tiempo a la recaída y la SLE cuando se compara con CAFZ, pero la evolución fue similar entre el brazo tratado con CAF o con CAFZ⁽³⁵⁾. Hay que señalar que la supervivencia a los 9 años fue similar entre las 3 ramas de tratamiento. Un análisis retrospectivo sugirió que había una ventaja significativa en las mujeres con edad inferior a 40 años sumando Goserelina al CAF, probablemente debido, al menos, a que se convirtieron en postmenopáusicas. Un tercer estudio de quimioterapia con o sin ablación ovárica, publicado por Arriagada et al⁽³⁶⁾, también falló en mostrar algún beneficio de la combinación quimio-hormonoterapia, tanto de forma global como en el subgrupo de mujeres más jóvenes. Este estudio permitió cualquier tipo de quimioterapia, así como el uso de radiación ovárica o agonista de la LHRH, y también falló en no incorporar el tamoxifeno.

Finalmente el estudio *ZIPP (Zoladex in Premenopausal Patients)* ha sido recientemente publicado. El estudio *ZIPP* fue diseñado para determinar si la adición de Goserelina y/o tamoxifeno al tratamiento adyuvante estándar, podía ser útil en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama precoz. Se trata de un análisis combinado de 4 estudios randomizados que utilizaron un diseño común, habiéndose publicado recientemente la comparación con o sin Goserelina en alrededor de 2.700 mujeres. Con una mediana de seguimiento de 5,5 años, la Goserelina durante 2 años mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad (HR=0,80 [0,69-0,92]; p=0,002) y la SG (HR=0,81 [0,67-0,99]; p=0,038), siendo bien tolerado⁽³⁷⁾. Los *hazard ratio* fueron similares para las mujeres que recibieron tamoxifeno solo, Goserelina sola o la combinación. No se pudo apreciar ninguna influencia de la edad en la evolución, aunque el

poder estadístico fue limitado. El análisis de subgrupos sugirió que las pacientes RE+, que no recibieron quimioterapia, parecen tener más beneficio con Goserelina que el resto de los grupos de pacientes.

Papel de los inhibidores de la Aromatasa

La presencia de efectos adversos graves con tamoxifeno (cáncer de endometrio y fenómenos tromboembólicos), la superioridad en el contexto de la enfermedad avanzada demostrada por los inhibidores de la aromatasa, y la ausencia de beneficios de tamoxifeno más allá de cinco años, permaneciendo el riesgo de recaída hasta muchos años después, dio pie a la realización de ensayos clínicos que evaluaron el papel de los inhibidores en adyuvancia.

El estudio *ATAC* fue diseñado para comparar tamoxifeno frente a anastrozol o la combinación de ambos, inmediatamente después de concluido el tratamiento quirúrgico y eventual tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadios I-III⁽³⁸⁾. Se trata de un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, con randomización desde el inicio. Los datos del ensayo *ATAC* están disponibles con una mediana de seguimiento de 68 meses, y constituyen la base de datos de eficacia y seguridad más amplia de todos los IA. Un total de 9.336 pacientes fueron reclutadas para este estudio. Un 34,5% de los pacientes presentaban afectación axilar pero sólo el 22% de los pacientes recibieron QT (cifra muy inferior teniendo en cuenta el tamaño muestral y que también alguna paciente con axila negativa tendría que recibir QT por otras características). Por frecuencias, CMF fue recibido en el 9,8% de los pacientes, regímenes con antraciclinas en el 7,9%, taxanos 4% y el resto 0,1%. Otro aspecto

a tener en cuenta es la presencia de un 16,3% de pacientes con RH negativos o desconocidos. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en el brazo de anastrozol que en el de tamoxifeno, un 13% menos de riesgo de recidiva y una diferencia absoluta del 2,9% entre los brazos de tratamiento. No se observó beneficio alguno en la rama de combinación. La diferencia en supervivencia global no es significativa entre los dos brazos de tratamiento; se necesita un mayor seguimiento para que se empiecen a observar diferencias en la supervivencia. Sin embargo, en este análisis, anastrozol ha demostrado que no es inferior a tamoxifeno, es decir que es al menos tan eficaz y mantiene el beneficio en supervivencia ya establecido para tamoxifeno. Como cabía esperar, las diferencias en la supervivencia libre de enfermedad son mayores en la población con receptores hormonales. En relación al perfil de seguridad, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos, acontecimientos isquémicos cerebrovasculares, cáncer de endometrio, sangrado vaginal, flujo vaginal y sofocos siguió siendo menor en las mujeres tratadas con anastrozol que en las que recibieron tamoxifeno. Las fracturas fueron más frecuentes en el brazo de anastrozol que en el de tamoxifeno. Los trastornos articulares fueron más frecuentes en el brazo de anastrozol.

Más recientemente, han sido publicados los resultados del ensayo *BIG 1-98*⁽³⁹⁾. El ensayo tiene un diseño de cuatro brazos de tratamiento (tamoxifeno 5 años vs. letrozol 5 años vs. letrozol 3 años vs. letrozol 3 años seguido de 2 años de tamoxifeno vs. tamoxifeno 2 años seguido de letrozol 3 años). Se han reclutado un total de 8.028 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, las pacientes tratadas con letrozol presen-

tan un beneficio en supervivencia libre de enfermedad, con una reducción del riesgo de recaída del 18% (HR=0,82; 95% CI, 0,71-0,95; p= 0,007). Las pacientes tratadas con tamoxifeno experimentaron mayor número de eventos tromboembólicos, patología endometrial, sofocos y sangrado vaginal; si bien las pacientes en tratamiento con letrozol sufrieron con mayor frecuencia fracturas óseas, complicaciones isquémicas coronarias e hipercolesterolemia.

El NCIC publicó el estudio *MA-17* con el objetivo de responder al relevo hormonal tardío con un inhibidor de la aromatasa tras completar terapia con tamoxifeno por cinco años. Este estudio fase III incluyó a 5.187 pacientes y evaluó la efectividad de dar tratamiento con cinco años de letrozol a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama inicial, después de completar los cinco años de tratamiento con tamoxifeno. Un análisis intermedio programado por el Comité independiente de evaluación llevó a la publicación prematura del ensayo. Con sólo una mediana de seguimiento de 2,4 años se habían producido 207 casos de recurrencia a distancia, recurrencia locorregional o cáncer de mama contralateral; de ellos, 75 en la rama de letrozol y 132 en el grupo placebo⁽⁴⁰⁾. Se observó una reducción del 43% en la tasa de recurrencia en las pacientes tratadas con letrozol y una diferencia del 5% en la supervivencia libre de enfermedad después de 3 años de seguimiento en el mismo grupo. Ninguna de las pacientes del estudio *MA-17* había completado los 5 años de tratamiento con letrozol, y menos del 1% recibieron 4 años en el momento de la apertura del doble ciego. Esto ha condicionado la posibilidad de conocer si es necesario realmente recibir cinco años de tratamiento para obtener los beneficios comentados o si estos podían ser de mayor magnitud. Un

reciente análisis en este sentido confirma, con una estimación a 48 meses, que se mantienen las diferencias observadas en los parámetros de eficacia⁽⁴¹⁾. Asimismo, tras la apertura del estudio, se permitió a las pacientes que se encontraban en el grupo placebo comenzar a tomar letrozol. Incluyendo esta circunstancia, y tras una mediana de seguimiento a 54 meses, se mantienen los beneficios a favor de letrozol. En lo que se refiere a la toxicidad, las pacientes tratadas con letrozol presentaron más artralgias, sofocos y osteoporosis pero sin un impacto en fracturas. No existieron diferencias en toxicidad cardiovascular ni en hipercolesterolemia.

Asumiendo que el tratamiento con tamoxifeno debe ser por cinco años pero que el beneficio tras los dos primeros es menor, se ha explorado el relevo con inhibidores de la aromatasas tras 2-3 años de tamoxifeno. El *Intergroup Exemestane Study* fue diseñado para comparar la administración de tamoxifeno durante cinco años frente a tamoxifeno 2-3 años seguido de exemestano 2-3 años (*estudio IES*)⁽⁴²⁾. Con más de 4.600 pacientes reclutadas, aproximadamente la mitad de las pacientes presentaban afectación axilar y el 30% de las mujeres incluidas en el estudio recibieron quimioterapia adyuvante. Tras 2-3 años de tamoxifeno, las pacientes que recibieron exemestano presentaron (con una mediana de seguimiento de 55 meses) una reducción significativa del 24% en el riesgo de recidiva, comparado con las que continuaron con tamoxifeno hasta el quinto año; con beneficios en supervivencia libre de enfermedad y cáncer de mama contralateral. Cuando se analizan sólo las pacientes RE+/desconocidos, la supervivencia global favorece también a las tratadas con exemestano, con un HR de 0,83 (0,69-1,00), $p=0,05$. Las pacientes tratadas con exemestano presentaron

con más frecuencia osteoporosis, mientras que las tratadas con tamoxifeno tuvieron más acontecimientos adversos ginecológicos y tromboembólicos.

Tres estudios más (*ABCSCG-8*, *ARNO-95* e *ITA*) han evaluado el papel de tamoxifeno durante cinco años frente a tamoxifeno dos años seguido de anastrozol durante tres años. Los resultados de estos estudios han sido presentados en diversas ocasiones, tanto por separado como de manera conjunta. El análisis conjunto de los estudios *ABCSCG-8* y *ARNO-95* fue publicado en el año 2005⁽⁴³⁾. Fueron aleatorizadas 3.000 pacientes con un buen perfil pronóstico (75% ganglios negativos y 70% de tumores menores de 2 cm). Con una mediana de seguimiento de 28 meses, las pacientes cruzadas a anastrozol presentaron mejor supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,60; $p=0,0009$; SLE a 3 años 95,8% vs. 92,7%), sin diferencias entre subgrupos de pacientes. El estudio *ITA* aleatorizó a 426 pacientes, mostrando una mejor SLE (HR: 0,56; 95% CI 0,35-0,89; $p=0,01$), sin alcanzar significación estadística las diferencias en supervivencia global ((HR: 0,56; 95% CI 0,28-1,15; $p=0,1$)⁽⁴⁴⁾. Con un seguimiento más prolongado, los datos actualizados por separado del estudio *ARNO-95* presentados a finales de 2005 y el análisis conjunto de los tres ensayos (*ABCSCG-8*, *ARNO-95* e *ITA*) muestran diferencias significativas en supervivencia global⁽⁴⁵⁾. La mediana de seguimiento para este análisis es de 30 meses. Las pacientes cruzadas a anastrozol tuvieron una reducción del 41% en el riesgo de recidiva (HR: 0,59; 95% CI 0,48-0,74; $p<0,0001$) y una reducción del riesgo de muerte del 29% (HR: 0,71; 95% CI 0,52-0,98; $p=0,03$).

En base a todos estos resultados, el comité de expertos de ASCO presentó sus conclusiones con los datos disponibles en el año 2004 y estas son muy ro-

tundas en cuanto a la utilización de los inhibidores de la aromatasas: El comité considera que, en la actualidad, el tratamiento hormonal óptimo en mujeres postmenopáusicas debe completar la utilización de uno de los tres inhibidores de la aromatasas ya sea como terapia de inicio o como terapia de sustitución tras el tamoxifeno⁽⁴⁶⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.
- Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, La Verda N, Lubera JA. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 258-90.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1601-8.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352:930-42.
- NIH. Consensus statements: 114, adjuvant therapy for breast cancer. On line. [acceso 7 de abril de 2006]. Disponible en http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm
- Fisher B, Carbone P, Kates D, et al. L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings. *N Engl J Med* 1975; 292:117-22.
- Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor-negative tumors: eight year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14:1982-92.
- Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294:405-10.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-6.
- Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1205-11.
- Hutchins L, Green S, Ravdin P, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients. First results of Intergroup trial INT 0102. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:1a (abstr).
- Fisher, E.R., Anderson, S., Tan-Chiu, E., Fisher, B., Eaton, L. and Wolmark, N.. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931-42.
- Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant

- chemotherapy for operable breast cancer: A study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14(6):833-42.
14. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, Levine MN. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354:2103-11.
 15. Knoop, A.S., Knudsen, H., Balslev, E., Rasmussen, B.B., Overgaard, J., Nielsen, K. V et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil. *Danish breast cancer cooperative group. J Clin Oncol* 2005; 23:7483-90.
 16. Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Goldstein L, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976-83.
 17. Buzdar, A. U., Singletary, S. E., Valero, V., Booser, D. J., Ibrahim, N. K., Rahman, Z., Theriault, R. L et al: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1073-9.
 18. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP-B 28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686-96.
 19. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302-13.
 20. Baselga, J., Albanell, J., Molina, M.A., Arribas, J. 2001. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 2001; 28:4-11.
 21. Ross JS, Fletcher JA. The HER2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16:413-28.
 22. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-84.
 23. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. A 2-year follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:29-36.
 24. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl 1): 5S (abstr 1).
 25. Slamon DJ, Patel R, Northfelt R, Pegram M, Rubin J, Sebastian G, et al. Phase II pilot study of herceptin combined with taxotere and carboplatin (TCH) in metastatic breast cancer (MBC) patients overexpressing the HER2-neu protooncogene. A pilot study of the UCLA Network. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 70b (abstr).
 26. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. et al. Trastuzumab in combination with docetaxel or vinorelbine as adjuvant treatment of breast cancer: the FinHer trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl 1): 5S (abstr 2).
 27. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL et al. Five versus more than five years of Tamoxifen ther-

- apy for nodes-negative breast cancer: updates findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:684-90.
28. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP, Scottish adjuvant tamoxifen trial a randomized study update to 15 years. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 456-62.
 29. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931-42.
 30. National Institutes of Health Consensus Development Panel: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, Noviembre 1-3, 2000. *J Nat Cancer Inst Monogr* 2001; 30:5-15.
 31. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711-7.
 32. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, et al., et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95:1833-46.
 33. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, Kosse V, Bondar G, Vassiljev L, Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprolin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: Preliminary results of the TABLE study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 2002; 22:2325-32.
 34. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-Austrian Breast and Colorectal Study Group 5. *J Clin Oncol* 2002; 20:4621-7.
 35. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer. Results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23:5973-82.
 36. Arragada R, Le MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16:389-96.
 37. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist Fornander T, Nordenskjold B, et al. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006; 42:895-904.
 38. Buzdar AU, Cuzick J. Anastrozole as an adjuvant endocrine treatment for postmenopausal patients with breast cancer: an emerging data. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1037-48.
 39. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of the study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):486-92.
 40. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-

- positive breast cancer: update findings from NCIN CTG MA-17. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-71.
41. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIN CTG MA-17 extended adjuvant therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(3):295-300.
 42. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004; 350:1081-92.
 43. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich et al. Switching of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484):455-62.
 44. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:5138-47.
 45. Jonat W. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: a meta-analysis of the ARNO 95 trial, ABCSG trial 8 and the ITA trial. *San Antonio Breast Cancer Simp* 2005; abstr 18.
 46. Winer, E.P., Hudis, C., Burstein, H.J., Wolff, A.C., Pritchard, K.I., Ingle, J.N., et al. ASCO Technology Assessment of the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2002; 20(15):3317-27.

