

**TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE MAMA INICIAL**  
**Informes de la IX Conferencia Internacional de Saint Gallen • Enero 2005****Dres. Aníbal Núñez De Pierro, Clelia Vico, Jorge M. Lebrón**

Transcripción de la videograbación de los informes de los disertantes

Realizada el 26 de mayo de 2005

*Rev Arg Mastol* 2005; 24(83):98-141**Dr. Aníbal Núñez De Pierro**

Como ya ha sido motivo de reuniones en años previos, aquellos que por alguna razón tenemos la posibilidad de acudir a reuniones internacionales de cierta envergadura, luego creemos que lo que corresponde es compartir y discutir con todos los colegas lo que ha sucedido en este tipo de convocatoria.

En este Saint Gallen realizado en enero del año que corre, estuvimos presentes la Dra. Clelia Vico, el Dr. Jorge Lebrón y quien les habla, y entonces entre los tres hemos hecho una síntesis lo más acotada, lo más representativa posible, de lo que se conversó en esta conferencia.

Una observación, ya de inicio. El consenso propiamente dicho, es decir, aquello que es motivo de análisis, debate y conclusiones, en la última sesión (habitualmente los sábados por la mañana en la reunión de Saint Gallen) no va a estar presente en el material al que aludamos hoy, puesto que se nos ocurrió que era pertinente que el mismo fuera rediscutido, reponderado y luego expuesto en ocasión de nuestras Jornadas. Para ello, entonces, va a ser convocado un panel de

expertos argentinos que en conocimiento del material y de las ideas del panel de representantes extranjeros que emitieron su voto en Saint Gallen, lo reformulará y podrá ser entonces analizado.

Hemos distribuido las alocuciones de esta presente sesión en cuatro partes. En primer lugar voy a hacer una muy breve introducción a dos aspectos relacionados con los factores de pronóstico y predicción o biomarcadores, como quieren ustedes designarlos. Luego la Dra. Clelia Vico se va a referir a los aspectos relativos al estado actual o las novedades en la quimioterapia adyuvante; y saben que, Saint Gallen está referido a terapia primaria del cáncer inicial. Vamos a cerrar la parte sistémica con lo que yo les voy a contar sobre endocrinoterapia y luego el Dr. Jorge Lebrón va a hacer las referencias a los aspectos de la cirugía y la radioterapia, es decir, lo vinculado a los tratamientos locales/regionales.

Suiza nos recibió en un enero caracterizado por nevadas; es decir, en algunos días cálidos había entre 15° y 16° bajo cero. Como siempre, la conferencia se desarrolló en la pequeña loca-

lidad de Saint Gallen, en el gran complejo que ellos han construido y amplían todos los años para esto, y repito el concepto inicial; se acuerdan que los primeros años Saint Gallen era "Terapia adyuvante del cáncer de mama inicial", y fue reformulado para ser más abarcador, y por eso todos los aspectos locales/regionales, a terapia primaria del cáncer de mama temprano.

Como dijimos, lo primero es una breve mención a algunos aspectos de factores biológicos que hacen al pronóstico y la predicción. Los relatos referentes a estos tópicos fueron numerosos, pero aquí tenemos conceptos de lo que dijo el Dr. Hayes de la Universidad de Michigan y lo que dijo Kathy S. Albain de la Universidad Loyola de Chicago, y a una interesante conferencia del Dr. Kent Osborne de Houston, sobre receptores hormonales (Cuadro 1).

Si bien van a ver ustedes cuál fue la conclusión, vale la pena que comencemos a tener idea de cuál es el trasfondo de este aspecto, que es un kit, un kit comercial en el cual se ha hecho la selección de un número de genes con el criterio vigente, conceptualmente en todas las reuniones de cáncer, de tratar de hacer el traje más a medida posible para cada paciente y no manejarse ya con los criterios estadísticos a los que estamos habituados.

De ello se trata el *Oncotype DX*, y en resumen las conferencias relativas a ello nos dicen: "es como lo decía una marca registrada de un proceso que consiste en el estudio del ácido ribonucleico tumoral". En realidad, en este ácido ribonucleico se estudia la expresión de un total de 21 genes, 5 genes como testigo y 16 genes como propios del tumor que se obtienen de muestras parafinadas. Tal vez todo esto pueda ser incluso de interés para nuestros colegas patólogos en particular.

Está particularmente indicado, o por lo menos estudiado mayoritariamente hasta el momen-

RELATOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>D. F. Hayes.</b> University of Michigan Comprehensive Cancer Center, USA. "Prognostic and predictive factors revisited".</li> <li>• <b>Kathy S. Albain.</b> Loyola University Chicago Medical Center, USA. "Do all patients with endocrine-responsive early breast cancer need adjuvant chemotherapy before endocrine treatment".</li> <li>• <b>Kent Osborne.</b> Baylor College of Medicine, Breast Center, Houston, USA. "Understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy".</li> </ul>

Cuadro 1

ONCOTYPE DX
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es la TM de un proceso de estudio de RNA tumoral.</li> <li>• En el RNA se estudia la expresión de 21 genes en las muestras parafinadas.</li> <li>• Aplicado a casos NO, RE(+). Otros en estudio.</li> <li>• Se elabora una <i>score</i> para riesgo de metástasis a 10 años: <i>Recurrence Score (RS)</i>.</li> <li>• Riesgo bajo, &lt; 18; intermedio, 18-30; alto, &gt; 30; (en cada categoría a mayor RS mayor riesgo).</li> </ul>

Cuadro 2

to, en las pacientes axila negativa y receptores positivos; si bien están en marcha otros estudios que amplían el espectro de aplicación de esta modalidad de diagnóstico. Se elabora luego del estudio, un *score* para riesgo de desarrollar metástasis en los 10 años subsiguientes al momento en que se lleva a cabo el diagnóstico, que se denomina de esta manera. Se estima como riesgo bajo de recurrencia cuando el *score* es menor de 18, intermedio entre 18 y 30, y alto más de 30; haciendo la observación, no obstante, que en cada categoría a mayor *score* de recurrencia, mayor riesgo de recurrencia. Es decir, la paciente que está en el grupo intermedio tendrá mayor riesgo si tiene 27 que si tiene 20; o la que está en la menor, tendrá mayor riesgo si tiene 10 que si tiene 5 (Cuadro 2).

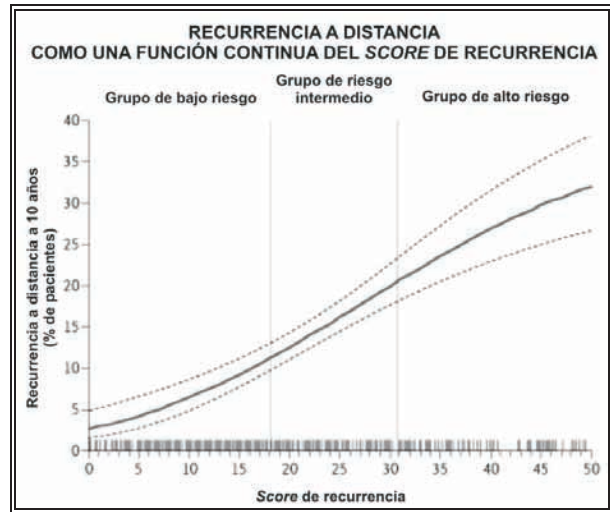
Para clarificar esto, se hizo mención a un trabajo (cuya cita bibliográfica es: Palk S, et al. N

*Engl J Med* 2004; 351:2817-2826, para que la puedan consultar con amplitud), en el que se puede verificar que efectivamente las líneas de corte de los grupos de riesgo, si bien convencionales, son razonables, porque en la medida que aumenta el score también aumenta el riesgo de recaída a distancia, es decir, el más importante de los riesgos (Cuadro 3).

Una mención a dos grandes estudios en los cuales se ha revaluado a las pacientes aplicando esta forma de consideración particular. En el global de la población del B-14 del NSABP, 645 pacientes con cáncer de mama inicial que recibían tamoxifeno o placebo, es obvio que el beneficio del tamoxifeno se manifestó con mayor firmeza con el mayor de los logros en las que tenían el score bajo. Para tomar un ejemplo en las antípodas, en la población del B-20, 651 pacientes con cáncer de mama inicial *randomizadas* a tamoxifeno o CMF más tamoxifeno, la adición de quimioterapia, por ejemplo, sólo resultó de beneficio en las pacientes con alto score (Cuadro 4). Esto nos da una idea de que si esto es exitoso, ¿cuál es la aplicación? En lugar de generalizar y manejarnos con criterios estadísticos, poder tener algo más personalizado para las pacientes.

De todas maneras el 97% de los participantes del Consenso opinó que no es aún momento de incorporarlo a las categorizaciones de riesgo de Saint Gallen o de la práctica asistencial, pero más de los tres cuartos consideraron que es suficientemente importante como para ir interiorizándose (Cuadro 5).

La segunda y última mención que voy a hacer a esto, antes de darle paso a la Dra. Vico, es respecto a un aspecto particular de los receptores de progesterona que expuso el Dr. Kent Osborne. En varios estudios manifiesta con claridad que las pacientes con receptores de estradiol positivo y receptores de progesterona negativo, se comportan de manera diferenciada dentro de las pacientes hormono-respuestas, en



**Cuadro 3**

<b>ONCOTYPE DX</b>
NSABP B-14. Cáncer de mama inicial, 645 pacientes, <i>randomizadas</i> a TAM <i>versus</i> placebo. TAM logró mayor beneficio en RS < 18.
NSABP B-20. Cáncer de mama inicial, 651 pacientes, <i>randomizadas</i> a TAM <i>versus</i> CMF más TAM. La adición de quimioterapia sólo benefició en RS > 31.
Palk S, et al. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351:2817-2826

**Cuadro 4**

<b>ONCOTYPE DX</b>
• No debe incorporarse a la categorización de riesgo. Consenso de 97%.
• No obstante, es muy importante. Consenso de 76%

**Cuadro 5**

lo que hace a los beneficios de la endocrinoterapia. La explicación puede estar muy razonablemente en esta conferencia. Todos sabemos que los receptores de progesterona están regulados por la unión del estradiol al receptor de estrógeno; que los receptores de estrógeno son importantes transcritores de la acción de los factores de crecimiento en su llave nuclear, en su expresión nuclear. Pero también sabemos que hay

receptores para estradiol en el citoplasma o pegados a la membrana celular; que si bien el tamoxifeno es un antagonista de la acción del estradiol a nivel de los receptores nucleares, actúa como estrógeno agonista en los receptores citoplasmáticos y de membrana. La expresión relativa del receptor de progesterona es además una condición que a nivel celular parece correlacionarse con más altos niveles de factores de crecimiento, de sobreexpresión del HER-2/neu, de tumores con alta fracción de proliferación y de aneuploidía. El efecto agonista y la falta de acción, en todo caso antagonista sobre los receptores de citoplasma y membrana, es probablemente lo que explica que el tamoxifeno resulte poco eficiente con endocrinoterapia en las pacientes receptor estradiol positivo y receptor de progesterona negativo. Pero hoy que disponemos de otro recurso terapéutico, como son los inhibidores de aromatasa, la supresión estrogénica indiscriminada que ellos generan, no se ve afectada por esto, porque entonces ningún receptor tiene hormono-activador. Probablemente ello explique lo que luego vamos a ver en la parte de endocrinoterapia, las enormes tasas de diferencia de beneficios que se logran cuando en este subgrupo se aplican inhibidores de aromatasa en lugar de tamoxifeno. A lo mejor, puede también ser esto un nicho especializado, un nicho personalizado para la selección de la terapéutica (Cuadro 6).

Sobre otros factores de pronóstico, como los inhibidores de uroquinasa, etc., no nos vamos a extender, porque no hubo ninguna novedad sobre lo expuesto en el 2003. Sobre el valor de la invasión vascular peritumoral, el Dr. Lebrón que va a abordar, junto con los de cirugía, los aspectos de anatomopatología, tratados por el Dr. Giuseppe Viale, se extenderá en más.

#### **Dra. Clelia Vico**

Saint Gallen fue un poco la repetición de lo que vivimos en el congreso de ASCO de 2004

<b>RE(+)/RP(-) ¿...?</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los RP están regulados por la unión del estradiol al RE.</li> <li>• Los RE son importantes transcritores en el núcleo.</li> <li>• Pero también hay RE en citoplasma y membrana.</li> <li>• TAM es antagonista en núcleo, pero es agonista en los otros.</li> <li>• RP(-) expresan más altos niveles de EGFR, HER-2/neu, fracción de proliferación y aneuploidía.</li> <li>• La supresión estrogénica provocada por los inhibidores de aromatasa no resulta afectada por los factores descriptos.</li> </ul>
Kent Osborne, Baylor College of Medicine, Houston.

**Cuadro 6**

<b>CONSENSO ST. GALLEN (Práctico)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los investigadores (<i>trialists</i>) hacen el trabajo e interpretan los resultados en función de su relevancia para la práctica clínica.</li> </ul>

**Cuadro 7**

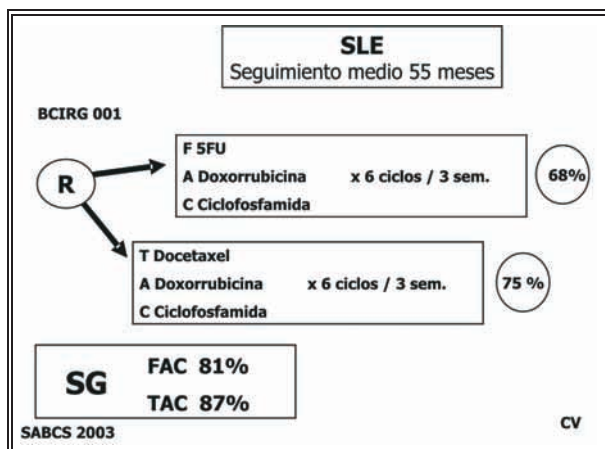
y la reunión de San Antonio de diciembre, también de 2004. Es decir, que hemos visto que ha permitido ir afirmando ciertas tendencias que se están observando con los tratamientos de quimioterapia en adyuvancia.

Son tres aspectos los que vamos a observar en este espacio. Lo que pasó en quimioterapia adyuvante y no adyuvante en cáncer de mama en mujeres jóvenes y en cáncer de mama en mujeres mayores.

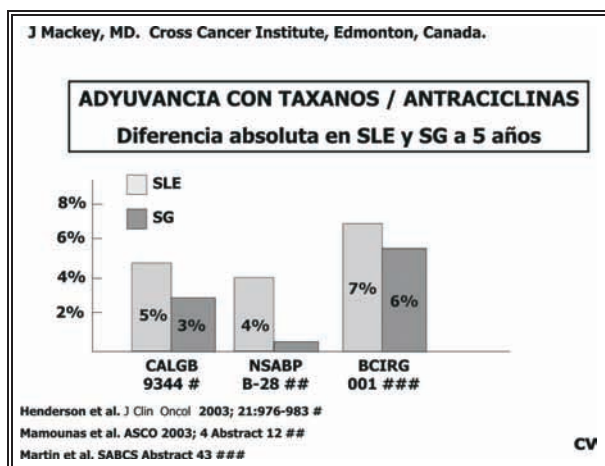
El consenso de Saint Gallen se caracteriza por diferenciarse de los consensos que conocemos (del *overview* de Oxford, por ejemplo, que está realizado exclusivamente por estadísticos de trabajos de la bibliografía). Éste es un consenso que se llama práctico, porque son los investigadores y los especialistas, los que están abocados a la discusión del mismo (Cuadro 7).

Este año la Dra. Martine J. Piccart de Bélgica expuso una síntesis de lo que era la adyuvancia estándar y el más allá o el futuro. Comenzó ha-





Cuadro 11



Cuadro 12

Después volvieron a revisar los otros esquemas que están transcurriendo con taxanos. Primero, es el esquema del grupo del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, que todavía no tenemos resultados; pero sí el NSABP B-27, que algunos resultados se manifestaron en la reunión de San Antonio, y el NSABP B-28. El que muestra resultados es el NSABP B-27 que tiene un seguimiento de 68 meses con un reclutamiento de más de 2.400 pacientes, que tiene tres brazos. Nosotros vemos que en el segundo brazo viene la quimioterapia, la cirugía y la consolidación de quimioterapia con 4 ciclos de taxanos, a diferencia del anterior, el número uno, que no tiene taxanos y el tercero que tiene toda la quimio-

terapia previa. Lo interesante de acá es ver que en el brazo segundo, en la rama segunda, hay una respuesta patológica completa. Este es un esquema que también se ha empleado en neoadyuvancia. Hay una respuesta patológica completa del 26%; es decir, que son cifras muy altas para los promedios con los esquemas habituales de FAC o de FEC que uno maneja, del 8% o 10%. El NASBP B-28 no mostró diferencias significativas con el esquema de taxanos en adyuvancia (Cuadro 10).

El otro trabajo discutido fue el BCIRG 001 que se abrió hace 2 años y que ahora tiene un seguimiento de 55 meses. En el brazo que tiene FAC tenemos un 68% de respuesta en supervivencia libre de enfermedad y en el brazo que lleva docetaxel hay una diferencia de 75% de supervivencia. En lo que hace a la supervivencia libre de enfermedad son resultados estadísticos significativos. En la supervivencia global tienen para el FAC un 81% y para TAC, es decir, la rama que tiene docetaxel, un 87%. Todos estos trabajos con taxanos son implementados en pacientes con axila positiva (Cuadro 11).

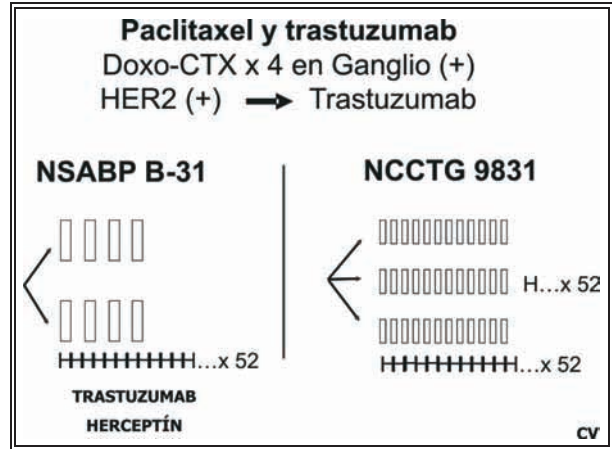
Es decir que la recopilación del uso del taxanos y antraciclinas a un seguimiento de 5 años de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, en diferencia absoluta, muestra para el CALGB 9344 un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad del 5%, en la supervivencia global del 3%; el NSABP B-28 del 4% en la supervivencia libre y el BCIRG 001 del 7% en la supervivencia libre de enfermedad y del 6% en la supervivencia global (Cuadro 12).

El otro trabajo, que es europeo, que está manejando taxanos en adyuvancia, abierto a 5 años su resultado, muestra una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad del 5,1% al brazo en el que a FEC se le agrega docetaxel. Ese beneficio se vio que era mejor para pacientes mayores de 50 años y con 1 a 3 ganglios positivos (Cuadro 13).

<b>PACS 01</b> <b>Punto final primario: ILE</b>
FEC 100 (epidoxorrubicina 100 mg/m <sup>2</sup> ) → docetaxel Cirugía, ganglios positivos. Estratificación: pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años; 1 a 3 ganglios y más de 3 ganglios.
1) FEC 100 c/21 días × 6 ciclos. 2) FEC 100 c/21 días × 3 ciclos → docetaxel c/21 días × 3 ciclos.
Tamoxifeno 5 años y radioterapia posquimioterapia.
Resultados a 5 años: diferencia significativa en la SLE con una diferencia absoluta de 5,1% para FEC 100 más docetaxel. (HR = 0,83; p = 0,041)
Mayor beneficio para las mayores de 50 años, con 1-3 ganglios.
Henri Roché, et al. SABCS 2004.

**Cuadro 13**

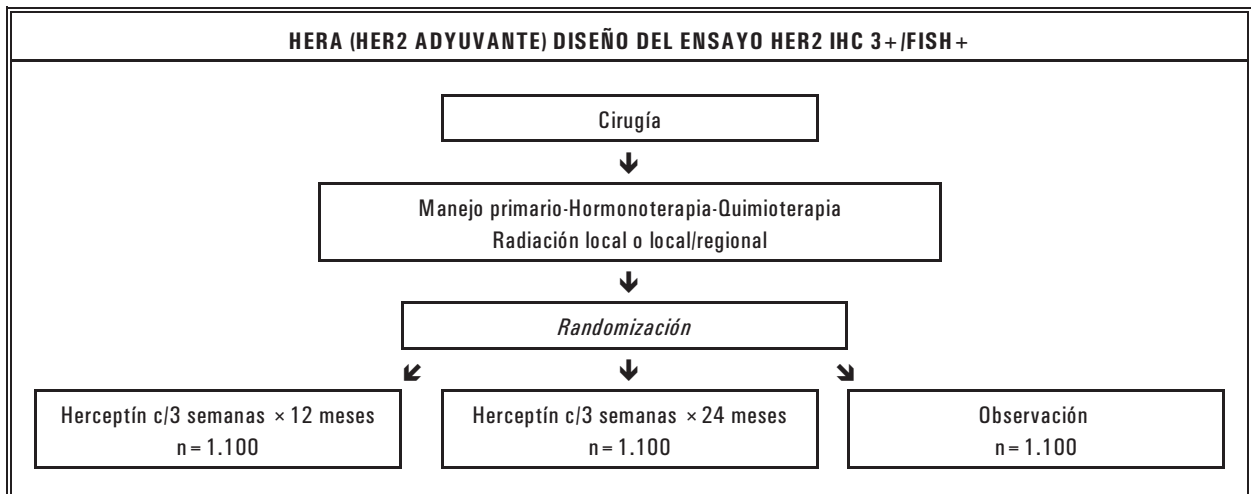
Lo otro que se comentó era cómo se estaba incorporando en adyuvancia el uso de anticuerpo monoclonal trastuzumab. Estos son dos estudios americanos que en ese momento estaban transcurriendo y que juntamente con el europeo, que se denomina HERA, y que tenía la particularidad (a diferencia de los dos primeros que usaban taxanos) de usar el tratamiento habitual de la paciente que correspondía para el estadio de su



**Cuadro 14**

enfermedad inicial y luego *randomizaron* a tres brazos, herceptín 2 años, herceptín 1 año y observación (Cuadros 14 y 15).

Lo que ha transcurrido, que ha sido la novedad más importante de esta reunión de ASCO que acabamos de venir en estos días, es que se empezaron a ver los resultados preliminares a los primeros 24 meses de estos trabajos; tanto del trabajo europeo como del trabajo americano. El trabajo europeo fue defendido por un investigador del grupo del NSABP B-31, el otro grupo lo discutía la Dra. Edith Perez del Memorial de Jacksonville, Miami, y el HERA lo presen-



**Cuadro 15**

tó la Dra. Martine Piccart. Del HERA hay algunos grupos de Argentina que están participando. En los tres se vio que realmente las diferencias eran significativas. Son resultados totalmente preliminares, pero a 24 meses se ve una reducción de la recaída de 52% en las pacientes que hacen herceptín en adyuvancia (Cuadro 16).

Aparece de nuevo el capítulo de la densidad de dosis, que ya vemos que se viene hablando en distintos congresos. En el Cuadro 17 se observa un ensayo multicéntrico de fase III, en donde se ve que la densidad de dosis produce mejores resultados en la sobrevida de las pacientes con cáncer. Tanto en la sobrevida libre como en la sobrevida global, la diferencia fue significativa para las pacientes que tienen 4 ganglios o más, que es quizás la población en la que uno está buscando combinaciones para ver si puede modificar los resultados que tiene con los esquemas estándar. En los esquemas que usaban epirrubicina, paclitaxel y ciclofosfamida, simplemente se modificaba su dosis con relación a lo que es el estándar de dosis, y ahí se había visto que había beneficio para estas pacientes.

Los otros ensayos que están transcurriendo, también lo mencionó la Dra. Piccart, son con adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel, dado cada 2 semanas y cada 3 semanas, se ve incluso en el de 3 semanas una reducción de riesgo de recaída y de riesgo de muerte. Hay otro grupo que también se está manejando desde el punto de vista de los europeos, que está manejando los esquemas de quimioterapia con tratamientos cada 2 semanas y se habla de una tendencia a mejorar la sobrevida en comparación con lo que uno maneja en estándar cada 3 o cada 4 semanas. No reportó mayor toxicidad en estos trabajos y todavía es una terapia que es cara, por supuesto, para implementar en la terapia habitual, pero merece que se continúe la investigación (Cuadro 18).

También hay otros trabajos, el CALGB 9741

<b>ASCO 2005 INFORME PRELIMINAR</b>		
Paclitaxel y trastuzumab Doxo-CTX × 4 en ganglio positivo HER2 positivo → trastuzumab		
NSABP B-31	NCCTG 9831	HERA
Seguimiento medio 24 meses		
Reducción del riesgo de recaída del 52%		

**Cuadro 16**

<b>DENSIDAD DE DOSIS</b>	
Ensayo multicéntrico fase III La quimioterapia con densidad de dosis produce mejores resultados en la sobrevida en cáncer de mama.	
La sobrevida libre y sobrevida global fueron significativas en pacientes con cáncer de mama con 4 ganglios positivos o más, que reciben densidad-dosis en régimen secuencial epirrubicina, paclitaxel y ciclofosfamida como terapia adyuvante <i>versus</i> pacientes que reciben régimen estándar epirrubicina, paclitaxel y ciclofosfamida.	
ASCO 2004 # 513 abstract. Volker J. Mobus, et al. Frankfurt, Germany.	

**Cuadro 17**

<b>DENSIDAD DE DOSIS</b>	
Ensayo INT 9741 Adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel cada 2 semanas <i>versus</i> cada 3 semanas. Reducción del riesgo de recaída (RR = 0,74). Reducción del riesgo de muerte (RR = 0,69).	
Ensayo GONO-MIG 1 Esquema cada 2 semanas FEC 60. Tendencia a mejorar la sobrevida en comparación con el estándar.	
No se reportó mayor toxicidad. Todavía es una terapia cara para implementarla en la clínica diaria.	
M. Piccart, Gebhart, Bruselas, Bélgica.	

**Cuadro 18**



que está trabajando también con densidad de dosis, pero cada 3 semanas, y el del grupo de Citron que está mencionado en una publicación (Cuadro 19).

Es decir, que los estudios de adyuvancia en el futuro deben estar focalizados en grupos predeterminados con potencial de largo beneficio. La selección de la terapia debe ser a medida de la biología del tumor (recién lo termina de decir el Dr. Núñez De Pierro), y las características farmacodinámicas y farmacocinéticas (Cuadro 20).

Nosotros lo veníamos escuchando el año pasado, lo escuchamos en ASCO, lo escuchamos en San Antonio y lo retomaron este año en Saint Gallen. Es una nueva forma de implementación de quimioterapia que está en los ensayos de más largo plazo. Se han hecho en cabeza y cuello, y ahora se está llevando a toda la oncología. En el Cuadro 21 se observa lo que va a pasar en cáncer de mama, lo que se llama quimioterapia *metronómica*. Es una quimioterapia que se está implementando en estadios iniciales de cáncer y tiene la característica de ser una administración de quimioterapia que se hace a bajas dosis y a intervalos de cierta regularidad. Lo interesante es que acá uno a veces puede acotar la frase de alguien que dijo: "drogas viejas, nuevas indicaciones" o nuevas formas de aplicarlas. No son drogas sofisticadas sino que son los ensayos que transcurren con ciclofosfamida y con metotrexato. Es una forma de administrar una quimioterapia en largo tiempo que no es citotóxica, y en la que se vio que tiene en este momento una gran capacidad, y dada de esta forma es antiangiogénica. Entonces, tiene la posibilidad de combinarse a *target* como son antiangiogénicos e inhibidores de señales (como el bevacizumab o el trastuzumab); hay ensayos que están transcurriendo en este momento. Se está usando después de los tratamientos estándar; algunos hablan de 4 a 6 meses, otros hablan de tratamiento de bajas dosis hasta 2 años.

<b>St. Gallen 2005</b>
En estudios preliminares CALGB 9741, quimioterapia con densidad de dosis superior a la estándar cada 3 semanas.
Citron M, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003, 21:1431-1439.

Cuadro 19

<b>QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE</b>
Los estudios en el futuro deben estar focalizados en grupos predeterminados con potencial de largo beneficio.
La selección de la terapia debe ser a medida de la biología del tumor y las características farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Cuadro 20

<b>QUIMIOTERAPIA <i>METRONOMIC</i> (METRONÓMICA) EN ESTADIO TEMPRANO DE CÁNCER DE MAMA</b>
Administración prolongada de quimioterapia a bajas dosis a intervalos regulares (ejemplo, baja dosis oral de ciclofosfamida y metotrexato en cáncer avanzado de mama), o ciclofosfamida más UFT, por 4 meses con ausencia de toxicidad significativa.
Administrar quimioterapia en forma o de manera no citotóxica. Ideal para adyuvancia en cáncer temprano de mama. Particularmente, cuando la quimioterapia se combina con otros agentes orales anticáncer como tamoxifeno, <i>target</i> antiangiogénico o inhibidores de señales de transducción como el bevacizumab (avastatín) o trastuzumab (herceptín) en el futuro.
Robert S. Kerbel, Toronto, Canadá.

Cuadro 21

Las altas dosis vuelven a retomarse, pero todavía en investigación nuevamente, y parecería ser que habría beneficios en un grupo de pacientes muy jóvenes que tendrían un HER-2/neu negativo. Hay observaciones retrospectivas de una sensibilidad particular de la sobreexpresión del HER-2/neu y las antraciclinas, que ya se mencionó en otras oportunidades por la coimplificación de los genes de la topoisomerasa  $\alpha$  II y del HER-2/neu, que están en este momento en eva-

<b>QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA</b>
Ensayo IBCSG 22-00 Quimioterapia a baja dosis de mantenimiento con ciclofosfamida y metotrexate después de la quimioterapia estándar.
Altas dosis: beneficio en un subgrupo de pacientes jóvenes con HER-2/neu negativo.
No hay evaluación de los estudios de marcadores de predicción y respuesta a los agentes quimioterápicos.
Hay observaciones retrospectivas de una particular sensibilidad de la sobreexpresión del HER-2/neu y las antraciclinas relacionadas con la coamplificación de los genes de la topoisomerasa $\alpha$ II y el HER-2. Está actualmente en evaluación (estudio TOP).
Beneficio de taxanos en pacientes con p53 mutada en evaluación (estudio EORTC p53).
M. Piccart, Gebhart, Bruselas, Bélgica.

Cuadro 22

<b>TRATAMIENTO SISTÉMICO PREOPERATORIO NEOADIUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA</b>
Mejora la opción quirúrgica.
Permite obtener información de la respuesta y biología de la enfermedad.
Prof. Manfred Kaufmann, Frankfurt.

Cuadro 23

<b>Neoadyuvancia PACLITAXEL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dittrich C, et al. ASCO 1997.</li> <li>• Volm M, et al. ASCO 1998.</li> <li>• Buzdar A, et al. <i>J Clin Oncol</i> 1999.</li> <li>• Formenti S, et al. ASCO 2001.</li> <li>• Kimura M, et al. ASCO 2003.</li> <li>• Green M, et al. ASCO 3003.</li> </ul>
RCC 9-27% RC Pat. 5,0-29,4%
RC Pat. 30%
ASCO 2004; SABCS 2004.

Cuadro 24

<b>Neoadyuvancia PACLITAXEL MÁS DOXORRUBICINA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moliterni A, et al. <i>Sem Oncol</i> 1997; ASCO 2000.</li> <li>• Pouillart P, et al. ASCO 1999.</li> <li>• Gianni L, et al. ASCO 2002.</li> <li>• Semiglazov V, et al. <i>Eur J Cancer</i> 2001.</li> <li>• Alvarez A, et al. <i>Eur J Cancer</i> 2002.</li> <li>• Romieu G, et al. <i>Ann Oncol</i> 2002.</li> </ul>
RRC 9-34% → RC Pat. 5,0-27,5%
ASCO 2004; SABCS 2004.

Cuadro 25

<b>Neoadyuvancia PACLITAXEL MÁS EPIDOXORRUBICINA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ghilezan N, et al. ASCO 1999.</li> <li>• Bellino R, et al. ASCO 1999.</li> <li>• Koenig E, et al. ASCO 2003.</li> <li>• Bertone E. ASCO 2003.</li> <li>• Chen S, et al. ASCO 2003.</li> </ul>
Tasa de respuesta 6,8-19,0% RCC/RC Pat. similar a paclitaxel más doxorubicina
ASCO 2004; SABCS 2004.

Cuadro 26

luación para ver si se pueden asociar realmente antraciclinas y HER-2/neu. Se ve también a través de ensayos que están transcurriendo los beneficios que habría con los taxanos en las pacientes que tienen mutada la p53 (Cuadro 22).

En lo que hace al tratamiento neoadyuvante, es un tratamiento que todos conocemos. El Cuadro 23 muestra el enfoque del Dr. Kaufmann de Frankfurt, que destaca que mejora la opción quirúrgica y permite obtener información de la respuesta y biología de la enfermedad.

Hay distintas combinaciones de quimioterapia que se están ensayando en estos últimos años. Las combinaciones vienen de paclitaxel solo, paclitaxel con antraciclinas, docetaxel. Lo

Neoadyuvancia DOCETAXEL	
• Amat S, et al. <i>Cancer</i> 2003.	RC Pat. 20%
• EIII doc/3 semanas × 6 → Cirugía - RT.	
ASCO 2004; SABCS 2004.	

Cuadro 27

Neoadyuvancia DOCETAXEL MÁS DOXORRUBICINA	
• Von Minckwitz, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2001.	
• Lara F, et al. ASCO 2000.	
• Valero V, et al. ASCO 2000.	
• Evans T, et al. ASCO 2002.	
RCC 20-44%	RC Pat. 3,1-23,0%
ASCO 2004; SABCS 2004.	

Cuadro 28

Neoadyuvancia DOCETAXEL MÁS EPIDOXORRUBICINA	
• Steger G, et al. ASCO 1999.	
• Luporsi E, et al. ASCO 2000.	
• Wachters B, et al. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2001.	
• Milla A, et al. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2001.	
RCC 22-60%	RC Pat. 16-38%
ASCO 2004; SABCS 2004.	

Cuadro 29

que uno ve a través de todos estos ensayos, que ya reúnen un número importante de pacientes, es que las respuestas patológicas completas superan en mucho la respuesta del 7% o del 12% de los sistemas habituales; quizás por eso se sigue insistiendo en la combinación de estos agentes. En este caso el paclitaxel en adyuvancia da una respuesta patológica de un 30%. Cuando se combina con doxorubicina, más o menos la respuesta sigue manteniéndose; es una respuesta elevada de más del 25% y con respuestas clínicas completas que son mayores, pero las que tienen valor porque hacen a la posibilidad de curación de la paciente son las patológicas (Cuadro 24). Lo mismo usando antraciclinas, ya sea

NSABP B-27 2.411 pacientes RESULTADOS PRELIMINARES A 5 AÑOS	
4 ciclos DOX-CTX → Docetaxel × 4 → Cirugía.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la recurrencia local.</li> <li>• Tendencia a incrementar la SLE.</li> <li>• Docetaxel pre- o posoperatorio.</li> </ul>	
RC Pat. 26,1%	
El estadio ganglionar predice SLE y SG.	
↑ SLE → ¿SG?	
Bear Harry, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003. ASCO 2004; SABCS 2004.	

Cuadro 30

con doxorubicina o con epirubicina, los beneficios son cercanos al 20% (Cuadros 25 y 26).

En el caso de usar docetaxel, es parecido al paclitaxel pero es más tóxico, por eso a veces hay ciertas preferencias para algunos grupos del paclitaxel (Cuadro 27). El docetaxel con doxorubicina lleva también a respuestas patológicas completas del 23% (Cuadro 28). El docetaxel con epirubicina lleva a respuestas del 38% (Cuadro 29).

El NSABP se abrió con un poco más de información el año pasado en la reunión de San Antonio, que se retomó también este año, es el (que yo les comenté) brazo que llevaba toda la quimioterapia previa a la cirugía, es el que dio más alta respuesta patológica y son las respuestas patológicas de 26%. Es lo que más de alguno de ustedes debe estar escuchando, que a veces hablan de una neoadyuvancia donde primero se hace toda la quimioterapia y después se hace la cirugía; es la gente que sigue este esquema de tratamiento. Como ya sabemos hay una reducción de la recurrencia local, hay una tendencia a incrementar la sobrevida libre de enfermedad. El docetaxel es una de las drogas que suele estar implementada en estos esquemas en forma pre- o posoperatoria. Para los estados preliminares de

<b>CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• NSABP B-27. <i>J Clin Oncol</i> 2003.</li> <li>• Aberdeen Trial. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2003.</li> <li>• GEPARDUO Study. ASCO 2002.</li> <li>• Minton S, et al. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2001.</li> </ul>
Doxorubicina → docetaxel Superior RC Pat. 22,4%
ASCO 2004; SABCs 2004.

Cuadro 31

<b>TRATAMIENTO SISTÉMICO PREOPERATORIO NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA</b>
Los resultados de los ensayos clínicos <i>randomizados</i> y no <i>randomizados</i> muestran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que la SLE y la SG son equivalentes si la quimioterapia se aplica como preoperatoria (neoadyuvancia) o posoperatoria (adyuvancia) como tratamiento sistémico.</li> <li>• Mejora la posibilidad quirúrgica y se realizan menos mastectomías.</li> <li>• La respuesta a la quimioterapia predice resultados a largo plazo.</li> </ul>

Cuadro 32

<b>TRATAMIENTO SISTÉMICO PREOPERATORIO NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los tumores no respondedores endocrinos demostraron mayor respuesta patológica completa (RC Pat.).</li> <li>• Individualizar terapias a medida.</li> <li>• De acuerdo a los ensayos conocidos es obvio que los esquemas con antraciclinas y taxanos son los más frecuentemente usados y efectivos, como tipo de tratamiento.</li> </ul>

Cuadro 33

este ensayo hay un beneficio en la sobrevida libre de enfermedad para estas pacientes, pero todavía no transcurrió el tiempo suficiente para que nosotros podamos decir que está mejorándose la sobrevida global (Cuadro 30).

En el Cuadro 31 se ven también otros grupos donde el esquema de docetaxel y antraciclinas,

<b>TRATAMIENTO SISTÉMICO PREOPERATORIO NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La quimioterapia secuencial es promisorio.</li> <li>• La duración óptima no está establecida; lo habitual es 4 ciclos.</li> </ul>
<b>Recomendaciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores no respondedores endocrinos: quimioterapia.</li> <li>• Tumores respondedores endocrinos: quimioterapia más hormonoterapia.</li> <li>• Subgrupo: sólo terapia endocrina.</li> <li>• HER-2/neu positivo: trastuzumab más quimioterapia más terapia endocrina.</li> </ul>

Cuadro 34

es el más utilizado.

Las conclusiones de esta reunión en el aspecto de la neoadyuvancia fueron que los resultados de ensayos clínicos *randomizados* y no *randomizados* muestran que la sobrevida libre y la sobrevida global serían equivalentes si la quimioterapia la hacemos preoperatoria o si la hacemos posoperatoria como tratamiento sistémico, si es que podemos operar a la paciente de entrada. Que hay una mejoría de la posibilidad quirúrgica para que se realicen menos mastectomías, y que la respuesta a la quimioterapia predice resultados a largo plazo (Cuadro 32).

Los tumores no respondedores endocrinos, demostraron mayor respuesta patológica completa, como sucede más o menos lo que uno está viendo en la clínica. También debemos individualizar a las pacientes y que de acuerdo a los ensayos conocidos, es obvio que los esquemas con antraciclinas y taxanos son los más frecuentemente usados y efectivos, como tipo de tratamiento (Cuadro 33).

Se hizo toda una recomendación de las pacientes si eran respondedoras o no respondedoras; si no recibe tratamiento endocrino, sólo quimioterapia y en las respondedoras quimioterapia y hormonoterapia. Hay un subgrupo de pacientes mayores que responderían y solamente se les

Pacientes menores de 35 años con cáncer de mama son menos del 2%, y menos del 6% las menores de 40 años.
Pacientes menores de 35 años, menos del 10% participan de ensayos clínicos ( <i>J Natl Cancer Inst</i> 2001; 44-51).
<p>Características desfavorables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad joven, factor de pronóstico negativo independiente.</li> <li>• Mecanismo biológico en investigación.</li> <li>• La quimioterapia adyuvante es efectiva en pacientes con potencial hormonal respondedor [RE(+ ) o RPg(-)]; y en pacientes con tumores no respondedores [RE(-) y RPg(-)].</li> <li>• La quimioterapia induce en alguna proporción menopausia.</li> </ul>
S. Aebi Bem, Suiza.

**Cuadro 35**

daría terapia endocrina. En las que tienen expresión del HER-2/neu, los resultados son muy importantes, pero son también informes preliminares de mejorías que superan la sobrevida libre de enfermedad del 50%, cuando agregamos trastuzumab (Cuadro 34).

¿Qué pasa en la mujer joven? Nosotros sabemos que en las pacientes menores de 35 años el cáncer de mama es menor del 2% y menor del 6% en las pacientes menores de 40 años. Que en las pacientes menores de 40 años menos del 10% participan en ensayos clínicos habitualmente; y que la edad tiene la característica de ser desfavorable. La edad como factor de pronóstico es negativo independiente. Hay meca-

<b>NUEVE ENSAYOS CLÍNICOS</b>
Han demostrado equivalencia entre SLE y SG en pacientes hormono-respondedoras tratadas con quimioterapia o supresión de la función ovárica (SFO). <i>Breast</i> 2003; 12:509-515
Beneficios de quimioterapia más SFO en subgrupo de pacientes muy jóvenes.
En un subgrupo de pacientes muy jóvenes con receptores hormonales positivos, ¿factor de mal pronóstico?  Craig Henderson
S. Aebi Bem, Suiza.

**Cuadro 36**

nismos biológicos que realmente están en investigación para este subgrupo de pacientes. Que la quimioterapia adyuvante es efectiva en pacientes con potencial hormonal respondedor y en tumores no respondedores que son los negativos. Que la quimioterapia induce de alguna forma la menopausia (Cuadro 35).

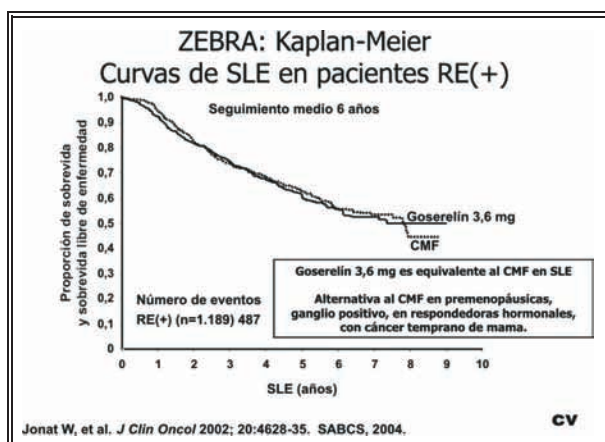
Cada vez tenemos más conocimientos de los nueve ensayos clínicos que han demostrado a veces una equivalencia entre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, en pacientes hormono-respondedoras tratadas con quimioterapia o con supresión de la función ovárica. El beneficio de la quimioterapia y la supresión de la función ovárica se ha visto en un subgrupo de pacientes muy jóvenes. También se

<b>INT-0101 ESTUDIOS ECOG/SWOG/CALGB</b>		
Cirugía	<i>Randomizar</i> 1:1:1	CAF - 6 x 28 días ciclos.
		CAF x 6 ciclos seguido de goserelín 3,6 mg/28 días por 5 años.
		CAF x 6 ciclos seguido de goserelín 3,6 mg/28 días por 5 años más tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.
<b>Multicéntrico, ensayo comparativo US - 1.504 pacientes elegibles</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investiga la tasa de recurrencia, SLE y SG en premenopáusicas con cáncer de mama ganglios positivos y receptor positivo.</li> <li>• Seguimiento medio 9,6 años (551 recurrencias).</li> </ul>		
Davidson NE, et al. Proc. ASCO 2003; 22:5; abstr.15 - SABC 2004.		

**Cuadro 37**

INT-0101 RESULTADOS A 9,6 AÑOS			
	CAF	CAFZ*	CAFZ más tamoxifeno
9 años SLE (todas las pacientes)	57%	60%	68%
9 años SG (todas las pacientes)	70%	73%	76%
9 años SLE (pacientes con amenorrea)	59%	61%	71%
9 años ILE (pacientes sin amenorrea)	40%	55%	60%
* CAFZ: CAF seguido de goserelín 3,6 mg.			Seguimiento medio: 9,6 años.
Davidson NE, et al. Proc. ASCO 2003; 22:5, abstr.15 - SABC 2004.			

Cuadro 38



Cuadro 39

está viendo que hay un subgrupo de pacientes muy jóvenes con receptores hormonales positivos, en los que éstos se estarían transformando de un elemento de buen pronóstico en un elemento de mal pronóstico (Cuadro 36).

En el estudio americano que combinaba qui-

mioterapia con antraciclinas, a 9 años de seguimiento se ve el beneficio de las pacientes que hicieron quimioterapia, supresión de la función ovárica y tamoxifeno, en todas las pacientes y en las pacientes que habían logrado amenorrea (Cuadros 37 y 38).

Todos conocen los estudios de ZEBRA, en donde también dan los beneficios para terapia hormonal con relación a la quimioterapia (Cuadro 39).

En los ensayos suizos donde se combinan también los inhibidores de la LHRH con quimioterapia en pacientes con receptores positivos, incluso en pacientes con axila negativa, los resultados de estos grupos muestran que cuando se hizo la quimioterapia y se siguió con goserelín una determinada cantidad de tiempo, los beneficios eran de 88%; es decir, que había un beneficio significativo en las pacientes menores de

IBCSG VIII - ENSAYO SUIZO		
Cirugía	Randomizar 1:1:1	Goserelín 3,6 mg/28 días por 2 años.
		CMF × 6 ciclos.
		CMF × 6 ciclos seguidos de goserelín 3,6 mg/28 días por 18 meses
1.063 pacientes pre-/perimenopáusicas, axila negativa, 70% RE(+).		
Castiglione-Gertsch M, et al. Proc. ASCO 2002; 21:38a, abstr.149. ASCO 2004; SABCS 2004.		

Cuadro 40

<b>IBCSG VIII - RESULTADOS</b> Tasa de SLE a 5 años en pacientes menores de 40 años RE(+)	
CMF seguido de goserelín 3,6 mg	88%
CMF	62%
Goserelín 3,6 mg	63%
Este tratamiento mostró una significativa efectividad ( $p = 0,04$ ).*	
* Estos resultados están basados actualmente en un pequeño número de eventos.	
Castiglione-Gertsch M, et al. <i>Proc. ASCO 2002</i> ; 21:38a, abstr.149. ASCO 2004; SABCs 2004.	

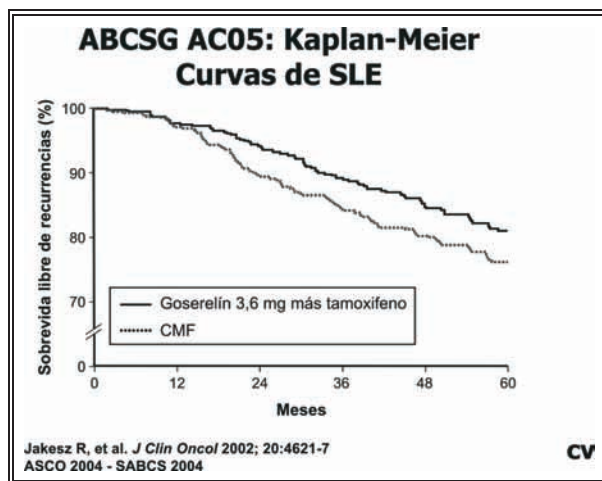
Cuadro 41

40 años (Cuadros 40 y 41).

En el ensayo austríaco que también combina quimioterapia con hormonoterapia, en donde ven las diferencias del brazo que tiene goserelín y tamoxifeno con el brazo que tiene quimioterapia (Cuadros 42 y 43).

En el ensayo francés que usa un análogo distinto al goserelín, el triptorelín, y que usa también un esquema de quimioterapia con antraciclina, con pacientes reclutadas positivas (más de 300 pacientes), en donde ellos ven una mejor respuesta al tratamiento hormonal que al tratamiento exclusivamente quimioterápico (Cuadros 44 y 45).

El estudio italiano que está transcurriendo en este momento (Cuadro 46), en donde se observan los distintos brazos de quimioterapia y en



Cuadro 43

los dos últimos brazos donde se incorporan los inhibidores y el tamoxifeno; son ensayos que se están realizando, todavía no tenemos resultados.

Se sabe que la paciente se favorece si la quimioterapia la lleva a la amenorrea. Los esquemas que llevan a la amenorrea en las pacientes menores de 40 años fueron el conocido CMF en una proporción que ustedes pueden estar observando en el Cuadro 47 de 30% al 40%. Contrariamente a lo que uno piensa con la agresión del tratamiento, las antraciclina que son más agresivas, no provocan la amenorrea que provoca el esquema de CMF.

Es decir, que el hecho que la paciente joven entre en amenorrea con nuestro tratamiento, es lo que está haciendo pensar que les va a traer un mayor beneficio en su sobrevida, por eso se están incorporando tratamientos hormonales a la

<b>ABCSG AC05 - ENSAYO AUSTRÍACO</b>		
Mujeres premenopáusicas con RE(+) y/o RPg(+) en cáncer de mama	Randomizar 1:1	Goserelín 3,6 mg/28 días por 3 años más tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.
		CMF × 6 ciclos.
1.099 pacientes (1.034 elegibles), axila positiva o negativa.		
Jakesz R, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20:4621-7. SABCs 2004.		

Cuadro 42

FASG 06 - ENSAYO FRANCÉS		
Adyuvancia en cáncer de mama Estudio comparativo entre un análogo LHRH más tamoxifeno <i>versus</i> quimioterapia basada en antraciclinas		
Mujeres premenopáusicas con RH(+) en cáncer de mama	Randomizar 1:1	LHRHa más tamoxifeno 30 mg/día, ambos por 3 años.
		FEC 50 × 6 ciclos.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 333 pacientes premenopáusicas con 1-3 ganglios positivos.</li> <li>• FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida.</li> <li>• LHRHa: triptorelín.</li> </ul>		
Roché HH, et al. Proc. ASCO 2000; 19:72a, abstr.279. ASCO 2004; SABCS 2004.		

Cuadro 44

FASG 06 - RESULTADOS			
Seguimiento medio 54 meses			
	LHRHa más tamoxifeno	FEC	Valor p
SLE	91,7%	80,9%	0,12
SG	97,0%	92,9%	0,18
<b>Conclusión</b> Después de 54 meses de seguimiento, el número de eventos fue muy bajo, mostrando buenas tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, con ambos tratamientos. LHRHa: triptorelín.			
Roché HH, et al. Proc. ASCO 2000; 19:72a, abstr.279.			

Cuadro 45

Mam-1 GOCSI • ENSAYO ITALIANO		
Cirugía	Randomizar 1:1:1:1	CMF
		Adriamicina y CMF
		CMF y goserelín 3,6 mg más tamoxifeno
		Adriamicina, CMF y goserelín 3,6 mg más tamoxifeno
CMF: ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo multicéntrico, <i>randomizado</i>.</li> <li>• 466 pacientes.</li> <li>• 2 × 2 diseño factorial.</li> <li>• Axila positiva, cáncer temprano de mama.</li> </ul>		
Costanzo R, et al. <i>Ann Oncol</i> 2001; 12 (suppl.4):55, abstr.E19. ASCO 2004; SABCS 2004.		

Cuadro 46



TASAS REPORTADAS DE AMENORREA POR DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA		
Esquema de quimioterapia	Porcentaje de mujeres que comienzan con amenorrea	
	Mujeres entre 30-39 años	Mujeres mayores de 40 años
CMF (meses)	30-40	80-95
CAF o FEC (3-6 meses)	10-25	80-90
AC (3 meses)	13	57-63
FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida. AC: doxorubicina y ciclofosfamida. CMF: ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo.		
Burstein HJ, Winer EP. <i>N Engl J Med</i> 2000; 343:1086-94. ASCO 2004; SABCS 2004.		

Cuadro 47

quimioterapia.

¿Qué pasa con la quimioterapia en las pacientes mayores? Es un punto donde habitualmente se dice: "tiene más de 60 años, no vamos a usar quimioterapia; sólo va a ser factible el tratamiento hormonal". En todo esto hay un cierto cambio y se está viendo tanto en Europa como en EE.UU. más de la mitad de las pacientes nuevas con cáncer de mama, son pacientes mayores (y sobre todo más de 65 años). Tienen características que son ganglio negativo, que son tumores bien o moderadamente diferenciados, que en general son receptores positivos y que tienen un HER-2/neu negativo, lo que hace que sus células tengan baja proliferación en ciclo. Hay pocos

ensayos *randomizados* para evaluar la quimioterapia sistémica en las pacientes mayores (Cuadro 48).

Están transcurriendo algunos ensayos en estos momentos en Europa. El ensayo de Oxford en una publicación del 2000 habló de 1.200 pacientes de más de 70 años y muestran una reducción proporcional de riesgo de recurrencia y de muerte, similar al de las pacientes de 50 a 69 años; es decir, fue toda una revisión de esta problemática, si bien estos datos todavía no han sido publicados (Cuadro 49).

Actualmente, y fuera de ensayos clínicos, la quimioterapia debe ser considerada en pacientes mayores con expectativa de vida (se dice una expectativa de vida mayor a 5 años) y con tumores

En EE.UU. y Europa alrededor de la mitad de las nuevas pacientes con cáncer de mama y más del 50% de las muertes por cáncer de mama son en mujeres de 65 años o más.
<p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganglios negativos.</li> <li>• Tumores bien o moderadamente diferenciados.</li> <li>• RE y RPg positivos.</li> <li>• HER-2/neu negativo.</li> <li>• Bajo porcentaje de células en ciclo.</li> </ul>
Pocos ensayos <i>randomizados</i> para evaluar la quimioterapia sistémica en pacientes mayores.
Muss H. Burlington, USA.

Cuadro 48

<b>EBCTCG 2000</b>
<b>Incluye 1.200 pacientes de 70 años y más</b>
Ensayos clínicos <i>randomizados</i> con quimioterapia muestran una reducción proporcional de riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer de mama, similar para pacientes de 50-69 años y pacientes de 70 años o más (datos no publicados).
Actualmente y fuera de ensayos clínicos la quimioterapia debe ser considerada en pacientes mayores con expectativa de vida mayor a 5 años y con tumores de alto riesgo de metástasis.
Muss H. Burlington, USA.

Cuadro 49

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluyendo antraciclinas como en pacientes más jóvenes.</li> <li>• La toxicidad no difiere substancialmente a la de pacientes más jóvenes.</li> <li>• Pacientes mayores tienen tolerancia a regímenes estándar de quimioterapia.</li> </ul>
<p style="text-align: center;">Ensayo de EE.UU. Intergroup CALGB/CTSU 49907 Reclutamiento actual 240 pacientes/600 total</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMF <i>versus</i> ciclofosfamida y doxorubicina (AC) con 6 ciclos de capecitabina.</li> <li>• Pacientes de 65 años o más.</li> <li>• Ganglios negativos y positivos.</li> <li>• Receptores hormonales negativos.</li> </ul>
Muss H. Burlington, USA.

Cuadro 50

<b>IBCSG</b>
Investigar la quimioterapia adyuvante óptima para pacientes mayores con cáncer de mama y receptores negativos.
<b>Chemotherapy Adjuvant Studies for Women at Advanced Age Trial (CASA)</b>
Pacientes de 66 años o mayores, no respondedoras endocrinas, con cáncer inicial de mama.
Investigar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicina liposomal pegylada 20 mg/m<sup>2</sup>/2 sem. × 12 semanas.</li> <li>• Ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexate 2,5 mg 2 veces, días 1 y 4, c/sem. 16 semanas.</li> </ul>
Resultados finales que evaluarán en el 2009.
Dellapasqua S. IBCSG, Berna, Suiza.

Cuadro 52

Actualmente hay pocos datos que apoyan alguna forma de quimioterapia adyuvante para mujeres con receptores negativos con cáncer de mama de 70 años o mayores.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos médicos deciden no ofrecer quimioterapia adyuvante a sus pacientes mayores.</li> <li>• Otros modifican los esquemas empleados en mujeres jóvenes, para evitar efectos tóxicos, más comunes y menos tolerados en las pacientes mayores.</li> </ul>
Establecer un nuevo estándar de tratamiento para el 15-30% de pacientes mayores con receptores hormonales negativos.
Dellapasqua S. IBCSG, Berna, Suiza.

Cuadro 51

de alto riesgo de metástasis. Es decir que las pacientes mayores tienen una tolerancia a regímenes estándar de quimioterapia, incluyendo antraciclinas, como pueden tener algunas pacientes más jóvenes, y la toxicidad no difiere fundamentalmente de las pacientes menores. En EE.UU. está transcurriendo en este momento un ensayo del CALGB y otros grupos, donde están reclutando esta población y donde están combinando CMF *versus* ciclofosfamida y doxorubicina, luego seguido de 6 ciclos de una quimioterapia oral de muy buena tolerancia, como es la capecitabina. Son pacientes con ganglios negativos y po-

sitivos de más de 65 años, con receptores hormonales negativos, su tratamiento es toda una problemática (Cuadro 50).

Actualmente pocos datos apoyan alguna fórmula de quimioterapia adyuvante para mujeres con receptores negativos en cáncer de mama, de 70 años o más. Algunos médicos deciden no hacer quimioterapia adyuvante en sus pacientes mayores, otros modifican los esquemas empleados en las mujeres jóvenes para que sean menos tóxicos y mejor tolerados por las pacientes mayores. Hay que establecer un nuevo estándar de tratamiento para el 15% al 30% de pacientes mayores que tienen los receptores hormonales negativos (Cuadro 51).

El grupo europeo, que también incluye a la Dra. Piccart, está investigando cuál es la quimioterapia óptima para pacientes mayores con receptores negativos. Hay un ensayo que se denomina CASA, que está transcurriendo en este momento, con pacientes mayores de 66 años, no respondedoras endocrinas, en donde se investiga doxorubicina liposomal cada 2 semanas por 12 semanas y ciclofosfamida y metotrexate, por 16 semanas; los resultados van a ser evaluados en el año 2009 (Cuadro 52).