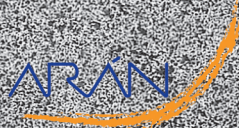
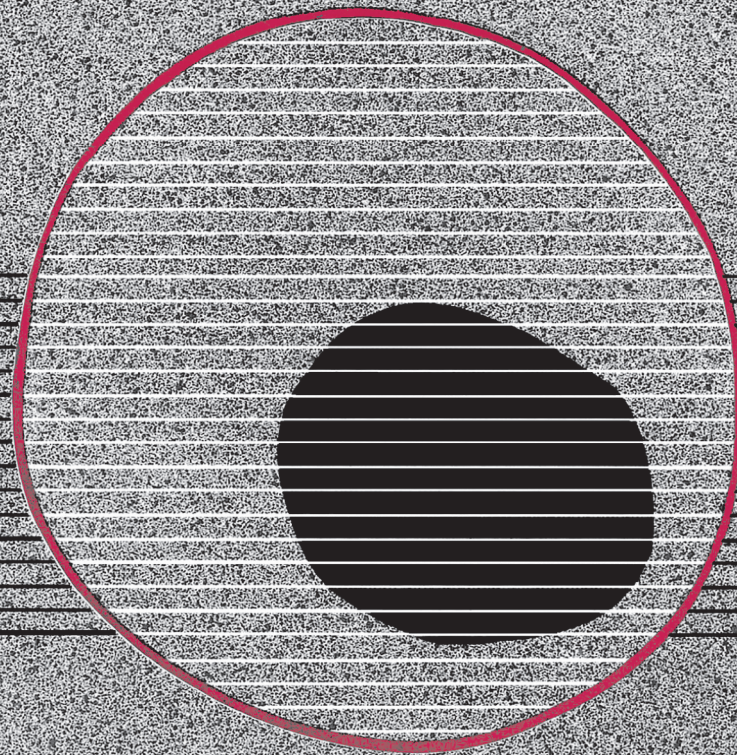


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER DE MAMA I

VOL. 16, NÚM. 4, 2002





revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 16**

**NÚM. 4**

Factores pronósticos en cáncer de mama N. Ribelles, E. Torres, E. Alba	127
Quimioprevención del cáncer de mama C. Picó Navarro, F. X. Bosch José	138
Tratamiento sistemático adyuvante del cáncer de mama A. Lluch Hernández, J. M. Sastre Albiach	154
Tratamiento hormonal del cáncer de mama avanzado M. C. Alonso Muñoz, C. Solá Rocabert	163
Tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama metastásico G. Pérez-Manga, P. López Criado, E. Pérez Cañón, J. I. Martín Valades, P. García Alfonso	172
Tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab S. González, J. Baselga	185

## Factores pronósticos en cáncer de mama

N. RIBELLES, E. TORRES, E. ALBA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Málaga*

El cáncer de mama es una de las neoplasias de naturaleza más heterogénea, y lo es, además, en varios aspectos. Las pacientes afectadas por cáncer de mama pueden haber sido diagnosticadas en diferentes fases del crecimiento y expansión tumoral, siguiendo la enfermedad cursos clínicos bien dispares. Las neoplasias mamarias son altamente variables en sus índices de crecimiento y patrones de diseminación, así como en otras características biológicas. Como consecuencia de todo ello, el beneficio derivado de cualquier tipo de tratamiento también podrá ser distinto de una enferma a otra. Naturalmente, sería muy útil poder reconocer los factores o variables que se asocian a una mayor o menor supervivencia independientemente del tipo de terapia utilizada (*factor pronóstico*), o a aquellos otros que identifican a las pacientes con una mayor o menor probabilidad de beneficiarse de un determinado tratamiento (*factor predictivo*). O de otra manera, un factor tendrá utilidad pronóstica si al ser determinado en el momento del diagnóstico de una enferma, puede aportarnos información acerca de la historia natural de la enfermedad *en esa paciente*. Por otra parte, un marcador tendrá valor predictivo si al ser evaluado con anterioridad a la aplicación de una terapia en concreto, nos ofrece algún dato sobre la probabilidad de que *esa paciente* se beneficie o no de dicho tratamiento. En condiciones ideales, los factores pronósticos y predictivos nos permitirían indicar un tratamiento a la paciente que realmente lo precisa y en la que realmente va a funcionar. Naturalmente con ello evitaríamos actuaciones terapéuticas excesivas y/o innecesarias, no sólo en términos de morbi-mortalidad, sino también de coste-eficacia. Este último aspecto será especialmente importante y digno de consideración en los tratamientos que se encuentran en fases iniciales de desarrollo o que ni siquiera conocemos.

Evidentemente, el conocimiento del estado actual de los factores pronósticos y predictivos de una enferme-

dad tan frecuente como es el cáncer de mama es fundamental para el correcto manejo de las pacientes y constituye el motivo de esta revisión.

### CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Además de tener un valor pronóstico o predictivo estadísticamente significativo, un nuevo marcador debe ser clínicamente útil, para lo cual debería reunir todas las propiedades recogidas en la tabla I. Verdaderamente, muchos de los factores que se han identificado en los

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE UN FACTOR PRONÓSTICO Y/O PREDICTIVO PARA TENER UTILIDAD CLÍNICA\*

*Método de determinación*

- Reproducibile en distintos laboratorios
- Coste razonable
- Fácil y rápido de realizar

*Correlaciones clínicas bien definidas*

- Valor pronóstico y/o predictivo claramente establecido
- Definición reproducible como variable continua o categórica

*Aporta información clínicamente valorable*

- Información no obtenida mediante otro factor de más fácil utilización
- Señala diferencias en la evolución de la suficiente magnitud como para resultar relevantes
- Ofrece información válida para elegir entre diferentes opciones terapéuticas en los subgrupos de pacientes establecidos por otros factores

\*Modificado de Henderson et al (1).

últimos tiempos tienen alguna de esas características, sobre todo de las que aparecen al principio de la lista, pero muy pocos reúnen todos los criterios (1). Por otra parte, la mayor parte de la información de la que disponemos acerca de la posible utilidad de los nuevos biomarcadores como factores pronósticos o predictivos, se deriva de estudios, generalmente retrospectivos, que a menudo comunican resultados repetitivos y poco concluyentes. Este hecho se debe fundamentalmente a ciertas deficiencias metodológicas como podrían ser una inadecuada sensibilidad o especificidad del test destinado a evaluar el marcador, tamaño muestral y/o seguimiento del estudio inapropiado, análisis estadísticos subóptimos, análisis de variables inter-dependientes o aplicación de diferentes tratamientos a las pacientes incluidas en el estudio (2).

Para realizar un ensayo clínico destinado a evaluar un nuevo tratamiento, randomizado o no, se sigue una serie de principios metodológicos que nos ayudan a diseñar, ejecutar, analizar y comunicar de manera adecuada y correcta nuestro trabajo. Sin embargo, no existe un consenso tan claramente establecido a la hora de realizar un estudio de factores pronósticos aunque, intuitivamente, los pasos a seguir no deberían ser muy diferentes a los utilizados en los ensayos terapéuticos (1,3-5). En la tabla-II se recogen los criterios propuestos por Simon y Altman (6) para diseñar un estudio de factores pronósticos. Las consideraciones estadísticas a tener en cuenta a la hora de analizar los datos resultantes de cualquier estudio de factores pronósticos y predictivos, ya han sido ampliamente descritas en nuestra anterior revisión (7).

#### ESTUDIOS FASE I

Generalmente serán estudios retrospectivos en los que se tratará de determinar la posible relación del nuevo marcador con la historia natural de las pacientes y con otros factores convencionales establecidos. En esta fase también se han de resolver aspectos metodológicos importantes, como por ejemplo precisar cuál es el método de medida del supuesto factor más exacto y reproducible, determinar los puntos de corte de las variables continuas o fijar el mejor método para analizar la relación entre el nuevo marcador y la evolución de las pacientes. También será importante establecer qué grado de diferencia pronóstica será clínicamente útil. Aunque realmente una variable establezca una diferencia en la supervivencia global entre dos grupos de pacientes, el pronóstico de ambos podría ser tan bueno que no justificara el uso de un tratamiento potencialmente tóxico en ninguno de los dos subgrupos. En el caso de las pacientes con ganglios negativos, algunos autores apoyan el uso de un 10% en la reducción del riesgo de recidiva para indicar un tratamiento adyuvante (8), mientras que otros sugieren un beneficio del 20-25% como diferencia clínicamente útil (9).

#### ESTUDIOS FASE II

También son estudios retrospectivos, generalmente de mayor tamaño muestral y con mayor seguimiento que los estudios Fase I. En este punto de la investigación, se tratará de confirmar el valor pronóstico y/o pre-

TABLA II

CRITERIOS A TENER EN CUENTA AL DISEÑAR UN ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICO\*

1. Las hipótesis primaria y secundaria deben estar enunciadas claramente, incluyendo cualquier análisis de subgrupos previsto en fases posteriores del estudio
2. La elección de los nuevos marcadores a estudiar se basará en:
  - La evidencia aportada por estudios previos
  - Concordancia con datos biológicos y clínicos
  - Posibilidad de que los resultados obtenidos tengan consecuencias relevantes en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad
3. La población del estudio deberá ser definida con los correspondientes criterios de inclusión y exclusión, debiendo establecerse también los métodos que se utilizarán para evaluar los resultados
4. El tratamiento de las pacientes incluidas deberá ser el estándar correspondiente o bien asignado por aleatorización
5. El test de determinación del marcador en estudio deberá ser reproducible, y realizarse sin conocer las características clínicas ni la evolución de las pacientes
6. Calcular el tamaño de la muestra que sea preciso, teniendo en cuenta el poder estadístico con el que se quiera establecer las posibles diferencias y el número de eventos esperado
7. Especificar los análisis proyectados, incluyendo los puntos de corte establecidos para las variables continuas
8. Toda la información anterior deberá recogerse de manera detallada en un protocolo escrito

\*Modificado de Altman et al (5).

dictivo de los nuevos marcadores y se ratificará que el punto de corte o el sistema de estratificación utilizado es válido en otras poblaciones de pacientes. Es muy importante señalar que el punto de corte o la metodología de estratificación usada deben derivar de estudios previos, y no debe intentarse “encontrar” un nuevo punto de corte con significancia estadística si no conseguimos ese propósito con el punto de corte original (10,11). De ninguna manera se puede considerar éste un procedimiento válido, aunque generalmente sea utilizado en estudios prospectivos, ya que no tiene por qué resultar reproducible en otras poblaciones (1).

### ESTUDIOS FASE III

En esta fase, mediante estudios prospectivos y comparativos, se confirmarán todos los datos obtenidos previamente y se intentará determinar la posible utilidad clínica del nuevo factor, debiendo reunir para ello las características de la tabla I. Además trataremos de establecer, mediante análisis multivariados, que la información que nos aporta el nuevo marcador no podría ser obtenida por otros factores cuya determinación fuera más fácil o barata.

A continuación, pasaremos a revisar los diferentes factores pronósticos y predictivos utilizados, en mayor o menor medida, en el manejo del cáncer de mama. En la

tabla III se recogen clasificados siguiendo las categorías establecidas por el *College of American Pathologists* (12).

### AFECTACIÓN GANGLIONAR AXILAR

La afectación metastásica de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, asociándose a un mayor riesgo de recidiva local y diseminación sistémica (13-16). No sólo el hecho de tener metástasis ganglionares incrementa el riesgo de recidiva o muerte, sino que también influye el número de ganglios afectados (17,18). Por motivos prácticos, y siguiendo los datos aportados por series históricas se consideran tres grupos pronósticos entre las pacientes ganglios positivos: 1-3, 4-9 y 10 ganglios afectados. Para poder determinar adecuada y lo más exactamente posible la afectación ganglionar de una paciente, parece conveniente seguir algunas recomendaciones. En primer lugar deben examinarse como mínimo 10 ganglios axilares, número establecido como óptimo para este propósito (13), debiendo establecerse en cada centro el mejor método para localizar y aislar los ganglios en la pieza de disección ganglionar. Los ganglios macroscópicamente no afectados deberían procesarse en su totalidad, mientras que en los macroscópicamente afectados sólo sería necesario tomar una muestra representativa (12).

TABLA III

### FACTORES PRONÓSTICO Y/O PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE MAMA

*Categoría 1 → Factores con importancia pronóstica comprobada y utilidad establecida en el manejo clínico de las pacientes*

- Tamaño tumoral
- Afectación ganglionar axilar
- Grado histológico
- Tipo histológico
- Índice mitótico
- Receptores hormonales

*Categoría 2 → Factores bien estudiados clínica y biológicamente, pero cuya relevancia no ha sido validada por estudios con la suficiente potencia estadística*

- Fracción de células en Fase S
- Expresión de antígenos asociados al ciclo celular (Ki-67, MIB-1)
- Invasión vascular
- c-erbB-2
- p53

*Categoría 3 Factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico.*

- Angiogénesis tumoral
- EGFR
- TGF-
- bcl-2
- pS2
- Catepsina-D

No está claro el valor pronóstico de la afectación tumoral extracapsular al tejido graso periganglionar. Según algunos trabajos, su presencia conllevaría un peor pronóstico, especialmente en el grupo de pacientes con 1-3 ganglios positivos (19,20). Estos datos no han podido ser confirmados por otros autores, que concluyen que la extensión extracapsular no añadiría información pronóstica a la ya aportada por la afectación ganglionar y que no tiene valor pronóstico *per se* (21,22).

Probablemente la importancia pronóstica de la afectación ganglionar axilar, no pueda verse desplazada por la llegada de un nuevo factor pronóstico. Existe evidencia de que las neoplasias de mama que cursan clínicamente de un modo especialmente agresivo se presentan con mayor frecuencia en aquellas pacientes con 4 ganglios axilares positivos (23), y que existe un mayor número de alteraciones genéticas en los casos con mayor número de ganglios axilares afectos (24). Estos datos podrían inducirnos a pensar que la presencia y el número de metástasis ganglionares constituirían un indicador representativo del número y expresión de alteraciones genéticas adquiridas implicadas en el proceso de tumorigénesis (25).

#### MICROMETÁSTASIS GANGLIONARES

Diferentes estudios retrospectivos han tratado de establecer el valor pronóstico de las micrometástasis ganglionares axilares (foco metastásico  $\leq 2$  mm). Según algunos autores, la supervivencia a 5 años de las pacientes con afectación micrometastásica ganglionar es significativamente peor que la de las pacientes ganglios negativos (26,27). Sin embargo en otros estudios se concluye que el pronóstico de ambos grupos de pacientes es el mismo (28). La existencia de focos micrometastásicos puede detectarse por métodos tradicionales (cortes seriados con hematoxilina-eosina) en un 9-13% de los casos ganglios negativos (26), incrementándose dicho porcentaje a 15-20% si se utilizan otras técnicas de detección, como inmunohistoquímica (29) o PCR (30). No está claramente establecido el significado clínico de los focos metastásicos no detectables histológicamente. En un estudio prospectivo realizado en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama e intervenidas siguiendo la técnica del ganglio centinela, pudo comprobarse que no existía diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre las pacientes en las que los focos micrometastásicos ganglionares sólo resultaron evidentes por inmunohistoquímica y aquellas otras cuyos ganglios no tenían ningún rastro de afectación. Por otra parte, los autores de este estudio también pudieron objetivar que el tamaño del foco metastásico ganglionar ( $> 2$  mm vs  $\leq 2$  mm) era un factor predictivo de supervivencia libre de enfermedad, aunque no de supervivencia global. No obstante, el número de pacientes y el no excesivamente largo seguimiento de las mismas, quizá no hayan sido suficientes para detectar una diferencia significativa en cuanto a supervivencia global (31).

#### GANGLIO CENTINELA

El uso de la técnica del ganglio centinela permitiría reducir la morbilidad asociada al vaciamiento axilar radical, que puede llegar a observarse hasta en el 80% de las pacientes operadas por cáncer de mama (12), pero ambos procedimientos no han demostrado hasta el momento su equivalencia en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

La técnica del ganglio centinela parece ser un procedimiento con sensibilidad y especificidad para predecir la posible afectación de los ganglios axilares (32,33). Uno de los principales problemas de esta técnica son precisamente los falsos negativos que puede llegar a ser según las diferentes series de 0-28% de los casos (12), aunque según datos aportados a partir de un reciente meta-análisis con información sobre casi 7.000 pacientes, el índice de falsos negativos se aproxima al 5% (34). Evidentemente, el índice de falsos negativos disminuye con la experiencia del cirujano y del patólogo que examina la muestra, existiendo ciertas recomendaciones al respecto. Para la valoración intraoperatoria es preferible utilizar la citología por impronta del ganglio que los cortes por congelación, ya que de esta manera se utiliza menos cantidad de tejido ganglionar que quedaría así disponible para su posterior examen. También se recomienda realizar secciones de al menos 2 mm de cada ganglio, no existiendo evidencia para recomendar el examen seriado de todos los cortes ni el uso de anticuerpos anti-citokeratina para la detección de metástasis (12).

Con la información de la que se dispone en el momento, no se puede recomendar la técnica del ganglio centinela como un procedimiento estándar. Habrá que esperar a los resultados de diferentes ensayos multicéntricos randomizados que se están realizando en la actualidad (ALMANAC, EORTC, NSABP-32) (35).

#### TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral es el segundo factor pronóstico en importancia para las pacientes afectas de cáncer de mama (14,17). La importancia pronóstica del tamaño tumoral es más relevante entre las pacientes con ganglios negativos, para las que un tumor de mayor tamaño indica una mayor probabilidad de recidiva y menor supervivencia (36,37).

Según las recomendaciones establecidas por el *College of American Pathologists* (12), el tumor debe ser medido en al menos dos dimensiones. Para realizar la clasificación pronóstica de cada caso sólo debe utilizarse el tamaño tumoral de la *parte infiltrante* del tumor tomándose la magnitud mayor para ello.

Con el desarrollo del *screening* mamográfico se ha producido un incremento en la incidencia de los tumores de pequeño tamaño  $\leq 2$  cm. Probablemente se llegará a la subclasificación pronóstica de estos tumores e incluso a la de los de tamaño inferior a 1 cm (25). Por tanto, los métodos utilizados para establecer el tamaño tumoral deberán ser cada vez más precisos. El tamaño del tumor determi-

nado en fresco debería verificarse al microscopio ya que en el caso de estos tumores pequeños, al igual que en los casos con componentente intraductal extenso, este último método resulta más exacto (12).

#### GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico es un factor pronóstico importante e independiente, que nos permite estratificar a las pacientes en diferentes subgrupos de riesgo de recidiva (14,38,39). Se han utilizado diferentes sistemas para establecer el grado histológico, pero se ha comprobado que conserva su valor pronóstico independientemente del método utilizado para su determinación (14,40). Se recomienda utilizar el sistema Elston-Ellis (Scarff-Bloom-Richardson modificado) que incluye aspectos histológicos y nucleares (41).

En las tablas IV y V se recogen los datos referentes a supervivencia actuarial a 5 años para las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, teniendo en cuenta los tres factores pronósticos anteriores (13,14).

TABLA IV  
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL A 5 AÑOS  
SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL Y LA AFECTACIÓN  
GANGLIONAR

Tamaño tumoral Afectación ganglionar	Supervivencia actuarial (%)
<b>&lt; 2 cm</b>	
TOTAL	91,3
Gg -	96,3
Gg + 1-3	87,4
Gg + 4	66,0
<b>2-5 cm</b>	
TOTAL	79,8
Gg -	89,4
Gg + 1-3	79,9
Gg + 4	58,7
<b>&gt; 5 cm</b>	
TOTAL	62,7
Gg -	82,2
Gg + 1-3	73,0
Gg + 4	45,5

#### TIPO HISTOLÓGICO

La clasificación del tumor en diferentes tipos histológicos también aporta información independiente en cuanto al pronóstico de la paciente (42,43). Aproximadamente el 30% de los carcinomas de mama de tipo ductal infiltrante pueden ser catalogados además dentro de algún subtipo especial (44). Algunos de estos subtipos, concretamente los carcinomas tubulares, coloides y papilares, tienen un especial buen pronóstico (45,46). En la tabla VI se refleja el impacto que tienen los diferentes tipos histológicos en

TABLA V  
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL A 5 AÑOS (%) SEGÚN EL  
TAMAÑO TUMORAL, LA AFECTACIÓN GANGLIONAR Y EL  
GRADO HISTOLÓGICO

Tamaño y afectación ganglionar	Grado 1	Grado 2	Grado 3
< 2 cm y Gg-	99	98	94
2-5 cm y Gg-	97	91	84
> 5 cm y Gg-	89	92	75
< 2 cm y Gg+	99	89	79
2-5 cm y Gg+	85	79	65
> 5 cm y Gg+	*	60	45

TABLA VI  
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL A 5 AÑOS (%)  
SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO

Tipo histológico	Incidencia (%)	Supervivencia actuarial
Ductal infiltrante	68	79
Lobulillar infiltrante	6	84
Medular	3	82
Mucinoso	2	95
Tubular	4	96
Inflamatorio	0,5	18

la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, según datos aportados por el SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., después de analizar cerca de 160.000 casos (44). El *College of American Pathologists* ha recogido una serie de recomendaciones para intentar disminuir la variabilidad entre centros con respecto al diagnóstico de los diferentes tipos histológicos (12).

Probablemente cada subtipo histológico del cáncer de mama refleja distintos aspectos de la biología de este tumor. Por ejemplo, el patrón de diseminación sistémica del carcinoma lobulillar puede ser especial (47) y también presentan receptores de estrógeno positivos con mayor frecuencia que los tumores ductales infiltrantes (48). También se ha establecido un exceso relativo de carcinomas medulares en las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1, pero no en el caso de las enfermas portadoras de BRCA2 (49). Seguramente en el futuro se establecerán nuevos subtipos "histológicos" basados en diferentes expresiones de genes o proteínas tumorales.

#### OTROS FACTORES HISTOLÓGICOS

##### COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO (EIC)

Se define Componente Intraductal Extenso a la presencia de carcinoma ductal *in situ* (DCIS) en un tumor

infiltrante, de manera que constituya 25% del total del tamaño del tumor, y alcance la periferia de la zona infiltrante. La existencia de EIC parece resultar especialmente importante en el manejo de las pacientes tratadas con cirugía conservadora, ya que se ha sugerido que es uno de los principales factores de riesgo de recidiva local (50,51). Este punto no ha podido ser confirmado en otra serie cuyos datos revelan que el principal factor de riesgo de recidiva local en las enfermas tratadas con cirugía conservadora sería la afectación de márgenes. Sin embargo, los autores también concluyen que la existencia de EIC aumenta significativamente la probabilidad de encontrar los márgenes afectados (52).

#### AFECTACIÓN DE MÁRGENES DE RESECCIÓN

La presencia de células tumorales en los márgenes de resección del tumor es un factor pronóstico de gran importancia en cuanto al control local de enfermedad en las pacientes diagnosticadas de un carcinoma de mama infiltrante y tratadas con cirugía conservadora (52,53). También la afectación de los márgenes de resección se considera importante en el caso del carcinoma ductal *in situ*, siendo una de las variables incluidas en algunos de los sistemas de clasificación del DCIS (25).

#### ÍNDICE MITÓTICO

El índice mitótico se define como el número de figuras mitóticas en un área de tejido tumoral y ha demostrado ser un factor pronóstico útil, correlacionándose índices mitóticos altos con un peor pronóstico (54,55). Hay diferentes métodos para establecer el índice mitótico, aunque existen recomendaciones para evitar dicha variabilidad (12). Si bien existen diferentes formas de evaluar la proliferación celular de un tumor, el índice mitótico es el único que debería hacerse de manera rutinaria (25).

#### FRACCIÓN DE CÉLULAS EN FASE S

Al igual que el índice mitótico, la estimación del porcentaje de células tumorales que se encuentran en la fase de síntesis del ciclo celular es un reflejo del índice de proliferación celular. La fracción de células en fase S se determina mediante citometría de flujo, técnica que hoy por hoy puede plantear algún problema en cuanto a su reproducibilidad, coste y rapidez de realización (25). Según los datos publicados en la literatura, parece que existe una asociación entre fracciones de células en fase S altas y un mayor riesgo de recidiva y mortalidad, tanto en las pacientes con ganglios positivos como en las enfermas con ganglios negativos (56,57). Por otra parte, algunos autores han recogido el posible valor predictivo de este marcador objetivando que el índice de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante estaba directamente relacionada con

la fracción de células en fase S (58). Estos datos sin embargo no se han podido corroborar en estudios de quimioterapia adyuvante, tanto con esquemas que contenían antraciclinas (59) o no (60).

Con la información disponible en la actualidad, no se puede recomendar el uso generalizado de esta técnica para determinar el pronóstico de una paciente con cáncer de mama o para decidir cuál es su mejor opción terapéutica (61).

#### EXPRESIÓN DE ANTÍGENOS ASOCIADOS AL CICLO CELULAR

Ki-67 es una proteína nuclear que puede detectarse en todas las fases del ciclo celular, excepto en la fase G0 y G1 temprana. Existen diferentes anticuerpos monoclonales que pueden detectar la presencia de Ki-67 en el tejido tumoral, aunque el más utilizado es el MIB-1. Parece que la determinación por inmunohistoquímica de Ki-67 se correlacionaría con otras formas de determinar la proliferación celular, aunque en la actualidad no pueden considerarse equivalentes (55). Existen trabajos según los cuales parece que el porcentaje de células tumorales Ki-67 positivas podría ser utilizado para estratificar a las pacientes afectas de cáncer de mama en grupos de buen y mal pronóstico (62,63).

#### INVASIÓN VASCULAR

La existencia de invasión vascular peritumoral, tanto de los canales linfáticos como de los propios vasos sanguíneos, está fuertemente relacionada con la afectación ganglionar axilar (64,65). Además parece asociarse a una mayor probabilidad de recidiva y a una menor supervivencia (65,66), aunque no en todas las series lo demuestran (25). Sin embargo, esta falta de concordancia podría reflejar solamente las dificultades para distinguir la verdadera invasión vascular de los artefactos por retracción (12).

#### RECEPTORES HORMONALES

La existencia de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) en los tumores malignos de mama, se viene determinando de manera rutinaria desde finales de los años 70. Los tumores RE+ tienen inicialmente un mejor pronóstico que aquéllos que no contienen receptores hormonales, aunque la diferencia es relativamente pequeña: aproximadamente un 8-10% de diferencia en el índice de recidiva a 5 años en pacientes ganglios negativos (67). Sin embargo, los índices de recidiva y mortalidad tardíos tienden a ser similares entre las pacientes con tumores RE+ o RE- (68), pudiendo llegar a producirse incluso un fenómeno *cross-over*. Hilsenbeck y cols. (69) realizaron un estudio sobre casi 3.000 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que habían recibido tratamiento adyuvante estándar (quimioterapia y/o hormonoterapia), con la intención de evaluar los



cambios a lo largo del tiempo en los *hazard-ratio* de recidiva para los diferentes factores pronósticos estándar. Los autores pudieron comprobar cómo variaba a lo largo del tiempo el efecto que los RE tienen sobre el pronóstico de las pacientes. En las pacientes con tumores RE- se encontraría un mayor riesgo de recidiva inicial disminuyendo dicho riesgo de manera significativa y progresiva a lo largo del tiempo, mientras que en las enfermas RE+ el riesgo de recidiva se mantendría más o menos constante. De esta manera el *hazard-ratio* de las pacientes que llegaran libres de enfermedad a los 5 años de seguimiento sería mayor para aquellas con tumores RE+ que para aquellas otras RE-. Este fenómeno *cross-over* no sería consecuencia únicamente de la hormonoterapia adyuvante administrada, ya que se encontraron los mismos resultados con datos de pacientes que no habían recibido ningún tipo de tratamiento adyuvante.

La determinación de receptores hormonales está universalmente establecida como factor predictivo de respuesta a hormonoterapia, tanto en el contexto del tratamiento adyuvante como en el de la enfermedad diseminada (70). Este valor predictivo quedó establecido claramente con los estudios realizados en las pasadas 2 décadas y que utilizaban el método bioquímico para determinar los niveles de los receptores hormonales. La correlación entre este método de determinación y el método inmunohistoquímico, que es el utilizado habitualmente en la actualidad, es bastante alta. Sin embargo, no existen demasiados estudios que analicen específicamente el poder predictivo de los RE o RP determinados por inmunohistoquímica (12).

#### c-erbB-2 (HER2/neu)

La amplificación del gen c-erbB-2 generalmente implica la sobre-expresión de la proteína que codifica, p185, lo que sucede en aproximadamente un tercio de las pacientes con cáncer invasivo de mama (71,72) y en más de dos tercios de los carcinomas *in situ* (25). Las alteraciones de gen c-erbB-2 se han relacionado con la afectación ganglionar axilar, alto grado histológico, receptores hormonales negativos, pacientes jóvenes y peor pronóstico de las enfermas con cáncer de mama (73,74). En la actualidad, más que la información pronóstica de este marcador se considera su papel como factor predictivo. Aquellas pacientes que tienen el gen c-erbB-2 alterado y en las que está indicado el tratamiento adyuvante con quimioterapia, tienen mayor probabilidad de responder a esquemas que contengan antraciclinas (59,75-77). En este mismo grupo de pacientes parece que son menos eficaces los esquemas de quimioterapia sin antraciclinas (73) y presentarían cierta resistencia a los tratamientos con tamoxifeno (78,79) o taxanos (80).

Hasta el momento no se conoce cuál es el mejor método para evaluar las posible alteración del gen c-erbB-2. La mayoría de los estudios han mostrado que los resultados obtenidos por inmunohistoquímica son comparables a los realizados mediante FISH (hibridación por inmunofluorescencia) (81), aunque algunos

autores concluyen que este último procedimiento es superior (82). Actualmente también está en estudio la determinación de los niveles del dominio extracelular circulante de c-erbB-2 y sus implicaciones pronósticas y predictivas (61).

#### p53

Aproximadamente en un tercio de las neoplasias de mama puede detectarse alguna mutación del gen supresor p53 y parece estar relacionado con un alto grado histológico y con una mayor agresividad clínica de la enfermedad (83,84). Según los datos disponibles hasta el momento podría ser un factor pronóstico útil, especialmente en las pacientes sin afectación ganglionar axilar (85). Además podría utilizarse como factor predictivo, al identificar a las pacientes con mayor probabilidad de responder a quimioterapia o radioterapia (86,87).

#### ANGIOGÉNESIS TUMORAL

Biológicamente parece sensato pensar que el pronóstico del cáncer de mama, como el de otras neoplasias, se correlacione directamente con la actividad angiogénica. Desde que se comunicó el primer trabajo que encontró una correlación significativa entre el grado de densidad intratumoral de microvasos (IMD) (88), se han publicado más de 40 estudios retrospectivos en este sentido. Más del 75% de estos trabajos comunican resultados positivos, encontrando una asociación directa entre IMD y el pronóstico de las pacientes. Más aún, aproximadamente en el 85% de dichos estudios se pudo concluir que la determinación de IMD era un factor pronóstico independiente (89). Más recientemente se ha tratado de establecer la posible relación entre el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y otros marcadores más directamente representativos de la angiogénesis tumoral, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La mayoría de los estudios publicados encuentran que este marcador tiene valor pronóstico tanto de supervivencia libre de enfermedad como de supervivencia global (90). Por otra parte, resulta evidente el futuro papel de este marcador como factor predictivo de respuesta a las nuevas terapias antiangiogénicas.

#### FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

Algunos autores han podido encontrar que la sobre-expresión de EGFR se correlaciona con un peor pronóstico en las pacientes afectas de cáncer de mama (91,92) aunque no todos los estudios han podido demostrar dicha asociación (12). También se ha señalado el posible valor predictivo de EGFR, de manera que las pacientes cuyos tumores muestran su sobre-expresión tendrían menos probabilidad de respuesta a tamoxifeno (93). Probablemente, una de las razones por las que no se ha podido avanzar más en el estudio

del papel como factor pronóstico y/o predictivo del EGFR, sea el hecho de que desconocemos cuál es el mejor método para poner en evidencia su presencia funcional.

#### TRANSFORMING GROWTH FACTOR- (TGF- )

Es un factor de crecimiento muy relacionado con el factor de crecimiento epidérmico, de manera que compite con EGFR, y parece que podría estimular el desarrollo en algunas neoplasias de mama (94).

#### BCL-2

BCL-2 forma parte de una familia de proteínas citoplasmáticas cuya actividad está regulada a través de la fosforilación mediada por las tirosin-kinasas, y mediaría en la inhibición de la apoptosis celular (87). Según algunos autores los tumores de mama BCL-2 positivos se correlacionarían con la presencia de los receptores de estrógeno y con una mayor supervivencia (95,96), e incluso con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con tamoxifeno (95). Sin embargo, en otros estudios sólo se ha podido encontrar el valor pronóstico de este marcador en las pacientes con ganglios axilares positivos, pero no en los casos sin afectación ganglionar axilar (97).

#### pS2

La proteína citoplasmática pS2 se expresa solamente después de la estimulación estrogénica, y actuaría de alguna manera como un factor de crecimiento. Si su expresión está mediada por el receptor de estrógeno funcionante, en teoría, la proteína pS2 sería un factor predictivo de respuesta a hormonoterapia más preciso que el propio RE (98,99). Según algunos trabajos las pacientes con tumores pS2 positivos tendrían mejor pronóstico y mayor índice de respuesta al tratamiento con tamoxifén que las enfermas con tumores pS2 negativos (100,101).

#### CATEPSINA-D

La catepsina-D es una proteínasa lisosomal que puede estar sobreexpresada en algunos casos de cáncer de mama. Se ha encontrado ocasionalmente relacionada con otros factores de reconocido mal pronóstico como alto grado histológico, mayor tamaño tumoral y afectación ganglionar axilar (102). Incluso se ha publicado algún trabajo en el que se comunica su asociación con un mayor riesgo de recidiva y una menor supervivencia libre de enfermedad (103,104), aunque otros autores no corroboran dicha asociación (105). También se ha intentado demostrar su valor pronóstico en el subgrupo de pacientes ganglios negativos (106), aunque no siempre con éxito (107).

#### CONCLUSIONES

Los factores pronósticos independientes actualmente reconocidos son la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, el grado histológico, el tipo histológico, el índice mitótico y los receptores hormonales. Se acepta como factor predictivo fundamental el estado de los receptores hormonales, y la mayoría de los autores también reconocen como tal a la expresión del oncogén c-erbB-2.

Como hemos visto, a finales de los años 80 se inició el estudio del posible valor pronóstico de distintos marcadores biológicos en las pacientes afectas de cáncer de mama. De todos ellos sólo algunos *han sobrevivido* y, curiosamente, son aquéllos de los que actualmente conocemos su implicación directa en las diferentes etapas del proceso de tumorigénesis del cáncer de mama. El oncogén c-erbB-2 parece tener ya establecido su papel como factor predictivo y si su valor pronóstico aún no está claro, probablemente sólo se debe a que no se ha fijado la mejor metodología para su determinación. La mutación del gen supresor p53, los marcadores de angiogénesis, la sobre-expresión del EGFR o la presencia de la proteína BCL2 están aún pendientes de confirmar su más que probable valor como factores pronósticos y/o predictivos. Quizá sólo depende de que se realicen los estudios adecuados con la metodología correcta.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 261-88.
2. Gasparini G. Prognostic variables in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 321-31.
3. Clark G, Hilsenbeck S, Ravdin P, et al. Prognostic factors: Rationale and methods of analysis and integration. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 105-12.
4. Levine M, Browman G, Gent M, et al. When is a prognostic factor useful?: a guide for the perplexed. *J Clin Oncol* 1991; 9: 348-56.
5. Altman DG, Lyman GH. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 289-303.
6. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factors studies in oncology. *Br J Cancer* 1994; 6: 979-85.
7. Alba E. Factores pronósticos en cáncer de mama. *Rev Cáncer (Madrid)* 1994; 8: 35-41.
8. McGuire WL, Tandon AK, Allred C, et al. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1990;82: 1006-15.
9. Gasparini G, Pozza F, Harris A. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1206-19.

10. Koenders P, Beex L, Kienhui C, et al. Epidermal growth factor receptor and prognosis in human breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25: 21-7.
11. Pujol P, Maudelonde T, Daures J-P, et al. A prospective study of the prognostic value of cathepsin D levels in breast cancer cytosol. *Cancer* 1992;71: 2006-12.
12. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 966-78.
13. Carter CI, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63: 181-7.
14. Henson DE, Ries L, Freedman LS, et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer: the basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68: 2142-9.
15. Fisher ER, Anderson R, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-714.
16. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastases in breast cancer. *Breast* 1993; 2: 224-8.
17. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for breast cancer (protocol no 4). Discrimination for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984;53: 712-23.
18. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-24.
19. Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, et al. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 795-9.
20. Mambo NC, Gallager HS. Carcinoma of the breast. The prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer* 1977;39: 2280-5.
21. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for breast cancer (protocol no 4). III. The significance of extranodal extension of axillary metastases. *Am J Clin Pathol* 1976;65: 439-44.
22. Donegan WR, Stine SB, Samter TG. Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 1993;72: 778-82.
23. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM et al. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 2334-40.
24. Nishizaki T, DeBries S, Chew K, et al. Genetic alterations in primary breast cancers and their lymph node metastases. Direct comparison by modified comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 19: 267-72.
25. Thor AD, Jeruss JS. Prognostic and predictive markers in breast cancer. En: Bonadonna G, Hortobagyi G y Gianni M (Eds). *Textbook of Breast Cancer. A Clinical Guide to Therapy*. Second Edition. UK: Martin Dunitz; 2001. p. 64-83.
26. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-8.
27. Trojani M, de Mascarel L, Bonichon F, et al. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987;50: 303-6.
28. Rosen PP, Beattie EJ, Saigo PE, et al. Occult axillary lymph node metastases from breast cancers with intramammary lymphatic tumor emboli. *Am J Surg Pathol* 1982;6: 639-41.
29. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM et al. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66: 523-7.
30. Noguchi S, Aihara T, Nakamori S, et al. The detection of breast carcinoma micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer* 74: 1595-600.
31. Hansen NM, Grube BJ, Te W, et al. Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: How small is too small? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: Abs 91.
32. Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339: 941-6.
33. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
34. Miltenburg D, Miller C, Karamlou T, et al. Meta-analysis of sentinel-biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84: 138-42.
35. Keshtgar MRS, Eli PJ. Clinical role of sentinel-lymph-node biopsy in breast cancer. *Lancet Oncol* 2002;3: 105-10.
36. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma; analysis of 767 T1N0M0 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2090-100.
37. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995; 75: 65-71.
38. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): an improved score modification based on multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989; 64: 1914-21.
39. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 696-705.
40. Henson DE. The histologic grading of neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1091.
41. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19: 403-10.
42. Page DL. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic subtypes. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-49.
43. Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-89.
44. Berg JW, Hutter RVP. *Breast Cancer*. *Cancer* 1995; 75: 257-69.
45. NIH Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-7.
46. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1442-8.
47. Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991; 48: 28-33.
48. Domagala W, Markiewski M, Kubiak R, et al. Immunohistochemical profile of invasive lobular carcinoma of the breast: predominantly vimentin and p53 protein negative, cathepsin D and oestrogen receptor positive. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1993; 423: 497-502.
49. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505-10.
50. Schnitt SJ, Connelly JL, Harris JR, et al. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and stage II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049-57.
51. Van Dongen JA, Fentiman JS, Harris JR, et al. *In situ* breast cancer: the EORTC Consensus Meeting. *Lancet* 1989;ii: 25-7.
52. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1921-8.
53. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk-factors in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-60.
54. Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas: mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 1991; 68: 1309-17.
55. Thor AD, Liu S, Moore DH, et al. Comparison of mitotic



- index, in vitro bromodeoxyuridine labeling, and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancers. *J Clin Oncol* 1999; 17: 470-7.
56. Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ, et al. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. *Cytometry* 1993;14: 482-5.
  57. Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer: a decade of experience. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 255-65.
  58. Revmikos Y, Beuzeboc P, Zadjela A, et al. Correlation of pre-treatment proliferativity activity of breast cancer with the response to cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1989;81: 1383-7.
  59. Muss HB, Thor AD, Berry DA et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 1260-6.
  60. Dressler LG, Eudey L, Gray R et al. Prognostic potential of DNA flow cytometry measurement in node-negative breast cancer patients: preliminary analysis of an Intergroup study (INT0076). *J Natl Inst Monogr* 1992; 11: 167-72.
  61. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2000; 19: 1865-78.
  62. Brown RW, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*1996; 2: 585-92.
  63. Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: association with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer* 1997; 74: 433-7.
  64. Davis BW, Gelber R, Goldhirsh A et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary node metastases. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-8.
  65. Pinder S, Ellis IO, O'Rourke S, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24: 41-7.
  66. Nime A, Rosen PP, Thaler HT, et al. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977;1: 25-30.
  67. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15: 20-5.
  68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
  69. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard-ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 227-37.
  70. Clark GM. Prognostic and predictive factors. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds). *Diseases of the Breast*. Second Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 489-514.
  71. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235: 177-82.
  72. Thor AD, Schwartz LH, Koerner FC, et al. Analysis of c-erbB-2 expression in breast carcinomas with clinical follow-up. *Cancer Res* 1989;49: 7147-52.
  73. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-56.
  74. Paik S, Hazan R, Fisher ER, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-12.
  75. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1346-60.
  76. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-70.
  77. Clark GM. Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erbB-2 status? *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1320-1.
  78. Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. Elevated serum c-erbB-2 antigens levels and decreased response to hormone therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-35.
  79. Carlomagno C, Perone F, Gallo C, et al. c-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996; 10: 2702-08.
  80. Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, et al. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: Therapeutic implications. *Oncology* 1997; 11: 43-8.
  81. Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Kurisu W, et al. erbB-2 amplification in breast cancer analysed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5321-5.
  82. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, et al. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996; 13: 63-72.
  83. Thor AD, Moore DM, Edgerton SM, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker prognosis in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 845-55.
  84. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis. *Hum Pathol* 1993;24: 469-76.
  85. Allred DC, Clark GM, Elledge R, et al. Accumulation of mutant p53 is associated with increased proliferation and poor clinical outcome in node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 200-6.
  86. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88: 323-31.
  87. Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol* 2000; 11: 647-63.
  88. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 324: 1-8.
  89. Gasparini G. Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37: 97-114.
  90. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *The Oncologist* 2000;5 (Supl. 1): 37-44.
  91. Fox SB, Smith K, Hollyer J, et al. The epidermal growth factor receptor as a prognostic marker: results of 370 patients and review of 3009 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 41-9.
  92. Toi M, Tominaga T, Osaki A, et al. Role of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer: results of a biochemical study and immunocytochemical study. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 51-8.
  93. Nicholson S, Wright C, Sainsbury JRC, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) as a marker for poor prognosis in node-negative breast cancer patients: neu and tamoxifen failure. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990;37: 811-4.
  94. Normanno N, Ciardello F, Brandt R, et al. Epidermal growth factor related peptides in the pathogenesis of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29: 11-27.
  95. Elledge RM, Green S, Howes L, et al. bcl-2, p-53 and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 115: 1916-22.
  96. Visscher DW, Sarker F, Tabaczka P, et al. Clinicopathologic analysis of bcl-2 immunostaining in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9: 642-646.
  97. Hellemans P, van Dam PA, Weyler J, et al. Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 1995; 72: 354-60.
  98. Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, et al. pS2 expression and response to hormonal therapy in patients with advanced

- breast cancer. *Cancer Res* 1991;51: 624-628.
99. Predine J, Spyrtos F, Prud'homme JR, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pS2 in breast cancers, benign tumors, and normal breast tissues: correlation with prognosis and adjuvant hormonal therapy. *Cancer* 1992;69: 2116-23.
  100. Henry JA, Piggott NH, Mallick UK, et al. pNR-2/pS2 immunohistochemical staining in breast cancer: correlation with prognostic factors and endocrine response. *Br J Cancer* 1991; 63: 615-22.
  101. Soubeyran I, Quenel N, Coindre JM, et al. pS2 protein: a marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in post-menopausal breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 1120-5.
  102. Gion M, Mione R, Dittadi R, et al. Relationship between cathepsin D and other pathologic and biological parameters in 1752 patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;5: 671-7.
  103. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl Med* 1990; 322: 297-302.
  104. Thorpe SM, Rochefort H, García M, et al. Association between high concentrations of Mr 52,000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 6008-14.
  105. O'Donoghue AE, Poller DN, Bell JA, et al. Cathepsin D in primary breast carcinoma: adverse prognosis is associated with expression of cathepsin D in stromal cells. *Breast Cancer Res Treat* 1995;33: 137-45.
  106. Isola J. Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1993, 11: 36-43.
  107. Ravdin PM, Tandon AK, Allred DC, et al. Cathepsin D by western blotting and immunohistochemistry: failure to confirm correlations with node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 467-74.

# Quimioprevención del cáncer de mama

C. PICÓ NAVARRO, F. X. BOSCH JOSÉ\*

*Departamento Médico. Farmacia. \*Servicio de Epidemiología del Instituto Catalán de Oncología. Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

La quimioprevención del cáncer de mama ha cambiado sustancialmente desde la anterior edición publicada en Revisión en Cáncer (1). La revisión comenzaba diciendo: "La quimioprevención de una buena parte de los cánceres humanos es un objetivo ambicioso que despierta el interés de clínicos y profesionales de la salud pública". En menos de una década esta disciplina ha alcanzado su plena madurez, con importantes indicaciones ya aprobadas por la FDA para su uso clínico: tamoxifeno para el cáncer de mama, diclofenac para la keratosis actínica, celecoxib para la poliposis Adenomatosa Familiar (2). Precisamente ha sido en la quimioprevención del cáncer de mama donde se ha realizado el ensayo BCPT (NSABP P-1) (3) que ha marcado un importante hito histórico. La aprobación de esta indicación por parte de la FDA, aun siendo la primera en quimioprevención, es tan sólo una consecuencia, y no la más importante. Lo extraordinario de la aportación del BCPT estriba en haber proporcionado un resultado positivo en la prueba más rigurosa a la que nunca antes se había sometido la hipótesis de la quimioprevención: "Ahora ha quedado establecido que el cáncer humano puede prevenirse con una intervención farmacológica" (4). La trascendencia clínica y sanitaria es enorme, por lo que la controversia sobre aspectos parciales resulta inevitable. Algunas organizaciones han considerado oportuno posicionarse de manera oficial en esta materia, por ejemplo la "ASCO Technology Assessment on Breast Cancer Risk Reduction Strategies" que respaldó la indicación en mujeres con un riesgo proyectado a 5 años superior a 1,66 (5).

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama sigue siendo un problema de salud pública de primera magnitud. En España es el cáncer más frecuente en la mujer, con una incidencia

anual estimada de 13.492 casos (IC 95%: 11.890-15.510), ocupando el tercer lugar en frecuencia para ambos sexos tras el cáncer colorrectal y el de pulmón. Su distribución por grupos de edad es de 2.040/ <45 años, 5.771/ 45-64 años, 4.960/ 65-84 años, 721/ >85 años. La tendencia temporal ha mostrado un aumento progresivo entre 1983 y 1996. La tasa de incidencia anual ajustada a la población mundial es de 44,6 casos por 100.000 habitantes (6). Esta tasa de incidencia nos sitúa en una posición intermedia entre los países con alta incidencia del norte de Europa y Norteamérica (>60 casos/100.000 habitantes y año en Suecia, Escocia, Francia, Holanda, USA, Canadá, etc.) y los países de Europa del este, Asia, Sudamérica y África. La supervivencia a los 5 años del diagnóstico varía ampliamente entre diferentes países europeos, siendo España uno de los países con mayor variación interna según datos epidemiológicos: 64-80%. Este rango contiene la cifra observada en la curva de supervivencia elaborada a partir de los datos de 4.532 pacientes de la encuesta realizada en algunos hospitales afiliados al GEICAM (7). Entre los años 1978 y 1989 la mayoría de los países europeos han experimentado una mejoría en la supervivencia a 5 años por cáncer de mama (8). Los datos epidemiológicos norteamericanos muestran una continua disminución de la mortalidad por cáncer de mama desde 1989, que incluso se ha acelerado a partir de 1995, pasando de un descenso en la tasa de mortalidad anual del 1,6 al 3,4%. Es remarcable que esta disminución en la mortalidad se está observando a pesar del continuo aumento de la incidencia (9).

La observación de un descenso en la mortalidad por cáncer de mama en los últimos años ha suscitado un debate sobre el mérito relativo de las diversas causas que puedan haber concurrido. La mejoría en la eficacia del tratamiento cuenta con un sólido respaldo de evidencia experimental procedente de numerosos ensayos



clínicos analizados de forma aislada y en meta-análisis (10). El diagnóstico en fases cada vez más tempranas es un fenómeno comúnmente observado en las sociedades con mayor desarrollo socioeconómico, en las que la educación sanitaria de la población, la calidad y accesibilidad de los servicios sanitarios, y la práctica de la mamografía de cribado suelen ir asociados. Asumiendo las limitaciones del tratamiento actual del cáncer de mama (cirugía, radioterapia, quimioterapia, y hormonoterapia), la mayoría de los países desarrollados han implementado programas de cribado con mamografía, a los que se está destinando una considerable cantidad de recursos. El gasto sanitario en estos programas parecía justificado sobre la base de “la bien documentada reducción de mortalidad en un 29%, evidenciada en varios ensayos aleatorizados y su correspondiente meta-análisis”. Pero este consenso fue cuestionado por un segundo meta-análisis, en el que se señalaban serios problemas metodológicos en 6 de los 8 ensayos considerados, y una ausencia de beneficio en los 2 ensayos restantes evaluados como metodológicamente correctos. Los autores llegaban a la conclusión de que “el cribado con mamografía del cáncer de mama no está justificado” (11). Tras recibir un aluvión de críticas publicaron un año más tarde una revisión Cochrane en la que “confirmaban y reforzaban los hallazgos previos” (12). En esta segunda publicación añadían materia para la controversia al afirmar que la mortalidad específica por cáncer de mama es un resultado cuya medición resulta equívoca. Este punto de vista ha sido respaldado por un estudio independiente que revisa 12 ensayos publicados de cribado en mama, colon y pulmón. Los autores identifican inconsistencias importantes entre la mortalidad específica y la mortalidad por todas las causas como objetivos de los ensayos aleatorizados de cribado (13). Lo cierto es que el debate sobre la utilidad de la mamografía de cribado sigue activo, y el NCI anuncia que ha considerado cuidadosamente las cuestiones planteadas en la revisión *Cochrane* y está en proceso de revisar su propia posición al respecto (14). Nuevas publicaciones aportan datos defendiendo el valor de la mamografía de cribado (15). En el actual estado de confusión sobre la verdadera contribución del cribado con mamografía, la mayoría de organizaciones e instituciones han adoptado una actitud conservadora y mantienen sus recomendaciones favorables a la práctica de la mamografía. Pero al margen de esta polémica, lo cierto es que se ha erosionado la confianza en que esta práctica pueda erradicar el cáncer de mama. La experiencia proporcionada por los programas de cribado ha puesto de manifiesto algunas limitaciones: sólo una parte de la población de riesgo participa, una proporción de participantes abandona el seguimiento, la mamografía posee limitaciones técnicas para la detección precoz en mamas densas y/o de mujeres jóvenes, algunos cánceres detectados ya tienen afectación ganglionar, los límites de edad de las mujeres que deben participar son discutibles en términos de costes y efectividad, etc. Por lo tanto la quimiopreención puede contribuir a la reducción de la mortalidad por cáncer de mama cubriendo las insuficiencias actuales del cribado y del tratamiento.

La prevención primaria del cáncer de mama sigue siendo inaplicable en tanto que desconocemos causas sobre las que podamos actuar evitando la exposición. Los avances más importantes han ido en dirección contraria, ya que el riesgo hereditario es inevitable una vez se ha producido el nacimiento. El descubrimiento de los genes *BRCA1* y *BRCA2* a principios de los 90 supuso el inicio de una tremenda expansión del conocimiento en este capítulo de la oncología. La repercusión clínica fue inmediata. Los métodos de estimación de riesgo de ser portador de genes de susceptibilidad mutados, las técnicas de diagnóstico molecular, la interpretación de los resultados, su comunicación a los afectados, la estrategia para afrontar el riesgo con programas de seguimiento y la decisión de aplicar intervenciones preventivas, comportan un grado de complejidad suficiente para estimular la creación de unidades especializadas en el consejo genético. La quimiopreención es una opción de obligada consideración en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes de susceptibilidad para el cáncer de mama (16).

Una importante cuestión es la posibilidad de identificar a los grupos de riesgo tributarios de beneficiarse de la quimiopreención (1). Los intentos de desarrollar modelos matemáticos para estimar el riesgo individual de padecer cáncer de mama tienen una larga historia (17-19). Los primeros intentos se construyeron a partir de series clínicas de familias con más de un caso. El salto cualitativo se produce al derivar estos modelos de grandes estudios epidemiológicos como el “*Breast Cancer Detection Demonstration Project*” (20,21), o el “*Cancer and Steroid Hormone Study*” (22). El modelo de Gail ha sido validado en grupos de población diferentes a la original de la que fue derivado, tales como *American Cancer Society 1987*, *Texas Breast Screening Project* (23), *Nurse’s Health Study* (24), *Breast Cancer Prevention Trial* (25). La conclusión general de estos estudios es que el modelo predice de forma bastante adecuada el número de casos incidentes que posteriormente se observan en las cohortes de mujeres en cuestión. Tan sólo se observan desviaciones de la predicción, por sobrestimación, en mujeres premenopáusicas no sometidas a cribado mamográfico, y en grupos poblacionales con una menor incidencia basal como las minorías raciales de EE.UU. Esta propiedad del modelo ha sido conceptuada como calibración, o bondad de ajuste, y es de especial interés para la planificación de estudios u otros usos epidemiológicos, ya que la predicción de los casos incidentes será muy fiable. Pero el uso clínico requiere que el modelo sea satisfactorio en otra característica, la precisión discriminatoria, definida como la capacidad de separar a las mujeres que van a desarrollar cáncer de las que no. En este aspecto el modelo de Gail ofrece unos resultados modestos (26). En cualquier caso se ha convertido en un procedimiento usado mayoritariamente, y en un referente obligado para poder comparar con los resultados del ensayo P-1 (3). La principal limitación que se le ha criticado es la falta de detalle en la recogida de información sobre los antecedentes familiares. Para este propósito las tablas ofrecidas por Claus son más completas, y deben emplearse de forma rutinaria. No

obstante, hay que tener presente que este modelo no ha sido validado de forma comparable a como lo ha sido el modelo de Gail. Otra limitación deriva de su fecha de elaboración, anterior al conocimiento detallado del papel de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Para estimar la probabilidad de ser portadora de una mutación en estos genes se han desarrollado modelos de regresión logística (27,28). Un refinamiento adicional ha sido elaborado desde una metodología bayesiana, de modo que se aprovecha de forma flexible la información de que se disponga y puede mejorarse a medida que se obtengan nuevos datos. El programa BRCAPRO lo hace posible (29). Toda esta evolución ha creado tal grado de complejidad, que se requiere un importante grado de experiencia y conocimiento de los modelos para manejarlos adecuadamente. Algunas revisiones ofrecen una guía útil para clínicos no especializados en esta materia (30,31). Sin embargo resulta difícil eludir la conclusión de que existen demasiados modelos y demasiado incompletos. Es obvia la necesidad de integrar toda la información disponible en un solo modelo, y que éste resulte en una mejor resolución discriminatoria. Por otra parte también resulta manifiesta la necesidad de incorporar nueva información de probado valor predictivo, como la densidad mamográfica, niveles plasmáticos de estrógenos, citología del lavado ductal, etc. (32).

En cierto modo, la predicción del riesgo de desarrollar cáncer de mama es una aplicación del conocimiento disponible sobre los factores implicados en la carcinogénesis. La herencia es el factor causal que comporta un mayor riesgo. Las mutaciones heredables en *BRCA1* y *BRCA2* afectan a menos del 10%, y los agregados familiares afectan a menos de un tercio de los casos incidentes. El número de familiares de primer grado con cáncer de mama determina el riesgo: 7,8; 13,3, y 21,1% para 0, 1 y 2, respectivamente. En términos de riesgo relativo respecto a no tener ningún familiar afectado las cifras correspondientes a 1, 2, ó 3 familiares son: 1,8; 2,93; y 3,9 (33). El siguiente factor en orden de importancia son los estrógenos. La relación es bien conocida, y existe una abrumadora cantidad de datos experimentales que soportan el papel de los estrógenos en el desarrollo y crecimiento del cáncer. Sin embargo, los mecanismos a través de los que actúan no se comprenden con detalle (34). Por sus efectos fisiológicos resulta obvio su papel como promotor, ya que es un estimulante de la proliferación celular. Otros mecanismos les implican como genotóxicos: alquilación de moléculas intracelulares y generación de radicales activos. También pueden actuar a través de la inducción de factores de crecimiento y otras moléculas procarcinogénicas. Diversas aproximaciones epidemiológicas documentan la implicación de los estrógenos: el papel de los factores reproductivos recogidos en el modelo de Gail, el aumento de incidencia provocado por la administración exógena durante la menopausia, la obesidad en postmenopáusicas, etc. Los datos más convincentes son los que correlacionan directamente los niveles de estrógenos circulantes con la incidencia de cáncer en las mujeres posmenopáusicas. Varios estudios proporcionan datos concordantes al respecto. Alternativamente pueden medirse las consecuencias en el organismo de la exposi-

ción crónica a los estrógenos, en concreto la densidad mamográfica y la densidad ósea. Especialmente este último parámetro se considera como un índice de la exposición acumulada a los estrógenos y está directamente relacionado con el riesgo de cáncer de mama. En el estudio de Framingham se ha estimado el incremento de riesgo en 3,5 (IC 95% = 1,8 a 6,8) veces entre el cuartil superior y el inferior de las tasas de incidencia (35). Una cifra bastante concordante es la proporcionada por el *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*: incremento del riesgo de 2,7 (IC 95%: 1,4 a 5,3) veces (36). A pesar de la claridad y contundencia de estos datos, la inconsistencia entre resultados de estudios epidemiológicos a lo largo de los años ha justificado un cierto escepticismo al respecto. La situación parece clarificarse cuando se considera el sentido biológico de los datos, y en particular la relación entre el momento de exposición y la vulnerabilidad del tejido mamario. Existe una importante controversia sobre los datos que soportan el papel genotóxico de los estrógenos (37). Pero lo que no se discute es su papel como promotores, a partir de lo cual puede predecirse un papel carcinogénico sobre las células que hayan sufrido los primeros pasos de la iniciación tumoral. Un modelo clínico-biológico adecuado para comprobar esta hipótesis es el de las portadoras de mutaciones hereditarias en los genes de reparación del DNA, en las que el estímulo para la proliferación provocado por los estrógenos generaría un incremento de la inestabilidad genómica. Algunas observaciones sugieren que este es el caso. El embarazo, y un alto índice de masa corporal en la edad puberal incrementan el riesgo de cáncer en las portadoras de mutaciones germinales en el *BRCA1*. Estos datos se complementan con las observaciones de que los niveles bajos de estrógenos, como los observados tras ovariectomía bilateral o en fumadoras, son protectores. En las mujeres sin mutaciones germinales predisponentes a cáncer, también resulta crítico el momento de la exposición a los altos niveles de estrógenos: la exposición in útero puede marcar una predisposición de por vida, el que el embarazo antes de los 20 años disminuye el riesgo y después de los 30 lo aumenta, los contraceptivos orales sólo aumentan el riesgo cuando son tomados a largo plazo antes de los 45. Factores condicionantes de altos niveles de estrógenos como la ingesta de grasas, índice de masa corporal, ejercicio, consumo de alcohol, no afectan el riesgo de desarrollar cáncer de mama en premenopáusicas, pero sí en las postmenopáusicas. Esto significaría que las mutaciones somáticas adquiridas durante la edad adulta necesitan un largo periodo de tiempo para manifestarse como cáncer, lo que en la práctica se traduce en cáncer esporádico diagnosticado tras la menopausia (38).

#### BIOLOGÍA

El vertiginoso desarrollo de la biología del cáncer está cambiando las perspectivas de futuro del manejo del cáncer. La quimioprevención puede ser una de las áreas que mayor beneficio reciba de estos progresos. El fenómeno de la hormonodependencia es uno de los ejes fundamentales sobre los que se ha desarrollado hasta

ahora el tratamiento y quimiopreención del cáncer de mama. La comprensión de los mecanismos moleculares implicados está experimentando importantes avances cuyas aplicaciones clínicas futuras resultan difíciles de adivinar. Por citar sólo algunos ejemplos cabe mencionar: el descubrimiento de varios subtipos de receptores estrogénicos, la existencia de vías moleculares mediadoras de respuesta a los estrógenos diferentes de la clásica mediada por transcripción genética promovida por el complejo receptor/estrógeno dimerizado, tales como la activación del receptor de estrógenos independiente de los estrógenos y las acciones no mediadas por transcripción genética (39). Los efectos sobre distintos órganos y especialmente la posibilidad de disociar el efecto a través de diferentes SERMs no ha sido explicado satisfactoriamente hasta hace poco. Actualmente sabemos que el efecto específico de tejido de los SERMs está determinado por la capacidad de reclutar correguladores en función de la conformación espacial del complejo receptor/estrógeno y de su disponibilidad celular. Se ha podido demostrar que el efecto antiestrogénico de tamoxifeno y raloxifeno sobre las células de cáncer de mama dependen del reclutamiento de co-represores. Sin embargo en las células endometriales el tamoxifeno recluta co-activadores como el SRC-1, provocando un efecto estimulador sobre la proliferación (40).

La complejidad se multiplica cuando se consideran las conexiones entre diferentes vías de señalización intracelular. En los tumores hormonodependientes parece existir una interrelación funcional entre la vía de los receptores de estrógenos y la vía del IGF-I/IGF-IR. Se ha sugerido que los cambios en la expresión de los RE y IGF-IR pueden predecir la involución del *carcinoma ductal in situ* (CDIS) en los ensayos de quimiopreención (41). También se ha descrito la capacidad de los estrógenos para producir la transactivación del EGF hacia la vía de señalización de la MAP K a través de los receptores acoplados a proteína G (GPCR) (42). Este efecto podría explicar los efectos emuladores de la activación de los EGFR observados en células que no expresan RE en respuesta a los estrógenos.

Por otra parte, la comprensión de las vías de señalización intracelulares puede ofrecernos explicaciones a fenómenos clínicos bien descritos pero mal comprendidos, como por ejemplo la adquisición de resistencia a la hormonoterapia en tumores inicialmente hormonosensibles. Se ha reconocido el papel desempeñado por la MAP (*Mitogen-Activated Protein kinase*) en la intermediación de los efectos de los estrógenos, tanto a través de sus efectos inmediatos (no mediados por actividad transcripcional), como a través de sus efectos diferidos y mediados por activación de la transcripción y síntesis de factores de crecimiento. Se ha observado un aumento en la expresión y actividad de la MAP en las células de cáncer de mama privadas de estrógenos, y se ha hipotetizado que este mecanismo pueda estar implicado en un incremento de la sensibilidad a los niveles de estrógenos extremadamente bajos (43). Otras observaciones nos anticipan las dificultades con que nos encontraremos cuando dispongamos de algunas de las nuevas moléculas en desarrollo, como por ejemplo inhibidores

de tirosinquinazas. El cáncer de mama manifiesta una notable heterogeneidad en el perfil de expresión de tirosinquinazas (44), lo cual hace prever que no será fácil el tratamiento con este tipo de fármacos si no se tiene en cuenta el perfil de expresión individual.

En el plano teórico, los dos principios biológicos básicos para la quimiopreención son: la carcinogénesis en sábana o defecto de campo epitelial, y la progresión por etapas hacia un fenotipo de creciente malignidad (1). Estudios de microdissección de la glándula mamaria humana han puesto de manifiesto que grandes unidades ducto-lobulares terminales descienden de una sola célula precursora, y que por consiguiente las mutaciones en estas células acaecidas durante la organogénesis, determinan un riesgo de carcinogénesis que afecta a una gran extensión del tejido mamario. Las lesiones preneoplásicas mamarias muestran a menudo anomalías citogenéticas que sugieren la presencia de multiclonalidad (45). Se han producido significativos avances en la caracterización de las células progenitoras epiteliales mamarias, tipificándose 3 tipos: tipo luminal, tipo mioepitelial, y bipotente (46). Las nuevas tecnologías moleculares están permitiendo caracterizar los tipos celulares de los que derivan los cánceres de mama a partir de su perfil de expresión genética (47). Un buen ejemplo de aplicación con éxito de esta metodología es la identificación de los diferentes tipos de mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2* a partir de su perfil de expresión genética (48). La aplicación de estas metodologías al estudio del proceso carcinogénico en el cáncer de mama ha proporcionado resultados muy interesantes. Las células epiteliales mamarias normales muestran el perfil genético más definido y estable. Pocos genes son sobreexpresados en todos los tumores. La heterogeneidad genética en los tumores es destacable. Los patrones en el perfil genético se asocian a la variabilidad conocida en la histología y en el estadio. No se identifican genes que se sobreexpresen específicamente en estadios particulares, metástasis o *in situ*. Los cambios más notables en el perfil de expresión genética se observan en la transición de "epitelio normal" a "carcinoma *in situ*". Esta es la etapa crítica para la quimiopreención (49). Estas observaciones son concordantes con la aplicación de técnicas de LOH y CGH en un estudio de hiperplasia ductal atípica (HDA), en el que se demostró que la frecuencia de cambios genéticos fue similar a la observada en el CDIS y en el cáncer infiltrante, lo que llevó a los autores a concluir que la HDA es clonal, y por lo tanto de naturaleza neoplásica (50). En este punto es necesario destacar una importantísima conclusión: estamos asistiendo a un cambio cualitativo en la resolución diagnóstica, tal vez comparable al que se produjo cuando se amplió la observación macroscópica con la microscópica. Parece inminente el inicio de una nueva clasificación molecular de las lesiones neoplásicas, con importantes consecuencias prácticas para la quimiopreención: la identificación de mujeres candidatas a esta intervención en base al perfil genético de su propia mama. No parece aventurado anticipar que la capacidad pronóstica en las lesiones preneoplásicas mejorará de forma similar a como está siendo una realidad en el cáncer de mama



infiltrante (51). Otra aplicación cuya factibilidad ha sido probada en células en cultivo es la identificación de los mecanismos de acción de nuevas moléculas. Por ejemplo, durante el tratamiento con ácido metilselenínico, pudo observarse como se veía alterada la expresión de tres categorías de genes: controladores del ciclo celular, reguladores de la apoptosis, y moléculas transmisoras de señal intracelular (52). Tal vez sea aplicable a la monitorización de tratamiento de lesiones no identificables al microscopio. Pero aun antes de haber consolidado estos conocimientos, el concepto de neoplasia intraepitelial como entidad clinicopatológica tributaria de tratamiento médico quimiopreventivo, ha recibido un fuerte respaldo por parte de la *Task Force on the Treatment and Prevention of Intraepithelial Neoplasia* (AACR) (53). Este grupo de expertos recomienda la focalización de los esfuerzos en quimiopreención en esta entidad preneoplásica a causa de la fuerte asociación existente entre displasia y cáncer infiltrante, así como en la convicción de que reducir la carga de esta patología supondrá un beneficio para los pacientes en términos de reducción del riesgo de cáncer infiltrante y la consiguiente disminución de intervenciones agresivas.

Pero limitarse a considerar el epitelio afectado como el conjunto del problema ha sido recientemente etiquetado de visión reduccionista. Está emergiendo una concepción más amplia en la que se considera el tumor como un tejido complejo en el que las células neoplásicas han subvertido a las células normales para que les sirvan de colaboradoras activas en su programa neoplásico. Los autores de estas ideas apuntan que la comprensión de las interacciones entre las células alteradas genéticamente y sus acompañantes dará lugar a nuevas estrategias terapéuticas (54). Algunos autores han ido más lejos en esta dirección, llegando a afirmar que la esencia del cáncer es una comunicación alterada en su interior, más bien que las mutaciones en las células epiteliales "*per se*" (55). Desde esta perspectiva se propone considerar a los tumores como órganos compuestos por múltiples tipos celulares en activa interacción a través de un complejo sistema de señales intercelulares. Se justifican estas opiniones con ejemplos de laboratorio en los que el microentorno celular proporciona un contexto funcional a las células, y en los que el cáncer surge como consecuencia de una disrupción del control de la matriz extracelular. En otros ejemplos la señalización célula a célula es tumorigénica (inflamación crónica). En definitiva, se propone un modelo de cáncer como resultado de toda la red de interacciones entre las células epiteliales malignas, células del estroma, células inflamatorias, vasculatura tumoral, y matriz extracelular. La evidencia experimental justifica sobradamente el papel de co-protagonista que se está otorgando al estroma (56). Los patólogos han descrito diferentes patrones de infiltrado inflamatorio en el CDIS, que se correlaciona con diferentes patrones de vascularización, y a su vez con el grado de diferenciación del tumor (57,58). En base a estas observaciones se hipotetizó que las células neoplásicas epiteliales y/o las estromales debían inducir la neoangiogénesis a través de algún tipo de señal mole-

cular para la que el endotelio resultara sensible. Esta hipótesis va recibiendo mayor apoyo a medida que se identifican nuevas moléculas estimulantes de la angiogénesis, y seguidamente se demuestra su presencia intratumoral. Algunas de las sustancias identificadas como relevantes para el CDIS son el VEGF (59) y la timidin-fosforilasa (60). En una cohorte hospitalaria de 219 pacientes con CDIS, se encontró que el patrón de vascularización periductal está asociada al tamaño tumoral, microcalcificaciones, fibrosis periductal y sobre-expresión de HER-2/*neu* (61).

Otro ejemplo de interrelación entre epitelio y estroma, con el que los clínicos se encuentran familiarizados por su gran actualidad, es el papel de la aromatasa. Se sabe que el tejido mamario de la mujer postmenopáusicas contiene una cantidad de estrógenos hasta diez veces superior a los niveles circulantes, y que a su vez el tejido tumoral puede contener concentraciones superiores al tejido sano (62). Aunque el tejido mamario es capaz de concentrar estrógenos contra gradiente, el origen principal de estas altas concentraciones parece ser la síntesis local por parte de las células epiteliales y del tejido adiposo circundante. Mediante estudios de doble infusión isotópica de  $^3\text{H}$ -androstenediona y  $^{14}\text{C}$ -estrone en pacientes tratadas de forma neoadyuvante se ha podido determinar que en el 77% de los estrógenos son sintetizados localmente (63). Estudios adicionales han permitido situar en el estroma la mayor parte de la aromatasa. La distribución anatómica de la aromatasa no es uniforme en la glándula mamaria, sino que se detecta mayor actividad en el tejido peritumoral. Esta observación ha sido reproducida en al menos tres estudios independientes (62). La consecuencia es que el tumor induce la síntesis de aromatasa en el estroma circundante a través de algún mecanismo paracrino. La investigación de estas vías de señalización paracrina ha permitido identificar los mecanismos reguladores del gen de la aromatasa (CYP19) y varias de las moléculas implicadas. Básicamente hay dos regiones promotoras en el gen, I.3/II y I.4, que responden a cAMP y glucocorticoides respectivamente, y que parecen desempeñar un papel diferente en el tejido sano o en el cáncer (64). Entre las principales moléculas reguladoras se encuentran varias citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-6) y la PGE $_2$ . La PGE $_2$  actúa activando alguno de los 4 receptores específicos conocidos, EP1-EP4, que a su vez activan alguno de sus segundos mensajeros: Ca $^{2+}$  o cAMP. De hecho, la observación de que el cáncer de mama contiene altas concentraciones de prostaglandinas se remonta a los años 70 (65). El origen de esta PGE $_2$  puede ser tanto los fibroblastos como las células tumorales, y no se puede descartar que los macrófagos y linfocitos que suelen infiltrar el tumor también contribuyan. Estudios recientes han descrito la presencia de COX-2 en el cáncer de mama y con mayor frecuencia en el carcinoma *in situ* que en el infiltrante (66,67). Estos datos se han interpretado como una prueba demostrativa de la implicación de las prostaglandinas en el proceso de carcinogénesis desde las etapas más tempranas. Se ha encontrado una correlación lineal positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de mRNA de COX y de

CYP19 (68), lo que refuerza la conexión entre las vías autocrinas y paracrinas estimulantes de la carcinogénesis: las células tumorales producen  $PGE_2$  que estimula a las células del estroma a sintetizar aromatasa, con lo que sintetizan estrógenos que a su vez estimulan el crecimiento de las células tumorales vecinas. Esta asociación entre COX-2 y aromatasa ha sido confirmada con diferente metodología, concretamente mediante inmunotinción para detectar la presencia de proteína tisular en una serie de 102 pacientes, en la que se encontró una estrecha correlación,  $p < 0,0001$  (69). A su vez el incremento de COX-2 se asocia a la sobre-expresión de iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) en las áreas adyacentes al tumor (70), lo que nos remite a la regulación de la neoangiogénesis tumoral.

Las células vasculares normales expresan COX-1, pero no COX-2. Sin embargo, durante la neovascularización tumoral se observa la inducción de la COX-2, mientras que los niveles de COX-1 permanecen constantes. Estos hechos sirven de fundamento para la hipótesis de que la inhibición selectiva de la COX-2 pueda tener un efecto antiangiogénico sobre los tumores al tiempo que respeta los vasos normales. El modelo experimental de angiogénesis inducida en córnea de conejo por FGF-2 muestra claramente la implicación de la COX-2 y sus productos  $PGE_2$  y  $TxB_2$  en la neoangiogénesis, así como la capacidad de un inhibidor selectivo de la COX-2 como el celecoxib para impedir la neoangiogénesis. Para complementar esta información se implantaron xenoinjertos de tumores humanos que no sobreexpresan COX-2 en ratones desnudos, y se observó que la COX-2 detectable estaba circunscrita a las células endoteliales. El celecoxib produjo un claro efecto antitumoral, que los autores atribuyeron al efecto antiangiogénico mediado por la inhibición de la proliferación endotelial (71). Ante observaciones procedentes de modelos experimentales de laboratorio siempre cabe preguntarse si son relevantes para el cáncer humano. En este caso la respuesta es nítidamente afirmativa. La medición de las cantidades de mRNA para la COX-2 en cáncer de mama humano y tejido adyacente no tumoral, ha revelado un claro incremento en el tejido tumoral y un todavía mayor incremento en el tejido adyacente. Además el incremento en el número de copias de mRNA para COX-2 está correlacionado de forma intensa y significativa (coeficiente de correlación = 0,55;  $p = 0,007$ ) con el incremento en el número de copias de VEGF-189 (72). Y lo que resulta aún más demostrativo es que la expresión elevada de COX-2 está asociada significativamente a una desfavorable supervivencia libre de metástasis, y a varias características de reconocido mal pronóstico: tamaño tumoral grande, grado histológico alto, receptores hormonales negativos, alta tasa de proliferación, alta expresión de p53, amplificación de HER-2, metástasis axilares, y tipo histológico ductal. Estas conclusiones proceden de un estudio con 1.576 casos de cáncer infiltrante de mama, en los que la COX-2 estuvo entre moderada y fuertemente elevada en el 37,4% de las pacientes (73).

Las pruebas que implican a la COX-2 en la encrucijada de señalización molecular del proceso carcinogénico, han generado interés en conocer su regulación. Es

inducible su expresión por oncogenes como *ras* y *scr*, interleucina-1, hipoxia, benzopyreno, luz ultravioleta, EGF, TGF- $\beta$ , y TNF- $\alpha$ . Por el contrario, su expresión es inhibida por corticoides, antioxidantes, p53 (74). La investigación directa de las interrelaciones entre epitelio neoplásico y estroma, entre la aromatasa y de la COX-2, ponen de manifiesto la complejidad derivada de la heterogeneidad tumoral. Los patrones de respuesta a varios factores de crecimiento difieren entre líneas celulares. Por ejemplo, EGF y TGF- $\beta$  no alteran la expresión de COX-2 en las células MDA-MB-231, pero sí en los adipocitos del estroma. También la aromatasa del estroma se incrementó por estos factores de crecimiento (75).

El interés que la aromatasa y la COX-2 despiertan actualmente entre los clínicos, está justificado por la disponibilidad de fármacos activos contra estas dianas moleculares. Pero la lista de factores de crecimiento involucrados en el desarrollo de la glándula mamaria, y por lo tanto probablemente implicado en el proceso carcinogénico, es más larga (Tabla I). En términos generales puede resumirse diciendo que las hormonas son quienes regulan el crecimiento de la glándula, y que los factores de crecimiento son colaboradores en esta función, actuando a través de un complejo entramado de señalización molecular cuyas interrelaciones no son bien comprendidas (Tabla II). Las interacciones paracrinas incluyen moléculas sintetizadas y segregadas por el epitelio y que actúan sobre las células del estroma, las que siguen la dirección contraria, y las bicompartimentales. A esta complejidad hay que añadir las que actúan de forma autocrina, las que siguen una vía endocrina clásica, y las que utilizan varios de estos mecanismos simultáneamente (76).

#### METODOLOGÍA

La demostración del valor quimiopreventivo de una molécula requiere la comprobación experimental mediante un diseño fase III, asignando aleatoriamente a las mujeres al brazo control o al brazo experimental, de forma equiparable a los ensayos clínicos terapéuticos. Pero en este caso existen dificultades adicionales a las encontradas en la clínica. Debe partirse de la identificación de una población de riesgo y contar con los recursos necesarios para contactar y reclutar a estas mujeres. El objetivo principal es la incidencia de cáncer de mama, y para que produzca resultados con valor estadístico es necesario incluir miles de mujeres y mantenerlas cumpliendo el protocolo durante un periodo de observación de muchos años. Son ensayos que comportan una enorme dificultad para su realización, y que requieren de una organización logística compleja y eficiente. Por todo ello son muy costosos. Resulta obvio que sólo pueden ser aplicados al estudio de agentes cuyo potencial quimiopreventivo esté respaldado por sólidos argumentos biológicos y clínicos (77).

La evaluación de candidatos que merezcan pasar a los ensayos a gran escala de fase III requiere de métodos más flexibles y rápidos. Se han propuesto modelos de estudios fase I y II específicos para la quimiopreven-

TABLA I

FACTORES IMPLICADOS EN LA INTERACCIÓN ENTRE  
EPITELIO Y ESTROMA MAMARIO

Factor	Localización de síntesis/secreción	
	Epitelio	Estroma
Citoquinas		
CSF-1	+	
TNF-	+	+
Epimorfina		+
Familia de EGF		
EGF	+	+
Amphiregulina	+	+
TGF-	+	+
Neuregulina		+
FGF		
FGF-7 (KGF)		+
FGF-10		+
FGF-2	+	+
FGF-1	+	
HGF		+
Inhibina B y/o activina BB/AB		+
IGF-1	+	+
Lípidos		
Ácidos grasos poli-insaturados	+	+
Ácidos Fosfatídicos	+	+
Prostaglandinas	+	+
PTHrP	+	
TGF-b	+	
Wnt-2, 5a, 6		+

TABLA II

EFECTO DE LAS HORMONAS SOBRE LA ACTIVIDAD DE  
LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Hormona	Factor de crecimiento	Efecto
Estrógeno	FGF-7	Estimula
Glucocorticoide		Inhibe
Estrógeno	FGFR2-IIIb	Inhibe
Progesterona		Estimula
Estrógeno	HGF	Inhibe
Prolactina	c-MET	Estimula
Estrógeno	EGFR	Estimula
Progesterona		Estimula
Estrógeno	EGF	Estimula
Hormona de crecimiento	IGF-1	Estimula
Prolactina	CSF-1	Estimula
Glucocorticoides	CSF-1R	Estimula

ción (78). La fase I tiene como objetivo determinar la toxicidad y tolerabilidad, y puede asociar farmacocinética. Como población son válidos voluntarios sanos, sujetos de alto riesgo, y pacientes con cáncer. El tamaño muestral debe mantenerse por debajo de los 100 sujetos, y la duración inferior al año. No se requiere aleatorizar, sino que basta con pequeñas cohortes. Como objetivo principal se emplean indicadores bioquímicos y/o farmacocinéticos. Pueden incluirse marcadores de actividad biológica. Los estudios de fase II tienen como objetivo principal determinar la eficacia sobre algún "biomarcador sustituto de objetivo final (BSOF)" (*Surrogate Endpoint Biomarker*). Como sustitutos de la incidencia de cáncer infiltrante se han propuesto numerosos candidatos que se resumen en la tabla III y se revisan más adelante. La población debe ser seleccionada por algún criterio que la identifique claramente como de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama. El número no debe superar las 200 mujeres, y la duración del estudio debe mantenerse en el rango de 2 a 3 años. En etapas iniciales pueden estudiarse cohortes, pero cuando se quiere determinar que los efectos biológicos observados son verdaderamente atribuibles al fármaco estudiado se requiere asignación aleatoria.

El papel de los BSOF es tan importante como controvertido. La conveniencia de su empleo proviene de la imperiosa necesidad de acortar el periodo de seguimiento que impone la observación del objetivo final de la quimioprevención, o sea, la incidencia de cáncer. Se consideran propiedades deseables: que tenga plausibilidad biológica, que esté expresado de manera diferente en el tejido sano y en el de alto riesgo, que esté asociado estadísticamente en estudios prospectivos al desarrollo de cáncer o de lesiones preneoplásicas, que se encuentre presente en una proporción razonable de las mujeres identificadas como de alto riesgo, que sea fácil obtener

TABLA III

BIOMARCADOR SUSTITUTO DE OBJETIVO FINAL (BSOF)  
(*SURROGATE ENDPOINT BIOMARKER*)

Biomarcador	Método
Neoplasia intraepitelial	Biopsia dirigida Biopsias con aguja gruesa al azar
	Aspiración del pezón Lavado ductal PAAF periareolar al azar
Densidad mamográfica	Mamografía
Niveles de estrógenos séricos (en postmenopáusicas)	Extracción muestra de sangre
IGF-1 / IGFBP-3 (en premeno- paúsicas)	Extracción muestra de sangre

muestras, que pueda ser cuantificado, que sea reversible cuando la maniobra quimiopreventiva sea exitosa, que su modulación esté asociada a un cambio en el riesgo de cáncer, que su expresión no esté fuertemente condicionada por procesos biológicos normales (78). No existe en la actualidad ningún BSOF que pueda considerarse validado, de ahí la controversia sobre los méritos y desventajas relativos a cada uno de los candidatos propuestos. La validación de los candidatos tan sólo puede realizarse en estudios asociados a los grandes ensayos fase III, lo cual es todavía una tarea pendiente.

El reciente consenso alcanzado por la AACR (53), ofrece importantes recomendaciones de trabajo para facilitar el avance en este campo. Parten de la clásica definición de carcinogénesis como enfermedad que acumula progresivamente alteraciones genéticas y tisulares, a lo largo de muchos años, sucesivas etapas, y diferentes rutas fisiopatológicas. Mantienen la definición de quimiopreención como el uso de fármacos capaces de inhibir, demorar, o revertir este proceso. Establecen el concepto unificado de neoplasia intra-epitelal (NIE) como diana adecuada para la intervención por sus características genotípicas y fenotípicas comunes, y por su proximidad evolutiva al cáncer infiltrante. Incluyen desde la hiperplasia sin atipia hasta el carcinoma *in situ*. Asumen que lograr la regresión de estas lesiones, o incluso detener su progresión, constituye un beneficio para las pacientes y una prueba de eficacia del fármaco. Las recomendaciones específicas para el diseño de ensayos clínicos de quimiopreención de cáncer de mama incluyen dos modelos: a) prevención de la progresión a hiperplasia con atipia; y b) reversión de la hiperplasia con atipia. Se propone como técnica de obtención de muestra tisular la PAAF periareolar aleatoria. El número de pacientes necesario para estos estudios estaría entre 130 y 335 mujeres.

La recomendación de la PAAF periareolar aleatoria está apoyada en la experiencia de estudios previos (79). En una serie de 480 mujeres de alto riesgo se identificó la presencia de hiperplasia con atipia definida por criterios citológicos en el 12% de las mujeres estudiadas. Además fue posible estudiar satisfactoriamente la expresión de marcadores moleculares como RE, EGFR, p53, HER2/*neu*, y ploidía. Se observó que hay un incremento en la expresión de estos marcadores que correlaciona con el incremento de las anomalías citológicas, pero en el análisis multivariado sólo la expresión múltiple de los 3 marcadores estuvo fuertemente asociada con la atipia citológica. El seguimiento de estas pacientes permitió validar la capacidad predictiva del resultado citológico con respecto a la incidencia de carcinoma *in situ* o infiltrante. Los datos sugieren la hipótesis de que este método puede resultar particularmente valioso en mujeres premenopáusicas. La PAAF periareolar aleatoria tiene la ventaja sobre la biopsia con aguja gruesa de una mayor tasa de obtención de material satisfactorio y menor riesgo de complicaciones y secuelas tales como cicatrices y distorsión del parénquima. También obtiene mayor porcentaje de material satisfactorio que las otras técnicas de obtención de material citológico, es decir aspirado y lavado ductal (80). No obstante, el interés por desarrollar estas últimas técnicas sigue vigente ya que comportan

menos molestias para las mujeres, con lo cual deberían ser más aceptables y por consiguiente aplicables en estudios a gran escala. En un estudio piloto sobre fluido obtenido por aspiración del pezón en 20 voluntarias, pudo obtenerse líquido en el 48% de las mujeres durante la primera visita, y hasta el 80% durante visitas sucesivas. Se demostró lo simple y factible del método, así como la posibilidad de realizar estudios con el DNA obtenido en estas muestras (81). Se ha señalado que la producción de líquido durante la aspiración del pezón, y aún más si las células obtenidas muestran atipia, es un hecho que implica *per se* un mayor riesgo de cáncer de mama (82). En un estudio prospectivo y multicéntrico (83) se incluyeron 507 mujeres para comparar la utilidad del aspirado del pezón (AsPe) con el lavado ductal (LaDu). Se demostró que el LaDu es una técnica segura y bien tolerada, y con mayor sensibilidad que el AsPe para detectar atipia. De hecho, también fue superior en la capacidad de obtener material válido para su estudio citológico: LaDu 299 (78%) *versus* AsPe 111 (27%), en el número absoluto de células obtenidas: 13.500 *versus* 120. Pero lo más importante es la ventaja en la capacidad de detectar células anormales que es 3,2 veces mayor para LaDu (79 casos) que para AsPe (25 casos).

La asociación entre el aspecto mamográfico del parénquima mamario y el riesgo de cáncer de mama fue sugerido en los años 70 (84); sin embargo la validez de la clasificación de patrones de riesgo es algo arbitraria y está socavada por la subjetividad del observador y las dificultades en su reproducibilidad. Pero a pesar de estas limitaciones, un estudio con 1.880 casos y 2.152 controles, extraídos del *Breast Cancer Detection Demonstration Project*, mostró que las mujeres con más de un 75% de densidad mamográfica tienen un riesgo 5 veces mayor que las que no presentan áreas densas en su mamografía (85). El concepto tiene sentido biológico porque la densidad mamográfica refleja la proporción entre grasa (gris) y tejido glandular y estroma (blanco), por lo que el aumento de riesgo es interpretable como debido a una mayor cantidad y/o actividad del parénquima mamario. En las mujeres premenopáusicas se ha comprobado que la densidad mamográfica está directamente correlacionada con los niveles plasmáticos de IGF-1, e inversamente con los niveles de IGFBP-3, de modo que la mejor correlación se observa con razón entre IGF-1/IGFBP-3,  $r = 0,39$ ,  $p = 0,004$  (86). No hubo correlación significativa en las mujeres postmenopáusicas. La densidad mamográfica estimada por lectura digitalizada de la mamografía ha logrado mejorar la reproducibilidad de la técnica, y facilitar su estandarización. Con este método se ha podido comprobar que existe una fuerte asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la densidad mamográfica. A partir de 354 casos seleccionados porque desarrollaron cáncer en el año siguiente a la realización de la mamografía y 354 controles del *Canadian National Breast Cancer Study*, se observó un incremento del riesgo relativo estadísticamente significativo de entre 4 y 6 veces mayor entre las mujeres con mayor densidad que entre las de menor densidad; este incremento de riesgo fue similar para las pacientes premenopáusicas y las postmenopáusicas

(87). Aparte de la asociación estadística y la plausibilidad biológica, la densidad mamográfica cumple un tercer criterio para ser un buen candidato a BSOF: cambia a lo largo del tiempo en respuesta a influencias hormonales fisiológicas y a intervenciones farmacológicas de utilidad quimiopreventiva bien establecida. Las mujeres premenopáusicas experimentan cambios de densidad dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Tras la menopausia la densidad mamográfica disminuye progresivamente en paralelo a la involución mamaria, y se incrementa rápidamente cuando se administran estrógenos. El tamoxifeno produce una disminución de la densidad mamográfica (88), al igual que el raloxifeno (89). Como corolario de este apartado cabe decir que ante la creciente importancia de la densidad mamográfica se están refinando las técnicas para su medición. En esta dirección hay que destacar la precisión de la RM, y tal vez un mejor candidato para uso general la absorciometría de rayos-x dual (DXA) (90).

#### SERMs

Dado el papel de los estrógenos en la carcinogénesis mamaria resulta lógico emplear fármacos que se opongan a su acción. El tamoxifeno fue introducido en clínica

en los años 70 como antiestrogénico. La experiencia clínica lo convirtió en el tratamiento adyuvante estándar. Los ensayos de tratamiento adyuvante permitieron observar una reducción en la incidencia de cáncer de mama contralateral (1). Por su parte, los experimentos de laboratorio mostraban que el tamoxifeno podía resultar efectivo en quimiopreención. Con esta poderosa justificación se activó la primera generación de ensayos de quimiopreención (Tabla IV).

#### TAMOXIFENO

##### *Ensayo norteamericano*

El ensayo más importante es el NSABP P-1, también conocido como BCPT (3). Su objetivo primario fue la reducción de cáncer de mama. Objetivos secundarios fueron efectos sobre infarto, fenómenos tromboembólicos, fracturas óseas y efectos secundarios del tamoxifeno. Entre 1992 y 1997 se reclutaron 13.388 pacientes seleccionadas por edad superior a 60 años, edad entre 35 y 59 años con riesgo estimado por el modelo de Gail superior a 1,66%, carcinoma lobulillar *in situ*, no estar recibiendo estrógenos ni otro tipo de hormonoterapia. El tamoxifeno o placebo se administró durante 5 años,

TABLA IV  
ENSAYOS DE QUIMIOPREVENCIÓN EN CANCER DE MAMA

<i>Grupo Farmacológico</i> <i>Fármaco</i> <i>Ensayo</i>	<i>Tipo</i> <i>ensayo</i>	<i>Número</i> <i>mujeres</i>	<i>Estado</i> <i>actual</i>
<b>SERMs</b>			
Tamoxifeno <i>versus</i> control			
NSABP P-1 / BCPT	Fase III	13.388	Publicado
Italiano	Fase III	5.408	Publicado
Royal Marsden	Fase III	2.994	Publicado
IBIS	Fase III	7.151	Comun. Prelim
Raloxifeno <i>versus</i> control			
MORE	Fase III	7.705	Publicado
Tamoxifeno <i>versus</i> raloxifeno			
NSABP P-2 / STAR	Fase III	22.000	Reclutando
Tam+THS <i>versus</i> THS			
HoT	Fase III		Reclutando
<b>ANTIAROMATASA</b>			
Exemestano <i>versus</i> control			
Apres	Fase III		Reclutando
NCIC	Piloto		Reclutando
Anastrozol			
IBIS II	Fase III	14.000	Reclutando
<b>RETINOIDES</b>			
Fenretidina			
Italiano	Fase III	2.972	Publicado
Varios	Piloto		



según diseño aleatorio y doble ciego. Se planificó un análisis preliminar con reglas predeterminadas para cierre prematuro del estudio si la evidencia de eficacia era suficientemente fuerte. Durante el tratamiento se produjo abandono del tratamiento en 23% de las mujeres que tomaban tamoxifeno (Tam) y 19% de las que tomaban placebo (Pla). Con una media de seguimiento de 54 meses fue cerrado el estudio. Se observaron 368 cánceres: 244 en el grupo Pla, y 124 en el grupo Tam. Desglosando por carcinoma infiltrante o *in situ*, la reducción de riesgo fue de 49% (175 P / 89 Tam) y 50% (69 P / 35 Tam) respectivamente, ambos estadísticamente significativos. El análisis de subgrupos mostró que el beneficio afectaba a todas las edades, diferentes grados de riesgo estimado por el modelo de Gail, existencia o ausencia de antecedentes familiares, hiperplasia atípica y CLIS. Sin embargo, la reducción del riesgo estuvo limitada exclusivamente a los tumores con receptores hormonales positivos, riesgo relativo 0,31 (IC 95%: 0,22-0,45). No se observó beneficio alguno en la incidencia de tumores con receptores hormonales negativos, 38 Tam y 31 Pla, riesgo relativo 1,22 (IC 95%: 0,74-2,03). El Tam indujo un incremento de la incidencia de cáncer de endometrio, riesgo relativo 2,53 (IC 95%: 1,35-4,97), circunscrito a las mujeres mayores de 50 años. No se observaron diferencias en la incidencia de infarto de miocardio y otros eventos cardíacos. El Tam indujo un incremento en: número de ictus cerebrales (38 Tam/24 Pla), número de TEP (18 Tam/6 Pla), número de TVP (35 Tam/22 Pla). También estas diferencias afectaron a las mujeres mayores de 50 años. Otro efecto adverso fue el incremento de cataratas y la consiguiente necesidad de cirugía. La frecuencia de sofocaciones y descargas vaginales fue mayor en el grupo Tam. En sentido beneficioso, el tamoxifeno redujo el número de fracturas osteoporóticas.

Este complejo cuadro de resultados beneficiosos y perjudiciales suscitó dudas sobre qué recomendar a las pacientes. Los investigadores del NSABP trataron de cubrir esta necesidad clínica mediante el desarrollo de un índice de beneficio/riesgo que se puede calcular con los datos individuales de cada mujer candidata a quimiopreención (91). La conclusión es que este índice es más positivo en las mujeres jóvenes con alto riesgo, pero se convierte en negativo a partir de los 50 años en cuanto se consideran riesgos bajos.

La calidad de vida fue objeto de un estudio específico dentro del BCPT. Las diferencias atribuibles al tamoxifeno se centraron en los síntomas vasomotores (sofocaciones o acaloramientos), ginecológicos (descarga vaginal), y sexuales (escalas de funcionalidad, interés, excitación, y orgasmo). No se observaron diferencias en las escalas de bienestar general o emocional a pesar de la mayor frecuencia de síntomas inducidos por el Tamoxifeno (92).

Una interesante cuestión suscitada por este ensayo es la explicación biológica del beneficio observado por el tamoxifeno. ¿Se debe a la prevención de nuevos tumores o al tratamiento de los tumores ocultos pero presentes al inicio del tratamiento? Admitiendo que esta pregunta no puede tener una respuesta categórica, se ha

intentado responder mediante modelos de simulación informática, asumiendo varios modelos de crecimiento gompertziano y exponencial, tomando los datos de incidencia del BCPT, y analizando los resultados con técnicas estadísticas de máxima verosimilitud. El resultado indica que el tamoxifeno redujo entre un 40 y un 80% la formación de nuevos tumores, y redujo el crecimiento de tumores ocultos entre un 6 y un 63% (93).

La aprobación de la indicación del tamoxifeno en quimiopreención ha motivado el interés de los evaluadores del sistema sanitario, y al menos dos análisis de costo-efectividad han sido publicados. En el primer estudio se concluye que puede ser costo-efectivo en casi todas las circunstancias, y aunque no ahorre costos, entra dentro del rango de lo aceptado para intervenciones sanitarias (94).

Una importantísima ramificación del BCPT ha sido el subestudio realizado a 288 mujeres que desarrollaron cáncer de mama durante el estudio, y en las que se realizó análisis genético para detectar a las portadoras de mutaciones hereditarias en BRCA 1 y 2. Se detectaron 19 casos, 6,6% de los 288 casos de cáncer. De los 8 casos con BRCA 1, 5 recibieron Tam y 3 Pla, riesgo relativo 1,67 (IC 95%: 0,32-10,7). De los 11 casos con mutación en BRCA 2, 3 recibieron Tam y 8 Pla, riesgo relativo 0,38 (IC 95%: 0,06-1,56). Concluyen los autores que el Tam reduce el riesgo de cáncer entre las portadoras de mutación en el BRCA 2 de forma similar al resto de la población incluida en el BCPT, mientras que no produce ningún beneficio a las portadoras de mutaciones en el BRCA 1 (96).

### *Ensayos Europeos*

De los tres ensayos europeos realizados, dos han sido publicados (97,98), y el tercero ha sido comunicado de forma preliminar en congreso (100). Como introducción y conclusión puede decirse que ni confirman, ni contradicen los resultados del ensayo norteamericano, puesto que el meta-análisis de todos los ensayos apenas modifica sus conclusiones (101). Los dos ensayos publicados arrojaron una menor tasa de cáncer incidente que el BCPT. Ambos admitieron la administración de estrógenos, y tuvieron una alta tasa de incumplimientos y abandonos. Todos estos factores pudieron contribuir a la dilución del beneficio del tamoxifeno. El ensayo inglés empleó como criterio de selección los antecedentes familiares, pero este criterio es menos restrictivo que el modelo de Gail porque no cuenta con el factor edad. La incidencia de cáncer observada fue de 34 casos en el grupo Tam, y 36 en el grupo Pla. El estudio italiano seleccionó a las mujeres por el antecedente de histerectomía para evitar el cáncer de endometrio inducido por el tamoxifeno, pero esta intervención estuvo asociada a ovariectomía bilateral en el 48% de las mujeres, con lo que se explica la selección de una población de bajo riesgo. Se observaron 19 casos de cáncer en el grupo Tam y 22 en el Pla. Se observó una interacción según la cual el Tam podría resultar especialmente beneficioso para las mujeres que además recibían THS con estróge-

nos. Esta observación justificó el siguiente estudio italiano, HoT. La actualización de los resultados del estudio italiano (99), con una mediana de seguimiento de 81 meses, no modifica la conclusión inicial, sigue habiendo una pequeña diferencia que no alcanza la significación estadística: 45 cánceres (1,7%) en el grupo control *versus* 34 casos (1,3%) en el grupo Tam. Los resultados preliminares del IBIS están más en consonancia con los del BCPT, ya que muestran una reducción en la incidencia de cáncer de mama a un tercio, 68 casos Tam *versus* 101 Pla. También es este estudio se aprecia el incremento de cáncer de endometrio y de fenómenos tromboembólicos atribuibles al tamoxifeno.

#### RALOXIFENO

El estudio MORE fue diseñado con el objetivo primario de evaluar el efecto del raloxifeno sobre la osteoporosis (102). Se incluyeron múltiples objetivos secundarios en base a que el gran tamaño de la población estudiada, 7.705 mujeres, permitía obtener información de interés, entre la que se contaba la incidencia de cáncer de mama. En la actualización de los resultados que incluye la información de los resultados de la mamografía realizada tras el cuarto año del seguimiento (103) se comunica la incidencia de 33 cánceres en el grupo raloxifeno, y 44 casos en el Pla. Lo que significa un riesgo relativo de 0,28 (IC 95%: 0,17-0,46). La reducción de la incidencia se produjo a expensas de los cánceres con receptores hormonales positivos, 10 *versus* 31 casos respectivamente. Los casos de receptores negativos fueron 9 en el grupo raloxifeno, y 4 en el grupo placebo, diferencia sin significación estadística. En cuanto a efectos secundarios, el raloxifeno incrementó la frecuencia de síntomas vasomotores, calambres en las piernas, edema periférico, y fenómenos tromboembólicos (TEP 0,2% Pla *versus* 0,4% raloxifeno, TVP 0,3% Pla *versus* 0,8-0,9 raloxifeno;  $p=0,003$ ). Se ha llamado la atención sobre el dato de la reducción del riesgo relativo en el MORE, superior a la del BCPT, sin embargo por los criterios de selección en los que se excluyó a los mujeres premenopáusicas, la incidencia de tumores con receptores hormonales negativos es menor, y por ello hay un menor efecto dilucional del beneficio del tamoxifeno que en el BCPT.

El MORE ha proporcionado una serie de interesantes observaciones adicionales. Se confirman las observaciones previas indicativas de que el riesgo de desarrollar cáncer de mama está incrementado en las mujeres con una alta exposición crónica a estrógenos, definiendo ésta como a las mujeres con una mayor densidad mineral ósea (DMO). Aunque el beneficio del raloxifeno afectó a todos los grupos de riesgo incluidos, los subgrupos que mayor beneficio obtuvieron fueron las mujeres con mayor DMO, y las que tenían antecedentes familiares de cáncer de mama. Las interacciones entre subgrupos y tratamiento fueron estadísticamente significativas (104). Refinando todavía más estos conceptos, se midieron los niveles de estrógenos circulantes con métodos hipersensibles, y se observó que entre las

mujeres que recibieron placebo, las que tenían niveles superiores a 10 pmol/L sufrieron una incidencia de cáncer de mama 3 veces superior con respecto a las que tenían niveles indetectables (3 *versus* 0,6%). El beneficio del raloxifeno mostró una clara interacción con los niveles basales de estrógenos. Entre las mujeres con niveles superiores a 10 pmol/L el raloxifeno produjo una disminución de incidencia absoluta del 2,2%, mientras que en las mujeres con niveles inferiores a 10 pmol/L el raloxifeno no produjo reducción de incidencia alguna (105). Esta observación es la primera propuesta sólida de factor predictivo a explotar en quimioprevención del cáncer de mama.

Se estudió el posible impacto del raloxifeno sobre la función cognitiva, mediante la aplicación seriada de 6 tests. Globalmente no hubo un efecto apreciable sobre la puntuación obtenida en las pruebas, pero se observó una tendencia hacia una menor pérdida en los pruebas de memoria verbal y atención atribuibles al raloxifeno (106). También se ha estudiado el impacto sobre eventos cardiovasculares, entendiendo como tales los problemas coronarios y los accidentes cardiovasculares. El efecto global sobre el conjunto de las pacientes es neutro: 93 episodios (3,7%) en el grupo placebo, 82 episodios (3,2%) en el grupo raloxifeno 60 mg, y 94 episodios (3,4%) en el grupo raloxifeno 120 mg. Sin embargo, en el subgrupo de las 1.035 mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular el raloxifeno produjo una reducción del riesgo relativo de 0,6 (IC 95%: 0,38-0,95) de la incidencia de eventos (107).

#### LOS SERMs EN LA CLÍNICA

Los resultados de los ensayos revisados no han conducido al empleo masivo de los SERMs en la práctica. Se ha debatido extensamente este tema en innumerables foros y publicaciones sin haberse alcanzado un consenso. La existencia de efectos adversos de los SERMs limita su aplicabilidad práctica. Ha sido sugerido que los fármacos a emplear en quimioprevención deben tolerarse perfectamente, ya que la población a tratar es sana, y la motivación para adherirse a un cumplimiento estricto limitada. La mejor prueba de esto es la tasa de abandonos en el brazo placebo de los estudios citados. Algunos de los inconvenientes más serios (trombosis venosa y embolia pulmonar) son propios del efecto estrogénico propio de la clase farmacológica, y por lo tanto parece improbable que puedan superarse. Pero no todos los SERMs son iguales, en particular en cuanto al efecto estimulante sobre el endometrio. La aparente ventaja en este aspecto del raloxifeno sobre el tamoxifeno motivó la comparación directa en el ensayo STAR del NSABP. Pero continúa la búsqueda de mejores SERMs, y en este campo cabe mencionar a un firme candidato, como es el arzoxifeno.

La mayor limitación de los SERMs descubierta en la primera generación de ensayos de quimioprevención es su beneficio selectivo sobre los tumores con receptores estrogénicos positivos. Los ensayos BCPT y MORE comunicaron una falta de eficacia sobre los tumores con

receptores negativos. Pero un importante estudio poblacional, centrado en pacientes tratadas de cáncer de mama y tratadas con tamoxifeno adyuvante y sin quimioterapia, ha alertado sobre la posibilidad de que el tamoxifeno pueda aumentar el riesgo de cáncer de mama receptores estrógenos negativos en la mama contralateral (108). Compararon 4.654 mujeres tratadas con tamoxifeno con 4.327 que no lo recibieron. Se observaron 89 cánceres en la mama contralateral en Tam y 100 en no-Tam, de los que 20 fueron receptor hormonal negativo. El riesgo de cáncer RE- fue 4,9 veces mayor para las mujeres que tomaron Tam *versus* las que no lo tomaron. Uno de los hechos que dan crédito a este estudio es su concordancia con los datos de los estudios BCPT y MORE. Estos datos deben ser estudiados en estudios más amplios, porque de confirmarse podrían suponer una nueva barrera contra el uso de los SERMs. El miedo a los efectos secundarios del tamoxifeno está provocando en la actualidad el rechazo de un sustancial número de mujeres a la quimioprevención con tamoxifeno (109). Este factor viene a complicar más el desfase existente entre el riesgo de cáncer y el interés por la quimioprevención. Se ha demostrado que el interés de las mujeres por la quimioprevención está más relacionado con el miedo al cáncer de mama que con su riesgo objetivo (110).

#### ANTIAROMATASA

El conjunto de argumentos que ha motivado el desarrollo de esta familia de fármacos para el tratamiento del cáncer de mama es aplicable a la quimioprevención. La evidencia experimental de superioridad sobre el tamoxifeno, inicialmente observada en el laboratorio, ha sido ampliamente confirmada en el contexto del cáncer de mama metastásico. Una razón clínico-biológica crucial para la quimioprevención es que inhiben la síntesis de estrógenos local intramamaria. La menor incidencia de efectos secundarios complementa esta ventaja, especialmente en lo concerniente a los fenómenos tromboembólicos y ausencia de estimulación endometrial. Obviamente la aplicabilidad de esta estrategia está limitada a las mujeres postmenopáusicas. Los fundamentos para el uso de los agentes antiaromatasa han sido objeto de excelentes revisiones (111). Pero las pruebas más directamente relevantes deben proceder de los ensayos de tratamiento adyuvante. Los primeros datos preliminares comunicados proceden del ensayo ATAC. Anastrozol fue superior de forma estadísticamente significativa al tamoxifeno en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (HR 0,83, IC 95%: 0,71-0,96,  $p = 0,01$ ), pero la ventaja de mayor magnitud afectó a la reducción en el riesgo de cáncer de mama contralateral (OR 0,43, IC 95%: 0,22-0,79,  $p = 0,007$ ). Esta es una prueba de concepto positiva, que ha motivado la activación del ensayo de quimioprevención IBIS II, y justifica plenamente la exploración con otros agentes antiaromatasa alternativos.

Los agentes antiaromatasa carecen de efectos estrogénicos, lo que les confiere la ventaja sobre los SERMs

de no afectar el riesgo de efectos secundarios tromboembólicos ni endometriales, que son intrínsecos al propio efecto estrogénico (113). Pero la supresión de estrógenos puede tener efectos adversos sobre el esqueleto, metabolismo lipídico, riesgo cardiovascular, y tal vez sobre la función cognitiva. El objetivo de prevenir el cáncer de mama no puede realizarse a expensas de dañar otros aspectos de la salud. A este respecto los datos del ATAC también parecen confirmar la predicción de que el anastrozol induce un incremento de fracturas, 5,9 *versus* 3,7%, en comparación al tamoxifeno. Resulta crucial para el futuro de los agentes antiaromatasa en la quimioprevención conocer con precisión su perfil de efectos multisistémicos, al menos respecto a esqueleto, lípidos, y sistema cardiovascular (111). Las diferencias moleculares entre inhibidores e inactivadores de la aromatasa pueden conllevar diferencias en el perfil de efectos multisistémicos, ya que el exemestano tiene un débil efecto androgénico que puede ser suficiente para proteger al esqueleto de la pérdida de masa ósea inducida por la supresión estrogénica (114). Los estudios en curso serán decisivos sobre la validez de estos conceptos.

#### RETINOIDES

Los retinoides demostraron su potencial como agentes útiles para la quimioprevención en experimentos de laboratorio, y de hecho se encuentran entre los primeros candidatos propuestos para este fin en humanos ya en los años 70. Los avances durante las últimas décadas en el conocimiento de sus mecanismos de acción y farmacología han sido considerables y desbordan el ámbito del cáncer de mama. Existen disponibles excelentes revisiones actualizadas (115).

El ensayo más importante publicado hasta la fecha empleó la fenretidina (116). Se eligió como población a las pacientes con carcinoma ductal *in situ* o en estadio I que habían completado el tratamiento quirúrgico y radioterápico, con el objetivo de valorar el efecto sobre la incidencia de cáncer en la mama contralateral o de recidiva en la mama conservada. Se comparó la fenretidina con placebo de forma aleatoria. Entre 1987 y 1993 se reclutaron 2.972 mujeres, y se cerró prematuramente cuando se consideró que debía administrarse Tam adyuvante a estas pacientes. La incidencia de cáncer en la mama contralateral fue de 65 casos en el grupo fenretidina y de 71 casos en el Pla, HR = 0,92 (IC 95%: 0,66-1,29), por lo que la conclusión principal fue que el ensayo había proporcionado un resultado negativo. Pero el análisis de subgrupos halló una interacción al borde de la significación estadística entre el estado menopáusico y el efecto de la fenretidina: se apreciaba un efecto preventivo en las premenopáusicas, y el efecto contrario en las postmenopáusicas. El análisis de la incidencia de cáncer en la mama ipsilateral reproduce los resultados de la incidencia en mama contralateral. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: disminución en la adaptación a la oscuridad (15%), sequedad cutáneo-mucosa (5%), prurito (3%), urticaria (2,4%), síntomas

gastrointestinales y conjuntivales. Varios estudios piloto continúan estudiando el papel de la fenretidina en Italia (117).

Se está explorando la posibilidad de combinar la fenretidina con tamoxifeno porque los datos preclínicos sugieren que puede haber un sinergismo. Un estudio piloto (118) ha mostrado la factibilidad de la combinación, aunque 4 de 32 mujeres tuvieron que suspender el tratamiento por intolerancia, el 6% tuvo nictalopia sintomática y el 73% trastornos reversibles en la adaptación a la oscuridad. Las dificultades para tolerar la fenretidina se pusieron de manifiesto en el ensayo del Intergrupo norteamericano INT-0151 (119), en el que pacientes postmenopáusicas mayores de 65 años con receptores de estrógenos positivos y tratadas con tamoxifeno fueron aleatorizadas a fenretidina o placebo. La tasa de abandonos al segundo año fue el doble en el grupo fenretidina (30%) que en el control (15%). La lista de efectos secundarios implicados incluyó problemas de visión, leucopenia, síntomas pulmonares y gastrointestinales, e hipercalcemia. El ensayo fue suspendido por pobre reclutamiento y alta tasa de abandonos. Pero sigue vivo el interés por encontrar retinoides eficaces y mejor tolerados que la fenretidina, como lo demuestra la exploración de nuevos compuestos, como por ejemplo la alitretinoína (120).

Una posible vía de progreso en esta área es el desarrollo de rexinoides, cuya identidad proviene de su selectividad por los receptores nucleares RXRs, en lugar de los RARs a los que se ligan los retinoides. Algunas de estas sustancias, tales como targretina y LGD1069, están mostrando un grado de actividad preventiva importante. Y lo que puede ser más interesante, el perfil de toxicidad es diferente al de los retinoides, con lo que existen esperanzas de que puedan ser mejor tolerados (125).

#### COXIBS

El reciente desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 (Ciclo-oxigenasa-2), ha ampliado las oportunidades para el tratamiento y quimioprevención del cáncer de mama. La inhibición selectiva de la COX-2 implica preservación de la mucosa gastrointestinal, con lo que resulta posible administrar dosis altas durante periodos temporales prolongados, superando de este modo la principal limitación de los AINEs. Existe evidencia epidemiológica de que el consumo de AINEs se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama. Aunque los estudios individuales han proporcionado resultados inconsistentes, un reciente metaanálisis (121) que incluyó 6 estudios de cohortes y 8 de casos y controles, ha mostrado una reducción del riesgo relativo del 0,78 (IC 95%: 0,62-0,99). Experimentos de laboratorio demuestran el valor como quimiopreventivo del celecoxib (122). La eficacia experimental del celecoxib es atribuible a sus múltiples mecanismos de acción: antiproliferativo, proapoptótico, antimetastásico, y antiangiogénico (123,124). Estos mecanismos de acción son independientes de la vía de los estrógenos, por lo que se ha hipotetizado que podría ser efectivo

para la prevención de los tumores con receptores de estrógenos negativos.

#### PERSPECTIVAS FUTURAS

Una de las tareas pendientes en quimioprevención es explorar el potencial clínico de la larga lista de moléculas que han demostrado algún tipo de eficacia biológica prometedoras o han sido identificadas por estudios epidemiológicos como componentes relevantes de alimentos. En esta lista hay que considerar: *Flavonoides e Isoflavonas*, inhibidores de la síntesis de poliaminas, inhibidores de la tirosin-kinasa y anticuerpos anti-EGF, inhibidores de la deacetilación de las histonas, inhibidores de la angiogénesis, terpenoides, deltanoides, etc. (80). Análogos del ácido ursólico y oleanoico también son interesantes por su capacidad de suprimir la expresión de iNOS y COX-2 (125). L-Perilyl alcohol, targretina (126). No hay que olvidar que la selección de los mejores agentes quimiopreventivos es tan sólo una parte de la tarea, porque numerosos experimentos animales muestran repetidamente que la combinación de varias drogas es más efectiva que el uso de un solo fármaco. El desarrollo de combinaciones otro desafío pendiente. En palabras de Sporn, "Considerando que el proceso de carcinogénesis casi siempre afecta múltiples lesiones genéticas o epigenéticas, es poco razonable esperar que el empleo de agentes quimiopreventivos o quimioterápicos únicos proporcione un control óptimo del proceso. El proceso de carcinogénesis es multifocal e interactivo, y por lo tanto, su control definitivo requerirá el empleo de múltiples agentes que controlen las patologías globales, celular y tisular, que son las causales del cáncer" (127). Los avances de la biología molecular aplicada al cáncer de mama están permitiendo el diseño racional de combinaciones cuyo sinergismo se deduce de las vías de señalización molecular. Como ejemplo podemos mencionar la combinación de exemestano y celecoxib, que ha demostrado en experimentación animal un efecto sinérgico explicable por el papel estimulante que las prostaglandinas ejercen sobre la expresión de aromatasa, que a su vez genera la síntesis de estrógenos en el tejido tumoral (128). Otras combinaciones en estudio incluyen: selenio + ajo, aspirina+vitamina E, tamoxifeno + fenretidina (NCI web).

El desarrollo de nuevas herramientas para identificar mejor a las mujeres de alto riesgo así como de la metodología de los ensayos clínicos, contribuirán a acelerar el progreso en este campo. Probablemente habrá que mantener abierta la vía de traslación de avances terapéuticos en el cáncer al terreno de la quimioprevención. Aunque todos estos previsible avances resultan excitantes, lo más importante para concluir es recordar que la quimioprevención del cáncer de mama ha dejado de ser un sueño para el futuro, y se ha convertido en una realidad en rápida evolución. Para obtener el objetivo deseado de reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de mama es imperativo el esfuerzo coordinado de todos los implicados potenciales: población general, pacientes, investigadores, sociedades profesionales, industria farmacéutica, autoridades sanitarias, etc. (53).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Viladiu Quemada P, Bosch Jose FX. Quimiopreención del cáncer de mama. *Rev Cáncer (Madrid)* 1994; 8 (2): 42-7.
2. Lippman SM, Hong WK. Cancer prevention by delay. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 305-13.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerman DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
4. Lipman SM, Brown PH. Tamoxifen prevention of breast cancer: an instance of the fingerpost. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1809-19.
5. Chlebowski RT, Collier DE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Assessment on Breast Cancer Risk Reduction Strategies: tamoxifen and raloxifen. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1939-55.
6. Moreno V, González JR, Soler M, et al. Estimación de la incidencia de cáncer en España: periodo 1993-1996. *Gac Sanit* 2001; 15: 380-8.
7. GEICAM. Proyecto. El Álamo. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1990-1993). Madrid; 2002.
8. Quinn MJ, Martínez-García C, Berrino F, et al. Variations in survival from breast cancer in Europe by Age and Country, 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2204-11.
9. Breast Cancer Facts, Figures 2001-2002. American Cancer Society. <http://www.cancer.org> (accedido el 26-marzo-2002).
10. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumors of the breast. Pag 1651-726. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, principles and practice of oncology. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
11. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-33.
12. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340-42.
13. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 167-73.
14. NCI Statement on mammography screening. <http://www.newscenter.cancer.gov/pressreleases/mammstatment31jan02.html> (accedido el 26-marzo-2002).
15. Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, et al. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? *Lancet* 2002; 359: 404-6.
16. Emery J, Murphy M, Lucassen A. Hereditary cancer- the evidence for current recommended management. *Lancet Oncology* 2000; May: 9-16.
17. Ottman R, Pike MC, King MC, et al. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983; 2: 556-8.
18. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer* 1985; 56: 383-7.
19. Houlston RS, McCarter E, Parbhoo S, et al. Family history and risk of breast cancer. *J Med Genet* 1992; 29: 154-7.
20. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
21. Benichou J, Gail MT, Mulvihill JJ. Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 103-10.
22. Claus EB, Rish N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
23. Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, et al. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 620-5.
24. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, et al. Validation of the Gail, et al. Model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 600-7.
25. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1541-8.
26. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail et al. Model of breast cancer risk prediction and implications for Chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 358-66.
27. Couch FJ, DeShand ML, Blackwood A, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1409.
28. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417-25.
29. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-58.
30. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 564-71.
31. Euhus DM. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. *Breast J* 2001; 7: 224-32.
32. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 334-5.
33. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 2001; 358: 1389-99.
34. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-85.
35. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336: 611-7.
36. Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM, et al. Bone mass and breast-cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 930-6.
37. Russo J, Laaref MH, Tahin Q, et al. 17 $\beta$ -estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 80: 149-62.
38. Hilakivi-Clarke L, Cabanes A, Olivo S, et al. Do strogens always increase breast cancer risk? *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 80: 163-74.
39. Gruber CJ, Tschuggel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340-52.
40. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2002; 295: 2465-8.
41. Stoll B. Oestrogen/insulin-like growth factor-I receptor interaction in early breast cancer: clinical implications. *Ann Oncol* 2002; 13: 191-6.
42. Filardo EJ. Epidermal growth factor receptor (EGFR) transactivation by estrogen via the G-protein-coupled receptor, GPR30: a novel signaling pathway with potential significance for breast cancer. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 80: 231-8.
43. Santen RJ, Song RX, McPherson R, et al. The role of mitogen-activated protein (MAP) kinase in breast cancer. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 80: 239-56.
44. Meric F, Lee WP, Sahin A, et al. Expression profile of Tyrosine Kinases in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 361-7.
45. Brito García S, Park HS, Novelli M, et al. Field cancerization, clonality, and epithelial stem cells: the spread of mutated clones in epithelial sheets. *J Pathol* 1999; 187: 61-81.
46. Stingl J, Eaves CJ, Zandieh I, et al. Characterization of bipotent mammary epithelial progenitor cells in normal adult breast tissue. *Breast Cancer Res Trat* 2001; 67: 93-109.
47. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
48. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 344: 539-48.
49. Porter DA, Krop IE, Nasser S, et al. A SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) view of breast tumor progression. *Cancer Res* 2001; 61: 5697-02.
50. Lakhani SR. Molecular changes in normal breast epithelial cells and "borderline" epithelial proliferations-implications for classification of breast disease. *Eur J Cancer* 2002; 38 (S3): S47 (Abstract 35).
51. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
52. Dong Y, Ganther HE, Stewart C, et al. Identification of molecular targets associated with selium-induced growth inhibition



- in human breast cells using cDNA microarrays. *Cancer Res* 2002; 62: 708-14.
53. O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, et al. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3143-6.
  54. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
  55. Radisky D, Hagios C, Bisell MJ. Tumors are unique organs defined by abnormal signaling and context. *Seminars Cancer Biol* 2001; 87-95.
  56. Tlsty TD. Stromal cells can contribute oncogenic signals. *Seminars Cancer Biol* 2001; 97-104.
  57. Lee AHS, Happerfield LC, Borrow LG, et al. Angiogenesis and inflammation in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1997; 181: 200-6.
  58. Engels K, Fox SB, Whitehouse RM, et al. Distinct angiogenic patterns are associated with high-grade *in situ* ductal carcinomas of the breast. *J Pathol* 1997; 181: 207-12.
  59. Guidi AJ, Schnitt SJ, Fisher L, et al. Vascular permeability factor (Vascular Endothelial Growth Factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1997; 80: 1997-53.
  60. Lee AHS, Dublin EA, Borrow LG. Angiogenesis and expression of thymidine phosphorylase by inflammatory and carcinoma cells in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Pathol* 1999; 187: 285-90.
  61. Claus EB, Chu P, Howe CL, et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. *Exper Molec Pathol* 2001; 70: 303-16.
  62. Reed MJ, Purohit A. Aromatase regulation and breast cancer. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 563-71.
  63. Miller WR, Dixon JM. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001; 79: 93-102.
  64. Chen S, Zhou D, Yang C, et al. Modulation of aromatase expression in human breast tissue. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001; 79: 35-40.
  65. Bennett A, Charlier EM, McDonald AM, et al. Prostaglandins and breast cancer. *Lancet* 1997; 2: 624-6.
  66. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, et al. Cox-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer* 2000; 89: 2637-45.
  67. Half E, Tang XM, Gwyn K, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002; 62: 1676-81.
  68. Brueggemeier RW, Quinn AL, Parrett ML, et al. Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimens. *Cancer Letters* 1999; 140: 27-35.
  69. Brodie AMH, Lu Q, Long BJ, et al. Aromatase and COX-2 expression in human breast cancers. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001; 79: 41-7.
  70. Bing RJ, Miyataka M, Rich KA, et al. Nitric oxide, prostanooids, cyclooxygenase, and angiogenesis in colon and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3385-92.
  71. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by Celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Ca Res* 2002; 62: 625-31.
  72. Kirkpatrick K, Elkak A, Ogunkolade W, et al. mRNA expression of cyclo-oxygenase-2 (cox-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Sup. 3): S158 (Abstract 448).
  73. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, et al. Prognostic significance of elevated cyclo-oxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 632-5.
  74. Fosslie E. Molecular pathology of Cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Annals Clin Lab Science* 2000; 30: 3-21.
  75. Richards JR, Petrel TA, Brueggemeier RW. Signaling pathways regulating aromatase and cyclooxygenases in normal and malignant breast cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 80: 203-12.
  76. Imagawa W, Pedchenko VK, Helber J, et al. Hormone/growth factor interactions mediating epithelial/stromal communication in mammary gland development and carcinogenesis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 80: 213-30.
  77. Dunn BK, Kramer BS, Ford LG. Phase III, large-scale Chemoprevention trials. *Hematol/Oncol Clin North Amer* 1998; 12: 1019-26.
  78. Fabian CJ, Kimler BF, Elledge RM, et al. Models for early Chemoprevention trials in breast cancer. *Hematol/Oncol Clin North Amer* 1998; 12:993-1017.
  79. Fabian CJ, Kimler BF, Zalles CM, et al. Short-term breast cancer prediction by random periareolar fine-needle aspiration cytology and the Gail risk model. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1217-27.
  80. Fabian CJ, Kimler BF. Beyond tamoxifen. New endpoints for breast cancer Chemoprevention, new drugs for breast cancer. *Ann New York Academy Sciences* 2001; 952: 44-59.
  81. Klein P, Glaser E, Grogan L, et al. Biomarker assays in nipple aspirate fluid. *Breast J* 2001; 7: 378-87.
  82. Wrensch MR, Petrakis NL, King EB, et al. Breast cancer incidence in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 130-41.
  83. Dooley WC, Ljung BM, Veronesi U, et al. Ductal lavage for detection of cellular atypia in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1624-32.
  84. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 1130-9.
  85. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1622-9.
  86. Byrne C, Colditz GA, Willet WC, et al. Plasma Insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein 3, and mammographic density. *Cancer Res* 2000; 60: 3744-8.
  87. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian national breast screening study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:670-75
  88. Chow CK, Venzon D, Jones EC, et al. Effect of tamoxifen on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2000; 9: 917-21.
  89. Freedman M, SanMartin J, O'Gorman J, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 51-6.
  90. Sheferd JA, Kerlikowske KM, Smith-Bindman R, et al. Measurement of breast density with dual x-ray absorptiometry: feasibility. *Radiology* 2002; 223: 554-7.
  91. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:18929.
  92. Day R, Ganz PA, Costantino JP, et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2659-69.
  93. Radmacher MD, Simon R. Estimation of tamoxifen's efficacy for preventing the formation and growth of breast tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 48-53.
  94. Smith TJ, Hillner BE. Tamoxifen should be cost-effective in reducing breast cancer risk in high-risk women. *J Clin Oncol* 2000; 18: 284-6.
  95. Herschman D, Sundarajan V, Jacobson JS, et al. Outcomes of tamoxifen Chemoprevention for breast cancer in very high-risk women: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2001; 20: 9-16.
  96. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286: 2251-6.
  97. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized Chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
  98. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the italian randomized trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93-7.

99. Veronesi U, Maisoneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among Hysterectomised women. *Lancet* 2002; 359: 1122-24.
100. Cuzick J. Update of new studies in Europe. *Eur J Cancer* 2002; 38 (S3): S44 (Abstract 20).
101. Cuzick J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Ann New York Academy Sciences* 2001; 949: 123-33.
102. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
103. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.
104. Lippman ME, Krueger KA, Eckert S, et al. Indicators of lifetime estrogen exposure: effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the multiple outcomes of raloxifene evaluation study participants. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3111-16.
105. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287: 216-20.
106. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Eng J Med* 2001; 344: 1207-13.
107. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 847-57.
108. Li CI, Malone KE, Weis NS, et al. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1008-13.
109. Port RE, Montgomery LL, Heerd AS, et al. Patient reluctance toward tamoxifen use for breast cancer primary prevention. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 580-5.
110. Bastian LA, Lipkus IM, Kuchibhatla MN, et al. Women's interest in chemoprevention for breast cancer. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1639-44.
111. Goss PE, Strasser K. Chemoprevention with aromatase inhibitors: trial strategies. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2001; 79: 143-9.
112. Tobias JS. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (PM) women. *Eur J Cancer* 2002; 38 (S3): S92 (Abstract 202).
113. Manson JE, Martín KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34-40.
114. Goss P, Grynpsas QS, Hu H. The effects of exemestane on bone and lipids in the ovariectomized rat. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 224 (Abstract 132).
115. Sun SY, Lotan R. Retinoids and their receptors in cancer development and Chemoprevention. *Critical Reviews Oncol/Hematol* 2002; 41: 41-55.
116. Veronesi U, DePalo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretidine to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1847-56.
117. Torrisi R, Decensi A, Formelli F, et al. Chemoprevention of breast cancer with fenretidine. *Drugs* 2001; 61: 909-18.
118. Conley B, O'Shaughnessy J, Prindiville S, et al. Pilot trial of the safety, tolerability, and retinoid levels of N-(4-hydroxyphenyl)Retinamide in combination with tamoxifen in patients at high risk for developing breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 275-83.
119. Cobleigh MA, Gray R, Grham M, et al. Fenretidine vs placebo in postmenopausal breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen, an Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup Trial (EB193, INT-0151) *Proced Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 328A (Abstract).
120. Lawrence JA, Adamson PC, Caruso R, et al. Phase I clinical trial of alitretinoin and tamoxifen in breast cancer patients: toxicity, pharmacokinetic, and biomarker evaluations. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2754-63.
121. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *B J Cancer* 2001; 84: 1188-92.
122. Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H. Chemoprevention of breast cancer in rats by Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60: 2101-3.
123. Howe LR, Subbaramiah K, Brown AMC, et al. Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8: 97-114.
124. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, et al. Cyclooxygenase-2: a pharmacologic target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 544-51.
125. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21: 525-30.
126. Greenwald P. Cancer Chemoprevention. *B M J* 2002; 324: 714-8.
127. Sporn MB. Hobson's choice and the need for combination of new agents for the prevention and treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 242-3.
128. Pesenti E, Masferrer JL, diSalle E. Effect of exemestane and celecoxib alone or in combination on DMBA-induced mammary carcinoma in rats. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 288 (abstract 445).
129. NCI web.- <http://researchportfolio.cancer.gov/> Research type: Chemoprevention. Cancer type: Breast Cancer.

# Tratamiento sistemático adyuvante del cáncer de mama

A. LLUCH HERNÁNDEZ, J. M. SASTRE ALBIACH

*Servicio de Oncología Médica y Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia*

## INTRODUCCIÓN

Durante muchos años el tratamiento de elección del cáncer primario de mama ha sido la resección quirúrgica, procedimiento que ha evolucionado desde la mastectomía radical de Haldsted a procedimientos más conservadores. Con la introducción de la cirugía radical se consiguió un mejor control local de la enfermedad; sin embargo, se comprobó que no mejoraba la supervivencia de las pacientes. Este hecho condujo a la hipótesis de la existencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico que serían susceptibles de ser eliminadas con un tratamiento sistémico (1).

Fue en 1950 cuando se establecieron los primeros conceptos sobre el tratamiento adyuvante, extraídos de los resultados obtenidos en modelos animales. Se demostró que la curabilidad del cáncer aumentaba con la cirugía y la quimioterapia, y se sugirió que la administración precoz de quimioterapia, cuando la carga tumoral es todavía pequeña y la cinética de crecimiento más favorable, podría erradicar cánceres que se convertirían en incurables si el tratamiento se retrasaba.

La revisión de los resultados de los innumerables ensayos llevados a cabo en diferentes contextos clínicos en grupos heterogéneos de pacientes con cáncer de mama operable, era una ardua tarea y podría conducir a conclusiones erróneas si no se valoraba adecuadamente el número y las características de las pacientes incluidas en cada ensayo clínico. Por ello, el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) condujo un metaanálisis en la década de los 90 de todos los ensayos randomizados realizados sobre tratamiento adyuvante de cáncer de mama. Los resultados se publicaron escalonadamente en 1988, 1992 y 1998. Actualmente, con más de 15 años de seguimiento en muchos de los ensayos analizados, así como con un elevado número de pacientes reclutadas, este metaanálisis ha establecido que el uso de

un tratamiento sistémico tras cirugía reduce el riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama operable. Aunque esta reducción es modesta, dada la incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados, supone un buen porcentaje de pacientes curadas. No obstante, si analizamos los resultados en función de los distintos subgrupos de pacientes y su riesgo de recaída en el momento del diagnóstico, comprobamos que para el grupo de pacientes de bajo riesgo, el beneficio obtenido con la terapia adyuvante es sólo del 15%, lo que se juzga a veces insuficiente para justificar el uso del tratamiento adyuvante y su toxicidad. No obstante, la curabilidad del cáncer de mama en este subgrupo de pacientes de bajo riesgo es difícil de predecir, ya que un 30% recaerá a los 10 años (4). Las recomendaciones actuales del tratamiento adyuvante en pacientes de bajo y alto riesgo se basan en resultados de ensayos clínicos llevados a cabo en las tres últimas décadas. Los resultados claramente indican un beneficio en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes con afectación axilar que reciben tratamientos adyuvantes. No obstante, el tipo de tratamiento adyuvante para cada grupo de pacientes aún no está bien establecido, por ello el clínico debe sopesar adecuadamente la potencial toxicidad de cada tipo de tratamiento adyuvante y su beneficio absoluto según subgrupos, con el fin de recomendar la mejor opción a sus pacientes (2-4).

La presente revisión pretende analizar los distintos tipos de estrategias terapéuticas adyuvantes de carácter sistémico, su estado actual y las nuevas directrices en el futuro.

## HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

Previamente al uso de quimioterapia, ya se utilizaron terapias hormonales en el tratamiento adyuvante del

cáncer de mama. Así, en 1948, en el Christies Hospital en Manchester ya se llevó a cabo el primer estudio aleatorizado comparando la ablación ovárica mediante radioterapia *versus* no tratamiento, aunque los resultados no mostraron beneficio en cuanto a SG. Se abandonaron temporalmente los estudios sobre terapias hormonales adyuvantes, aunque posteriormente se volvieron a considerar dado el escaso beneficio de la quimioterapia en el grupo de pacientes postmenopáusicas. El grupo de Copenhague publicó, en 1985, los resultados de un estudio comparativo sobre tratamiento hormonal adyuvante en el que 368 pacientes se randomizaron en cuatro grupos: las pacientes premenopáusicas se incluyeron en rama de tratamiento con tamoxifeno adyuvante *versus* rama sin tratamiento; las pacientes postmenopáusicas se incluyeron en tres ramas: tamoxifeno adyuvante, dietilstilbestrol o placebo. Todos los grupos tratados presentaron un beneficio en la SLE y la SG, aunque sólo fue significativo en cuanto a SLE en el grupo de pacientes postmenopáusicas (5).

Posteriormente, otros estudios han confirmado estos resultados en el grupo de pacientes postmenopáusicas, pero el primer ensayo clínico que demostró un beneficio en la supervivencia fue el de la *Nolvadex Adjuvant Trial Organization* (NATO), donde 1.131 pacientes premenopáusicas con afectación axilar y postmenopáusicas con/sin afectación axilar por cáncer de mama, fueron aleatorizadas a no tratamiento adyuvante tras cirugía *versus* tamoxifeno (20 mg/día durante 2 años), observándose, con una mediana de seguimiento de 66 meses, una reducción significativa en el índice de recurrencia y mortalidad (6,7). Se observó además en este estudio una tendencia hacia el beneficio que reportaba el tamoxifeno respecto a la mortalidad por otras causas, ya que de las pacientes que recibieron tamoxifeno adyuvante, 40 (24%) murieron por causas distintas al cáncer, mientras que en el grupo control fueron 61 (29%).

Se han publicado numerosos estudios que consolidan al tamoxifeno como droga eficaz en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama ya que aumenta la SLE y la SG, reduce la tasa de recaídas a distancia y la incidencia de tumores en mama contralateral (8); además, consolidan al tamoxifeno como un fármaco exento de efectos secundarios importantes y con efectos beneficiosos sobre otras patologías asociadas a la edad, principalmente en pacientes postmenopáusicas, como la osteoporosis y la hipercolesterolemia y su asociación con enfermedades cardiovasculares (8-12).

El EBCTCG publicó en 1998 una actualización de resultados de ensayos de tratamiento adyuvante que aleatorizaron pacientes a tamoxifeno *versus* no tamoxifeno. Se revisaron 55 ensayos en los que se incluyeron 37.000 pacientes, y que acumulan el 87% de la evidencia a nivel mundial acerca del papel del tamoxifeno en el contexto adyuvante. El seguimiento medio fue de aproximadamente 10 años para todos los ensayos. La reducción proporcional en la recurrencia y mortalidad a los 5 años para la rama de tratamiento con tamoxifeno fue de 37 y 21% respectivamente para pacientes con tumores RE desconocidos y 34 y 20% para pacientes con tumores RE+. Todas las pacientes con RE desconocidos y tumores RE+ se

beneficiaron de la adición de tamoxifeno independientemente de la edad, estado menopáusico, dosis de tamoxifeno (generalmente 20 mg/día) y si habían recibido o no quimioterapia junto con el tamoxifeno. Para 8.000 mujeres con tumores RE negativos la reducción en la recaída a distancia fue del 9%, pero la reducción del riesgo de mortalidad fue sólo del 6%, y no parece existir ningún beneficio con mayor duración del tratamiento.

La duración óptima del tratamiento hormonal con tamoxifeno no está totalmente establecida, aunque en el metaanálisis, las mujeres que recibieron tamoxifeno durante 5 años obtuvieron mayor beneficio que las mujeres que recibieron tamoxifeno durante 1 ó 2 años, independientemente del estado menopáusico. Dos ensayos clínicos maduros han analizado tratamientos más largos con tamoxifeno que no han mostrado mayor beneficio en cuanto a SLE y SG para una mayor duración de este tratamiento. Sin embargo, un pequeño estudio del *Eastern Cooperative Oncology Group*, muestra la posibilidad de que un tratamiento más largo con tamoxifeno podría procurar pequeños beneficios, lo que ha puesto en marcha un importante ensayo randomizado (*Adjuvant Tamoxifen Long and Short*, o ATLAS) que analiza este aspecto. Este estudio tendrá suficiente potencia para detectar diferencias en supervivencias tan pequeñas como un 2-3%. Sin embargo, actualmente 5 años de tamoxifeno se considera la duración óptima del tratamiento hormonal.

En este ensayo el uso de tamoxifeno también se asoció a una reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral del 13, 26 y 46% en las mujeres tratadas durante 1, 2 y 5 años; ahora bien, esta reducción del riesgo de cáncer de mama era independiente del estado de los receptores hormonales (13-19).

Múltiples estudios han mostrado una incidencia aumentada de cáncer endometrial en pacientes tratadas con tamoxifeno, y este hallazgo se confirma en el metaanálisis, 2,3 por mil de incidencia de cáncer endometrial en pacientes tratadas frente a 0,9 por mil en el grupo placebo. Otros efectos secundarios del tamoxifeno incluyen un aumento de la incidencia de fenómenos tromboembólicos (0,6 por mil en el grupo tratado vs 0,23 por mil en el grupo placebo).

Recientemente se han introducido nuevos tratamientos hormonales como la utilización de los inhibidores de la aromatasas, los cuales se han mostrado tan eficaces, sino superiores al tamoxifeno, en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico, hallazgo que ha propiciado la puesta en marcha de un ensayo clínico en el que se incluyen 9.000 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y se compara anastrozol y tamoxifeno con la combinación de anastrozol más tamoxifeno. Este ensayo, llamado ATAC, tras una mediana de seguimiento de 33 meses muestra un pequeña, pero estadísticamente significativa mejoría en la supervivencia libre de enfermedad para las mujeres postmenopáusicas que reciben anastrozol respecto a las que reciben tamoxifeno (Fig. 1) (20).

Otra forma de tratamiento hormonal adyuvante es la ablación ovárica (quirúrgica o farmacológica); los estudios randomizados iniciados entre 1948 y 1965 no consiguieron mostrar diferencias importantes a favor de la ablación ovárica. Sólo el ensayo del grupo de Toronto

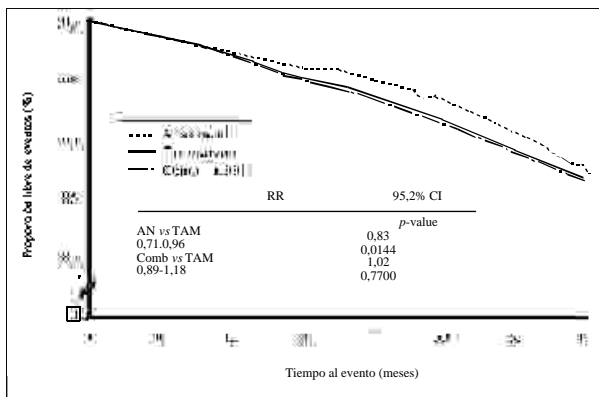


Fig. 1. ATAC: supervivencia libre de enfermedad Kaplan-Meier en pacientes con intención de tratar. Curvas a 42 meses.

(21) y el de Saskatchewan (22) mostraron cierto beneficio a favor de la ooforectomía. El resto de estudios no han mostrado un claro beneficio de la ovariectomía como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. Todas las pacientes incluidas en estos ensayos fueron estratificadas por edad y estado postmenopáusico, pero al ser anteriores a la determinación sistemática de receptores hormonales, un gran número de pacientes con receptores hormonales negativos habrían sido incluidas, con escasos resultados favorables. Además estos estudios incluyen pacientes con/sin afectación axilar, con el distinto significado pronóstico de cada subgrupo.

Un reciente metaanálisis llevado a cabo por el EBCTCG, en el que se incluyen 2.102 pacientes premenopáusicas procedentes de 12 ensayos clínicos, muestra, tras un seguimiento de 15 años, que el tratamiento adyuvante con ablación ovárica proporciona beneficios tanto en SLE (45 vs 39%) como en SG (52 vs 46%) de las pacientes tratadas vs el grupo control no tratado. Además, el beneficio de la ablación ovárica fue observado tanto en el grupo de mujeres con ganglios axilares positivos como en el grupo de mujeres con ganglios negativos. En algunos ensayos clínicos utilizados para realizar el análisis se incluían pacientes que habían recibido quimioterapia; como la quimioterapia puede producir amenorrea en más del 50% de las pacientes mujeres que la recibe, sería de esperar que la ablación ovárica tuviese mayor beneficio en aquellas pacientes que no recibieron quimioterapia respecto a las que la recibieron. Este subgrupo de pacientes fue analizado observándose que las SLE en mujeres que fueron tratadas con ablación ovárica y quimioterapia fue menor que en aquellas que sólo fueron tratadas con ablación ovárica (10 vs 25%), sin que estas diferencias fuesen estadísticamente significativas; la SG también fue menor en aquellas mujeres que recibieron ablación ovárica y quimioterapia respecto a las que fueron tratadas sólo con ablación ovárica (8 vs 24%), sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas. El número de pacientes incluidas en estos subgrupos de análisis fue pequeño, lo que no permite extraer conclusiones respecto a de que forma la quimioterapia puede modificar el

impacto de la ablación ovárica sobre la SLE y la SG.

Actualmente están en marcha ensayos que intentan investigar el papel de la ablación ovárica farmacológica mediante análogos de la LHRH. El *Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA)* diseñó un estudio randomizado para comparar los beneficios de la ablación ovárica con análogos de la LHRH vs quimioterapia como tratamiento adyuvante, cuyos resultados preliminares fueron presentados en el *Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* en diciembre del 2000. En este ensayo se incluyeron 1.640 pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar axilar, y fueron randomizadas a recibir tras la mastectomía goserelin durante 2 años o 6 ciclos de quimioterapia con esquema CMF. Los resultados obtenidos fueron que la ablación ovárica farmacológica con análogos de LHRH y la quimioterapia con esquema CMF, tenían similar eficacia en mujeres con afectación ganglionar axilar y receptores hormonales positivos. Probablemente el beneficio encontrado en las mujeres que recibieron CMF derivó en parte del desarrollo precoz de amenorrea.

Diversos ensayos han evaluado el beneficio de la combinación de la asociación de ablación ovárica con análogos de la LHRH y quimioterapia. Se conocen ya los datos de un ensayo randomizado del *Intergroup* que incluye 1.500 pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar axilar y receptores hormonales positivos. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 6 ciclos de quimioterapia FAC vs 6 ciclos de FAC seguido de 5 años de Goserelin vs 6 ciclos de FAC seguido de 5 años de Goserelin y tamoxifeno. Con un seguimiento de 5 años, los resultados en cuanto a SLE y SG son similares en los dos primeros brazos; únicamente la adición de tamoxifeno en el tercer brazo se traduce en una mejora en cuanto a SLE. Otros ensayos han evaluado el beneficio de la asociación de análogos de la LHRH y quimioterapia, sin mostrar un claro beneficio. Por tanto, todos los datos disponibles no permiten clarificar si el asociar análogos de LHRH y quimioterapia proporcionan beneficio en cuanto a SLE y SG, lo que hace necesario la puesta en marcha de nuevos ensayos cuyo diseño permita responder esta cuestión (23).

#### QUIMIOHORMONOTERAPIA

El metaanálisis ha demostrado de forma consistente que la adición de quimioterapia al tratamiento hormonal no ocasiona interacciones significativas. Recientemente amplios ensayos clínicos han confirmado esta observación en pacientes postmenopáusicas con ganglios positivos y en todos los grupos con ganglios negativos. Basándose en estos datos es razonable considerar la quimioterapia en pacientes postmenopáusicas tratadas con tamoxifeno, y de forma similar considerar el tamoxifeno para pacientes premenopáusicas con receptores positivos después del tratamiento quimioterápico.

El metaanálisis claramente muestra que en mujeres con receptores positivos la adición de tamoxifeno a la quimioterapia reduce significativamente el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia cuando se com-



para con quimioterapia sola. En el ensayo NSABP B-20, tamoxifeno sólo se comparó con tamoxifeno y quimioterapia (tanto CMF como MF) en 2.306 pacientes con ganglios negativos y receptores hormonales positivos. La adición de tamoxifeno a ambos regímenes de quimioterapia mejoró significativamente tanto la SLE como la SG, y disminuyó la recaída local en pacientes tratadas con lumpectomía y radioterapia sobre la mama. A los 5 años la reducción relativa en el riesgo de recurrencia fue de aproximadamente del 30-40% mayor para mujeres tratadas con quimioterapia y tamoxifeno. Esta reducción en el riesgo no se influyó por el tamaño tumoral o el nivel de RE o RPg. El mayor beneficio se observó en pacientes con menos de 50 años. En estas pacientes el riesgo de recurrencia se redujo un 46% con el tratamiento MFT y un 44% con CMFT frente al tamoxifeno sólo. En pacientes con más de 50 años el riesgo de recurrencia se redujo sólo un 10% con MFT y un 26% con CMFT frente al tratamiento con tamoxifeno sólo (24).

Un estudio publicado por el *Intergroup* sobre 3.977 pacientes con ganglios positivos y receptores hormonales positivos y negativos, donde se aleatorizaba a las pacientes a recibir tamoxifeno sólo o a recibir FAC+tamoxifeno, o CMF+tamoxifeno también demostró beneficio en cuanto SLE para el grupo de pacientes con receptores hormonales positivos que recibió quimioterapia y hormonoterapia.

Todos estos datos sugieren que casi todas las mujeres con tumores de mama operables y receptores hormonales positivos deben ser consideradas para tratamiento adyuvante sistémico con quimioterapia y tamoxifeno. El valor añadido de la quimioterapia al tamoxifeno en estas pacientes variará sustancialmente según el riesgo de recurrencia. Ciertamente todas las pacientes con ganglios axilares positivos y receptores hormonales positivos deben recibir tratamiento quimioterápico junto con tamoxifeno. La decisión de añadir quimioterapia a tamoxifeno es más complicada en pacientes con ganglios negativos y receptores hormonales positivos, excepto para las pacientes de bajo riesgo, es decir, aquellas pacientes menores de 1 cm y con bajo grado histológico.

El momento ideal de administrar estas modalidades de tratamiento no está bien definido. Muchos ensayos como el llevado a cabo por el NSABP administran ambos tratamientos juntos, aunque algunos estudios sugieren que ello aumenta la toxicidad. Un ensayo del SWOG compara la administración concurrente de la quimioterapia según esquema FAC más tamoxifeno vs la administración secuencial de FAC seguida de tamoxifeno.

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Con el objeto de valorar el beneficio del tratamiento quimioterápico adyuvante en el cáncer de mama, el metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) siguió un esquema racional

bien establecido. Primero se compararon las pacientes que recibían uno o varios fármacos frente a placebo y luego se analizaron las pacientes que recibían varios fármacos frente a regímenes con un solo fármaco, así como regímenes de corta duración frente a los de larga duración.

Una de las conclusiones más importante del metaanálisis es que todas las mujeres independientemente de que sean pre o postmenopáusicas se benefician del tratamiento adyuvante. Las pacientes más jóvenes son las que más se benefician, aunque también existe una ventaja en cuanto a SLE y a SG en pacientes mayores. Existen hipótesis que explican el beneficio en pacientes más jóvenes, según las cuales este beneficio se produciría por un doble mecanismo: en primer lugar por el propio efecto citotóxico de la quimioterapia sobre las células tumorales y en segundo por el efecto endocrino que resulta de la ablación ovárica producida por la quimioterapia. Esta idea se apoya en diferentes trabajos que correlacionan la amenorrea inducida por la quimioterapia. Otra explicación de los peores resultados en las mujeres mayores sería la reducción arbitraria de la dosis para evitar efectos tóxicos.

Con diez años de seguimiento la quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia entre un 22 y un 37%, y el riesgo de muerte entre un 14 y un 27% dependiendo de la edad de las pacientes. El aumento de la supervivencia global que se produce con la quimioterapia adyuvante es más significativo a los 10 años que a los 5 años tanto en mujeres pre como en postmenopáusicas.

En cuanto al estado ganglionar axilar, los primeros trabajos realizados en pacientes con ganglios negativos fracasaron en demostrar beneficio en SLE y SG, aunque se ha visto que los regímenes empleados eran subóptimos. El metaanálisis muestra la evidencia definitiva de que la quimioterapia adyuvante produce un beneficio significativo similar en todas las pacientes independientemente del estado ganglionar, pero teniendo en cuenta el mejor pronóstico de las pacientes con ganglios negativos, el número absoluto de mujeres beneficiadas sería menor del que resulte en las pacientes con ganglios negativos.

Los primeros estudios de quimioterapia adyuvante utilizaban tratamientos que duraban uno y dos años, con importante toxicidad y escasa aceptación por las pacientes. Por ello se iniciaron estudios para evaluar la eficacia de tratamientos más cortos. El metaanálisis analizó 11 ensayos que comparaban regímenes del tipo CMF administrados durante 1 ó 2 años con administraciones más cortas entre 3 y 6 meses. La conclusión fue que los tratamientos más cortos eran igual de efectivos y bastante mejor tolerados que los regímenes más largos. Entre los estudios analizados cabe destacar el estudio de Milán que compara 12 ciclos de CMF vs 6 ciclos de CMF, con un seguimiento de 14 años, siendo los resultados ligeramente favorables para la duración más corta, pero sin significación estadística, lo que hace que los 6 ciclos sean el tratamiento estándar (25).

## PAPEL DE LAS ANTRACICLINAS

Las antraciclina, junto con los taxanos, se consideran los fármacos más eficaces en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Los regímenes que contienen adriamicina han demostrado su superioridad en el tratamiento de la enfermedad metastásica (mayor índice y duración de las respuestas y mayor supervivencia en estudios randomizados cuando se comparaban con esquemas sin adriamicina). A partir de esta base el metaanálisis analizó 11 ensayos randomizados que comparaban tratamientos con y sin antraciclina. La conclusión es que los regímenes con antraciclina son modestamente superiores en la reducción del riesgo de recurrencia y de muerte (12 y 11% respectivamente) comparado con los regímenes que no contienen antraciclina. Algunos ensayos aleatorizados individuales han mostrado ventajas en el uso de las antraciclina en el contexto adyuvante; así el ensayo del INT 0102 que comparó en 3.977 pacientes sin afectación ganglionar de alto riesgo, CMF vs 6 ciclos de FAC con y sin tamoxifeno, demostrando una pequeña, pero significativa ventaja para el FAC frente a CMF en cuanto a SLE (86 vs 84% a los 5 años) y en cuanto a SG (92 vs 91%) (26). El estudio del NCIC canadiense comparó dosis intensivas de FEC con CMF clásico en pacientes premenopáusicas con ganglios positivos, mostrando mejor SLE a los 5 años (63 vs 53%) y SG (77 vs 70%) en el grupo tratado con epirubicina (27).

Más recientemente parece que los regímenes que contienen antraciclina son particularmente eficaces en las pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her-2/neu. En este sentido el ensayo del CALGB 8541, que incluyó 992 pacientes mostró un beneficio para las pacientes tratadas con altas dosis de FAC y sobreexpresión de Her-2/neu (28). El ensayo SWOG 9445 evaluó el papel de Her-2/neu en 1.470 pacientes postmenopáusicas con receptores positivos y afectación ganglionar. Este ensayo mostró un beneficio al añadir FAC a tamoxifeno, y este beneficio parece restringirse a las pacientes con expresión de Her-2/neu.

La explicación de que los regímenes que contienen antraciclina sean particularmente eficaces en las pacientes cuyos tumores sobreexpresen Her-2/neu, parece derivar de que los tumores con la sobreexpresión de este oncogén, sobreexpresan topoisomerasa II, enzima diana en el mecanismo de acción de las antraciclina.

En base a todos estos datos, actualmente podemos considerar que las antraciclina proporcionan un beneficio modesto, pero bien establecido, en pacientes con y sin afectación ganglionar axilar. Hoy consideramos tratamientos convencionales para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama los regímenes con antraciclina (FAC, FEC, AC), o regímenes tipo CMF.

## INTENSIDAD DE DOSIS

El concepto de intensidad de dosis como la cantidad de fármaco administrado por unidad de tiempo ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ ), cobra especial interés en el contexto

de la adyuvancia, ya que es donde se puede obtener mayor índice de curabilidad al administrarse el tratamiento con menor enfermedad tumoral (micrometástasis). En este sentido existen varios ensayos randomizados de interés. El grupo CALGB diseñó un ensayo (CALGB 8.541) en que se randomizaron 1.572 pacientes a recibir FAC a dosis bajas, intermedias o altas. A los 5 años, se comprobó que los resultados eran peores en cuanto a SLE y SG en la rama de dosis bajas frente a las otras dos ramas; sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas entre las ramas de dosis intermedias y altas, si bien existía una tendencia no significativa a favor de estas últimas. Además se observó mayor eficacia en las dosis más altas en las mujeres que expresaban Her-2/neu en comparación con el resto de las pacientes (29,30). En el ensayo NSABP B-22 se incluyeron 2.305 pacientes con afectación ganglionar; en este estudio se intentaba valorar el papel de la dosis de ciclofosfamida en el esquema adyuvante AC. Las pacientes recibían todas AC, con dosis constante de adriamicina ( $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ ), con dosis escalonadas de ciclofosfamida ( $600 \text{ mg}/\text{m}^2$  en 4 ciclos,  $1.200 \text{ mg}/\text{m}^2$  en 2 ciclos o en 4 ciclos). Los resultados de supervivencia a 5 años no han mostrado mayor beneficio para las combinaciones con dosis más altas de ciclofosfamida (31). El grupo *French Adjuvant Study Group* (FASG) ha realizado dos estudios prospectivos recientemente publicados. En un primer estudio mujeres premenopáusicas se randomizaron a recibir FEC en tres esquemas distintos: FEC50 x 6 ciclos, FEC50 x 3 ciclos y FEC75 x 3 ciclos. El análisis de los resultados mostró una mayor SLE para el esquema de 6 ciclos frente al de las otras dos ramas. En el segundo estudio se comparó FEC50 x 6 ciclos vs FEC100 x 3 ciclos. Todas las pacientes incluidas eran menores de 65 años con más de tres ganglios axilares afectos o entre 1-3 ganglios axilares, con receptores hormonales negativos. La SLE a los 3 años mostró resultados más favorables para la rama de 3 ciclos (32).

## QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS

La utilización de la quimioterapia de intensificación con soporte hematopoyético en el terreno del tratamiento adyuvante se ha testado en ensayos no randomizados, con escaso número de pacientes, y con periodos cortos de seguimiento.

Actualmente existen resultados publicados de 6 ensayos clínicos randomizados de quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo de célula germinal de sangre periférica, tanto en enfermedad metastásica como en el contexto de la adyuvancia. De estos ensayos, el sudafricano (Bez-woda) ha sido desacreditado por irregularidades. Dos de los ensayos restantes (estudio alemán y el ensayo del MDACC) han randomizado menos de 100 pacientes, lo que no excluye una diferencia en supervivencia del 30%. El estudio escandinavo no compara exactamente altas dosis vs dosis convencionales (33-35). Realmente existen dos importantes ensayos (CALGB/*Intergroup*, con 783 pacientes randomizadas, y el estudio holandés de Rodenhuis, con 885 pacientes), pero ambos presentan una

mediana de seguimiento de 3 años en el último análisis.

El estudio de Rodenhuis es el mayor en cuanto al número de pacientes randomizadas, y es el que tiene mayor poder estadístico para detectar diferencias. Compara 4 ciclos de FEC vs 5 ciclos de FEC vs CTCb (carboplatino, tiotepa y ciclofosfamida) con soporte de células germinales hematopoyéticas, seguido por cirugía, radioterapia y tamoxifeno durante 2 años. En un análisis preliminar planeado con los primeros 284 pacientes, y con una mediana de 3 años de seguimiento, la SLE y SG fueron significativamente mejor para el grupo que recibió altas dosis (36). El estudio CALGB/Intergroup comparó altas dosis vs dosis intermedias de CBP después de una inducción con FAC. La crítica de este estudio es que CBP no es un régimen estándar, y que la rama de trasplante presenta una mortalidad alta (7,4%). Realmente compara dosis estándar de CBP vs dosis altas de CBP. Con una mediana de seguimiento de 3,6 años, no hay diferencias significativas entre ambos grupos. La SG fue similar entre ambos grupos, aunque el número de recaídas fue menor en el grupo de altas dosis (37).

Un mayor seguimiento de los ensayos randomizados y la conclusión de los que actualmente se hallan en marcha proporcionará datos más precisos sobre el papel de la quimioterapia a altas dosis en el manejo del carcinoma de mama de alto riesgo.

#### PAPEL DE LOS TAXANOS

Desde la publicación de los primeros resultados de la eficacia del paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el grupo de los taxanos ha ido ganando terreno rápidamente en el tratamiento del cáncer de mama, dada la escasa resistencia cruzada que presentan estos fármacos con las antraciclinas. En este sentido el grupo CALGB y el Intergroup diseñaron un ensayo clínico (CALGB 9344) para valorar el papel del paclitaxel en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, en el que se aleatorizaron 3.170 pacientes con ganglios axilares afectos a recibir AC x 4 ciclos vs AC x 4 ciclos seguido por 4 dosis de paclitaxel; asimismo las pacientes eran aleatorizadas en ambas ramas a recibir 3 dosis diferentes de adriamicina (60, 75 o 90 mg/m<sup>2</sup>). El último análisis preliminar tras 901 recaídas, y con una mediana de seguimiento de 52 meses, no mostró diferencias significativas en cuanto a dosis de adriamicina, sin embargo sí hubo una mayor reducción del riesgo de recaída en las pacientes que recibieron las 4 dosis de paclitaxel tras los 4 ciclos de AC (13% para el riesgo de recaída y 14% para el de muerte por cáncer de mama). Los beneficios de la adición de paclitaxel no fueron diferentes de forma significativa 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 (Fig. 2) (38).

Basándose en este estudio, el mismo grupo ha diseñado

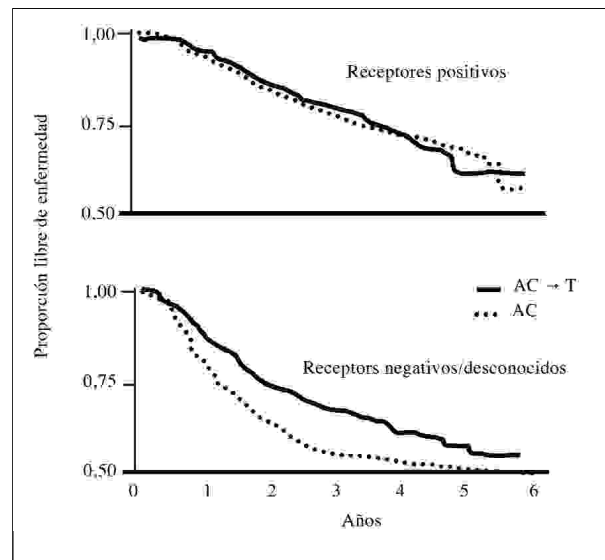


Fig. 2. CALGB 9344. Supervivencia libre de enfermedad por subgrupos.

do un ensayo clínico aleatorizado (CALGB 9.741) en pacientes con ganglios axilares positivos, donde las pacientes se randomizan entre AC seguido por paclitaxel vs la administración secuencial de adriamicina (4 dosis) seguida por paclitaxel (4 dosis) y ciclofosfamida (4 dosis) a dosis estándar para cada uno de los fármacos. Además las pacientes son asignadas a recibir el tratamiento quimioterápico en 2 vs 3 semanas, requiriendo soporte con factores de crecimiento en el primer caso. Sin embargo, el ensayo NSABP-28 no ha aportado diferencias significativas entre 2 brazos de tratamiento: paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) tras 4 ciclos de AC vs AC x 4 ciclos, sin escalada de dosis de adriamicina. En este estudio se incluyeron 3.600 pacientes; con una mediana de seguimiento de 34 meses y un total de 551 recaídas, no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento, con una SG estimada a los 36 meses de 92% en el brazo de AC y 90% en el brazo de AC y paclitaxel. La SLE a los 36 meses fue de 81% para ambos brazos. En este estudio el 80% de las pacientes recibían tamoxifeno, independientemente del estado de los receptores hormonales (39). Diferentes estudios están actualmente en marcha, de cuyos resultados podrá definirse en un futuro el papel del paclitaxel en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Asimismo, existen actualmente en marcha varios ensayos que analizan el papel del docetaxel en adyuvancia: el estudio TAC vs FAC del *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG), y el estudio de AT frente a AC del grupo ECOG.

En el ASCO 2002 se presentaron los datos preliminares del ensayo BCIRG 001 en el que se compara TAC (taxotere, adriamicina y ciclofosfamida) vs FAC (5-FU, adriamicina, ciclofosfamida); con una mediana de seguimiento de 33 meses se demuestra una mejor supervivencia libre de enfermedad en la rama TAC, fundamentalmente en el grupo de pacientes con 1-3 ganglios

axilares afectos, respecto a la rama FAC. A pesar de los buenos resultados que se obtienen en este ensayo, la mediana de seguimiento es demasiado corta para extraer conclusiones (Fig. 3) (40).

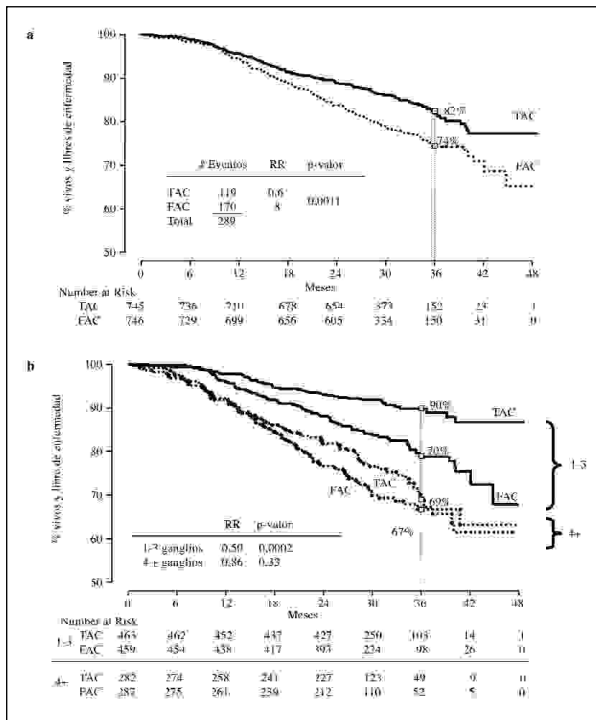


Fig. 3. BCIRG 001: a) supervivencia libre de enfermedad (ITT) mediana de seguimiento: 33 meses. b) supervivencia libre de enfermedad según afectación ganglionar.

NEUVAS DIRECCIONES EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los factores de crecimiento y sus receptores juegan un papel determinante en el desarrollo, la diferenciación y el crecimiento celular. Los carcinomas de mama expresan con frecuencia altos niveles del receptor del factor de crecimiento epidérmico HER1 y HER2, homólogos entre ellos. Her-2/neu es un protooncogén que está implicado en la regulación del crecimiento en los tumores de mama y que codifica el receptor de superficie celular HER2. Her-2/neu está sobreexpresados en un 25-30% de tumores de mama, asociándose a un peor pronóstico, una menor SLE y un mayor índice de recaídas, así como a una menor respuesta a la quimioterapia y hormonoterapia (41).

El anticuerpo monoclonal humanizado, el rhu-MAb HER2 o trastuzumab ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan Her-2/neu, así como un perfil de toxicidad aceptable.

Su utilización en combinación con quimioterapia ha mejorado los resultados obtenidos en monoterapia (42-

44). Actualmente se han diseñado ensayos clínicos que intentan evaluar el papel de este anticuerpo monoclonal en el contexto de la adyuvancia, como el NASBP B-31, el BCIRG 006 y el HER2 Adjuvant (HERA). En general, en estos ensayos se administra trastuzumab más quimioterapia con regímenes secuenciales de antraciclinas seguidas de taxanos, con el objeto de observar si la adición de un taxano más trastuzumab se traduce en un beneficio en cuanto a incremento de SLE y SG, y si no existe un aumento de la toxicidad (especialmente cardiotoxicidad) con la administración de taxanos+trastuzumab tras adriamicina.

Otras futuras líneas de investigación en el tratamiento adyuvante, es la introducción de los nuevos agentes biológicos y la evaluación de la utilización de los bifosfonatos como prevención de metástasis óseas (45-47).

EVIDENCIAS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los numerosos estudios aleatorizados en adyuvancia han permitido establecer un alto nivel de evidencia en cuanto a beneficio terapéutico.

La Conferencia de Consenso del NIH Americano celebrada en Bethesda en noviembre de 2000, ha establecido unas conclusiones consensuadas en base a los datos existentes en la actualidad:

- Factores que pueden ser considerados en la selección del tratamiento adyuvante: tamaño tumoral, ganglios axilares, receptores hormonales y edad.

- Tratamiento hormonal recomendado: receptores hormonales positivos, con cualquier edad, estado axilar o tamaño tumoral.

- Beneficio potencial de la poliquimioterapia adyuvante en todas las pacientes, excepto en ganglios negativos, tamaño tumoral <1 cm, histología favorable o pacientes >70 años de edad.

- Se considera estándar 4-6 ciclos de tratamiento.

- Taxanos y altas dosis de quimioterapia se pueden considerar experimentales (ensayos clínicos).

Además, la Conferencia en Sant Gallen en el año 2001, ha establecido las recomendaciones terapéuticas en base al riesgo de recaída de las pacientes (Tablas I, II y III).

TABLA I

DEFINICIÓN DE CATEGORÍA DE RIESGO EN PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS. ST.GALLEN 2001

Factores	Riesgo mínimo	Cualquier otro riesgo
Tamaño tumoral (cm)	< 1	> 1
Receptores estrógeno	Positivos (y)	Positivos/negativos (o)
Receptores progesterona	Positivos (y)	Positivos/negativos (o)
Grado	1 (y)	2-3 (o)
Edad	> 35 años	> 35 años

TABLA II

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA  
GANGLIOS NEGATIVOS. ST. GALLEN 2001

Grupo de pacientes	Riesgo mínimo	Cualquier otro riesgo
	Premenopáusicas	Premenopáusicas
Hormonosensibles	TMX o no tratamiento	1. Ablación ovárica o análogos GnRH +/- TMX 2. QT+TMX
Hormonorresistentes	NA	QT
	Postmenopáusicas	Postmenopáusicas
Hormonosensibles	TMX o no tratamiento	TMX +/- QT
Hormonorresistentes	NA	QT

TABLA III

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA  
GANGLIOS POSITIVOS. ST. GALLEN 2001

Grupo de pacientes	Premenopáusicas	Postmenopáusicas
Hormonosensibles	1. QT +/- TMX 2. Ablación ovárica o análogos GnRH +/- TMX 3. QT +/- análogos GnRH +/- TMX*	TMX +/- QT
Hormonorresistentes	QT	QT

\*Opciones pendientes de valoración en estudios clínicos

## BIBLIOGRAFÍA

- Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade. *N Engl J Med* 1980; 302: 17-30; 78-90.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28896 women. *N Engl J Med* 1988; 319: 1681-92.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 33 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15; 71-85.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
- Palshof T, Carstensen B, Mouridsen HT, et al. Adjuvant endocrine therapy in pre and postmenopausal women with operable breast cancer. *Rev Endocr Related Cancer* 1984; 17: 43-50.
- Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer: Analysis at six years. *Lancet* 1985; 1: 117-20.
- Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 57: 608-11.
- Cummings FG, Gray R, Tormey DC, et al. Adjuvant tamoxifen versus placebo in elderly women with node-positive breast cancer: Long-term follow-up and causes of death. *J Clin Oncol* 1993; 11: 29-35.
- Fentiman IS, Saad Z, Calletti M, et al. Tamoxifen protects against steroid-induced bone loss. *Eur J Cancer* 1992; 28: 684-5.
- Love RR. Tamoxifen in axillary node-negative breast cancer: multisystem benefits and risks. *Cancer Invest* 1992; 10: 587-593.
- Wolf DM, Jordand VC. Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 118-28.
- Anderson M, Strom HH, Mouridsen HT. Carcinogenic effects of adjuvant tamoxifen treatment and radiotherapy for early breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 259-63.
- Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1834-9.
- Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-9.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-42.
- Stewart HJ, Scottish Breast Group. Adjuvant tamoxifen duration in a randomized trial. *Breast* 1995 (abstr); 4: 256.
- Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1828-33.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-82.
- Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A, et al. Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality adjusted survival. *Lancet*. 1994; 347: 1066-71.
- Baum M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69 (3): 210 Abs 8. 24<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium-December 10-13, 2001.
- Meakin JW. Review of canadian trials of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Natl Cancer Inst. Monograph* 1986; 1: 111-5.
- Bryant AJ, Weir JA. Prophylactic oophorectomy in operable instances of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 660-4.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer. Overview of the randomized trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-82.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998b; 352: 930-42.
- Hutchins L, Green S, Ravdin P, 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 (abstr 2): 1<sup>a</sup>.
- Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil che-



- motherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-8.
28. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-erbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-6.
  29. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1253-9.
  30. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, 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.
  31. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer. Findings from National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1858-69.
  32. Bonnetterre J, Roche H, Bremond A, et al. Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 vs FEC 100 in high risk node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 (abstr 473); 17: 124a.
  33. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: An on-site review of the Bezvoda study. *Lancet* 2000; 355: 999-1003.
  34. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 225-33.
  35. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomized trial. *Scandinavian Breast Group 9401 study. Lancet* 2000; 356: 1384-91.
  36. Rodenhuis S, Richel DJ, Van der Wall E, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998; 352: 515-21.
  37. Peters W, Rosner G, Vredenburg J, et al. A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary results of CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC MA-13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (Abstr 2); 18: 1a.
  38. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 (abstr 390a); 17: 101a.
  39. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. NIH Consensus Statement Online 2000; 1-3: 17 (4): 1-23.
  40. Nabholz JM, Piekowsky T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 36 a (Abstr 141).
  41. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48.
  42. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody herceptin in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (Abstr 483); 18: 127a.
  43. Nabholz JM, Crown J, Yonemoto L, et al. Results of two open-label multicentre pilot phase II trials with Herceptin in combination with docetaxel and platinum salts (cis- or carboplatin) as therapy for advanced breast cancer in women overexpressing HER2. *Breast Cancer Res Treat* 2000 (Abstr 327); 64: 82.
  44. Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al. First-Line, no-hormonal, treatment of women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin (trastuzumab, humanized anti-HER2 antibody). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000 (Abstr 275); 19: 71a.
  45. Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 398-400.
  46. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-63.
  47. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-years results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10-7.

# Tratamiento hormonal del cáncer de mama avanzado

M. C. ALONSO MUÑOZ, C. SOLÁ ROCABERT

*Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

George Beatson en 1896 (1), fue el primero en demostrar que la ovariectomía reducía el tamaño del cáncer de mama primario. Stanley Boyd demostró en 1900 que la ovariectomía provocaba una respuesta en un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Desde estas observaciones se han investigado numerosas formas de manipulación hormonal. La posterior demostración de la presencia de receptores de estrógenos (RE) en el cáncer de mama proporcionó una base científica a las respuestas observadas e impulsó de forma definitiva la investigación de nuevos tratamientos hormonales. El cáncer de mama se desarrolla a partir de células mamarias alteradas, que en general son sensibles a las hormonas sexuales al igual que las células mamarias normales. Los estrógenos pueden promover el crecimiento de las células tumorales ricas en RE, por lo que la disminución de sus niveles o bloqueo de su acción puede determinar una inhibición del crecimiento tumoral.

## BASES BIOQUÍMICAS Y MOLECULARES DE LA HORMONOTERAPIA

Las hormonas esteroideas y en el caso concreto que nos corresponde, los estrógenos, ejercen su acción de forma diferente a como lo hacen las hormonas peptídicas y los factores de crecimiento. Al ser moléculas lipofílicas, atraviesan la membrana celular de forma pasiva (posteriormente se comentará que muchas acciones de los estrógenos se deben a un contacto inicial con la membrana celular) y encuentran un complejo nuclear formado por su receptor y las proteínas de choque al calor (HSP) o proteínas caperonas. Existen diferentes clases de estas proteínas, siendo las más conocidas las

HSP70 y las HSP90, la función de estas proteínas no está totalmente aclarada, pero se cree que son protectoras del receptor para evitar que se unan al mismo otros ligandos perniciosos o bien protectoras del DNA.

Una vez que el estrógeno reconoce su molécula receptora, se une a la misma y como consecuencia de esta unión, las proteínas caperonas se separan y queda el complejo hormona-receptor. Hay que destacar que el receptor de estrógenos tiene una estructura similar a otros miembros de la familia de receptores nucleares, con seis dominios del A al F, presentando cada uno de estos dominios o territorios funciones específicas. Los dominios A/B y E promueven la transcripción, con lugares de transactivación transcripcional AF1 y AF2; el dominio C es el que presenta la secuencia específica de unión al DNA; el dominio D contiene una señal de localización nuclear, requerida para la transferencia del receptor desde el citoplasma al núcleo. El dominio E también presenta la unión con la hormona y desarrolla funciones de dimerización. El complejo mencionado hormona-receptor, se une a unas secuencias específicas del DNA llamadas elementos respondedores a los estrógenos (ERE), que a su vez provocan cambios conformacionales en el DNA, estimulando a factores de transcripción o factores TATA, a través de los cuales se promueve o inhibe la transcripción genética. Esta transcripción genética es promovida por la región transactivadora AF2 en presencia del estrógeno y por la AF1 en ausencia del mismo (2).

Existen proteínas coactivadoras de la transcripción genética y otras correpressoras; las primeras, potencian la actividad transcripcional del RE, promoviendo la interacción entre el mismo y el aparato general transcripcional; las segundas, restringen esa actividad, manteniendo al receptor en posición de parada funcional. Existen familias de coactivadores como CBP/p300, TIF2, GRIP-1, ERAP160, SRC-1 y AIB1, asimismo existen familias de correpresores como N-CoR y

SMRT. Estas moléculas coactivadoras y correpresoras son consideradas piezas clave para la acción de sustancias agonistas/antagonistas de los estrógenos (3).

La expresión y función del RE se encuentra fuertemente influida por las señales transmitidas por los factores de crecimiento; el mecanismo de acción de estos factores de crecimiento necesita un receptor transmembranoso, que transmitirá la señal al interior de las células vía proteínas G estimulando la formación de segundos mensajeros (DAG, IP3, AMPc y Ca<sup>2+</sup>). Los segundos mensajeros son los que van a activar la transcripción genética a través de factores de transcripción como el CREB y el SRF. Existe una teoría consolidada de la que se deduce que existe una relación inversa entre las expresiones del receptor de estrógenos y de la familia del receptor del *epidermal growth factor* (EGF), las señales provocadas por este receptor sustituyen las necesidades de estrógenos para el crecimiento de las células mamarias y conducen a las mismas a una situación de resistencia al tratamiento hormonal (4).

Con el descubrimiento de otra forma del RE, el RE-<sub>2</sub>, se ha complicado más el conocimiento respecto a la expresión genética regulada por los estrógenos; parece ser que este receptor es menos importante para el desarrollo y función de los órganos reproductivos que la forma clásica, RE-<sub>1</sub>, a pesar de ello se expresa en células cancerosas mamarias y por lo tanto podría tener un papel potencial en la patogénesis del cáncer de mama y en la sensibilidad a la terapia endocrina. Las dos formas del receptor, RE-<sub>1</sub> y RE-<sub>2</sub>, presentan una homología de un 96% respecto al dominio de unión al DNA y de un 58% respecto al dominio de unión con la hormona. No está muy claro el papel que desempeñan ambas formas del receptor en el cáncer de mama; parece que la coexpresión de los mismos se presentan en tumores más agresivos que los que sólo expresan RE-<sub>1</sub>, asimismo los tumores que expresan la forma RE-<sub>2</sub> son más frecuentemente receptor de progesterona (RP) negativos. Estas correlaciones indicarían el efecto adverso que puede tener sobre el pronóstico la expresión de la forma RE-<sub>2</sub> (5).

Como se comentaba al principio no todas las acciones que desarrollan los estrógenos las realizan a través de sus receptores; ha tomado más cuerpo de doctrina la hipótesis de que el estrógeno al introducirse en la célula no la atraviesa de forma silente sino que de alguna forma estimula señales de membrana, fundamentalmente canales de iones como calcio y sodio, que emiten información a la célula sin usar su receptor; estos efectos se denominan no genómicos y pueden ser muy variados, desde cardiovasculares y neurocerebrales hasta inmunológicos.

#### FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA HORMONOTERAPIA

El pronóstico del cáncer de mama diseminado es malo, con una mediana de supervivencia de 18-28 meses, un 22% de pacientes vivas a los 5 años y sólo un 2-3% de las pacientes vivas sin enfermedad más allá de los 10 años (6,7). La supervivencia de las pacientes con tumores receptores hormonales (RH) positivos es

mayor que aquéllas con tumores RH negativos y las recidivas locorregionales y/o metástasis óseas y/o partes blandas tienen mejor pronóstico que las metástasis viscerales (6). En la actualidad el cáncer de mama metastásico no es curable, por lo que el objetivo terapéutico debe ser la prolongación de la supervivencia con un buen control sintomático y una buena calidad de vida, lo que implica necesariamente tratamientos poco tóxicos. En este sentido es fundamental la correcta selección y aplicación de los tratamientos hormonales.

Los factores clínicos de predicción de respuesta al tratamiento hormonal son: largo intervalo libre de enfermedad, localización metastásica en partes blandas y/o hueso y/o pulmón (forma nodular) y respuesta previa a la hormonoterapia (8). Sin embargo es la presencia de los RH en el tumor, tanto el RE como el RP, el mejor ejemplo de factor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal (9). El 50-70% de las pacientes con tumores positivos para ambos RH responderá a la hormonoterapia esta respuesta disminuye al 33% para uno de los dos receptores positivos. La hormonoterapia no suele ser efectiva en aquellas pacientes cuyos tumores no expresan RH. La presencia de RH en los tumores varía en función del estado menopáusico, el 60-70% de las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama tienen RH en sus células tumorales y sólo lo presentan el 25-40% de las mujeres premenopáusicas. Los tumores que responden inicialmente a un tipo de hormonoterapia, con el tiempo se hacen refractarios a la misma, pero lo verdaderamente interesante es que pueden responder a una segunda y tercera maniobra hormonal, de ahí la importancia de administrar los tratamientos hormonales de forma secuencial.

En mujeres premenopáusicas, los ovarios producen cantidades importantes de estrógenos, por lo que la reducción de su producción mediante una anexectomía o el bloqueo del receptor estrogénico con antiestrógenos pueden ser efectivos. En mujeres postmenopáusicas se producen cantidades relativamente pequeñas de estrógenos en los tejidos periféricos mediante el proceso de aromatización de los andrógenos suprarrenales, por lo que los antiestrógenos o la inhibición del proceso de aromatización pueden ser efectivos. En este sentido hasta hace poco se consideraba que la supresión ovárica o el tamoxifeno eran los tratamientos hormonales de primera línea en las pacientes premenopáusicas con tumores RH positivos y el tamoxifeno en las pacientes postmenopáusicas. El desarrollo de nuevos agentes hormonales y la presentación de los resultados de ensayos recientes han determinado un cambio importante en los tratamientos hormonales de primera línea, así como en la secuencia posterior de tratamientos (ver el apartado de selección y secuencia del tratamiento hormonal: guías clínicas).

#### TRATAMIENTO HORMONAL SUPRESIVO

La ovariectomía fue la primera forma de terapia endocrina que se introdujo, con una tasa de respuestas del 30% en pacientes premenopáusicas no seleccionadas. Los resultados del *Early Breast Cancer Trialists' Colla-*

*borative Group* han reforzado los efectos beneficiosos de la anexectomía en mujeres premenopáusicas. A los 15 años de seguimiento las mujeres menores de 50 años sometidas a una anexectomía obtuvieron una mejor supervivencia que las que no la recibieron (10). La ablación ovárica también puede conseguirse mediante la irradiación de los ovarios y aunque no hay estudios aleatorios que comparen la eficacia de las dos técnicas, los resultados obtenidos con las mismas son similares (11).

En los últimos años se ha demostrado que los agonistas de la LH-RH proporcionan una anexectomía médica reversible, mediante la reducción de los niveles de gonadotropinas séricas y consecuentemente de estradiol (12). Varios estudios aleatorios en mujeres premenopáusicas con RH positivos o desconocidos, han demostrado que los agonistas de la LH-RH proporcionan un beneficio clínico, en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia, similar a la ovariectomía quirúrgica sin necesidad de cirugía y evitando las complicaciones quirúrgicas (13,14).

En los últimos años la combinación de los agonistas LH-RH con el tamoxifeno ha sido extensamente estudiado, ya que la combinación de ambos fármacos induce un bloqueo estrogénico y en teoría podría reducir al máximo la estimulación estrogénica. Un metaanálisis de 4 estudios aleatorios en fase III, ha demostrado que la combinación de los agonistas LH-RH y tamoxifeno es más efectiva que los agonistas LH-RH solos: 39% de respuestas objetivas vs 30%; 8,7 meses de supervivencia libre de progresión vs 5,4 meses y 2,9 años de supervivencia global vs 2,5 años (15,16). Sobre la base a estos resultados parece razonable recomendar la administración de la combinación de los agonistas LH-RH y tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama diseminado.

Es posible que en los próximos años se demuestre la eficacia de la combinación de los agonistas LH-RH con inhibidores selectivos de la aromatasa en mujeres premenopáusicas al fallo al tamoxifeno o en recidivas durante la administración complementaria del mismo.

#### MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (MSREs) son un grupo de compuestos que presentan propiedades estrogénicas y antiestrogénicas. El fármaco más extendido y conocido del grupo es el tamoxifeno, que durante muchos años se le ha conocido como un antiestrógeno pero en realidad es un MSRE. Los MSREs se unen al RE y lo inhiben o lo inactivan parcialmente, dependiendo su efecto del tejido y del tipo celular. Los MSREs más interesantes son los que son antiestrogénicos en el tejido mamario, impidiendo la unión de los estrógenos al RE sin activarlo.

#### TAMOXIFENO

El tamoxifeno sigue siendo el tratamiento hormonal más empleado tanto en el cáncer de mama primario como en el avanzado (17). Numerosos estudios fase II

establecieron la eficacia del tamoxifeno, que fue comparable a la administración de estrógenos a dosis altas, la ovariectomía, la hipofisectomía o la suprarrenalectomía. La tasa de respuestas obtenidas fue de aproximadamente el 34%, con una mediana de la duración de la respuesta de 6-20 meses. Si se incluyen las estabilizaciones a 6 meses, el beneficio clínico proporcionado por el tamoxifeno aumenta al 50%. El tamoxifeno es tan efectivo en pacientes premenopáusicas como en postmenopáusicas siempre que el tumor contenga RH (17,18).

Inicialmente el tamoxifeno fue considerado como un antiestrógeno puro, pero con el incremento de la experiencia clínica se observaron otros efectos en otros órganos, por ejemplo, el tamoxifeno estaba asociado con el desarrollo del cáncer endometrial y la trombosis venosa profunda, que se han reconocido como consecuencia de su efecto estrogénico. Este efecto paradójico está también asociado con efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, el hueso y el perfil lipídico de las pacientes (19-22).

Esta característica mixta estrogénica-antiestrogénica del tamoxifeno explicaría los síndromes bien conocidos como el fenómeno "*flare*" o empeoramiento previo a la respuesta al inicio de su administración y la regresión del tumor al suspender el tamoxifeno. El fenómeno de respuesta a la retirada del tamoxifeno debe valorarse en algunas situaciones clínicas especiales, sobre todo cuando se objetiva un fallo al tamoxifeno tras una respuesta inicial y la localización metastásica es poco agresiva, con poca repercusión clínica y todavía no se considera conveniente iniciar quimioterapia. La respuesta tras la privación hormonal, suele iniciarse a las 6-8 semanas desde la suspensión del tamoxifeno, puede presentarse en un 25-35% de las pacientes y en ocasiones el beneficio clínico puede durar hasta 11 meses (23).

La sobreexpresión de erb-b2 en el tumor ha sido correlacionada con una resistencia al tratamiento hormonal, en especial el tamoxifeno. En pacientes con tumores RE positivos y sobreexpresión de erb-b2 se observó una tasa de respuestas al tamoxifeno del 20% y en RE negativos del 0%. En contraste, las pacientes con tumores que no sobreexpresaban erb-b2, la tasa de respuestas fue del 41% en RE positivos y 27% en RE negativos (24). Sin embargo estudios posteriores han sido contradictorios y esta correlación entre no respuesta y sobreexpresión de erb-b2 no ha sido observada en todos. En la literatura médica hay unos 7 estudios donde las tasas de respuesta al tamoxifeno oscilan entre un 7 y un 54% para los tumores con sobreexpresión de erb-b2 (24,25). Ante la inconsistencia de estos datos en la actualidad, ninguna paciente con RH positivos debe ser excluida de un tratamiento hormonal sobre la base de la sobreexpresión del erb-b2. En los próximos años se generará más información y posiblemente también se estudiará la asociación de hormonoterapia y anticuerpos anti-erb-b2 para vencer posibles resistencias.

#### TREMIFENO

Es un derivado clorado del tamoxifeno que parece tener una tercera parte de la potencia del tamoxifeno,

por lo que debe administrarse una dosis mayor (60 mg/día). El toremifeno sólo es activo frente a células tumorales con RH positivos. En un estudio en fase III se comparó el toremifeno con el tamoxifeno en 648 pacientes y no observaron diferencias en eficacia ni en toxicidad (26). En la actualidad está aprobado su uso en el tratamiento del cáncer de mama diseminado.

El toremifeno tiene resistencia cruzada con el tamoxifeno, ya que el toremifeno presentó unos índices de respuesta muy bajos tras fallo al tamoxifeno (27). Debido a esta resistencia cruzada, es muy poco probable que el toremifeno sea beneficioso después del tamoxifeno en un tratamiento secuencial.

#### RALOXIFENO

Este MSRE parece tener la misma actividad estrógenica-antiestrógenica que el tamoxifeno, con la ventaja de presentar propiedades antiestrógenicas tanto en el tejido mamario como en el útero. Se ha estudiado principalmente como preventivo de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica y además parece disminuir las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total (28). Sin embargo, en un pequeño ensayo con 14 pacientes con cáncer de mama metastásico resistente al tamoxifeno, sólo una paciente presentó una respuesta menor (29). En otro estudio con 18 pacientes sin tratamiento previo, se observaron 3 respuestas parciales y 5 estabilizaciones (30). En la actualidad el raloxifeno carece de un papel establecido en el tratamiento del cáncer de mama y se está comparando al tamoxifeno como prevención en mujeres de alto riesgo (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*). Es necesario subrayar que los nuevos MSREs pueden representar un pequeño avance en términos de seguridad pero no necesariamente presentan una mayor eficacia.

#### NUEVOS MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Nuevos agentes que bloqueen totalmente la función de los RE podrían ser en teoría más efectivos que el tamoxifeno. El desarrollo de estos nuevos fármacos se ha basado fundamentalmente en modificaciones de su perfil agonista-antagonista, intentando mantener o aumentar su capacidad antiestrógenica en la mama y el útero, y retener el efecto beneficioso estrogénico sobre el hueso y en el perfil lipídico.

El droloxifeno presenta una mayor afinidad a los RE que el tamoxifeno (31). Se pusieron en marcha varios estudios en fase III que fueron parados porque el droloxifeno no demostró ser superior al tamoxifeno y los rangos de toxicidad eran parecidos. Otros MSRE en fase de desarrollo son el idoxifeno y el TAT 59, de los que todavía no se han publicado estudios clínicos y los datos preliminares siguen sugiriendo una eficacia similar al tamoxifeno.

#### ANTIESTRÓGENOS PUROS

Una parte del proceso de resistencia al tamoxifeno puede deberse a su parcial efecto agonista, por lo que

hipotéticamente cabe la posibilidad de que antiestrógenos puros sin actividad agonista puedan ser más efectivos. El primer compuesto que se ha desarrollado y que ha demostrado una potente actividad es el faslodex, que ya está en una fase avanzada de desarrollo clínico. Los estudios de laboratorio han demostrado que el faslodex inhibe el crecimiento celular del cáncer de mama en ratones atímicos y la proliferación del endometrio inducida por los estrógenos y el tamoxifeno (32,33). Sin embargo lo más interesante es que no parece tener resistencia cruzada con el tamoxifeno en los primeros ensayos clínicos (34).

Uno de los aspectos más interesantes del faslodex es que parece disminuir los RE mediante un aumento de su degradación, además de inhibirlos (35). El faslodex podría ser el primer miembro de una nueva clase de agentes hormonales: los reguladores por disminución de los RE. No tiene una buena biodisponibilidad oral por lo que se debe de administrar con una inyección intramuscular de 250 mg al mes.

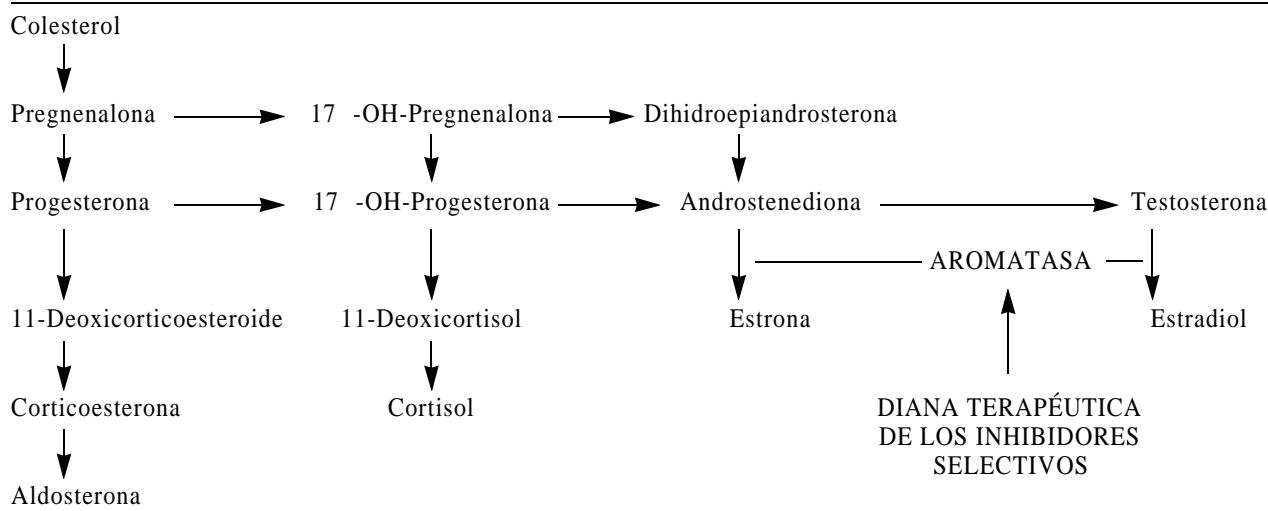
#### INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Cuando la función ovárica declina a partir de la menopausia, los ovarios dejan de producir cantidades importantes de estrógenos y la proporción relativa de estrógenos sintetizados en los tejidos extragonadales aumenta de forma considerable. En realidad la aromatización de los andrógenos suprarrenales es la fuente principal de estrógenos en la mujer postmenopáusica (36). En la tabla I se expone la síntesis de los esteroides adrenales.

La enzima aromatasa cataliza la conversión de androstenediona en estrona y de testosterona en estradiol. Se ha identificado la presencia de aromatasa en el tejido adiposo, hígado, músculo y cerebro. También se ha detectado esta enzima en el epitelio y estroma de la mama, así como en dos tercios de los cánceres de mama, por lo que la síntesis local de estrógenos puede contribuir de forma determinante al crecimiento del propio cáncer de mama (37). La cantidad de estrógenos producidos a través del proceso de aromatización es más baja que la sintetizada por los ovarios antes de la menopausia, pero suficiente para estimular el crecimiento de los tumores hormonodependientes en mujeres postmenopáusicas.

La producción de estrógenos constituye el último paso de la síntesis esteroidea, por lo que la inhibición selectiva de la aromatasa no bloquea la producción de corticoides y mineralcorticoides. Se ha hecho un gran esfuerzo para desarrollar fármacos inhibidores específicos de la aromatización con un buen perfil de actividad y una toxicidad mínima asociada. Los inhibidores de la aromatasa sólo son activos en mujeres sin función ovárica, ya que si la función ovárica está mantenida la inhibición de la aromatización condiciona un incremento de la secreción por el hipotálamo de la hormona liberadora de gonadotropinas con el consiguiente aumento de la producción de estrógenos.

TABLA I  
SÍNTESIS DE ESTEROIDES ADRENALES



#### INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA AROMATASA

La aminoglutetimida ha sido el más estudiado y utilizado de los inhibidores no selectivos, inhibiendo tanto la propia aromatización como la conversión de hormonas adrenales en aldosterona y cortisol. Esta falta de especificidad condiciona con frecuencia la necesidad de administrar corticosteroides de forma concomitante. La aminoglutetimida ha demostrado ser tan activa como el tamoxifeno en el tratamiento en primera línea del cáncer de mama diseminado y proporciona un 30% de respuestas objetivas en la enfermedad diseminada resistente al tamoxifeno (38-40). Su valor terapéutico está limitado por la toxicidad, ya que los pacientes presentan con frecuencia letargia, mareo, hipotensión ortostática, exantema, hipotiroidismo y plaquetopenia.

#### INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA AROMATASA

Se han desarrollado varios inhibidores selectivos de la aromatasa, que no requieren la administración de corticosteroides. Se diferencian entre sí por la estructura

(esteroidea o no esteroidea), la potencia inhibitoria, y el tipo de inhibición que ejercen sobre la aromatasa (competitiva o no competitiva) (Tabla II). Los inhibidores competitivos o tipo I ejercen su acción compitiendo con los andrógenos en su unión con la aromatasa. Los inhibidores tipo II, no competitivos o suicidas, se unen de forma irreversible a la aromatasa a través de un enlace covalente, por lo que la enzima queda bloqueada hasta que se sintetiza de nuevo. En realidad, la aromatasa puede ser sintetizada rápidamente por los tejidos que la expresan, por lo que se deben mantener concentraciones efectivas de los inhibidores con independencia del tipo de inhibición que ejerzan.

Los inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozole, letrozole y exemestano), han sido aceptados como la hormonoterapia de segunda línea estándar en el tratamiento del cáncer de mama diseminado en pacientes postmenopáusicas tras fallo al tamoxifeno. Estos 3 inhibidores presentan un mejor perfil tóxico y una eficacia clínica superior al acetato de megestrol. En la actualidad ya han finalizado algunos estudios en fase III, que comparan a los inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozole y letrozole) con el tamoxifeno

TABLA II  
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA AROMATASA

	<i>Tipo</i>	<i>Estructura</i>	<i>Selectividad</i>	<i>Potencia</i>
Anastrozole	Competitivo	No esteroideo	Alta	Alta
Fadrozole	Competitivo	No esteroideo	Moderada	Moderada
Letrozole	Competitivo	No esteroideo	Alta	Alta
Vorozole	Competitivo	No esteroideo	Alta	Alta
Formestano	No competitivo	Esteroides	Alta	Alta
Exemestano	No competitivo	Esteroides	Alta	Alta

como terapia de primera línea. Aunque hace falta la finalización de estudios todavía activos, los primeros resultados comunicados (mayor beneficio clínico y tiempo hasta la progresión a favor de los inhibidores con una menor toxicidad), están condicionando la utilización cada vez más frecuente de los inhibidores selectivos como tratamiento de primera línea en las pacientes postmenopáusicas.

#### ANASTROZOLE

Anastrozole fue el primer inhibidor selectivo de la aromatasa aprobado en EE.UU. y Europa. Se han comparado 2 niveles de dosis de anastrozole (1 mg y 10 mg/día) con 160 mg de acetato de megestrol en 2 estudios en fase III en cáncer de mama diseminado con fallo previo al tamoxifeno. Los resultados de ambos ensayos se han analizado de forma combinada, incluyendo un total de 764 pacientes con una mediana de seguimiento de 31 meses (41). Se observó un 10% de respuestas objetivas para un 1 mg de anastrozole, un 9% para 10 mg de anastrozole y un 8% para megestrol. El beneficio clínico, respuestas objetivas más enfermedad estable 6 meses, fue del 25, 23 y 26%, respectivamente. No se observaron diferencias en la supervivencia libre de progresión, pero las pacientes que recibieron 1 mg de anastrozole tuvieron una mediana de supervivencia más larga que las que recibieron megestrol (26,7 meses vs 22,5 meses;  $p=0,02$ ). Anastrozole 10 mg también presentó una tendencia a mejorar la supervivencia con relación al megestrol (25,5 meses vs 22,5 meses;  $p=0,09$ ). Las pacientes que tomaron anastrozole presentaron una mayor probabilidad de sobrevivir a los 2 años (56,1 y 54,6% para la dosis de 1 mg y 10 mg) que los que tomaron megestrol (46,3%). Este estudio ha demostrado que la administración de anastrozole comporta un aumento discreto pero significativo de la supervivencia, sin que exista una relación dosis respuesta para el anastrozole. Las pacientes con anastrozole presentaron una mejor calidad de vida (42), un menor aumento de peso, una menor incidencia de disnea y problemas tromboembólicos, aunque un mayor porcentaje de náuseas, tolerable a un 1 mg que es la dosis recomendada.

En 2 estudios en fase III se ha comparado el anastrozole con el tamoxifeno como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama avanzado en 1.021 pacientes postmenopáusicas con RH positivos o desconocidos. Se ha realizado un análisis combinado de ambos estudios (43). El anastrozole proporcionó un 29% de respuestas objetivas vs 27%, el tamoxifeno y el tiempo hasta la progresión fue de 8,5 meses para el anastrozole vs 7 meses el tamoxifeno ( $p=0,103$ ). Cuando se analizaron las 611 pacientes con RH positivos, el tiempo hasta la progresión fue significativamente superior en el grupo tratado con anastrozole (10,7 meses vs 6,4 meses;  $p=0,022$ ). Las pacientes con anastrozole presentaron una incidencia menor de complicaciones tromboembólicas y hemorragias vaginales. No hubo diferencias en supervivencia global. De acuerdo con estos resultados, el anastrozole se puede considerar una opción en el tra-

tamiento de primera línea de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama diseminado.

El anastrozole es el primer inhibidor selectivo de la aromatasa que ha sido estudiado como tratamiento complementario en el cáncer de mama precoz en un estudio en fase III con 9366 pacientes incluidas (ATAC) (44). El análisis preliminar con una mediana de seguimiento de 33 meses ha sido favorable al anastrozole con relación al tamoxifeno tanto en la supervivencia libre de enfermedad (riesgo relativo: 0,78;  $p=0,0129$ ) como en la reducción de incidencia de nuevos cánceres en la mama contralateral (riesgo relativo: 0,42;  $p=0,0068$ ). Falta seguimiento para saber su impacto en la supervivencia global. El anastrozole tuvo una mejor tolerancia que el tamoxifeno con relación a sofocaciones, metrorragias, cáncer de endometrio y complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, las pacientes con anastrozole tuvieron más complicaciones musculoesqueléticas, con incluso más fracturas óseas osteoporóticas como consecuencia de la importante privación de los estrógenos, que condiciona un aumento de la degradación de la matriz ósea. Se necesita un mayor seguimiento del estudio para definir con precisión el papel del anastrozole como tratamiento adyuvante.

#### LETROZOLE

Letrozole es un inhibidor selectivo de la aromatasa algo más potente que el anastrozole, que se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, por lo que las pacientes con un deterioro importante de la función hepática requieren una reducción de la dosis. En un estudio en fase III a doble ciego se compararon dosis altas de letrozole (2,5 mg/día) con dosis bajas (0,5 mg/día) y con megestrol (160 mg/día) en 552 pacientes postmenopáusicas con RH positivos o desconocidos y fallo previo a antiestrógenos (45). El letrozole 2,5 mg presentó un 24% de respuestas objetivas vs 13% el letrozole 0,5 mg vs 16% el megestrol ( $p<0,05$ ). No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta objetiva del letrozole 2,5 mg comparado con los 18 meses del megestrol y el letrozole 0,5 mg ( $p=0,02$ ). No hubo diferencias significativas con relación al beneficio clínico, pero el tiempo hasta el fracaso terapéutico fue superior para el letrozole 2,5 mg que para el letrozole 0,5 mg y el megestrol (23,5 meses vs 18 meses vs 14,5 meses). Hubo una mejoría no significativa de la supervivencia a favor del letrozole 2,5 mg con relación al megestrol (25 meses vs 21,5 meses;  $p=0,4$ ) y significativa con relación a letrozole 0,5 (25 meses vs 21,5 meses;  $p=0,03$ ). El letrozole fue mejor tolerado que el megestrol, con una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares e incremento de peso.

En otro estudio en fase III se compararon letrozole a 2,5 mg y 0,5 mg con aminoglutetimida 500 mg/día en 555 pacientes con las mismas características que el estudio anterior (46). Letrozole 2,5 mg fue superior en tasa de respuestas objetivas y tiempo a progresión que la aminoglutetimida. También se demostró una mejoría significativa de la supervivencia del letrozole 2,5 mg con



relación a 0,5 mg (28 meses vs 21 meses;  $p= 0,04$ ) y mayor que con aminoglutetimida (28 meses vs 19 meses;  $p= 0,02$ ). El letrozole fue mucho mejor tolerado que la aminoglutetimida.

Recientemente se ha comunicado un estudio en fase III que comparaba letrozole 2,5 mg con tamoxifeno como tratamiento de primera línea en 997 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y RH positivos o desconocidos (47). Letrozole fue significativamente superior al tamoxifeno en la tasa de respuestas objetivas (30 vs 20%;  $p= 0,0006$ ), beneficio clínico (49 vs 38%;  $p= 0,001$ ) y tiempo hasta la progresión (41 semanas vs 26 semanas;  $p= 0,0001$ ). Los datos sobre supervivencia todavía son inmaduros y ambos tratamientos fueron bien tolerados. Estos resultados avalan al letrozole como una opción en el tratamiento de primera línea de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama diseminado.

En este mismo sentido en otro estudio en fase III se ha comparado la administración neoadyuvante de letrozole 2,5 mg con tamoxifeno en 337 pacientes postmenopáusicas con un cáncer de mama en estadios IIB y III con receptores hormonales positivos (48). El letrozole fue superior al tamoxifeno en respuestas objetivas clínicas (55 vs 36%;  $p= 0,001$ ), en respuestas medidas por ecografía y mamografía, así como en la posibilidad de realizar una cirugía conservadora posterior (45 vs 35%;  $p= 0,022$ ). Estos resultados confirman una mayor actividad antitumoral del letrozole sobre el tamoxifeno. En este estudio se realizó un análisis de la sobreexpresión de erb-B1/2 como factor predictivo de respuesta al tratamiento hormonal: con tamoxifeno respondieron un 21% de pacientes erb-B1/2+ vs 42% de erb-B1/2- ( $p= 0,02$ ) y con letrozole un 88% de erb-B1/2+ vs 54% de erb-B1/2- ( $p= 0,02$ ) (49). El análisis multivariante confirmó la superioridad del letrozole tanto en pacientes con erb-B1/2+ (88 vs 21%;  $p= 0,0004$ ) como con erb-B1/2- (54 vs 42%;  $p= 0,07$ ).

También se ha comparado el letrozole con el anastrozole en un estudio en fase III en 713 pacientes postmenopáusicas con fallo previo a antiestrógenos, demostrándose que el letrozole fue superior al anastrozole en respuestas objetivas (19,1 vs 12,3%;  $p= 0,014$ ) y con una tendencia a proporcionar un mayor beneficio clínico (27 vs 23%;  $p= 0,21$ ). No hubo diferencias en el resto de variables estudiadas. Esta mayor actividad antitumoral, posiblemente debida a una mayor inhibición de la aromatasa, genera la hipótesis de que el letrozole podría ser más activo en el tratamiento complementario que el anastrozole, lo que debería ser investigado en el futuro (50).

#### EXEMESTANO

El exemestano es un análogo de la androstenediona, que actúa como un inhibidor irreversible esteroideo de la aromatasa y que tiene una buena biodisponibilidad oral a diferencia del formestano. Aunque el mecanismo de inhibición de la aromatasa es diferente a los inhibidores reversibles (anastrozole y letrozole), el exemesta-

no suprime la actividad del enzima y los estrógenos a unos niveles parecidos. Varios estudios en fase II han demostrado que el exemestano puede ser activo como tratamiento de tercera línea hormonal en pacientes postmenopáusicas con fallo previo a tamoxifeno, progestágenos, aminoglutetimida, y/o inhibidores no esteroideos de la aromatasa, con un 7-26% de respuestas objetivas y un beneficio clínico del 25-39% (51-53).

En un estudio en fase III se ha comparado exemestano 25 mg/día con megestrol 160 mg/día en 769 pacientes postmenopáusicas con RH positivos o desconocidos con fallo al tamoxifeno (54). Se observó un 15% de respuestas objetivas para el exemestano y un 12% para el megestrol, y un beneficio clínico del 37 y 25%, respectivamente. El exemestano demostró ser significativamente superior al megestrol en el tiempo hasta fracaso terapéutico (16,3 semanas vs 15,7 semanas;  $p= 0,04$ ), tiempo hasta progresión (20,3 semanas vs 16,6 semanas;  $p= 0,037$ ) y supervivencia global (mediana no alcanzada vs 28,4 meses;  $p= 0,039$ ). Las pacientes con exemestano tuvieron una menor toxicidad y mejor calidad de vida que las pacientes con megestrol.

En la actualidad se está comparando al exemestano con tamoxifeno para el tratamiento de primera línea en pacientes postmenopáusicas con enfermedad avanzada y como terapia adyuvante en estadios iniciales. El exemestano tiene actividad esteroidea, lo que lo diferencia del anastrozole y letrozole, por lo que en teoría podría ayudar a prevenir la osteoporosis y favorecer un perfil lipídico beneficioso si se utilizara como tratamiento adyuvante. Por otro lado la incidencia de efectos androgénicos (alopecia, hipertricosis y disfonía) es mínima a las dosis recomendadas de 25 mg/día.

#### PROGESTÁGENOS

Los progestágenos producen su acción biológica a través de los receptores de progesterona, también pueden inhibir la aromatasa y actuar a través de los receptores de andrógenos y glucocorticoides. La actividad del acetato de megestrol 160 mg/día es similar a la del tamoxifeno en pacientes no seleccionados con cáncer de mama metastásico, con una tasa de respuestas del 30%, pero se reserva su administración para una tercera o cuarta línea debido a una mayor toxicidad: aumento de peso, hipertensión y tromboembolismo pulmonar (55).

#### SELECCIÓN Y SECUENCIA DEL TRATAMIENTO HORMONAL: GUÍAS CLÍNICAS

El objetivo del tratamiento sistémico en el cáncer de mama metastásico es el control de la progresión de la enfermedad con la mejoría de los síntomas y una mínima toxicidad asociada, también se puede prolongar la supervivencia (55). El uso de la quimioterapia y hormonoterapia ha sido recientemente analizado por Stockler a través de los resultados de 9 ensayos identificados (56). La conclusión fue que en general las tasas de respuesta fueron mayores para las pacientes tratadas con

quimioterapia, no seleccionada sobre la base a los RH, con relación a las tratadas con hormonoterapia. Sin embargo, hubo una tendencia a la prolongación de la supervivencia a favor de las pacientes tratadas con hormonoterapia de entrada. Varios ensayos clínicos han puesto en evidencia que las pacientes con RH positivos tratadas con hormonoterapia tienen tasas de respuesta semejantes, pero un mayor tiempo hasta la progresión de enfermedad, duración de la respuesta y supervivencia que aquellas pacientes tratadas con quimioterapia.

El tratamiento sistémico de la enfermedad diseminada debe ser seleccionado sobre la base a la determinación de los RH. Todas las pacientes con RH positivos deben recibir hormonoterapia como primera línea de tratamiento. Las pacientes con disnea debido a metástasis pulmonares o con metástasis hepáticas masivas deberían recibir quimioterapia hasta la mejoría de los síntomas y posteriormente hormonoterapia.

La selección de la hormonoterapia de primera línea debería hacerse de acuerdo al estado menopáusico; en pacientes premenopáusicas es aconsejable la combinación de supresión ovárica y tamoxifeno y en pacientes

postmenopáusicas la administración de los inhibidores selectivos de la aromatasa o el tamoxifeno. Se debería seleccionar a los inhibidores si existe una historia de trombosis previa y/o tratamiento adyuvante previo con tamoxifeno.

A las pacientes que han obtenido un beneficio clínico de la primera línea de hormonoterapia, se les debería ofrecer una segunda línea de hormonoterapia cuando la enfermedad progresa. En pacientes premenopáusicas mantener la supresión ovárica y reemplazar el tamoxifeno por un inhibidor selectivo de la aromatasa. En pacientes postmenopáusicas cambiar el tamoxifeno por el inhibidor selectivo de la aromatasa o el inhibidor por el tamoxifeno.

A las pacientes que se han beneficiado de una segunda línea de hormonoterapia, se les debería ofrecer un tratamiento hormonal de tercera línea con progestágenos (acetato de megestrol) o antiestrógenos puros (faslodex). En pacientes postmenopáusicas o premenopáusicas con supresión ovárica que han recibido previamente un inhibidor no esteroideo de la aromatasa se les puede ofrecer un inhibidor esteroideo (exemestano).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mama. Suggestion for a new method of the treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
2. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-42.
3. Halachini S, Marden E, Martin G, et al. Estrogen receptor-associated proteins: possible mediators of hormone-induced transcription. *Science* 1994; 264: 1455-78.
4. El-Ashry D, Miller DL, Kharbanda S, et al. Constitutive Raf-1 kinase activity in breast cancer cells induces both estrogen-independent growth and apoptosis. *Oncogene* 1997; 15: 42-51.
5. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-74.
6. Honig SF. Hormonal therapy and chemotherapy. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al (eds): *diseases of the breast*. Philadelphia PA Lippincott Raven 1996: 669-34.
7. Falkson G, Gelman RS, Leone L, et al. Survival of premenopausal women with metastases breast cancer. Long-term follow-up of Eastern Cooperative Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Cancer* 1990; 66: 1621-30.
8. Epstein RJ. The clinical biology of hormone-responsive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 339: 33-42.
9. Sedlacek SM, Horowitz KB. The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Steroids* 1984; 44: 467-84.
10. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15.
11. Lees AW, Giufre C, Burns PE, et al. Oophorectomy versus radiation ablation of ovarian function in patient with metastatic carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstetric* 1980; 151: 721-4.
12. Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 95-99.
13. Boccardo F, Rubagotti A, Perrota A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994; 5: 337-42.
14. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994-9.
15. Klijn JGM, Beex L, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 903-11.
16. Klijn JGM, Blamey F, Tominaga T, et al. Combined tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-53.
17. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-16.
18. Rose C, Mouridsen HT. Treatment of advanced breast cancer with tamoxifen. Recent results. *Cancer Res* 1984; 91: 230-42.
19. Jordan VC, Assikis VJ. Endometrial carcinoma and tamoxifen: clearing up controversy. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 467-80.
20. Love RR, Surawicz TS, Williams EC. Antitrombina III level, fibrinogen level, and platelet count changes with adjuvant tamoxifen therapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 317-22.
21. Turken S, Siris E, Seldin D, et al. Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1086-94.
22. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1327-32.
23. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestagens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 611-7.
24. Leyzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. Elevated serum c-erb B-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1129-41.
25. Elledge RM, Green S, Ciocca D, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 7-16.
26. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in post-

- menopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2556-66.
27. Vogel CL, Shemano I, Schoenfelder J, et al. Multicenter phase II efficacy trial of toremifeno in tamoxifeno-refractory patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 345-50.
  28. Delmas PD, Bjarnason NH, Mittak, et al. Effects of raloxifeno on mineral density, serum cholesterol, concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
  29. Gradisliar WJ, Glusman JE, Vogel, et al. Raloxifeno HCL-, a new endocrine agent, is active in estrogen receptor positive (ER+) metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46: 52 (A209).
  30. Buzdar AU, Marcus C, Holmes F, et al. Phase II evaluation of Lyl56758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 1998; 45: 344-5.
  31. Hassmann M, Rattel B, Löser R. Preclinical data for droloxifeno. *Cancer Lett* 1994; 84: 101-6.
  32. Osborne CK, Coronado FB, Robinson JP. Human breast cancer in the athymic nude mouse. Cytostatic effects of longterm antiestrogen therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1189-96.
  33. Wakeling AE, Duker M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 1991; 51: 3867-73.
  34. Defriend DJ, Howell A, Nicholson RI, et al. Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 408-14.
  35. Pink JJ, Jordan VC. Models of estrogen receptor regulation by estrogens and antiestrogens in breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996; 56: 2321-30.
  36. Buzdar AU, Hortobagyi GN. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 527-34.
  37. Reed MJ. The role of aromatase in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 7-17.
  38. Gale KE, Andersen JW, Tormey DC, et al. Hormonal treatment for metastatic breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen. *Cancer* 1994; 73: 354-61.
  39. Alonso-Muñoz MC, Ojeda B, Betran-Fabregat M, et al. Randomized trial of tamoxifen versus aminoglutethimide and versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in advanced postmenopausal breast cancer. *Oncology* 1988; 45: 350-3.
  40. Harris A, Powles T, Smith I, et al. Aminoglutethimide for the treatment of advanced postmenopausal breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 11-7.
  41. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole *versus* megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998; 83: 1142-51.
  42. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 730-9.
  43. Buzdar AU, Nabholz JM, Robertson JF, et al. Anastrozole (arimidex) *versus* tamoxifen as first-line therapy for advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two identically designed multicenter trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 154a (A609D).
  44. Baum M. The ATAC (arimidex, tamoxifeno, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (PM) women. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 210 (A218).
  45. Dombernowky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 453-61.
  46. Gershonovich NM, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2,5 mg daily, 0,5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 639-45.
  47. Mauridsen H, Geshonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole (femara) *versus* tamoxifeno as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-606.
  48. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-32.
  49. Ellis MJ, Coop A, Mauriac L, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifeno for erb-1 and/or erb-2 -positive, estrogen receptor -positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
  50. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. Letrozole (femara) *vs.* anastrozole (arimidex): second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 34a (A131).
  51. Jones S, Vogel C, Arkhipov A, et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3418-25.
  52. Lonning PE, Bajetta E, Murray, et al. A phase II study of exemestane in metastatic breast cancer (MBC) patients failing nonsteroidal aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50: 304 (A435).
  53. Thürlimann B, Paridaens R, Serin D, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1767-73.
  54. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-411.
  55. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 615-34.
  56. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, et al. Systemic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 151-68.

# Tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama metastásico

G. PÉREZ-MANGA, P. LÓPEZ CRIADO, E. PÉREZ CAÑÓN, J. I. MARTÍN VALADES, P. GARCÍA ALFONSO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

A pesar de los esfuerzos de los últimos 25 años en hacer un diagnóstico precoz y de la utilización sistemática de tratamientos adyuvantes, la mortalidad anual por cáncer de mama es cercana al medio millón de mujeres por año en todo el mundo (1).

Ese mismo número de pacientes, son susceptibles de ser tratadas con quimioterapia bien de inicio, o después de la falta de respuesta a un tratamiento hormonal. Tan ingente número de pacientes tratadas, han propiciado la publicación de innumerables artículos, cuyo análisis ha permitido conocer el valor real de cada fármaco, cuál es la mejor combinación terapéutica, cuál es la duración óptima del tratamiento, la aportación de la quimioterapia a la supervivencia y los factores pronósticos que condicionan la respuesta.

Recientemente, han aparecido nuevos fármacos que han modificado de manera sustancial el tratamiento del cáncer de mama, por lo que en este trabajo haremos una valoración de la eficacia de la quimioterapia en términos de respuesta y supervivencia con las combinaciones clásicas y la aportación de los nuevos fármacos.

## COMBINACIONES CLÁSICAS

Varias revisiones de conjunto, nos han permitido conocer la eficacia de las combinaciones clásicas (2-4).

Las conclusiones de las dos primeras pueden resumirse en:

La poliquimioterapia produce un aumento significativo de respuestas (48 vs 43%) y de supervivencia (disminución del riesgo de muerte en un 18%) y que se traduce en una diferencia de supervivencia al año del 9%, del 5% a los 2 años y del 3% a los 3 años.

Los regímenes con adriamicina son más eficaces en términos de respuesta que los que no la contienen (51 vs

45%). La diferencia, estadísticamente significativa, se pierde cuando se comparan regímenes con adriamicina y sin prednisona con regímenes sin adriamicina y con prednisona. No obstante, no hay diferencias en supervivencia. Un nuevo análisis posterior ajustando por número de fármacos empleados, demostró que la supervivencia era mayor (5) y que tenían razón los que creían que la falta de diferencias observadas se debía al mayor número de fármacos empleados en los esquemas sin adriamicina (6).

No hay diferencias entre el CMF y otras combinaciones que no contienen adriamicina ni en respuesta ni en supervivencia.

La tasa de respuestas no varía por la utilización de adriamicina o epirrubicina. Sin embargo, la primera produce una supervivencia mayor que se traduce por un aumento de sobrevida del 4% al año y a los dos años y del 3,5% a los tres años.

La intensidad de dosis administrada modifica la respuesta de forma significativa. Las más altas, producen mejores respuestas (44 vs 33%) y un aumento moderado de supervivencia que se traduce en diferencias del 6% al año y dos años y del 3% a los 3 años. La tasa de remisiones completas es baja y raramente supera el 10%.

La utilización de la quimioterapia debe ser temprana y administrarse de inicio con lo que la supervivencia es mayor que cuando se inicia el tratamiento con hormonoterapia.

Dos trabajos (2,4) muestran que la administración de mayor número de ciclos, produce un modesto pero estadísticamente significativo aumento de supervivencia. La calidad de vida, no se ve disminuida por aumentar el número de ciclos administrados. Efectivamente, la mayor toxicidad inducida por la quimioterapia se ve contrarrestada por la mayor eficacia terapéutica y mejoría de los síntomas.

## NUEVOS FÁRMACOS. NUEVAS COMBINACIONES

Recientemente, se han incorporado al tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama un número significativo de nuevos fármacos (Tabla I). De ellos, los más importantes y mejor estudiados son la vinorelbina y los dos taxanos, paclitaxel y docetaxel.

TABLA I  
NUEVOS FÁRMACOS

---

<i>Adriamicina liposomal</i>
Doxil
Myocet
<i>Antimetabolitos</i>
Capecitabina
Gencitabina
Edetrexate
Tomudex
MTA (Ly231514)
<i>Inhibidores topoisomerasa</i>
Irinotecán
Topotecán
<i>Análogos del platino</i>
Oxaliplatino
<i>Venenos del uso</i>
Vinorelbina
Paclitaxel
Docetaxel

---

La vinorelbina, es un alcaloide semisintético con respuestas muy elevadas cuando se emplea en monoterapia en pacientes no previamente tratadas (21-44%) (4).

El paclitaxel, produce en monoterapia y en pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia unas tasas de respuesta de 32-56% con una duración de 6-9 meses. Cuando las enfermas habían recibido tratamiento previo con quimioterapia, la respuestas bajaban a 6-47% y con una duración de 4-7 meses (8).

No está claramente establecida la dosis ni la mejor forma de administrarlo. Dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> en administración de tres horas de duración es la más empleada y fue ligeramente más eficaz que la de 135 mg/m<sup>2</sup> (8,9) en términos de duración de la respuesta, pero no hubo diferencias en porcentaje de remisiones ni en la supervivencia. Lo mismo ocurre con otro estudio en el que se comparan distintas dosis (250, 210 y 175 mg/m<sup>2</sup>). La duración de respuesta fue superior en las dosis más elevadas sin que ocurra lo mismo con la supervivencia ni con las remisiones objetivas (10).

El paclitaxel fue activo tanto en pacientes no previamente tratadas como en las que han recibido tratamiento con adriamicina e incluso en las resistentes a esta última. En el primer caso, la tasa de remisiones llega a alcanzar el 55 y el 20% cuando había resistencia a la antraciclina (11-16).

El docetaxel produce unas respuestas que oscilan entre el 54-67% en las enfermas no previamente tratadas (8) y entre el 35-60 (17-21) de las tratadas, aun las que fueron resistentes a la adriamicina. Un dato importante es que el 25% de las pacientes con resistencia al paclitaxel, respondieron al docetaxel (22).

Hay estudios que comparan ambos fármacos sin que se hayan publicado resultados clínicos.

Sin embargo, la resistencia al docetaxel es menos dependiente de la MDR lo que puede justificar la respuesta obtenidas con este fármaco en caso de resistencia al paclitaxel (23).

La administración semanal de paclitaxel, es igual de eficaz, al menos que cuando se emplea cada cada 3 semanas. Las dosis habituales son de 80-100 mg/m<sup>2</sup> y están descritas respuestas entre 22 y 53% respectivamente en las pacientes tratadas y en las que no tenían tratamiento previo de quimioterapia (24,25). La administración semanal, con dosis elevadas de hasta 175 mg/m<sup>2</sup>, produjo mayor tasa de respuestas aunque la diferencia no alcanzó significación estadística y tampoco la supervivencia. Si hubo diferencias significativas a favor de las altas dosis en el tiempo hasta progresión y en la duración de la respuesta objetiva (26).

También, el docetaxel puede ser administrado semanalmente a dosis de 36 mg/m<sup>2</sup> con una menor toxicidad hematológica y tasa de remisiones similar a la que se obtiene con la de 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas (27-29). Un estudio reciente, ha mostrado que la eficacia es idéntica en administración semanal o cada 21 días aunque los perfiles de toxicidad son diferentes (30).

Las excelentes respuestas obtenidas con estos fármacos, motivaron estudios Fase III comparativos con la adriamicina. La antraciclina, fue superior o igual que el paclitaxel y hubo una mayor eficacia para el docetaxel (Tabla II).

El docetaxel, es el primer fármaco que ha mostrado una mayor eficacia que la adriamicina en cáncer de mama y es capaz de producir una mayor tasa de respuestas y un tiempo hasta progresión y supervivencia mayores aunque, en estos dos últimos parametros, las diferencias observadas no alcanzan significación estadística.

La comparación de taxol con CMF no mostró diferencias de respuestas ni de tiempo hasta la progresión pero fue superior la supervivencia y la calidad de vida en las pacientes tratadas con taxol (34). El docetaxel también fue comparado a lo que hasta entonces era la combinación estandar de segunda línea (vimblastina y mithomicina) y el taxano fue superior en respuestas y en supervivencia (35).

La utilización conjunta de taxano y antraciclina, ha procurado unas tasas de respuesta en estudios fase II muy elevadas y no vistas con otras combinaciones (36-40). Con la asociación de adriamicina y paclitaxel, se obtuvo un 94% de respuestas objetivas. El 40% de ellas, eran remisiones clínicas completas (36). Desgraciadamente, este esquema de tratamiento produjo una alta tasa de insuficiencia cardiaca, hasta el 20%. La administración de la adriamicina previa al paclitaxel, reduce la toxicidad de mucosas y posiblemente también de la cardiotoxici-

TABLA II  
ESTUDIOS COMPARATIVOS

	% respuesta	ThP	Supervivencia
(31) Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> Adriamicina 75 mg/m <sup>2</sup>	25 41*	4,2 m 7,5 m*	No diferencias
(32) Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> Adria (50) + paclitaxel (150)	34 33 46*	6,2 m 5,9 m 8,0 m*	No diferencias
(33) Adriamicina 75 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup>	33 47*	21 s 26 s	14 m 15 m

dad. No obstante, se han ideado estrategias como reducir la dosis de adriamicina, administrar epirrubicina o mitoxantrona y protectores como derivados de la EDTA para disminuir la toxicidad cardiaca (41-43).

Las combinaciones de antraciclina y docetaxel, son muy eficaces con tasas de respuesta consistentemente cercanas al 70%. La dosis habitual es de 60 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina y 60 de docetaxel o 50 y 75 respectivamente (38,45-47). La toxicidad cardiaca (3-4% de insuficiencia cardiaca) es poco frecuente y la toxicidad limitante es la de neutropenia. La administración de taxotere semanal, no disminuye la tasa de respuesta y hace que la tolerancia hematológica sea mucho menor (48).

Si bien la combinación de taxanos y adriamicina es la más eficaz en términos de respuesta y quizás la mejor en tiempo hasta la progresión, no queda muy claro que sea superior a la administración de ambos fármacos en

monoterapia con *cross-over* posterior, ya que no hay diferencias en supervivencia (32).

En las pacientes previamente tratadas con adriamicina, el tiempo hasta la progresión fue casi un 50% menor que en las que no habían recibido quimioterapia de (7 meses vs 12,3) (39). Resultados similares hemos tenido con la combinación de mitoxantrone-paclitaxel (49).

En los últimos años, se han diseñado algunos estudios fase III para ver si combinaciones de taxanos con adriamicina son más eficaces que las combinaciones clásicas de aquella con ciclofosfamida o con ciclofosfamida y fluorouracilo. Algunos de ellos han sido publicados en artículos y otros solamente en forma de *abstract* (Tabla III).

En los 5 en los que se compara el paclitaxel *versus* otro citostático, las tasas de respuesta son siempre mejores (alrededor de un 10% mayores) para los tratados con paclitaxel, aunque sólo en tres de ellos, la diferencia alcanza

TABLA III  
ESTUDIOS FASE III CON PACLITAXEL

	Nº pacientes	% respuesta	ThP	Supervivencia	
Sledge (32)	Adria (A) 60 Paclitaxel (P) 175 A 50+P 150	739	34 33 46*	6,2 5,9 8,0	23,1 22,2 22,9
Jassem (50)	A 50+P 200 A 50+ F 500+C 500	267	68* 55	8,3* 6,2	23,3* 18,3
Biganzoli (51)	A 60+P 220 A 60+C 600	275	58 54	6,0 5,9	--, --,
Carmichel (52)	E 75+P 200 E 75+C 600	705	67* 56	6,5 6,7	13,7 13,8
Luck (53)	E 60+P 175 E 60+C 600	560	46 40	9,0 7,4	16,8 20,3
Martino (54)	A 60+P 200 A 45+P 200 A 60+C 600	144	53 63 51		23,4 22,4 25,9

A = adriamicina; E = epirrubicina; P = paclitaxel; C = ciclofosfamida.

\*Estadísticamente significativo.

significación estadística (32,50,52). En la mayor parte de los estudios, el tiempo hasta la progresión favorece al grupo de pacientes tratados con paclitaxel y en uno de ellos la diferencia es estadísticamente significativa (50).

La supervivencia, sin embargo, es sensiblemente igual cualquiera que sea el tratamiento de primera línea empleada. Esta igualdad en la supervivencia, es debida a que tras el fracaso, el grupo de pacientes no previamente tratados con taxanos lo son en segunda línea. En el único trabajo en el que la diferencia es estadísticamente significativa, las dificultades económicas de los países en los que se realizó el ensayo impidió que se administrara el paclitaxel en la segunda línea en un número significativo de pacientes.

En los tres ensayos en los que el fármaco experimental es el docetaxel, la tasa de respuestas es significativamente mayor en los pacientes tratados con él y la diferencia, es más elevada en las metástasis hepáticas y viscerales y en los subgrupos de pacientes con mal pronóstico (Tabla IV). El tiempo hasta la progresión, es mejor en los pacientes tratados con docetaxel, pero sólo en uno de ellos se alcanza significación estadística (55) y en ninguno de ellos se han publicado diferencias en la supervivencia. Con seguridad, ello es debido a que, cuando se produce el fracaso, los pacientes que no habían recibido previamente el taxano lo reciben entonces. De hecho, el 40% de las pacientes que habían recibido adriamicina-ciclofosfamida, fueron tratadas posteriormente con docetaxel y el 38% de las que recibieron FAC posteriormente se trataron con el taxano.

En conjunto, cuando se analizan todos los estudios, queda claro que existe una diferencia de respuesta en todos ellos, a favor del grupo tratado con taxanos y que casi alcanza en promedio un 10%. En prácticamente todos los estudios, hay un aumento del tiempo hasta la progresión. Solamente en dos llega a ser estadísticamente significativa y, en uno solo, se ha podido demostrar beneficio en la supervivencia. Ello, parece debido a, que tras fracaso a CAF, no se empleó taxol en la mayoría de las pacientes.

#### OTROS NUEVOS FÁRMACOS Y SUS COMBINACIONES

La irrupción de los taxanos en la adyuvancia (58,59), obliga a disponer de tratamientos útiles tras progresión en las pacientes tratadas con ellos.

Un número importante de fármacos (Tabla I), han mostrado ser eficaces en el tratamiento del carcinoma mamario. Entre ellos, destaca el grupo de los antimetabolitos y, dentro de este grupo, son especialmente eficaces la gencitabina y la capecitabina.

La primera, ha sido utilizada en el tratamiento del cáncer de mama metastásico como primera o segunda línea de tratamiento. Los estudios fase II, muestran una tasa de respuestas objetivas que oscilan entre el 14 y 42% (60-62). La combinación de gencitabina y adriamicina, produjo una tasa de respuestas del 55% en un estudio Fase II en el que la adriamicina se administró semanalmente (63).

Otros estudios, han explorado la eficacia y toxicidad de combinaciones con cisplatino, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel (64-69), con una tolerancia y eficacia aceptables aún en pacientes previamente tratadas con adriamicina (Tabla V).

TABLA V  
RESPUESTAS DOCETAXEL vs NO DOCETAXEL

	% respuestas			
	AC	AT	FAC	TAC
Visceral	42	59	46	54
Hígado	43	62	47	55
> 3 localizaciones	41	60	51	56
T. adyuvante	41	54	38	55

Basados en los resultados publicados, no cabe duda de que la gencitabina es un fármaco a tener en cuenta en el tratamiento del cáncer de mama, ya que junto a su eficacia, presenta una excelente tolerancia que la hace idónea para formar combinaciones con otros citostáticos.

La capecitabina, puede ser considerada como una alternativa al tratamiento con infusión continua de fluorouracilo que había mostrado, sola o en combinación con leucovorin, tasas de respuesta que oscilan entre el 20 y 40% (70-72).

La capecitabina, en monoterapia consigue respuestas en el 20 y 27% respectivamente de las pacientes

TABLA IV  
ESTUDIOS FASE III CON DOCETAXEL

		Nº pacientes	% respuesta	ThP	Supervivencia
Nabholtz (55)	A 50 + D 75	429	60*	28%+*	--,--
	A 60 + C 600		47	19%	--,--
Mackey (56)	A 50 + C 500 + D 75	484	55*	7,2	21,00
	A 50 + C 500 + F 500		44	6,7	22,00
Bonnetterre (57)	E 75 + D 75	141	65	8,4	
	E 75 + C 500 + F 500		37	7,4	



previamente tratadas con docetaxel y paclitaxel y, lo que es más importante, en el 17 y 20% de las resistentes a dichos fármacos (74) con una duración media de respuesta de 8,3 meses y de supervivencia de 12,2 meses.

Dos estudios, han permitido reconocer su eficacia en primera línea. En el primero, se comparó con el CMF intravenoso cada 21 días y en el segundo se comparó con el paclitaxel. En ambos casos, la capecitabina, fue, al menos, tan eficaz como la combinación o el taxano. En el primer caso, la capecitabina consiguió casi el doble de respuestas (30 vs 16) que la combinación CMF. El tiempo hasta la progresión y la supervivencia son también mejores para la primera (4,1 meses vs 3 y 19,6 vs 17,2 meses respectivamente) (75).

Cuando se comparó con el paclitaxel en pacientes en las que había habido fallo a las antraciclinas, la respuesta a la capecitabina fue mayor (36 vs 26%) y la supervivencia y tiempo hasta la progresión fueron sensiblemente iguales en ambos brazos (76). Combinaciones de capecitabina más taxanos, han mostrado una alta eficacia y una toxicidad aceptable. En un estudio en el que participamos (77) la combinación de capecitabina y paclitaxel en pacientes 66 pretratadas, muchas de ellas con docetaxel o con intensificación, se obtuvieron 14 remisiones completas y 26 parciales lo que equivale a que el 77% de las enfermas tuvieron una respuesta objetiva. La máxima respuesta se alcanzó a las 10 semanas y su duración fue de algo más de 9 meses. Es particularmente interesante que la mitad de las pacientes previamente tratadas con docetaxel respondieron a la combinación.

Con una combinación de epirubicina, docetaxel y capecitabina, se ha obtenido una tasa de respuestas en pacientes metastásicas del 71%. La tolerancia no hematológica fue buena pero un 46% de los pacientes tuvieron neutropenia grado 3 ó 4 (78).

Recientemente una combinación de gencitabina 800 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 y capecitabina 1.500 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 14, repetidas cada 21 días, esta siendo empleada por los hospitales del grupo GOTI en pacientes con cáncer de mama metastásico multitratadas. La mayor parte de las pacientes habían recibido 2 ó 3 líneas previas y en todos los casos había habido un tratamiento con antraciclinas y taxanos. Las respuestas objetivas superan el 30% y con una excelente tolerancia que hace que algunas enfermas estén en tratamiento ininterrumpido por más de 8 meses (79).

La combinación de docetaxel y capecitabina fue comparada con docetaxel sólo en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Globalmente la tasa de respuestas fue superior para la combinación (41,6 vs 29,7) y la diferencia fue estadísticamente significativa y también lo fue en supervivencia y tiempo hasta la progresión (80).

Teniendo en cuenta que la mayor parte de las pacientes han recibido adriamicina como tratamiento adyuvante, es una ventaja evidente poder disponer de fármacos con una menor toxicidad cardiaca y que permitan continuar el tratamiento con antraciclinas. La aplicación en infusión más prolongada de 6 a 96 horas de la adriamicina permite alcanzar dosis muy elevadas y preservar la eficacia (81-85). Sin embargo, la necesidad de disponer de un acceso venoso central y de una bomba de infusión continua hace que no pueda ser utilizada en muchos pacientes.

El empleo de dexametazona, disminuye la toxicidad cardiaca y permite administrar unas dosis mayores de adriamicina pero se pierde parte de la eficacia terapéutica con su empleo por lo que puede no estar indicado su utilización (86-89).

Están disponibles en el momento actual dos adriamicinas encapsuladas dentro de liposomas lo que permite que disminuya su concentración en el músculo cardiaco y por lo tanto se reduzca su cardiotoxicidad y se puedan administrar dosis mucho más elevadas lo que permite prolongar el tratamiento (90-95). Al contrario de lo que ocurre con el cardioprotector dexametazona, no hay pérdida de la eficacia de la adriamicina administrada dentro de liposomas cuando se la compara con la convencional.

Con algunas de las adriamicinas liposomales, se pueden alcanzar dosis hasta 5 veces mayores que las empleadas con la normal antes de presentar cardiotoxicidad. El porcentaje de insuficiencia cardiaca, es mucho menor cuando se aplica adriamicina liposomal y la duración del tratamiento se prolonga el doble de tiempo (92). Además, hay una disminución de la toxicidad hematológica con una neutropenia menor.

Resultados similares en cuanto a la reducción de toxicidad cardiaca se han encontrado con el empleo de Myocet comparada con epirubicina (94) presentando una duración de respuesta y tiempo hasta fallo a tratamiento más prolongados cuando se administra la adriamicina liposomal.

TABLA VI

## COMBINACIONES CON GENCITABINA

	Nº casos	% RC	% RP	% RG	ThP	SG
(63) Adria	42	7	48	55		27 m
(66) Docetaxel	52	13	41	54		
(67) DocetaxelL	39	7	52	59	7,6 m	
(68) Paclitaxel	29	17	38	55		12 m
(69) Paclitaxel	42	24	45	69	9,0 m	

En otro estudio, el Caelyx produjo una respuesta similar a la de la adriamicina con una reducción clara de la toxicidad cardiaca, vómitos, náusea y alopecia. Por el contrario, el síndrome mano-pie fue más frecuente en las pacientes tratadas con Caelyx (95).

Es importante comprobar que la adriamicina liposomal se puede administrar en asociación con trastuzumab (96) y con éste más paclitaxel (97) sin que aumente el riesgo de cardiopatía que impedía el empleo concomitante de la adriamicina convencional con el anticuerpo monoclonal.

#### ANTICUERPO MONOCLONAL

Un 30% (98) aproximadamente de los carcinomas de mama presentan sobre expresión del gen *c-Erb2* o amplificación que codifica para la producción de receptores para factores de crecimiento. El anticuerpo monoclonal, trastuzumab o herceptin se une a la proteína del receptor *c-Erb2* inhibiendo las señales de transducción inducidas por el factor de crecimiento. Ello, da lugar a una inhibición del crecimiento tumoral y probablemente disminuye el potencial maligno y revierte la resistencia a hormonas y quimioterapia (98-102).

La administración de 4 mg por kilogramo de peso seguida semanalmente de 2 mg/kilo, es el tratamiento habitual (103-104). Aunque se está estudiando la posibilidad de administrarla cada tres semanas (105).

La respuesta en segundas y terceras líneas llega a ser del 15% con una duración media de 9,1 meses (103). La administración en primera línea produjo respuestas objetivas en el 23% de las pacientes tratadas. Cuanto mejor se seleccionan las pacientes a tratar mayor es la tasa de respuestas obtenidas. En efecto, las pacientes con FHIS + tuvieron un 24% más de respuestas y mayor supervivencia en pacientes tratadas con quimioterapia y trastuzumab (106-108).

Existe una sinergia entre el anticuerpo monoclonal y múltiples citostáticos incluidos taxanos, antimetabólitos, derivados del platino, etc. (109).

Un estudio clínico con 464 pacientes con sobre expresi-

ón de HER-2 fueron tratadas aleatoriamente con trastuzumab o no tratamiento. La quimioterapia fue de paclitaxel en pacientes que habían recibido quimioterapia previa (188) y adriamicina o epirubicina más ciclofosfamida en los no previamente tratados con quimioterapia (110). Los resultados (Tabla VII) favorecen a las pacientes tratadas con trastuzumab. En este grupo de pacientes, la respuesta es significativamente mayor, es más prolongada su duración. El tiempo hasta la progresión y fracaso son más prolongados y también lo es la supervivencia cuando se analizan conjuntamente los resultados. Sin embargo, no alcanza significación estadística cuando se analizan por tipo de quimioterapia empleada. Se beneficia a las pacientes con HER-2 ++ y HER-2+++ , aunque en estas últimas los resultados son mejores.

La cardiotoxicidad fue más elevada en las pacientes que recibieron trastuzumab cualquiera que fuera la quimioterapia empleada, aunque la mayor toxicidad cardiaca ocurrió en las pacientes que, además, habían recibido adriamicina.

Otros estudios han demostrado también que la combinación de trastuzumab mejora las respuestas, su duración y supervivencia (Tabla VIII). En pacientes resistentes a la adriamicina, la combinación con paclitaxel es particularmente efectiva cuando se la compara con el taxano solo.

Las asociaciones con docetaxel y con navelbina, son tan eficaces como las de paclitaxel. Recientemente, se está combinando con otros fármacos como capecitabina (112-113) con buena tolerancia y respuestas.

#### ALTAS DOSIS

Durante años, la quimioterapia a altas dosis fue utilizada en el tratamiento de los carcinomas de mama metastásicos. Pronto, se vio que no debía ser utilizada en las pacientes en las que la quimioterapia convencional no había producido una buena respuesta o una remisión completa. Solamente, un ensayo aleatorizado demostró una eficacia superior en términos de respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia en el grupo de pacientes tratadas con altas dosis (114). Las irre-

TABLA VII  
TRASTUZUMAB Y QUIMIOTERAPIA

	AC	AC + H	P	P + H	Q	Q + H
Nº de casos	138	143	96	92	234	235
RC	4%	8%	2%	8%	3%	8%
RC	38%	48%	15%	34%	28%	43%
RG	42%	56% p,02	17%	41% p,001	32%	50% p,001
Duración de respuesta	6,7 m	9,1 m**	4,5 m	10,5 m**	6,1 m	9,1 m**
T. hasta progresión	6,1 m	7,8 m**	3,0 m	6,9 m**	4,6 m	7,4 m**
T. hasta fracaso	5,6 m	7,2 m**	2,9 m	5,8 m**	4,5 m	6,9 m**
Supervivencia	21,4 m	26,8 m+	18,4 m	22,1 m+	20,3 m	25,1 m*
Cardiotoxicidad			8%	27%	1%	13%

+No significación estadística.

\*Significación estadística (p,02-01).

\*\*Significación estadística muy alta (p,005-001).

TABLA VIII  
TRASTUZUMAB EN COMBINACIÓN

	(110)	(111)	(111)	(111)	(112-113)
	T	T+H	D+H	D+H	V+H
Respuestas	25%	57%*	44%	63%	64-75%
T. hasta progresión	3,0 m	6,9 m*			
Supervivencia	18,4 m	22,1 m*			

gularidades detectadas en dicho estudio hacen que no deba ser tenido en cuenta (115).

Otro estudio, demostró que en pacientes que habían alcanzado la remisión completa después de ser tratadas con CAF y que fueron sometidas inmediatamente a un tratamiento con altas dosis de una combinación de agentes alquilantes, tuvieron una supervivencia menor que cuando la intensificación se hizo cuando aparecía la progresión tumoral (116).

Tres estudios, han sido publicados en forma de *abstract* en este año. En el estudio PEGASE 03, la administración de altas dosis después de cuatro ciclos de FEC, hace que aumenten las respuestas completas, que al año haya un porcentaje significativamente mayor de pacientes libres de enfermedad, pero a los tres años, no hay diferencias de supervivencia (117).

En el estudio FILADELFIA (118) la administración de altas dosis en pacientes que habían respondido al tratamiento convencional fueron comparadas con un mantenimiento con CMF. Globalmente, la supervivencia global, tiempo hasta progresión y supervivencia libre de enfermedad fueron similares.

En la Universidad de Bremen, se comparó la administración de dos ciclos de altas dosis con seis ciclos de adriamicina y taxol. Las altas dosis fueron superiores solamente en supervivencia libre de enfermedad y no hay diferencias en supervivencia ni en tasa de remisiones completas (129).

El análisis de estos trabajos, indican que hoy por hoy, a administración de altas dosis con rescate hemipoyético no puede ser considerado como tratamiento adecuado de los carcinomas de mama metastásicos (Tabla IX).

#### DECISIÓN DEL TRATAMIENTO

La elección del tratamiento de quimioterapia de primera línea debe tener en cuenta la gravedad del proceso, el tratamiento previo, las preferencias de la pacientes y características específicas biológicas del tumor.

No es lo mismo tratar a una paciente que ha dejado de responder a un tratamiento hormonal, que presenta recidiva dérmica y/o ganglionar u ósea que la que tiene unas metástasis viscerales masivas. En el primer caso, la vida de la paciente no corre peligro y es posible rectificar el tratamiento. En el segundo, la enferma tiene una sola oportunidad de tratamiento. La no respuesta, va a abocar a la paciente a la muerte y ésta se puede producir en un tiempo muy corto.

Actualmente, la mayor parte han recibido un tratamiento de quimioterapia previo. Cada vez en mayor número, ha sido hecha con adriamicina por lo que podemos tener problemas para tratar, en la enfermedad metastásica, con combinaciones de antraciclinas. Los preparados con adriamicina liposomal, pueden permitir la administración de un tratamiento más prolongado.

El tiempo de recaída tras la quimioterapia adyuvante es muy importante. En general, recaídas tempranas deber ser interpretadas como resistencia a los fármacos y, en el tratamiento de la enfermedad metastásica, no debe ser empleado el mismo esquema que en la adyuvancia.

La presencia de sobreexpresión de Erb-2 parece conferir una cierta resistencia a esquemas de quimioterapia de tipo CMF y mejor respuesta a tratamientos con adriamicina y taxanos.

De acuerdo con lo anterior, la primera línea de tratamiento (Fig. 1) podría ser un régimen tipo CMF o un CAF,CA para pacientes en progresión tras tratamiento hormonal adyuvante o como enfermedad metastásica y con factores de buen pronóstico. En ese mismo tipo de pacientes que hubieran hecho adyuvancia con CMF el tratamiento de elección sería CAF 0 CA. En pacientes de bajo riesgo con adyuvancia previa con adriamicina

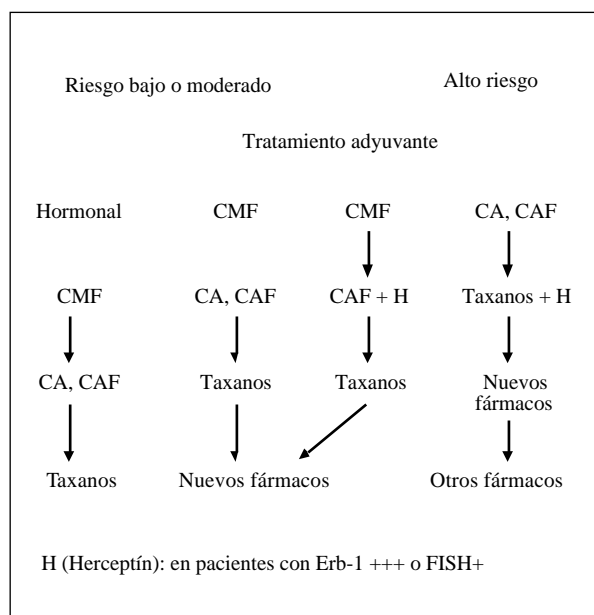


Fig. 1. Elección del tratamiento

TABLA IX  
ALTA DOSIS CON RESCATE HEMOPOYÉTICO

	<i>Tratamiento</i>	<i>% RC</i>	<i>SLE</i>	<i>THP</i>	<i>SG</i>
Pegase 03 (117)	4 FEC + Altas dosis	25	46%*		30%+
	4 FEC	14	19		38
Philadelphia (118)	CAF o CMF STAMP V		4%	9,6 m	14%&
	CAF o CMF CMF		3	9,1 m	13
Bremer (119)	2 altas dosis	13%	14,3 m <sup>o</sup>		28,4 m
	A + T	11	10,3 m		25,3 m

\*Al año.

+A los 3 años.

&amp;A los 5 años.

°p 0,05.

se debería valorar el tratamiento con taxanos solos o en combinación.

En las pacientes de muy mal pronóstico, cualquiera que sea el tratamiento adyuvante previamente recibido una combinación de taxanos y adriamicina parece lo más recomendable. En el caso de sobreexpresión de erb-2 la combinación de trastuzuma y un taxano es lo más indicado. En el caso de que se confirme la inocuidad de una adriamicina liposomal a la asociación de taxanos y anticuerpo monoclonal, la triple terapia estaría indicada.

## SEGUNDA LÍNEA

La tasa de respuestas a la segunda y sucesivas líneas

era tradicionalmente muy baja (120) en un estudio realizado en 115 enfermas con 365 ciclos de tratamiento solamente se encontró una remisión completa y 18 parciales y ninguna de ellas ocurrió más allá de la tercera línea de tratamiento.

La situación actual, ha mejorado con la aparición de nuevos fármacos y entre ellos los taxanos (Tabla X) que permite una tasa de respuestas y una supervivencia en algunos estudios, significativamente mejor, que las segundas líneas convencionales, aun en pacientes resistentes a la adriamicina, y con una calidad de vida similar a pesar de la mayor tasa de respuestas.

Estudios fase III, han demostrado consistentemente que los taxanos producen una tasa de respuestas cercana

TABLA X  
SEGUNDAS LÍNEAS. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

<i>Tratamiento</i>	<i>Nº casos</i>	<i>% respuesta</i>	<i>ThP</i>	<i>S. global</i>
Docetaxel (35) Mithomicin + vinblastina	392	30	19 s	11,4 m
		12 *	11 s*	8,7 m*
Docetaxel (121) Docetaxel + capecitabina	511	30*	4,2 m*	11,5 m*
		42	6,1 m	14,5 m
Docetaxel (122) Methotrexate 5-fu	283	42	6,3 m	10,4 m
		21*	3,0*	11,1 m
Vinorelbina (123) Melphalan	183	46	12 s	35 s
		28*	8 s*	31 s*
Adriamicina (124) Adriamicina + vinorelbina	303	24	5,3 m	11,3 m
		30	4,3 m	9,4 m
Adriamicina (125) Mitoxantrone	325	29	10 s	8,9 m
		21*	15 s*	9,1 m
Docetaxel (33) Adriamicina	326	48	26 s	15,0 m
		33*	21 s	14,0 m

al 40% con un tiempo hasta la progresión de unos 6 meses y una supervivencia cercana al año.

En pacientes previamente tratadas con regímenes tipo CMF, la administración de antraciclinas produce una buena tasa de respuestas, un tiempo hasta la progresión y de supervivencia cercanos a los 4 y 9 meses respectivamente.

Parece claro, por lo tanto que se debe ofertar una segunda línea de tratamiento después de una progresión tumoral y que las opciones son regímenes con adriamicina para pacientes previamente tratados con CMF y similares, taxanos solos o en combinación para los que ya habían recibido antraciclina, cambio de taxanos, de forma de administración (semanal por ejemplo) o nuevos fármacos en monoterapia o en asociaciones.

#### SUCESIVAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO

Debe individualizarse el tratamiento de manera que el objetivo de mejorar la calidad de vida pueda ser razonablemente alcanzado. En general, la tasa de respuestas a las terceras líneas son muy escasas y, prácticamente sólo ocurren en las pacientes que habían tenido una buena respuesta previa. Existen factores pronósticos de respuesta a la quimioterapia que deben ser tenidas en cuenta en este tipo de pacientes para seleccionar los que más posibilidades tengan de responder (126,127).

En estos casos puede hacerse tratamiento con algunas posibilidades de mejorar la calidad de vida de las pacientes aunque dudosamente van a prolongar de manera significativa la supervivencia.

En estos casos, las preferencias de las pacientes son definitivas a la hora de la decisión del tratamiento. se han encontrado diferencias entre la opinión sobre el tratamiento entre médicos, enfermeras y pacientes. El personal sanitario, tiende a no ofertar tratamientos cuando el beneficio esperado en términos de supervivencia es muy escaso. Sin embargo, para los pacientes, pequeños incrementos de supervivencia pueden ser suficientes para decidirles a aceptar tratamientos agresivos. En un estudio, ganancias de tres meses en supervivencia, era motivo suficiente para aceptar tratamiento por parte de los pacientes, siendo el personal médico y de enfermería mucho más

reticente al tratamiento (128). Los enfermos jóvenes, parecen más proclives a afrontar una terapia agresiva por ganancias de supervivencia tan pequeñas como de un mes (129). La mejoría de los síntomas, sin ganancia de supervivencia, podría ser suficiente motivo para aceptar el tratamiento en el 75% de los casos.

Teniendo en cuenta las características del tumor, posibilidades de respuesta, tratamientos previos y preferencias personales.

En realidad, no existe ningún esquema definido de tratamiento. La monoterapia, puede ser el tratamiento de elección ya que con frecuencia la reserva medular está muy disminuida y no hay posibilidades de hacer un tratamiento de poliquimioterapia con fármacos no previamente empleados.

#### SUPERVIVENCIA

No cabe duda de que los objetivos del tratamiento en la enfermedad metastásica son los de mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia. En general, el beneficio obtenido, mejora o hace desaparecer los síntomas y por lo tanto se asiste a una mejoría de calidad de vida, aun a pesar de que se aumente el número de ciclos y la toxicidad inducida por ellos.

El otro objetivo es el de aumentar la supervivencia. Nunca se ha realizado un estudio aleatorizado en el que el brazo control sea el mejor tratamiento sintomático disponible y no parece ético realizarlo ahora. Sin embargo, hay datos que permiten afirmar que la supervivencia se mejora con el tratamiento. Muchos estudios aleatorizados han demostrado que algunas terapias producen mayor supervivencia que otras y de ellas hay algunos ejemplos referatados en este trabajo. Ello, puede ser considerado como una confirmación indirecta que el tratamiento mejora la supervivencia. Todos los oncólogos tenemos la sensación de que nuestras pacientes viven más tiempo ahora que hace unos años. Una reciente publicación ha confirmado un avance notable de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama quinquenio a quinquenio y que se puede evaluar en casi cinco veces mayor en el periodo de 1995-2000 que en el de 1974-1980 (130). Esperemos que nuevos fármacos, permitan conificar la enfermedad si no es posible curarla (Tabla XI).

TABLA XI  
SUPERVIVENCIA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (130)

<i>Periodo</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>S. media</i>	<i>% s. a 3 años</i>	<i>% s. a 5 años</i>
1974-1979	93	11 m	15	10
1980-1984	217	16 m	27	14
1985-1989	236	21 m	36	23
1990-1994	188	27 m	42	29
1995-2000	108	51 m	61	40

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projection of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891-903.
2. Stockler M, Wilcken NRC, Ghersi D, et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2000; 26: 151-68.
3. Fossati C, Confalonieri V, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31500 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-60.
4. Clemons M, Leahy M, Valle J, et al. Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: studies excluding taxanes. *European J of Cancer* 1997; 33: 2171-82.
5. Fossati R, Confalonieri C, Tinazzi A. Chemotherapy with and without anthracycline. In Reply. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1392.
6. Cocconi G. Chemotherapy with and without adriamycin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1392 (Letter).
7. Stockler M, Wilcken N, Coates A. Chemotherapy for metastatic breast cancer-Wen is enough enough? *Eur J of Cancer* 1997; 33: 2147-8.
8. Clemons M, Leahy M, Valle J, et al. Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: The taxanes. *Eur J of Cancer* 1997; 33: 2183-93.
9. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1858.
10. Winer E, Berry D, Duggan D, et al. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 101.
11. Davidson NG. Single-agent paclitaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: the British experience. *Semin Oncol* 1996; 23: 6.
12. Geyer CE Jr, Green SJ, Moinpour, CM, et al. Expanded phase II trial of paclitaxel in metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group study. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 169.
13. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel in metastatic breast cancer: a trial of two doses by a 3-hour infusion in patients with disease recurrence after prior therapy with anthracyclines. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1169.
14. Vermorken JB, Ten Bokkel, Huinink WW, et al. High-dose paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline therapy: a European Cancer Center trial. *Semin Oncol* 1995; 22: 16.
15. Fontzilas G, Athanassiades A, Kalogera-Fountzila A, et al. A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1893.
16. Vici P, Di Lauro L, Conti F, et al. Paclitaxel activity in anthracycline refractory breast cancer patients. *Tumori* 1997; 83: 661.
17. Alexopoulos C, Rigatos G, Efreimidou A, et al. Phase II study of taxotere monotherapy in previously treated patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 153.
18. Ravdin PM, Burris HA 3<sup>rd</sup>, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2879.
19. Alexandre J, Bleuzen P, Bonnetterre J, et al. Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 562.
20. Adachi I, Watanabe T, Takashima S, et al. A late phase II study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 210.
21. Borowicz T, Koestler WJ, Tomek S, et al. Monotherapy with docetaxel in second or third-line treatment of anthracycline resistant metastatic breast cancer. *Anticancer drugs* 2000; 13: 149-53.
22. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3362.
23. Vanhoefer U, Cao S, Harstrick A, et al. Comparative antitumor efficacy of docetaxel and paclitaxel in nude mice bearing human tumor xenografts that overexpress the multidrug resistance protein (MRP). *Ann Oncol* 1997; 8: 1221.
24. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3353.
25. Pérez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4216.
26. Sikov WmM, Akerley W, Kahanic S, et al. Multicenter, 3-arm randomized study of high-dose weekly paclitaxel (HDWP) versus standard dose weekly (SDWP) for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 134(a).
27. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1212.
28. Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J, et al. Phase I study of docetaxel administered as a 1-hour intravenous infusion on a weekly basis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1458.
29. Burris H. Weekly schedules of docetaxel. *Semin Oncol* 1998; 25: 21.
30. Climent MA, Tabernero J, Albanell J, et al. Preliminary results of a phase II randomized trial of docetaxel (taxotere) as single agent chemotherapy (CT) administered weekly or 3-weekly in patients (pt) with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 205(a).
31. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724-31.
32. Sledge GW, Neuberg D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin vs paclitaxel vs doxorubicin and paclitaxel as first line metastatic breast cancer: an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 15: 1a.
33. Chang S, Friederichs K, Noel D, et al. Prospective, randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-54.
34. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2355-64.
35. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mithomycin plus vimblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 413-24.
36. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2688.
37. Dombernowsky P, Gehl J, Boesgaard M, et al. Doxorubicin and paclitaxel, a highly active combination in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 23.
38. Nabholz JM, North S, Smylie M, et al. Docetaxel (taxotere) in combination with anthracyclines in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 11.
39. Lluch A, Ojeda B, Colomer R, et al. Doxorubicin and paclitaxel in advanced breast carcinoma: importance of prior adjuvant anthracycline therapy. *Cáncer* 2000; 89: 2169.
40. Hortobagyi GN, Willey J, Rahman Z, et al. Prospective assessment of cardiac toxicity during a randomized phase II trial of doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (5 Supl. 17): 17.
41. Holmes FA, Madden T, Newman RA, et al. Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetics by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2713.
42. Combination chemotherapy with paclitaxel and doxorubicin for metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: S11-13.
43. Hainsworth JD, Jones SE, Mennel RG, et al. Paclitaxel with mitoxantrone, fluorouracil, and high-dose leucovorin in the treatment of metastatic breast cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1611.

44. Luck HJ, Thomssen C, du Bois A, et al. Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: S17.
45. Dieras V. Taxanes in combination with doxorubicin in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 18.
46. Nabholz JM, Tonkin K, Smylie M, et al. Review of docetaxel and doxorubicin-based combinations in the management of breast cancer: from metastatic of adjuvant setting. *Semin Oncol* 1999; 26: 10-6.
47. Nabholz JM, Riva A. Taxane/anthracine combinations: setting a new standard in breast cancer. *The oncologist* 2001 (Supl. 3): 5-12.
48. Pérez Manga G, López P, Sancho F, et al. Phase II study weekly docetaxel (TXT) and doxorubicin as first line metastatic breast cancer (bc): preliminary results. *Proc am soc Clin oncol* 2000; 19: 105 (407a).
49. Lorenzo A, Benavides M, Pérez Manga G, et al. Mitoxantrone and paclitaxel in metastatic breast cancer. Results of a phase II clinical study.
50. Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and Cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1707-15.
51. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin (A)/taxol (T) versus doxorubicin/cyclophosphamide (C) as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer (MBC): a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 282 (a).
52. Carmichel J. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) versus epirubicin and taxol (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 84 (a).
53. Luck HJ, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric Phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC): a study of the Ago breast cancer group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 280(a).
54. Martino S, Irwin D, Johnson P, et al. A phase III trial of taxol (T)/doxorubicin (two dose levels) versus doxorubicin/cytosine (C) followed by a comparison of weekly versus Q3 weekly T in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 220(a).
55. Nabholz JM, Falkson G, Campos D, et al. A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel (AT) to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first-line therapy for MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 127(a).
56. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY, et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T) doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 137(a).
57. Bonnetterre J, Diera V, Tubiana-Hulin M, et al. Six cycles of epirubicin/docetaxel (ET) versus 6 cycles of 5FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as first line metastatic breast cancer (MBC) treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 163(a).
58. Tan AR, Swain SM. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: an update. *Semin Oncol* 2001; 28: 359-76.
59. Nabholz JM, Pienkoski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 141(a).
60. Possinger K, Kaufmann M, Coleman R, et al. Phase II study of gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 155.
61. Carmichael J, Possinger K, Phillip P, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2731.
62. Gerson R, Serrano OA, Villalobos A, et al. Gemcitabine response in advanced breast cancer in relation to immunohistochemical factors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 572(a).
63. Pérez-Manga G, Lluch A, Alba E, et al. Gemcitabine in combination with adriamycin in advanced breast cancer: final results of a phase II pharmacokinetic trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2545-52.
64. Nagourney RA, Link JS, Blitzer JB, et al. Gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2245-49.
65. Stathopoulos GP, Rigatos SK, Pergantas N, et al. Phase II trial of biweekly administration of vinorelbine and gemcitabine in pretreated advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 37.
66. Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10: 211.
67. Laufman LR, Spiridonidis CH, Carman L, et al. Second-line chemotherapy with weekly gemcitabine and monthly docetaxel in patients with metastatic breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 106a.
68. Murad AM, Guimaraes RC, Aragao BC, et al. Phase II trial of the use of paclitaxel and gemcitabine as a salvage treatment in metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 264.
69. Colomer R, Llombard A, Lluch A, et al. Biweekly paclitaxel and gemcitabine in advanced breast cancer. Phase II trial and predictive value of Her 2 extracellular domain (ECD). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 373(a).
70. Swain SM, Lippman ME, Egan EF, et al. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 890.
71. Margolin KA, Doroshow JH, Akman, SA, et al. Effective initial therapy of advanced breast cancer with fluorouracil and high-dose, continuous infusion calcium leucovorin. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1278.
72. Regazzoni S, Pesce G, Marini G, et al. Low-dose continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 807.
73. Wilke H, Klaassen U, Achterath W, et al. Phase I/II study with a weekly 24-hour infusion of 5-fluorouracil plus high-dose folic acid (HD-FU/FA) in intensively pretreated patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 55.
74. Blum JL, Dieras V, Mucci lo Russo P, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92: 1759-68.
75. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open label phase II trial of oral capecitabine (xeloda) vs a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/ metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1247-54.
76. O'Reilly SM, Moiseyenko V, Talbot DC, et al. A randomized phase II study of xeloda (capecitabine) versus paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 627(a).
77. Pérez-Manga G, Batista N, Constela M, et al. Efficacy and safety profile of capecitabine (xeloda) in combination with paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: preliminary results of a phase II study. *Breast cancer research & treatment* 2000; 64 (1): 124 (a).
78. Venturini M, Catzeddu T, Durando T, et al. A multicenter phase II study of TEX regimen (taxotere, epirubicin and xeloda) as first-line treatment in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (Supl. 4): B32(a).
79. Pérez-Manga G, Quiben R, Méndez M. Capecitabina y gemcitabina en cáncer de mama metastásico multitratado. En prensa.
80. Leonard R, Cervantes G, Liu W, et al. Survival update of so 14999 a large phase III trial of capecitabine/docetaxel combination therapy vs docetaxel monotherapy in patients with locally advanced (LABC) or metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 551(a).
81. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96: 133.
82. Speyer JL, Green MD, Dubin N, et al. Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med* 1985; 78: 555.
83. Bielack SS, Ertmann R, Winkler K, et al. Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and anti-tumor efficacy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 873.
84. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, et al. Early and delayed clinical



- cal cardiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985; 55: 2761.
85. Asmar L, Ibrahim NK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin (D) by continuous infusion (CI) vs bolus infusion (BL) in metastatic breast cancer (MBC): impact on time-to-progression (TTP), M.D. Anderson Cancer Center experience (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 105a.
  86. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley, C, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333.
  87. Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. The Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1999; 3: 145.
  88. López M, Vici P, Di Lauro K, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998; 16: 86.
  89. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998; 25: 43.
  90. Cowens JW, Creaven PJ, Greco WR, et al. Initial clinical (phase I) trial of TLC D-99 (doxorubicin encapsulated in liposomes). *Cancer Res* 1993; 53: 2796.
  91. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, et al. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3185.
  92. Batist G, Ramakrishnan, G, Rao, CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444.
  93. Shapiro CL, Ervin T, Welles L, et al. Phase II trial of high-dose liposome-encapsulated doxorubicin with granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer. TLC D-99 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1435.
  94. Marty M. Liposomal doxorubicin (Myocet) and conventional anthracyclines: a comparison. *Breast* 2001; 2 (Supl. 2): 28-33.
  95. Wigler N, Inbar M, O'Brien M, et al. Reduced cardiac toxicity and comparative efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) vs doxorubicin for first-line treatment of metastatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 177(a).
  96. Theodoulou M, Campos SM, Batist G, et al. TLC D 99 (D, Myocet) and herceptin (H) is safe in advanced breast cancer(ABC): final cardiac safety and efficacy analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 216(a).
  97. Trigo J, Climent MA, Gil M, et al. Cardiac safety and activity of a phase I study of 3-weekly myocet in combination with weekly herceptin and paclitaxel in Her-2-positive (HER2+) locally advanced or metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 242(a).
  98. Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829.
  99. Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10: 2435.
  100. Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995; 10: 2435.
  101. Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 1991; 11: 117.
  102. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737.
  103. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639.
  104. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line, single-agent Herceptin (R) (trastuzumab) in metastatic breast cancer. A preliminary report. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 1): 25.
  105. Gelmon K, Arnold A, Ayoub J, et al. Pharmacokinetics and safety of trastuzumab when administered every three weeks in women with metastatic breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 69a.
  106. Mass RD, Press M, Anderson S, et al. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 22: 85(a).
  107. Vogel CA, Cobleigh M, Tripathy D, et al. Superior outcomes with herceptin (trastuzumab) in fluorescence in situ hybridization (FISH)-selected patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 22: 86(a).
  108. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2714.
  109. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241.
  110. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783.
  111. Pegtam MD. Docetaxel and herceptin: foundation for future strategies. *The Oncologist* 2001; 6 (Supl. 3) 22-25.
  112. Burmstein HJ, Marcon PK, Lambert-Falls R, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab (herceptin; H) and vinorelbine (navelbine; N) as first-line therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 53 (211a).
  113. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722.
  114. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD. High dose chemotherapy with hematopoietic response as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2483-9.
  115. Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Wezwoda study. *Lancet* 2000; 355: 999-1003.
  116. Peters WP, Jones RB, Vredenburgh J, et al. A large prospective randomized trial of high-doses combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intense doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 121: 149(a).
  117. Biron P, Durand M, Roche H, et al. High dose thiotepa (TTP), cyclophosphamide (CMP) and stem cell transplantation after 4 FEC 100 compared with 4 FEC alone allowed a better disease free survival but the same overall survival in first line chemotherapy for metastatic breast cancer. Results of the PEGASE 03 french protocole. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 42: 167(a).
  118. Stadtmauer EA, O'Neil A, Goldstein LJ, et al. Conventional -dose chemotherapy with high-dose chemotherapy (HDC) plus autologous stem-cell transplantation(SCT) for metastatic breast cancer: 5-year update of the "Philadelphia Trial" (PBT-1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 43: 169(a).
  119. Schmid P, Samonigg H, Nitsch T, et al. Randomized Trial Of up front tandem High-dose chemotherapy (HD) compared to standard chemotherapy with doxorubicin and paclitaxel (AT) in metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 43: 171(a).
  120. Porkka K, Lumqvist C, Iassen P, et al. Salvage therapies in women who fail to respond to first line treatment with fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1639-47.
  121. O'Shaughnessy J, on behalf of the Xeloda breast cancer group. Results of a large phase III trial of xeloda/taxotere vs taxotere monotherapy in metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer*

- Res Treat 2000; 64: 38(a).
122. Sjostrom J, Blomquist C, Mourridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1194-201.
  123. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2567-74.
  124. Norris B, Pritchard KJ, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with Doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Trials Group study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18: 85-2394.
  125. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:560-71.
  126. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 776-86.
  127. Pérez Manga G, Arranz Arijia JA. Quimioterapia en el cáncer de mama metastásica ¿algún avance? En: Eduardo Díaz-Rubio (ed): *Controversias en oncología*. Barcelona: Ediciones Doyma; 1991. p. 129-41.
  128. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors. *Br Med J* 1990; 300: 1458-60.
  129. McQuewllon RP, Muss HB, Hoffman SL, et al. Patients preferences for treatment of metastatic breast cancer:a study of women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 858-86.
  130. Giordano SH, Buzdar AU, Kau SWC, et al. Improvement in breast cancer survival: results from MD Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 54: 212(a).

# Tratamiento del cáncer de mama con trastuzumab

S. GONZÁLEZ, J. BASELGA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebrón

## INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer de mama metastásico ha variado a lo largo de los años tras la introducción de la hormonoterapia, la quimioterapia y la radioterapia. Gracias a estos tratamientos y al diagnóstico precoz, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido un 25% en los últimos veinte años (1). Sin embargo, para seguir avanzando, se precisan nuevos tratamientos y a ser posible, con menores efectos secundarios.

Recientemente se han añadido al arsenal terapéutico los tratamientos biológicos, específicamente dirigidos contra el tumor y por tanto, más efectivos y con menos efectos secundarios.

Trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal específico contra HER2, una proteína de membrana sobre-expresada en las células de algunos tumores.

HER2 fue descubierto cuando se investigó el DNA humano buscando una secuencia similar a un oncogén de rata llamado *neu*. *Neu* se encontró por primera vez en neuroblastomas de ratas tratadas con un mutágeno, por esta razón a HER2 a veces se le llama *neu* o HER2/*neu*. También se le llama a veces c-erbB-2 por su similitud al receptor del factor de crecimiento epidérmico (c-erbB-1 o HER1) (2).

HER2 puede actuar como un oncogén y tiene un papel crítico en los procesos de crecimiento celular y transformación que ocurren en la patogénesis del cáncer.

Los tumores de mama, entre otros, expresan niveles altos de factores de crecimiento y de sus receptores, y el crecimiento de las células tumorales está regulado por la estimulación autocrina o paracrina de estos receptores. HER2 pertenece a la familia erbB de receptores tirosin-kinasa. Esta familia tiene cuatro receptores homólogos: el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, erbB-1 o HER1), HER2 (erbB-2), HER3 (erbB-3) y HER4 (erbB-4) (3). Estos receptores

están en la membrana plasmática y constan de un dominio extracelular donde se unen los ligandos, un segmento lipófilico transmembrana y un dominio intracelular donde reside la importante actividad tirosin-kinasa. Los receptores de esta familia se activan por dimerización, que puede ser entre receptores idénticos (homodimerización) o diferentes de la misma familia (heterodimerización). Los mecanismos que provocan la dimerización son la unión al ligando (factor de crecimiento) y la sobre-expresión del receptor (4). HER2 es el único receptor para el que no se conoce un ligando específico, pero es el co-receptor preferido para formar heterodímeros con HER1, HER3 y HER4. Los heterodímeros con HER2 muestran mayor capacidad para transducir señales mitogénicas que los homodímeros y, una vez formados, se dispara la actividad tirosin-kinasa intrínseca de los receptores provocando respuestas bioquímicas y fisiológicas implicadas en la transducción de señales mitogénicas celulares (Fig. 1). Además la sobre-expre-

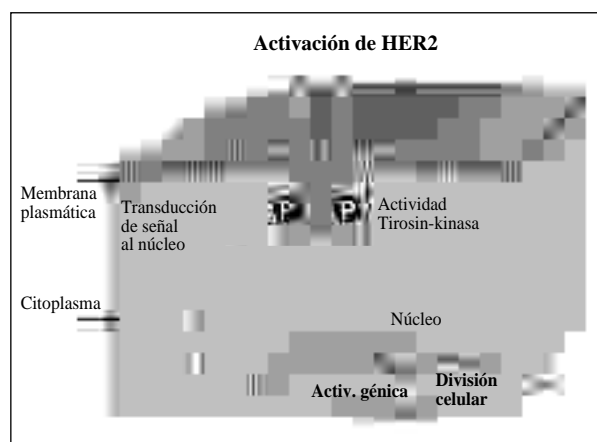


Fig. 1. Activación de HER2.

sión añadida de HER2 lleva a la formación de homodímeros de HER2 que se activan de manera independiente a la presencia del ligando.

HER2 se expresa a niveles bajos en muchos tejidos incluyendo la glándula mamaria, donde regula el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular (2). En algunos tumores, el gen de HER2, localizado en el cromosoma 17, se encuentra amplificado y las múltiples copias de HER2 llevan a la producción y expresión de cantidades masivas del receptor en la superficie celular, fenómeno que se conoce como sobre-expresión.

El receptor HER2 está sobre-expresado en el 25-30% de los tumores de mama y también en otros tumores. La sobre-expresión se ha correlacionado con variables de mal pronóstico, con mayor probabilidad de recurrencia y con una supervivencia menor (5-8).

La sobre-expresión de HER2 parece que juega un papel directo en la patogénesis y agresividad clínica de los tumores con sobre-expresión, en base a una serie de observaciones (9-17):

—La introducción de HER2 en células no neoplásicas causa su transformación maligna.

—Ratones transgénicos que expresan HER2 desarrollan tumores mamarios.

—Los tumores mamarios humanos que sobre-expresan HER2 tienen un curso clínico más agresivo.

—Los anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos contra el receptor HER2 inhiben el crecimiento de tumores y de células transformadas que expresan niveles altos de este receptor.

Todas estas observaciones hicieron que HER2 fuera considerada una diana potencial para el tratamiento de aquellos cánceres de mama con sobre-expresión de HER2.

#### TRASTUZUMAB AGENTE ÚNICO. ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Dados los hallazgos comentados, se desarrollaron una serie de AcMo murinos dirigidos contra HER2 que inhibían la proliferación de cultivos de células tumorales de mama y ovario con sobre-expresión de HER2, constatándose mayor sensibilidad al efecto antiproliferativo de los anticuerpos a mayor nivel de expresión de HER2 (16,18,19). Los AcMo también inhibieron el crecimiento de líneas celulares de otros tumores con sobre-expresión de HER2 (16,20). Uno de los AcMo más potentes en el tratamiento de modelos preclínicos de tumores HER2-dependientes fue el AcMo murino 4D5, por dicho motivo se decidió desarrollar este AcMo para el tratamiento de pacientes con cáncer.

Dado que los AcMo murinos son inmunogénicos y su administración repetida puede provocar una respuesta inmunológica en el huésped, el 4D5 se humanizó mediante ingeniería genética. El AcMo resultante es humano en un 95% y murino en un 5% (la zona de unión antigénica), se denomina trastuzumab (HERCEPTIN®) y tiene mayor afinidad por HER2 ( $K_d=0,1$  nM) que el 4D5.

Trastuzumab inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama que sobre-expresan HER2 y es más efi-

ciente para inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo contra líneas celulares tumorales humanas y por tanto, mayor actividad antitumoral *in vivo* que el 4D5 (21-23).

En el primer estudio con trastuzumab en animales se administró una dosis única ev. de 36 mg/kg a ratones atímicos con implantes de células de cáncer gástrico humano con sobre-expresión de HER2, inhibiéndose el crecimiento tumoral en un 50% de forma mantenida pero sin erradicación del tumor (24). La actividad *in vivo* se confirmó contra la línea celular de cáncer de mama humano BT-474 en ratones inmunodeficientes, administrándose de forma repetida dosis iguales o mayores a 1mg/kg y consiguiendo supresión del crecimiento celular y erradicación de tumores en algunos animales (14). En este modelo animal, dosis de 1mg/kg administradas dos veces por semana conseguían la máxima inhibición del crecimiento, mientras que dosis menores alcanzaban menor inhibición del crecimiento celular.

Existen muchos mecanismos por los cuales trastuzumab tiene efecto inhibitor sobre el tumor (25-28):

—En primer lugar, estos AcMo provocan la internalización de HER2 y ello produce una reversión del fenotipo de células transformadas por HER2 (10).

—La actividad antitumoral se correlaciona con la capacidad para acelerar la degradación endocítica del receptor.

—Trastuzumab inhibe de forma parcial la capacidad de formar heterodímeros de HER2/HER3 y HER2/HER4, aunque la relación entre este efecto y la inhibición del crecimiento no está bien establecida (29).

—Otros posibles mecanismos son la inducción de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo y su actividad antiangiogénica (30).

#### TRASTUZUMAB AGENTE ÚNICO. ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio inicial fase II de trastuzumab como agente único se realizó en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2 (considerando sobre-expresión si al menos el 25% de las células presentaban HER2 en la membrana) (33). Basado en los resultados de fase I, se administró una dosis de carga de 250 mg ev. de trastuzumab el día 0 y, posteriormente, 100 mg semanales (34). Se incluyeron 46 pacientes con mal pronóstico:

—El nivel de sobre-expresión de HER2 era alto, con más del 80% de tumores con más del 50% de células positivas.

—La población tenía extensa enfermedad metastásica, con un 34,5% de pacientes con tres o más localizaciones metastásicas y enfermedad visceral en el 80% de los casos.

—Todas, menos una paciente, habían recibido quimioterapia previamente, el 82,6% habían recibido al menos un régimen para enfermedad metastásica y el 63% dos o más esquemas. Del último grupo, 4 pacientes habían recibido quimioterapia a altas dosis con soporte de células hematopoyéticas.

Más del 90% de pacientes tuvieron niveles de trastuzumab de unos 10 mcg/ml, asociados a niveles de inhibición óptima en el modelo pre-clínico. La vida media sérica de trastuzumab fue de 8,3+/-5 días, pero se encontraron concentraciones séricas subóptimas en pacientes con niveles circulantes de HER2 extracelular mayor a 500 ng/ml. También se constató que la vida media sérica es dependiente de la presencia de HER2 extracelular circulante y no se encontraron respuestas en los pacientes con concentraciones séricas mayores a 500 ng/ml.

No se detectaron en ningún paciente anticuerpos contra trastuzumab o anticuerpos antihumanos (HACA).

El tratamiento fue bien tolerado. De 768 administraciones, aparecieron 11 eventos adversos. Aparecieron fiebre y escalofríos en 5 ocasiones tras la primera administración, la fiebre cedió en menos de 8 horas y no recurrió posteriormente. Tres pacientes tuvieron dolor en zonas tumorales tras la primera dosis (Fig. 2).

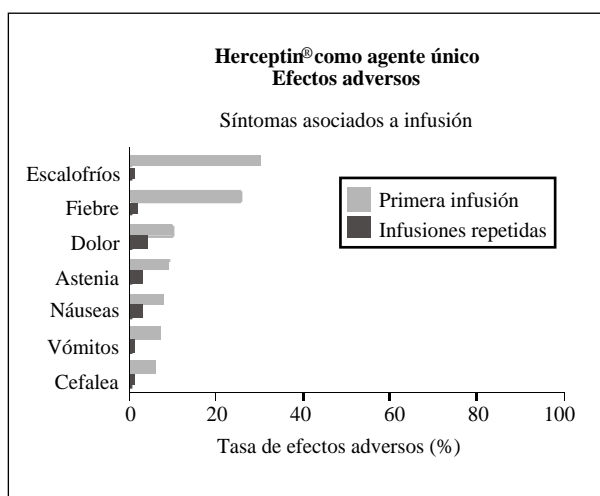


Fig. 2. Herceptin como agente único. Efectos adversos.

De 43 pacientes evaluables, 1 obtuvo una respuesta completa (RC) confirmada histológicamente y 4 obtuvieron respuesta parcial (RP), con un total de respuestas del 11,6% (95% IC, 4,36-25,9%). El 37% de pacientes tuvo enfermedad estable. La mediana de tiempo a la progresión fue de 5,1 meses, con una larga duración de la enfermedad estable en ausencia de toxicidad significativa.

Se realizó un estudio confirmatorio de 222 pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión de HER2 y enfermedad metastásica recurrente tras quimioterapia. El objetivo primario fue la respuesta y la seguridad. La dosis inicial de carga fue de 4 mg/kg seguido de infusión semanal de 2 mg/kg. Las características de las pacientes fueron: edad media de 50 años, tres o más localizaciones metastásicas en el 36%, un 69% había recibido quimioterapia adyuvante, el 32% había recibido un régimen de quimioterapia para enfermedad metastásica, el 68% dos esquemas previos, un 9% quimioterapia a altas dosis, un 94% antraciclinas previas, y un 67% taxanos previamente.

Las respuestas en 213 pacientes evaluables fueron RC en 8 pacientes (4%), RP en 26 pacientes (12%), con una tasa de respuestas del 15% (95% IC, 11-21%). Se obtuvo un 30% de estabilizaciones y progresión en el 42%. La mediana de duración de respuesta fue de 9,1 meses y la supervivencia media de 13 meses.

El 25% de pacientes presentó fiebre y escalofríos con la primera infusión. En 9 pacientes se constató un descenso en la fracción de eyección cardiaca, de los cuales 6 fueron sintomáticos (los 6 habían recibido antraciclinas previamente o tenían historia cardiológica previa) (13,33).

Otro estudio reciente evaluó trastuzumab como primera línea de tratamiento en 114 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2. Las pacientes se randomizaron en un brazo estándar con dosis inicial de 4 mg/kg y semanal de 2 mg/kg y en otro brazo, con dosis inicial de 8 mg/kg y semanal de 4 mg/kg. La edad media fue de 50 años, con 50% pacientes post-menopáusicas. El 76% de las pacientes tenía niveles altos de HER2 (3+), el 44% metástasis en pulmón y el 39% en hígado. El 51% había recibido antraciclinas previamente y el 13%, quimioterapia a altas dosis adyuvante.

La tasa de respuestas fue del 26%. Las respuestas en ambos grupos fueron similares: 25% (95% CI, 14,3-36,5%) para el primero y del 27% (15,5-39%). Incluyendo enfermedad estable, el beneficio clínico (RC+RP+EE) también fue similar, 36% y 40%. La mediana de progresión fue de 3,5 meses (3,3-5,1) y 3,8 meses (2,4-5,5) respectivamente. La supervivencia global fue de 22,9 meses (16-37,1) para el primero y 28,5 (13,3-34,7) para el segundo. En una actualización posterior de dicho estudio, se objetivó que las respuestas en las pacientes HER2 3+ fueron del 35% (24,4-44,7%) versus un 0% en las HER2 2+ (0-15,5%), determinado por inmunohistoquímica y de un 34% (23,9-45,7%) versus un 1% (0,8-22,8%) determinado por FISH. El beneficio clínico en las HER2 3+ y 2+ fue del 48% y el 7% respectivamente (35).

Dos pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca (ambas con cardiopatía de base).

Con todos estos resultados se concluyó que trastuzumab es un tratamiento efectivo y seguro para pacientes con cáncer de mama metastásico.

#### TRASTUZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA. ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Para mejorar los resultados de los AcMo anti-HER2, se estudió su efecto al combinarlos con quimioterapia.

Uno de los primeros estudios en combinación se llevó a cabo con el AcMo TAB 250 en combinación con cisplatino en líneas celulares de cáncer de mama humano SKBR-3 y de ovario SKOV-3, mostrando que el AcMo aumentaba el efecto antitumoral del cisplatino (36). También con TAB 250 se demostró un aumento en la citotoxicidad del etopósido, sugiriendo una alteración en la sensibilidad de la topoisomerasa II al etopósido ya que el gen de la topoisomerasa II se encuentra en una zona muy cercana al gen de HER2 (37). También se demostró que 4D5 o trastuzumab inducía sensibilidad al cisplatino en líneas

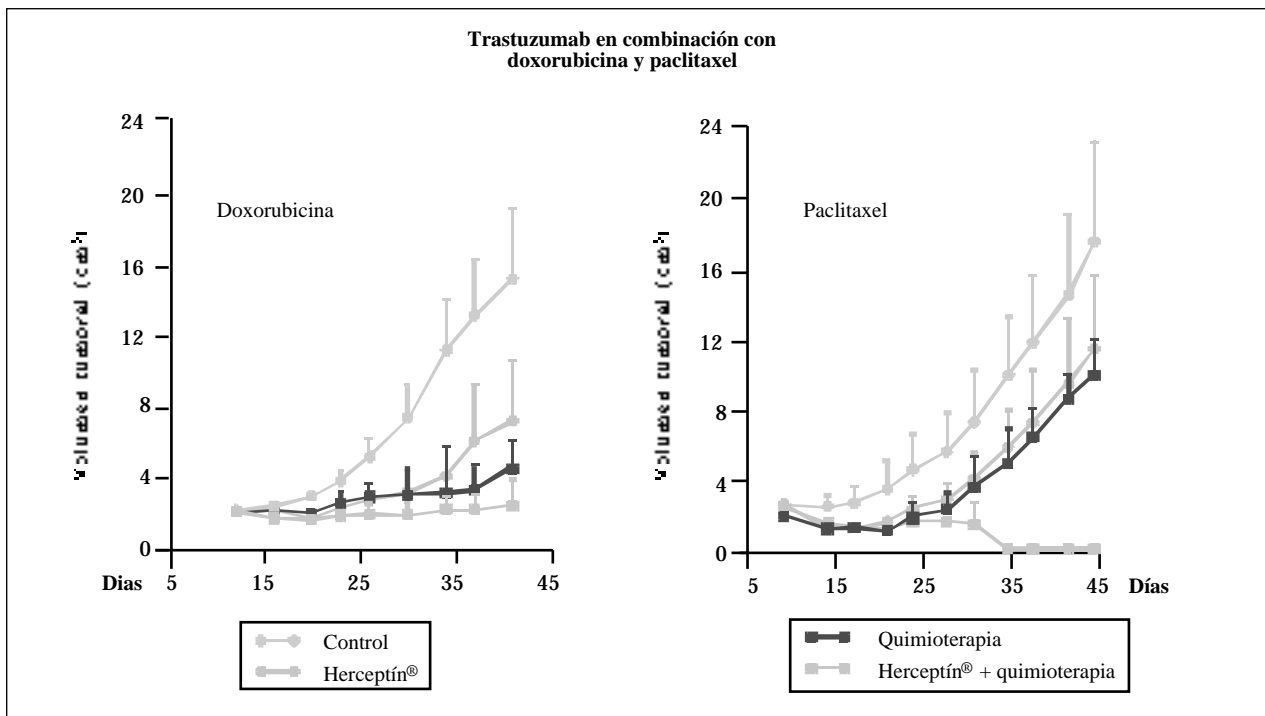


Fig. 3. Trastuzumab en combinación con doxorubicina y paclitaxel.

de carcinoma de ovario previamente resistentes (38,39).

Dos de los fármacos más activos frente al cáncer de mama son la doxorubicina y el paclitaxel, por lo que parecía interesante combinarlas con AcMo anti-HER2 para aumentar su efecto antitumoral (14,40,41). Se observó en cultivos de células con sobre-expresión de HER2 un efecto citotóxico aditivo y dependiente de la concentración de trastuzumab combinado con paclitaxel, con una inhibición aditiva de las tres líneas celulares testadas (dos de mama y una de ovario) (14). Posteriormente se realizaron experimentos en animales portadores de xenoinjertos de cáncer de mama humano, comprobando qué dosis de trastuzumab que inhiben modestamente el crecimiento tumoral aumentan los efectos tumorocidas del paclitaxel. También se comprobó un aumento en el efecto tumorocida de la doxorubicina, aunque menor que con paclitaxel (Fig. 3). El aumento en la actividad antitumoral no aumentó la toxicidad en los animales, determinada por la ausencia de efectos significativos en la supervivencia de los animales (14).

Una posible explicación para el aumento de actividad de la combinación de trastuzumab y paclitaxel es el efecto acumulativo de dos fármacos que actúan contra distintos blancos: el receptor HER2 y la tubulina. Sin embargo, parece que el aumento de actividad es algo más que un efecto acumulativo. Varios estudios han demostrado que los tratamientos anti-HER2 que disminuyen o inhiben la fosforilación del receptor, aumentan la sensibilidad al paclitaxel (43-45).

Otra explicación sería que la exposición al paclitaxel puede producir una disregulación positiva del receptor HER2, produciendo células más sensibles a trastuzumab. Asimismo, trastuzumab por regulación negativa

de HER2, puede prevenir o inhibir la activación de p21, restaurando la sensibilidad a la apoptosis inducida por paclitaxel (46,47).

#### TRASTUZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA. ESTUDIOS CLÍNICOS

Tras los resultados de los datos pre-clínicos, se inició un estudio de trastuzumab con cisplatino fase II multicéntrico que incluyó pacientes con cáncer de mama avanzado, intensamente pretratadas, con sobre-expresión de HER2 y progresión tras tratamiento estándar. Se administró trastuzumab a dosis inicial de 250 mg ev, el día 0, seguido de dosis semanales de 100 mg ev. durante 9 semanas. La dosis de cisplatino fue de 75 mg/m<sup>2</sup> el día 1, 29 y 57. Los pacientes con respuesta o enfermedad estable se mantuvieron con trastuzumab 100 mg ev. semanal más cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada cuatro semanas. De 37 pacientes evaluables, 9 (24%, 95% CI, 12,4-41,6%) tuvieron RP, 9 (24,3%) enfermedad estable y 19 (51,3%) progresaron. La duración de la respuesta fue de 5,3 meses (1,6-18). Se observó toxicidad grado III o IV en el 56% de pacientes y el perfil de toxicidad fue el esperado para cisplatino solo, en forma de citopenias, náuseas, vómitos y astenia. No hubo signos de que trastuzumab aumentara la toxicidad del platino ni alterara su farmacocinética (13). En pacientes previamente tratadas para enfermedad metastásica, la respuesta al cisplatino es de un 7% (95% CI, 2-11%), por lo que el aumento en la respuesta con la combinación del estudio, apoya la existencia de un aumento en la quimiosensibilidad inducida al combinar cisplatino y trastuzumab.

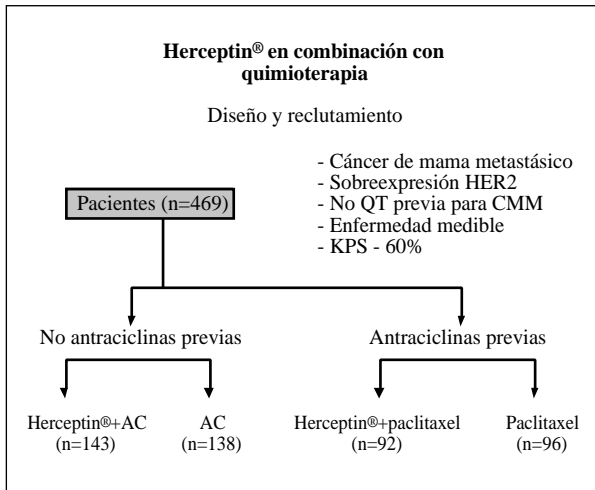


Fig. 4. Herceptin en combinación con quimioterapia.

Las respuestas clínicas observadas con trastuzumab solo y en combinación con cisplatino, así como los estudios preclínicos previamente citados, llevaron a la realización de un ensayo clínico multicéntrico fase III de quimioterapia con adriamicina/ciclofosfamida (AC) o paclitaxel más trastuzumab *versus* quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2 (Fig. 4) (49). Se incluyeron un total de 469 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para enfermedad metastásica. De ellas, 281 recibieron AC (adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup>/ ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>), ya que no habían recibido antraciclinas en adyuvancia y 188 paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas) por haber recibido previamente antraciclinas adyuvantes. Todos los esquemas se administraron cada 3 semanas por 6 ciclos y la mitad de los pacientes se randomizaron para recibir además trastuzumab a dosis inicial de 4 mg/kg y semanal de 2 mg/kg. Se observó un síndrome de disfunción miocárdica similar al de las antraciclinas con más frecuencia en el brazo de AC más trastuzumab (16% grado III-IV) que en el de AC sólo (3%) o paclitaxel sólo (1%). El 75% de los pacientes con fallo cardíaco mejoraron con tratamiento médico y el 77% continuaron recibiendo trastuzumab. Aún se desconocen y son objeto de estudio los mecanismos de esta cardiotoxicidad, ya sea por acción directa del fármaco o por potenciación de la toxicidad debida a las antraciclinas (Fig. 5). La cardiotoxicidad en forma de descenso asintomático de la fracción de eyección cardíaca no se evaluó en los estudios pivotaes ya que no se esperaba dicho descenso. El tiempo a la progresión fue de 7,6 meses en pacientes tratadas con quimioterapia más trastuzumab y de 4,6 meses en las tratadas con quimioterapia sola (p= 0,001). El beneficio en el tiempo a la progresión fue también significativo, siendo de 8,6 meses en el brazo AC+trastuzumab *versus* 6,1 en el de AC solo y de 6,9 meses en el brazo de paclitaxel+ trastuzumab *versus* 3 meses en el de paclitaxel. La duración media de respuesta y el tiempo al fallo de tratamiento también fueron superiores en los brazos de quimioterapia con trastuzumab. Hubo además un incremento signifi-

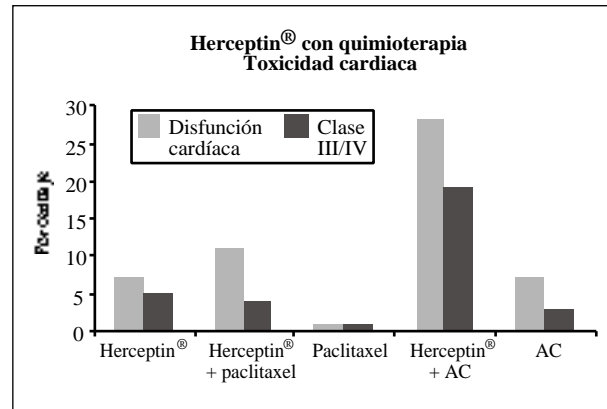


Fig. 5. Herceptin con quimioterapia. Toxicidad cardíaca.

ficativo en la tasa de respuesta de un 49% en el brazo de tratamiento combinado *versus* un 32% en el de quimioterapia. El aumento en el número de respuestas completas fue mayor con la combinación con paclitaxel. La supervivencia a un año fue del 78% en pacientes que recibieron tratamiento combinado *versus* un 67% en el de quimioterapia sola. También hubo un aumento significativo en la supervivencia global del grupo de tratamiento combinado y hay que tener en cuenta además, que el beneficio se observó a pesar de que el 65% de los pacientes que recibieron quimioterapia sola, después recibieron trastuzumab (50). El beneficio observado fue de 22,1 meses en el grupo de paclitaxel más trastuzumab *versus* 18,4 meses en el grupo de paclitaxel solo y de 27 meses en el grupo de AC más trastuzumab *versus* 21 meses en el de AC sólo (Tabla I). Es muy importante remarcar además, que se encontró mayor beneficio clínico en el grupo de pacientes HER2 3+ determinado mediante inmunohistoquímica (IHQ), respecto a las HER2 2+ y que re-analizando las muestras por método de hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH), se demostró que la positividad a esta técnica se correlaciona con respuestas similares a las HER2 3+ y que, por tanto, la técnica FISH es una alternativa a la inmunohistoquímica para seleccionar los candidatos al tratamiento con trastuzumab.

Todos estos estudios llevaron a la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1998 de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobre-expresan HER2.

#### NUEVAS COMBINACIONES DE TRASTUZUMAB CON QUIMIOTERAPIA

Tenemos datos de un estudio fase II de la combinación de trastuzumab con vinorelbina en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2 (51). Se tomaron tumores HER2 3+ y HER2 2+ por IHQ y se utilizó trastuzumab a las dosis estándar y vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> semanal ev. Se evaluaron 40 pacientes con una edad media de 51 años. El 82% había recibido previamente quimioterapia previa, el 30% en adyuvancia, el 25% para enfermedad metastásica y el



TABLA I  
HERCEPTIN® EN COMBINACIÓN. SUMARIO DE BENEFICIOS

	<i>Herceptin</i> ® +AC (n=143)	AC solo (n=138)	<i>Herceptin</i> ® +paclitaxel (n= 92)	Paclitaxel sólo (n= 96)	<i>Herceptin</i> ® + quimioterapia (n=235)	Quimioterapia sola (n=234)
Mediana TP (meses)	8,1 (p= 0,0003)	6,1	6,9 (p= 0,0001)	3,0	7,6 (p= 0,0001)	4,6
Tasa de respuesta (%)	52 (p= 0,1038)	43	42 (p< 0,0001)	16	49 (p= 0,0002)	32
Mediana duración de respuesta (meses)	9,1 (p= 0,0025)	6,5	11,0 (p= 0,0001)	4,4	9,3 (p= 0,0001)	5,9
Mediana TFT (meses)	7,2 (p= 0,0009)	5,6	5,8 (p= 0,0001)	2,9	6,9 (p= 0,0001)	4,5
Supervivencia 1 año (%)	83 (p= 0,0415)	72	72 (p= 0,0975)	60	78 (p= 0,0080)	67

TP= tiempo a la progresión.

TFT= tiempo a fallo de tratamiento.

28% en ambas situaciones. Se observó una tasa de respuestas del 75% (95% CI, 57-89%), con una tasa de respuestas del 84% en pacientes tratadas en primera línea y del 80% en las HER2 3+. También se obtuvieron buenas tasas de respuesta en segunda y tercera línea así como en pacientes previamente tratadas con taxanos y antraciclina. El tratamiento fue bien tolerado presentando neutropenia como la única toxicidad grado 4, neuropatía sensitiva grado 1-2 y toxicidad cardíaca grado 2 sólo en tres pacientes y en ningún caso sintomática. Estos datos apoyan esta combinación como una alternativa activa y bien tolerada.

Existen también dos ensayos fase II de paclitaxel semanal con trastuzumab. En el primero, se trataron 94 pacientes con paclitaxel a dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> semanal y trastuzumab a dosis estándar (52). La edad media fue de 51 años, el 81% tenía enfermedad visceral, la media de regímenes de quimioterapia previos era de uno, el 59% habían recibido quimioterapia adyuvante, el 66% antraciclina y el 13% paclitaxel más de un año antes. La toxicidad no fue despreciable, con neuropatía como efecto adverso limitante de dosis (10% grado 3 y 1% grado 4). El 14% presentó neutropenia grado 3-4 y dos pacientes presentaron descenso en la fracción de eyección cardíaca. El 46% de los pacientes evaluables eran HER2 FISH+ y en este subgrupo las respuestas fueron del 70%, mientras que en el grupo positivo por IHQ las respuestas fueron del 62%.

En otro estudio de paclitaxel semanal con trastuzumab, se utilizó trastuzumab a dosis estándar con paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (53). Se incluyeron 19 pacientes con una edad media de 53 años, 53% con enfermedad visceral, todas habían recibido previamente quimioterapia y el 37% había recibido taxanos anteriormente. Hubo un

27% de respuestas y un 58% de estabilizaciones. La media de tiempo a la progresión fue de 23 semanas (5-38). Apareció leucopenia grado 3-4 en un 5% de los casos, neuropatía periférica en el 53% y en el 37% de los casos hubo que suspender el paclitaxel.

También hay estudios de docetaxel con trastuzumab fase II, en uno de ellos se utilizó trastuzumab a dosis estándar combinado con docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (54). Se incluyeron 21 pacientes con una edad media de 54 años, el 66% eran HER2 3+ y el 33% HER2 2+ por IHQ. El 24% habían recibido quimioterapia previa. La toxicidad fue mínima con sólo un episodio de neutropenia febril y 3 pacientes con dermatitis grado 2 y no se observó cardiotoxicidad significativa. Hubo un 43,5% de respuestas y 6 de los 7 pacientes que respondieron (de 16 evaluables) eran HER2 3+. La media a la progresión fue de 6 meses.

Otro de los estudios de docetaxel combinado con trastuzumab dada la evidencia de sinergismo *in vitro*, comparó docetaxel sólo o en combinación (55,56). Se utilizó docetaxel semanal 33 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora y se comparó a la combinación con trastuzumab estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico y sobreexpresión de HER2 3+ y 2+. Se estudiaron 25 pacientes con 54 años de edad media, el 33% con más de tres localizaciones metastásicas, el 88% habían progresado a más de una línea previa para enfermedad metastásica, el 24% habían recibido paclitaxel y el 32% docetaxel. Hubo respuestas en el 41% de pacientes evaluables (9 de 22), incluyendo 4 de 16 pacientes tratados sólo con docetaxel y 5 de 6 pacientes tratados con la combinación que no habían recibido previamente docetaxel. Lo más remarcable de este estudio fue la toxicidad, apareciendo toxicidad grado 3-4 en forma de hiperglucemia

en 4 pacientes, granulocitopenia en 4 pacientes, neuropatía, mucositis, anemia e infección.

Recientemente ha aparecido un estudio fase II que combina docetaxel 35mg/m<sup>2</sup> y trastuzumab 2 mg/kg semanal por 3 semanas seguido de una semana de descanso (con dosis de carga de trastuzumab de 4 mg/m<sup>2</sup> el día 1) en primera o segunda línea en 30 mujeres con cáncer de mama metastásico (57). La tasa de respuesta global fue del 63% (95% CI, 44-80%) y del 67% en los tumores FISH+ y en mujeres con el dominio extracelular de HER2 (HER2 ECD) elevado en plasma de forma basal, la respuesta fue del 76% comparado con el 33% en los casos de niveles bajos (p= 0,04). Las variaciones en los niveles séricos de HER2 ECD se correlacionaron con la respuesta al tratamiento. La mediana a la progresión fue de 9 meses y la toxicidad fue suave, incluida la mielosupresión, aunque la astenia y la retención hídrica eran más frecuentes tras dosis repetidas.

#### MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE HER2

Para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento con trastuzumab, son necesarias técnicas que determinen correctamente la presencia de HER2/neu en los tumores de mama. Las técnicas más utilizadas para el análisis de HER2 en muestras en parafina son actualmente la hibridación por inmunofluorescencia *in situ* (FISH), que detecta directamente el número de copias del gen y la inmunohistoquímica (IHQ), que determina la concentración relativa de la proteína en la membrana utilizando diversos anticuerpos (4D5, CB-11...). En el caso de la inmunohistoquímica, se ha observado que sólo los pacientes HER2 3+ asocian un peor pronóstico (58). Se han hecho estudios para comparar ambas técnicas y éstos han demostrado que aunque existe una buena correlación entre ambas técnicas, parece que FISH detecta mejor las pacientes con mal pronóstico que la IHQ, que es una técnica más sencilla y más barata, pero más subjetiva y por tanto más sujeta a variabilidad (59,60).

Las pacientes FISH positivas y las HER2 3+ sin duda se beneficiarían del tratamiento con trastuzumab, mientras que no tendría sentido administrarlo en las FISH negativo o en las HER2 negativas o 1+ por IHQ. En las pacientes HER2 2+ por IHQ y en el caso de que se sospeche clínicamente que el tumor sobre-expresa HER2, se puede contemplar repetir el examen con una técnica más sensible como es FISH, ya que será positiva en el 22% de los casos.

#### TRASTUZUMAB. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Tras constatar su probada eficacia en el cáncer de mama, el campo del trastuzumab se amplía a otros tumores con sobre-expresión de HER2, así como a investigar y conocer al máximo el funcionamiento del receptor y su interacción con otros receptores y otras moléculas para poder incrementar su potencial.

En el campo del cáncer de mama, trastuzumab se está desarrollando a múltiples niveles:

1. Nuevas combinaciones de trastuzumab con quimioterapia: gemcitabina, carboplatino, ciclofosfárida/metotrexate/5-fluorouracilo, capecitabina. Y también nuevos esquemas de combinaciones ya conocidas, sobretodo con taxanos y carboplatino. Asimismo combinaciones con antraciclina en forma liposomal también resultan interesantes (61,62).

2. Combinaciones con tratamiento hormonal, ya que parece haber evidencia de resistencia al tamoxifeno con la sobre-expresión de HER2 en tumores con receptores estrogénicos positivos. Una posible estrategia para revertir resistencia al tamoxifeno consistiría en combinarlo con trastuzumab. También resultan interesantes combinaciones con inhibidores de la aromatasa (63).

3. Se están llevando a cabo estudios en neoadyuvancia en Europa con adriamicina/paclitaxel seguido de paclitaxel semanal con trastuzumab y posterior cirugía.

4. Estudios en adyuvancia están en curso en EE.UU., NSABP e *Intergroup* realizan dos estudios de AC seguido de paclitaxel y trastuzumab. El grupo ECOG administra paclitaxel con trastuzumab seguido de AC y el BICRG comparará AC seguido de docetaxel con trastuzumab *versus* carboplatino o docetaxel con trastuzumab. También en Europa estamos realizando estudios con trastuzumab en adyuvancia, como es el caso del estudio HERA.

5. También resulta interesante la combinación con otros tratamientos biológicos como los dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico que también está sobre-expresado en tumores de mama. Existen estudios *in vitro* que demuestran que los heterodímeros de HER2/EGF tienen una actividad incrementada comparados con los homodímeros de HER2, y estudios con AcMo anti-EGFR o con inhibidores de la tirosin-kinasa combinados con trastuzumab, muestran que puede haber mayor actividad que con trastuzumab sólo (64).

6. Se encuentran en fase pre-clínica, conjugados de trastuzumab con toxinas y con radionúclidos, con la finalidad de potenciar su efecto antitumoral (65,66).

7. Existe interés en conocer el esquema y la duración más adecuados del tratamiento con trastuzumab, de manera que están en marcha estudios con nuevos regímenes modificando el esquema habitual semanal por otros tri-semanales bien en monoterapia o bien en combinación con quimioterapia, así como estudios para determinar cuál es la duración óptima del tratamiento (67).

8. Es muy importante también conocer los posibles mecanismos de resistencia a trastuzumab y existen ya modelos celulares de cáncer de mama en los que se ha observado que un aumento en los niveles del factor de crecimiento insulínico-I (IGF-I) parece interferir en la actividad de trastuzumab (68).

#### CONCLUSIÓN

Hoy en día, la utilidad de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer y la eficacia demostrada

de trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia o, incluso con otros tratamientos biológicos, abre la puerta a la investigación de una nueva forma de tratamiento oncológico. El uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobre-expresan HER2 es

una realidad y ahora, lo que se espera es ampliar su uso a otras situaciones como la adyuvancia, y también ampliar y mejorar las combinaciones disponibles con el fin de aumentar su eficacia y mejorar la supervivencia de las pacientes con la menor toxicidad posible.

## BIBLIOGRAFÍA

- Peto R, Boreham J, Clarke M, et al. Lancet 2000; 355 (9217): 1822.
- Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochim Biophys Acta 1994; 4: 19-26.
- Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, et al. Biochemical and clinical implications of erbB/HR signaling network of growth receptor factor receptors. Advances in Cancer Research 2000; 25-79.
- Lemmon MA, Schlessinger J. Regulation of signal transduction and signal diversity by receptor oligomerization. TIBS 1994; 19: 459-63.
- Gullick WJ. The role of the epidermal growth factor receptor and the c-erbB-2 protein in breast cancer. Int J Cancer 1990; 5: 55-61.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989; 244: 707-12.
- Salomon D, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptor in human malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 1995; 244: 707-12.
- deLange T. Activation of telomerase in a human tumor. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 1994; 91: 2882-5.
- Drebin JA, Link VC, Stern DF, et al. Down-modulation of an oncogene protein product and reversion of the transformed phenotype by monoclonal antibodies. Cell 1985; 41: 695-706.
- Drebin JA, Link VC, Weinberg RA, et al. Inhibition of tumor growth by a monoclonal antibody reactive with an oncogene-encoded tumor antigen. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 1986; 83: 9129-33.
- Albanell J, Baselga J. The erbB receptors as targets for breast cancer therapy. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1999; 4: 337-51.
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 737-44.
- Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. Cancer Res 1998; 58: 2825-31.
- Baselga J, Mendelsohn J. Monoclonal antibodies against growth factor receptors. Principles and practice of the biologic therapy of cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 475-92.
- Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. Cancer Immunol Immunother 1993; 37: 255-63.
- Shepar HM, Lewis GD, Sarup JC, et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER2 protooncogene to the clinic. J Clin Immunol 1991; 11: 117-27.
- Fendly BM, Wiinget M, Huzdiak RM, et al. Characterization of murine antibody monoclonal antibodies reactive to either the human epidermal growth factor receptor of HER2/neu gene product. Cancer Res 1990; 50: 1550-58.
- Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, et al. P185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. Mol Cell Biol 1989; 9: 1165-72.
- Kern JA, Torney L, Weiner D, et al. Inhibition of human lung cancer cell line growth by an anti-p185HER2 antibody. Am Respir Cell Mol Biol 1993; 9: 448-54.
- Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 4285-89.
- Pegram MD, Baly D, Wirth C, et al. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity in breast cancer patients in phase III clinical trials of a humanized anti-HER2 antibody. Proc Annu Meet Assoc Cancer Res 1997; 38: A4044.
- Baly DL, Wirth CM, Allison DA, et al. Development and characterisation of a rhuMab HER2 antibody assay for clinical evaluation of cytotoxic potency. Proc Amer Assoc Cancer Res 1997; 38: A181.
- Tokuda Y, Ohnishi Y, Shimamura K, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor effects of a humanised monoclonal antibody against c-erbB-2 product. Br J Cancer 1996; 73: 1362-65.
- Sott GK, Dodson JM, Montgomery PA, et al. P185HER2 signal transduction in breast cancer cells. J Biol Chem 1991; 266: 14300-305.
- Sarup JC, Johnson RM, Fendly BM, et al. Characterization of an anti-p185HER2 monoclonal antibody that stimulates receptor function and inhibits tumor cell growth. Growth Reg 1991; 1: 72-82.
- Kumar R, Shepard HM, Mendelsohn J. Regulation of phosphorylation of the c-erbB2/HER2 gene product by a monoclonal antibody and serum growth factor (s) in human mammary carcinoma cells. Mol Cell Biol 1991; 11: 979-86.
- Slikowski MX, Logfren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). Sem Oncol 1999; 26 (supl. 12): 60-70.
- Klapper LN, Vaisman N, Hutwitz E, et al. A subclass of tumor-inhibitory monoclonal antibodies to erbB-2/HER2 blocks crosstalk with growth factor receptors. Oncogene 1997; 14: 2099-09.
- Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor receptor and erbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells *in vitro* and *in vivo*: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. Am J Pathol 1997; 151: 1523-30.
- Codony-Servat J, Albanell J, López-Talavera JC, et al. Cleavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases TIMP-1 in breast cancer cells. Cancer Res 1999; 59: 1196-201.
- Codony-Servat J, Albanell J, Arribas J, et al. Regulation of HER2 cleavage in breast cancer cells: activation by receptor ligands and inhibition by Herceptin. Proc Am Assos Cancer Res 2000; 41: A435.
- Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al. First-line non-hormonal treatment of women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer with Herceptin. Proc of ASCO 2000; 19: 71a.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 2000; 17: 2639-48.
- Vogel CL, Cobleigh M, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 719-26.

36. Hancock MC, Langton BC, Chan T, et al. A monoclonal antibody against the c-erbB2 protein enhances the cytotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum against human breast and ovarian tumor cell lines. *Cancer Res* 1991; 51: 4575-80.
37. Arteaga CL, Carty-Dugger T, Winnier AR. Antibodies against p185HER2 enhance etoposide induced cytotoxicity against human breast carcinoma cells. *Proc ASCO* 1993; 12: 103.
38. Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. Antibody to HER2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829-38.
39. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235-49.
40. Arteaga CL, Winnier AR, Poirier MC, et al. P185c-erbB-2 signal enhances cisplatin-induced cytotoxicity in human breast carcinoma cells: association between an oncogenic receptor tyrosine-kinase and drug-induced DNA repair. *Cancer Res* 1994; 54: 3758-65.
41. Seidman AD. Chemotherapy for advanced breast cancer: a current perspective. *Semin Oncol* 1996; 23: 55-9.
42. Harris JR, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. In: SH a SAR e VT de Vita (ed) *Cancer: Principles & Practice Oncology* 1997, 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1557-616.
43. Baselga J, Norton L, Coplan K, et al. Antitumor activity of paclitaxel in combination with anti-growth factor receptor monoclonal antibodies in breast cancer xenografts. *Proc Am Assos Cancer Res* 1994; 35: 2262A.
44. Baselga J, Norton L, Masui H, et al. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor antibodies. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1327-33.
45. Ueno NT, Yu D, Hung MC. Chemosensitization of HER2/neu-overexpressing human breast cancer cells to paclitaxel by adenovirus type 5E1A. *Oncogene* 1996; 1997; 15: 953-60.
46. Blagosklonny MV, Schulte TW, Nguyen P, et al. Taxol induction of p21WAF1 and p53 requires c-raf-1. *Cancer Res* 1995; 55: 4623-26.
47. Yu D, Jing T, Liu B, et al. Overexpression of erbB2 blocks taxol-induced apoptosis by upregulation of p21<sup>cip1</sup>, which inhibits p34<sup>cdc2</sup> kinase. *Molecular Cell* 1998; 2: 581-91.
48. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2659-71.
49. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
50. Norton L, Slamon DJ, Leyland-Jones B, et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 483A.
51. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 15: 2722-30.
52. Seidman AD, Fornier M, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 15: 2587-95.
53. Yeung K, Gupta R, Haiadak D, et al. Weekly Herceptin and one hour paclitaxel infusion regimen for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpressed metastatic breast cancer. *Proceedings of ASCO* 2000; 19: 142a.
54. Kuzur ME, Albain KS, Huntington MO, et al. A phase II trial of docetaxel and Herceptin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER2. *Proceedings of ASCO* 2000; 19: 131a.
55. Hortobagay GN. Recent progress in the clinical development of docetaxel. *Seminars in Oncology* 1999; 26: 32-6.
56. Malik U, Sparano JA, Manalo J, et al. Phase II of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Proceedings of ASCO* 2000; 19: 148a.
57. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1800-8.
58. Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651-64.
59. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1974-82.
60. Mitchell MS, Press MF. The role of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization for HER2/neu in assessing the prognosis of breast cancer. *Seminars in Oncology* 1999; 26: 108-16.
61. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Tanaka Y. Antitumor activity of combinations of anti-HER2 antibody trastuzumab and oral fluoropyrimidines capecitabine/5'-dFUrd in human breast cancer models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49 (3): 211-6.
62. Miller KD, Sisk J, Ansari R, et al. Gemcitabine, paclitaxel and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (2 Supl. 3): 38-40.
63. Nicholson BP. Ongoing and planned trials of hormonal therapy and trastuzumab. *Semin Oncol* 2000; 27: 33-7.
64. Moulder SL, Yakes FM, Muthuswamy SK, et al. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER2/neu (erbB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 8887-95.
65. Lewis Phillips GD, LaFleur M, Totpal K, et al. *In vitro* efficacy of Herceptin-maytasinoid conjugate on human breast tumor cells. *Proc Am Assoc Cancer Research* 2001; P664.
66. Ballangrud AM, Yang WH, Enmon RM, et al. Alpha-particle emitter (225Ac)-labeled Herceptin antibody targeting of breast cancer: efficacy vs HER2/neu expression. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; A5027.
67. Baselga J, Cstañeda-Soto NJ, Clemens M, et al. Safety of Herceptin monotherapy administered on a 3-weekly schedule: preliminary data from a phase II study in women with HER2-positive metastatic breast cancer. *3rd European Breast Cancer Conference* 2002; A213.
68. Lu Y, Zi X, Zhaon Y, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signalling and resistance to trastuzumab. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1830-2.