

COSTO-BENEFICIO LUEGO DE TREINTA AÑOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

Conferencia presentada en el VIII Congreso Argentino de Mastología

Ernesto Gil Deza

RESUMEN

La presente conferencia analiza el costo-beneficio de la quimioterapia adyuvante luego de 30 años de investigación en este tópico. Se revisaron las publicaciones científicas desde 1960 hasta la actualidad. Se presentan dos visiones sobre el progreso científico y el paradigma de la quimioterapia adyuvante. Se evalúa críticamente el modelo de eficacia en el que están centradas la mayoría de las recomendaciones vigentes y se presentan evidencias que contradicen puntos centrales del paradigma actual. Se realizan recomendaciones basadas en la evidencia y el sentido común para la toma de decisiones.

Palabras clave

Cáncer de mama. Quimioterapia adyuvante. Toma de decisiones. Análisis crítico de la evidencia.

SUMMARY

This presentation analyzes the cost and benefit of adjuvant chemotherapy after 30 years of continuous research in this area. Scientific publications from 1960 to date have been reviewed. Two different points of view regarding scientific progress and the paradigm of adjuvant chemotherapy are presented. The model around which most current recommendations are centered is critically evaluated, and contradictory evidence is presented against the current paradigm. Several recommendations are made, based on the evidence and common sense.

Key words

Breast cancer. Adjuvant chemotherapy. Decision making. Critical analysis of the evidence.

INTRODUCCIÓN

Con la finalidad de brindarles un relato ordenado me aproximaré a este tema desde los siguientes tópicos:

- Hechos fundamentales.
- Visión del progreso científico.
- Paradigma actual de la quimioterapia adyuvante.
- Críticas al paradigma actual.
- Reflexiones a modo de conclusiones.

Hechos fundamentales

El primer hecho a resaltar es que en los últimos treinta años se han logrado avances significativos en la lucha contra el cáncer de mama. La evidencia más sólida proviene del descenso de las curvas de mortalidad por esta dolencia que se observan en diferentes países,¹ tal como puede observarse en la Figura 1.

¿Cuáles son las razones que podrían explicar esta declinación? Al menos tres razones pue-

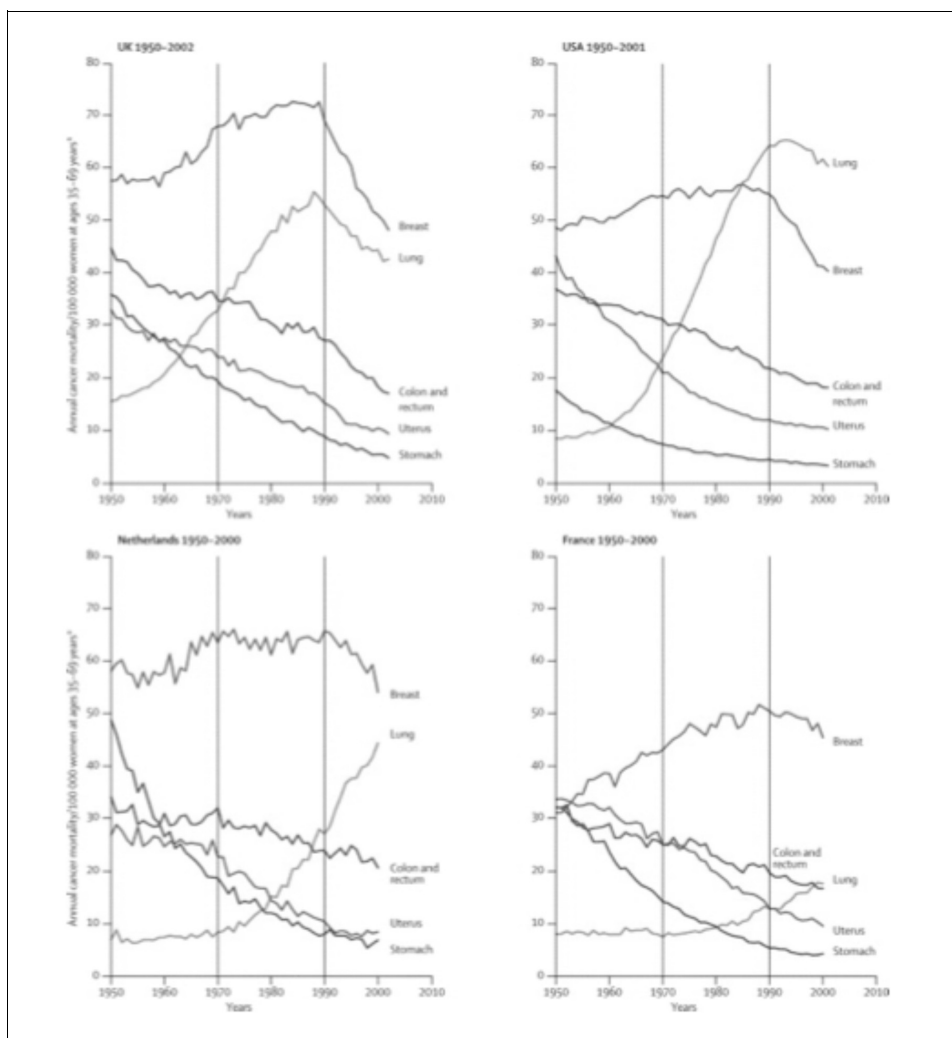


Figura 1. Mortalidad por cáncer de mama en EE.UU., Reino Unido, Francia y Holanda.

den esbozarse: a) el impacto de las medidas de prevención (*screening*); b) la disminución de la morbimortalidad de los tratamientos locales/regionales; y c) el beneficio en sobrevida de los tratamientos adyuvantes.

Aun cuando en las próximas líneas nos enfocaremos al rol de la quimioterapia adyuvante, debemos resaltar que el tratamiento sistémico más eficaz para el cáncer de mama es la hormonoterapia, cuando los tumores expresan receptores hormonales.

El segundo hecho a resaltar es que la eva-

luación del costo-beneficio en medicina no es nuevo. Ideas relacionadas sobre el recto juicio del médico al indicar un tratamiento podemos rastrearlas ya en el Juramento Hipocrático,^{2,3} en Galeno,⁴ en Sydenham,⁵ en Osler,⁶ aunque la evaluación técnica de esta ecuación sea relativamente reciente.

En oncología, a diferencia de otras especialidades médicas, el margen terapéutico no sólo es estrecho sino que los efectos deseables e indeseables son similares, lo que diferencia a los primeros de los segundos es que unos están re-

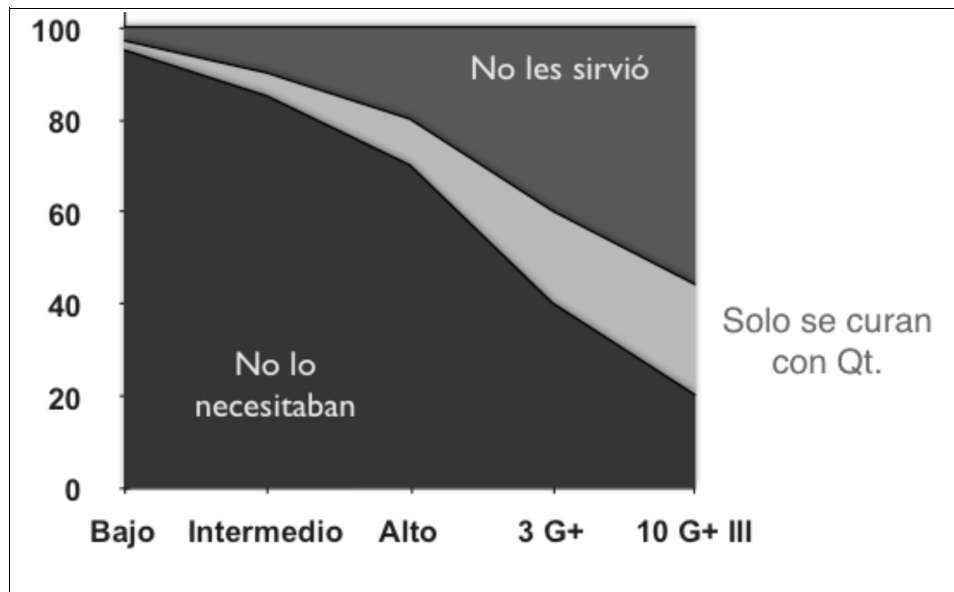


Figura 2. Beneficio de los tratamientos adyuvantes en cáncer de mama de acuerdo al riesgo.

lacionados con el daño a células tumorales y otros a células normales.

En adyuvancia al daño de células normales (riesgo) irremediablemente ligado a la terapia antitumoral, se asocia a que el porcentaje de pacientes beneficiados es relativamente pequeño. Aun cuando en términos de población ese pequeño porcentaje sea numéricamente muy importante por la elevada prevalencia del cáncer de mama (1:9 mujeres), no podemos dejar de considerar que debemos tratar a todas las pacientes para beneficiar a unas pocas, tal como puede observarse en la Figura 2. Allí están representadas las tres poblaciones de pacientes de acuerdo a la evolución luego del tratamiento: las pacientes que hubieran evolucionado bien sin tratamiento (no lo necesitaban); las que lamentablemente evolucionaron mal, a pesar del tratamiento (no les sirvió); y las que sólo evolucionan bien gracias al tratamiento (sólo se curan si reciben quimioterapia).

Es nuestra ignorancia la que no nos permite distinguir en qué grupo está nuestra paciente, y por ello debemos tratar a todas las pacientes "a

ciegas" para beneficiar a algunas.

El tercer hecho a resaltar es que para poder abordar este tema debemos evaluar una extensa bibliografía. Para tener una idea de la magnitud del problema basta con ingresar a Medline y seleccionar "Breast AND Cancer AND Chemotherapy AND Adjuvant", limitar la búsqueda a trabajos en "humanos", publicados en "inglés" en las revistas "core" entre 1960 y 2007. El resultado a esta fecha sería el que se observa en la Figura 3.

Cómo interpretamos estos datos. De 293 estudios clínicos hay 187 (63%) que son estudios prospectivos *randomizados* (es decir aquellos que pueden, de un modo fundamentado generar información que lleve a cambiar la conducta). Por lo tanto prácticamente la mitad del conocimiento producido y publicado en revistas importantes es de buena calidad. Simultáneamente hay 167 cartas en referencias a esos hallazgos, 165 revisiones sobre esos hallazgos, 41 editoriales sobre esos hallazgos, 11 metaanálisis con esos hallazgos y 7 guías terapéuticas. Como ustedes pueden observar esto demuestra que por cada trabajo que produce información hay

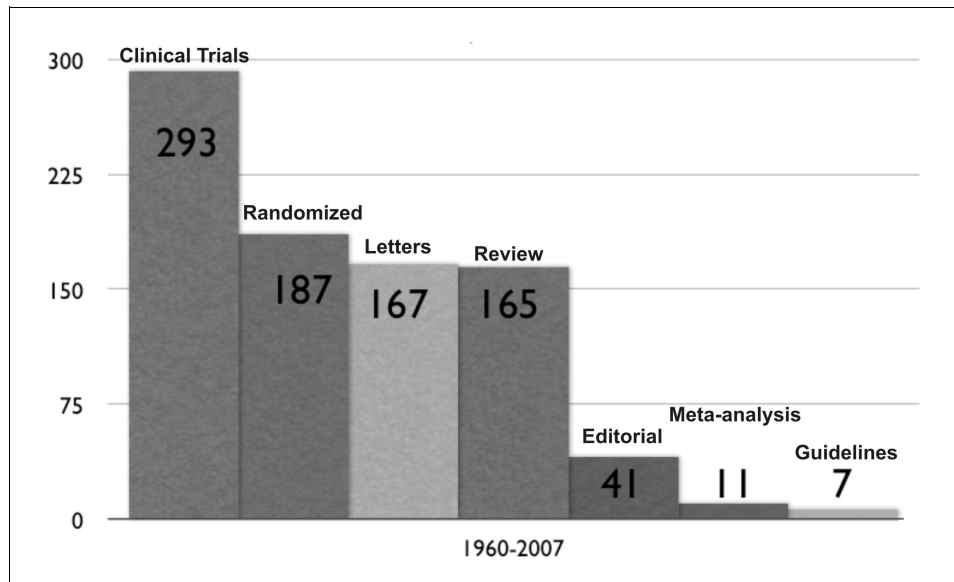


Figura 3. Resultados de búsqueda en Medline. Quimioterapia adyuvante en cáncer de mama. Límites: Inglés • Humanos • Core Journals • 1960-2007.

dos publicaciones que comentan o utilizan los mismos hallazgos, sin producir conocimiento nuevo (entre las cuales por supuesto se encuentra la presente).

La tasa de producción de conocimiento en este campo se ha incrementado en cada década. Los grandes saltos se producen con la aparición de las antraciclinas en la década del setenta y los taxanos en la década del ochenta. Es esperable que las terapias orientadas a blancos moleculares produzcan el mismo fenómeno en la década presente. Esto se ve reflejado en la Figura 4.

Esto obliga a analizar el caudal de información más reciente, con cautela debido al corto seguimiento, comparada con información disponible de estudios con largo seguimiento.

Visión del progreso científico

Este tópico está relacionado con la ideología de los científicos, entendiendo por ideología a una cosmovisión consistente en: una concepción teórica de la capacidad humana de conocer, una concepción práctica de los límites del conocimiento científico, una explicación de la

realidad actual, y una propuesta de desarrollo.⁷

Los problemas relacionados con el progreso de la medicina pueden estar en tres áreas: la vertiente humanitaria centrada en la relación médico-paciente-familia-sociedad; la vertiente tecnológica centrada en el conocimiento aplicado y la resolución de problemas prácticos; y la vertiente científica asociada a la generación de conocimientos, modelos y explicaciones de los fenómenos. Frente a todo problema relacionado con el desarrollo del conocimiento científico podemos tener dos visiones diferentes: una visión lineal y una visión fractal.⁸

La visión lineal compara el estado del conocimiento actual con el estado de conocimiento inicial. Esta visión es simple (una pregunta - una respuesta), es dicotómica (Sí o No) y es reduccionista (no analiza casos particulares). El modelo lineal raramente se aplica a los fenómenos biológicos y en el caso de la historia de la ciencia es falsamente optimista. En la visión lineal tampoco tiene sentido revisar una experiencia fallida. Desde la visión lineal el progreso de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama sería: monoquimioterapia, poliquimioterapia, es-

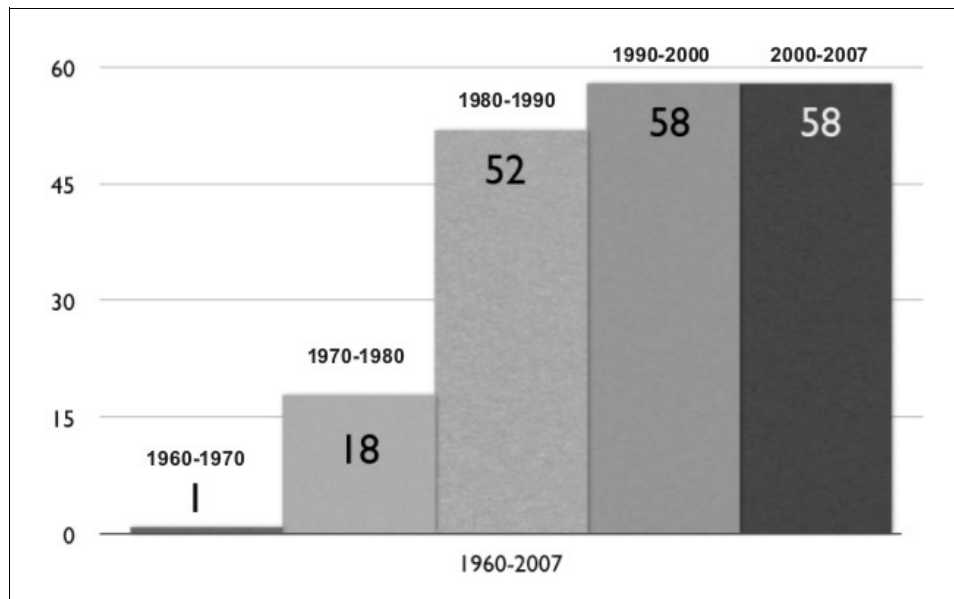


Figura 4. Distribución de estudios *randomizados* por década.

quemas sin antraciclinas, esquemas con antraciclinas, esquemas con taxanos, dosis densas de taxanos, trastuzumab en el subgrupo de HER-2 positivos.

La visión fractal (recordemos que un fractal es una figura en la cual las ramas más pequeñas responden al mismo modelo estadístico que las ramas mayores) se aplica mejor a la naturaleza, corresponde una visión compleja (múltiples preguntas - cada una con múltiples respuestas) y trata de no ser reduccionista sino abarcativa. En el caso de la historia procura ser realista. Un ejemplo de visión fractal sería la evidencia de que un fundamento teórico falso puede dar resultados muy buenos (por ejemplo, la quimioterapia perioperatoria sirve para controlar células que se diseminan en el acto quirúrgico) o bien fundamentos teóricos correctos ser grandes fracasos (por ejemplo, altas dosis de quimioterapia en cáncer de mama). Así un CMF menos intenso, en un grupo de menor riesgo, produce mayor beneficio cuando lo esperable hubiera sido un beneficio igual o menor. En la Figura 5 tratamos de reflejar estos fenómenos.

La visión lineal predomina en la difusión del

conocimiento por la simpleza de su planteo y la facilidad de la transmisión, además de la falsa seguridad que brinda la idea de progreso constante.

Así se construye el paradigma actual que analizaremos en el próximo punto.

Paradigma actual de la quimioterapia adyuvante

Después de más de treinta años de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama podemos construir el siguiente paradigma:⁹⁻¹⁴

- La quimioterapia es útil tanto en RH (+) como RH (-).
- La poliquimioterapia es superior a la monokuimioterapia.
- Las antraciclinas son superiores a CMF.
- Los taxanos son superiores a las antraciclinas en RE (-).
- El Trastuzumab es superior en HER-2/neu (3+).

Este paradigma se ha construido a partir de evidencia científica de distinto nivel. En algunos casos con demostración de ventajas en supervi-

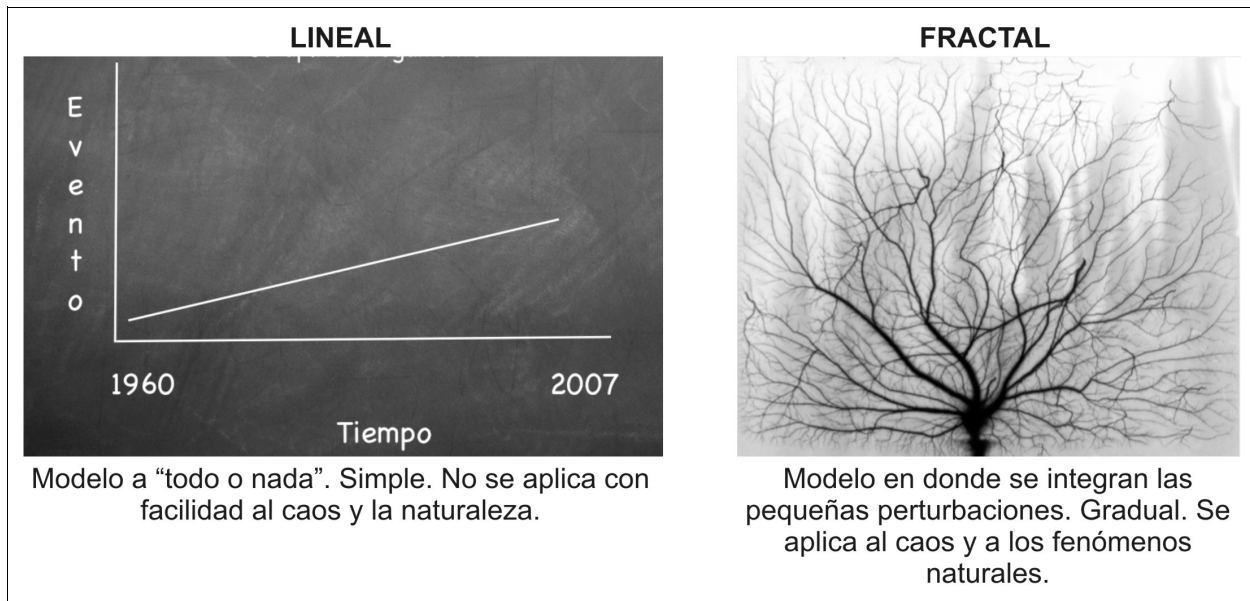


Figura 5. Comparación entre visión lineal y visión fractal.

EDAD	RH (+)		RH (-)	
	HER2 (-)	HER2 (+)	HER2 (-)	HER2 (+)
<50	TAC + IA + ALHRH	TAC + IA + ALHRH + H	TAC	TAC + H
51-70	TAC + IA	TAC + IA + H	TAC	TAC + H
>70	IA	IA + H	AC-T	AC-T + H

TAC: Docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida.
 AC-T: Doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel.
 IA: Inhibidor de aromatasas.
 ALHRH: Análogos de LHRH.
 H: Trastuzumab.

Figura 6. Recomendaciones basadas en la "eficacia".

vencia, en otros con ventaja en tiempo libre a la progresión, en otros a partir de metaanálisis de estudios clínicos. Fundamentalmente esto se ha construido seleccionando el esquema de mayor eficacia (entendiendo por eficacia al esfuerzo exitoso en obtener la meta deseada).

Así podríamos construir una tabla destinada a brindar el tratamiento más "eficaz", la misma podría ser como se observa en la Figura 6.

Esto explica las elogiosas editoriales que escribieron Edith Perez (con respecto a TAC) y Gabriel Hortobagyi con respecto a trastuzumab en la más prestigiosa de las revistas médicas, el

New England Journal of Medicine. Hay que resaltar que ambos editorialistas fueron notablemente más allá de las modestas conclusiones de los autores de ambos trabajos, como se ve en las Figuras 7 y 8.¹⁵⁻¹⁹

Más allá de los comentarios que merecen los puntos de vista de ambos editorialistas, y a fuer de ser repetitivos, cuál es la ventaja de un esquema como el presentado en la Figura 6, la simpleza. El ideal sería conseguir un solo tratamiento para todas y cada una de las pacientes.

¿Cuál es entonces el riesgo de un esquema como el anterior?, los errores conceptuales en

TAC — A New Standard in Adjuvant Therapy for Breast Cancer?

Edith A. Perez, M.D.

Tolerability was worse with TAC than with FAC, with a 36.3 percent rate of severe nonhematologic toxic effects (including severe asthenia and stomatitis), as compared with the 26.6 percent rate with FAC.¹ There were also more hematologic toxic effects with TAC: 24.7 percent of patients in the TAC group had febrile neutropenia (despite the prophylactic use of antibiotics and the introduction of growth-factor support after the first episode of febrile neutropenia or infection), as compared with 2.2 percent in the FAC group, and 4.6 percent of

In conclusion, on the basis of the available data, one can consider TAC to be a standard of care, as is the dose-dense regimen of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, for patients with resected node-positive breast cancer. However, the exclusion of patients older than 70 years and the toxic effects associated with TAC in the Breast Cancer International Research Group trial cannot be minimized. With this regimen, prophylactic

Figura 7. Extracto del Editorial de Edith Perez sobre TAC.



Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer

Gabriel N. Hortobagyi, M.D.

Clearly, the results reported in this issue of the *Journal* are not evolutionary but revolutionary. The rational development of molecularly targeted therapies points the direction toward continued improvement in breast cancer therapy. Other targets and other agents will follow. However, trastuzumab and the two reports in this issue will completely alter our approach to the treatment of breast cancer.

Figura 8. Extracto del Editorial de Gabriel Hortobagyi sobre trastuzumab.

los que se basa.

Si usted los descubrió compartámoslo, si no los descubrió observe:

- 1) En primer lugar su propia "fortaleza", considera que hay, o debe haber "un" esquema útil para todas las pacientes, una respuesta a todos los problemas; es decir, es reduccionista al extremo.
- 2) Extrapola resultados, como es el caso de AC-T en mayores de 70 años (cosa que no está probada).

- 3) Extrapola beneficios de reducción de riesgo como es el uso de trastuzumab sin distinguir axila positiva *versus* negativa. Más grave aún, los resultados publicados se basan en la selección de ramas (dos de un trabajo de tres, en el caso de HERA); en la unión de trabajos con diseños diferentes de administración, por considerarlas diferencias mínimas, cuando no sutil, y análisis estadísticos preliminares. Peor aún resultados verdaderamente interesantes de administración corta (FINHER con nueve semanas de trastuzumab) con mínima toxicidad son relegados.²⁰
- 4) Utiliza esquemas investigacionales como es el empleo de análogos de LHRH e inhibidores de aromatasas en premenopáusicas (cosa que está en estudio), así como el empleo de hormonoterapia sola con trastuzumab, o de trastuzumab en mayores de 70 años (cosas que no están probadas).

Para poder discutir estos tópicos analizaremos el siguiente punto.

Críticas al paradigma actual

La primer crítica al paradigma anteriormente expuesto es que basa la toma de decisiones en la eficacia y no en el beneficio.

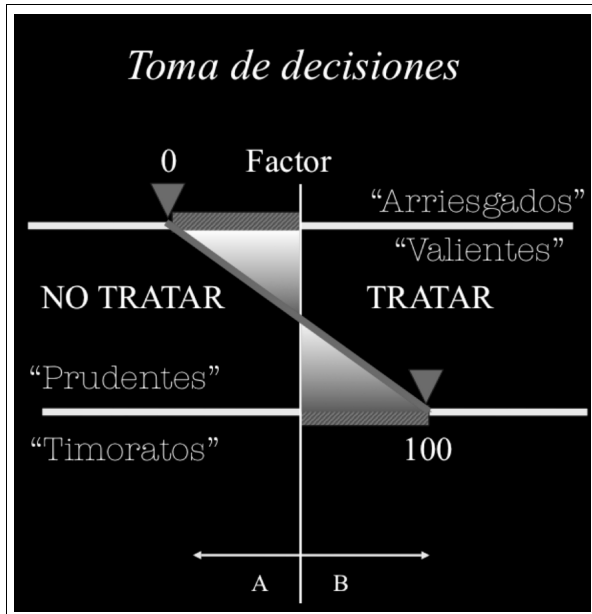


Figura 9. Gráfico de toma de decisiones en medicina.

Ambos términos son empleados como sinónimos, pero sus diferencias son sustanciales. La eficacia no considera el riesgo o la toxicidad. El beneficio, en cambio, evalúa para cada caso particular el riesgo al que sometemos a la paciente y el resultado esperado con la terapéutica.

A lo anterior se suma que en numerosos trabajos los resultados adversos son presentados en términos absolutos, mientras que los resultados positivos son presentados en términos de reducción relativa del riesgo, con ello se magnifica el efecto deseado y se minimiza el indeseable, esto hace que la eficacia se parezca al beneficio y esto puede dar lugar a interpretaciones erróneas.

Analicemos el siguiente ejemplo. Supongamos que el tratamiento A tiene una reducción relativa del riesgo del 25% y el tratamiento B una reducción relativa del 33% del riesgo. Si el riesgo absoluto de la paciente fuera del 4%, A disminuiría el riesgo al 3% y B al 2,7%. Por lo tanto el beneficio absoluto de B con respecto a A es del 0,3% (aunque es frecuentemente presentado como una reducción adicional del 10% de B sobre A). Supongamos que el esquema A

tiene una toxicidad severa del 10% y B del 45%; entonces el incremento del riesgo absoluto es del 35% (nunca se dice que aumenta el riesgo de B sobre A en un 350%). Un lector desprevenido piensa: gano el 10% y aumento el riesgo un 35%, no parece demasiado importante. Sin embargo la realidad es que para un beneficio probable de 3 por cada mil enfermas someto a un riesgo adicional a 350 de ellas. En términos de eficacia B es superior a A; en términos de beneficios A logra prácticamente lo mismo con un riesgo notablemente menor.

Todos nosotros, en nuestra práctica cotidiana, estamos acuciados con el tiempo, por ello una pregunta crucial es, ¿cómo comunicar esto de tal modo que la paciente pueda elegir con libertad? ¿Cuánto riesgo está dispuesta a correr y qué beneficio espera?, es la pregunta rectora para la paciente. ¿Cuál es la trascendencia clínica de una pequeña diferencia estadística y cuál es el riesgo de un determinado tratamiento en el medio en el cual estoy trabajando?, es la pregunta rectora para el médico.

El arte de comunicar los resultados científicos con ecuanimidad y profesionalismo es el punto sobre el cual pivota la elección libre de la paciente. De nuestra actitud dependerá que la respuesta de las enfermas manifieste sus deseos o no.

Probablemente la frase anterior suene poco científica, pero la evaluación de la toma de decisiones en medicina evidencia que la personalidad del médico juega un papel primordial en la selección de los tratamientos; sin embargo, para los que estén interesados es recomendable que lean el caso clínico 32-2007 del Massachussets General Hospital, donde el Dr. Winer analiza el condicionamiento de la paciente en la toma de decisiones.²¹

Debido a que un sinnúmero de veces las decisiones no se toman en un punto sino que contemplan un rango de opciones, uno puede analizar la toma de decisiones médicas desde la perspectiva del gráfico de la Figura 9.



Figura 10. Gráfico sobre la perspectiva del desacuerdo en la selección del tratamiento.

Lo que intentamos mostrar es que la decisión de tratar o no tratar a una paciente no se realiza sobre un punto sino sobre un área. Hay un límite marcado por un punto a partir del cual ni los "arriesgados" tratan: punto 0 (podría ser tumor menor de 5 mm detectado por imagino-

logía, axila negativa) y hay un punto a partir del cual hasta los "prudentes" tratan: punto 100, (podría ser tumor de 20 mm, axila negativa). Ahora bien, entre los 5 y 20 mm hay una gran discusión en la cual los que son partidarios de tratar se verán a sí mismos como "valientes" y verán a los que no tratan como "timoratos". Como contrapartida, los partidarios de no tratar se verán como "prudentes" y a los contrarios como "arriesgados".

En cáncer de mama esta perspectiva puede explicitarse en la Figura 10, sobre el desacuerdo del tratamiento.

La síntesis de las dos figuras anteriores es: que hay un área de desacuerdo legítimo en la toma de decisiones; que la selección del tratamiento, en algún punto, depende de nuestra

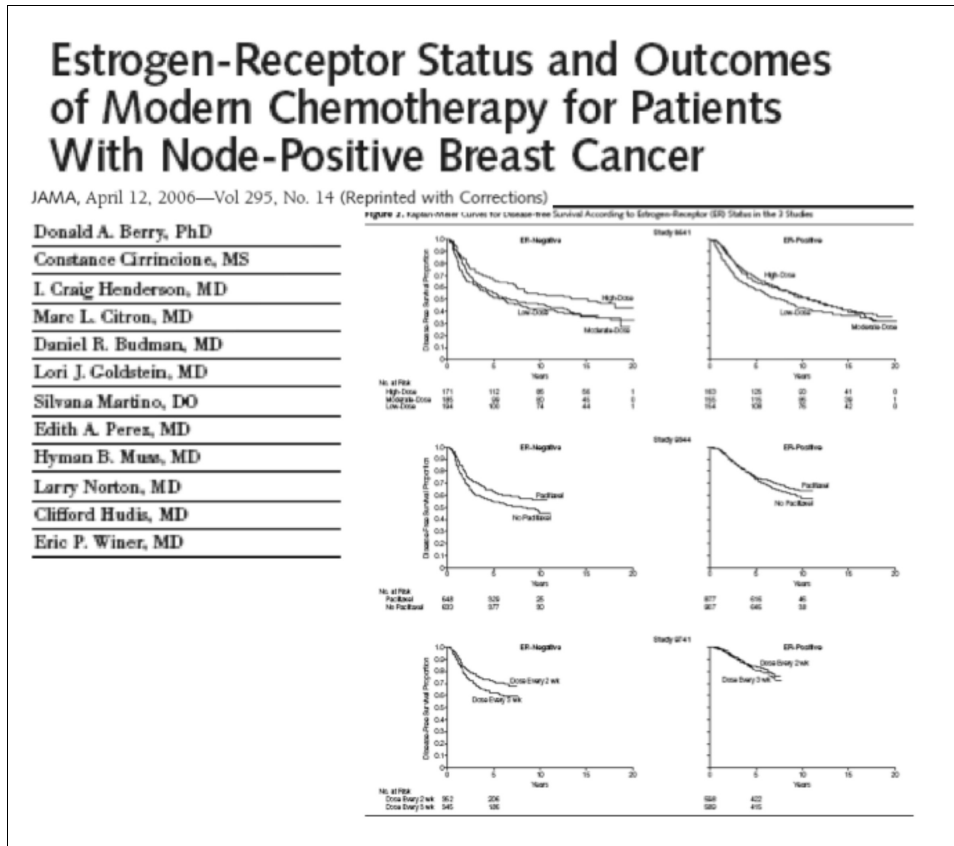


Figura 11. Rol de la quimioterapia en pacientes con tumores receptores hormonales positivos.

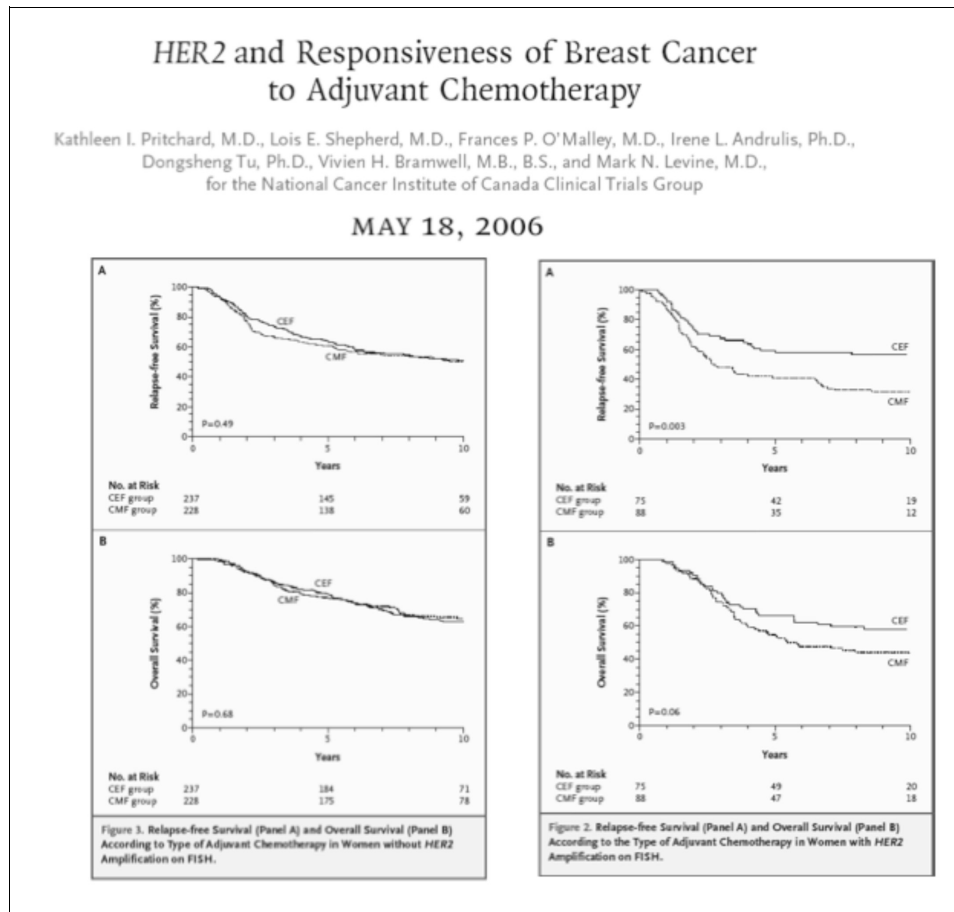


Figura 12. Rol de las antraciclinas en pacientes HER2 negativas.

personalidad; que la descalificación del contrario muestra a las claras la falta de argumentos científicos; y finalmente, que en algunas decisiones seremos prudentes o timoratos para algunos y arriesgados o valientes para otros.

Esto es válido para nosotros como individuos y también es válido para las sociedades científicas, dependiendo de la personalidad y el convencimiento de quienes las dirijan las pautas que recomienden. Esta es la gran crítica a los consensos, las decisiones finales reflejan más que el conocimiento científico, la personalidad y los intereses de los que lo realizan.

El segundo punto de crítica es la solidez de las afirmaciones vertidas en el paradigma actual.

¿Es la quimioterapia útil en todos los casos?

En el trabajo presentado por Berry en JAMA el 2006,²² representado en la Figura 11, revisaron los resultados de tres estudios de CALGB. Allí demostraron que el beneficio de la quimioterapia en pacientes con receptores con hormonales positivos, si existe, es notablemente menor que en el grupo con receptores negativos. Esto obliga a replantear el beneficio de la quimioterapia adyuvante en este subgrupo de pacientes. Esto no significa no hacerla, sino presentar las expectativas de beneficios en forma realista.

¿Son las antraciclinas superiores a CMF en todos los casos? El trabajo de Pritchard y col. presentado en el New England Journal of Medicine en 2006 (Figura 12) en el cual revisaron los resultados de CMF versus FEC de acuerdo a la

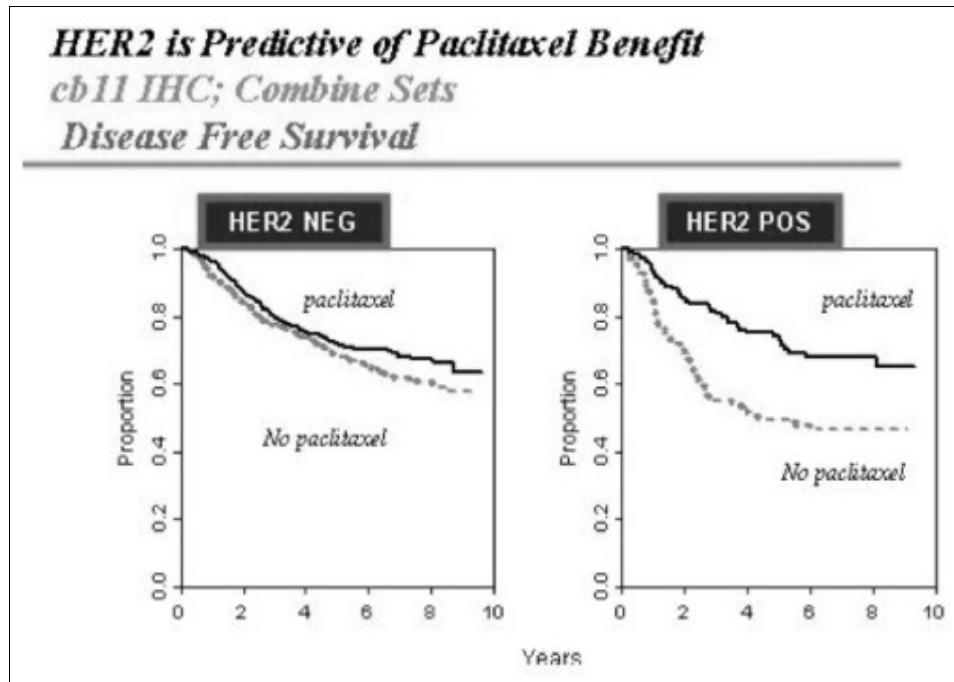


Figura 13. Los taxanos no son superiores a antraciclinas en pacientes axila positiva HER-2/neu negativo.

sobreexpresión de HER-2/neu,²³ mostró que en las pacientes HER-2/neu negativas no tienen diferencias entre ambos esquemas. Esto es particularmente importante cuando debemos seleccionar esquemas en pacientes axila negativa, en donde no se ha podido demostrar diferencias hasta ahora.

Algo similar ocurre con el agregado de los taxanos. El grupo CALGB presentó recientemente la reevaluación de los resultados del primer trabajo *randomizado* que demostró la eficacia del agregado de paclitaxel en tratamiento adyuvante (Figura 13). Reanalizados, en forma retrospectiva, los resultados de acuerdo a la expresión de HER-2/neu, los taxanos no son superiores a esquemas con antraciclinas. Esto es particularmente importante en pacientes axila positiva.²⁴

¿En todas las pacientes HER-2/neu positivas hay que emplear trastuzumab? Este año en el congreso de ASCO se presentó, bajo la forma de póster, el trabajo de Salmón y col. (Figura

14) en el cual el BCIRG analiza los resultados de quimioterapia más trastuzumab en pacientes HER-2/neu positivas que coamplifican o no topoisomerasa 2A (Topo2A).²⁵

En aquellos tumores que coamplifican esta enzima la sensibilidad a las antraciclinas es mayor, y en este subgrupo (que representan el 50% de las pacientes HER-2/neu positivo) ni el agregado de taxanos ni el trastuzumab brindan beneficios.

Reflexiones a modo de conclusiones

Cómo ustedes han podido observar el paradigma de la quimioterapia adyuvante actual está sujeto a severas críticas. Esto es así, porque el progreso del conocimiento es fractal, las conclusiones científicas transitorias y la aplicación del conocimiento a cada caso concreto un arte.

A lo anterior se agrega que sólo el paso del tiempo demuestra cuáles de estas verdades tiene solidez y cuáles no. En el año 2004 en el Con-

Alteration of topoisomerase II-alpha gene in human breast cancer and its association with responsiveness to anthracycline- based chemotherapy.

Sub-category: [Adjuvant Therapy](#)

Category: Breast Cancer--Local-Regional and Adjuvant Therapy

Meeting: [2007 ASCO Annual Meeting](#)

Abstract No: 524


Citation: *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 524

Author(s): M. F. Press, G. Sauter, M. Buyse, L. Bernstein, W. Eiermann, T. Pienkowski, V. Bee, H. Taupin, S. Seelig, D. J. Slamon

Figura 14. La coexpresión de Topo2A condiciona el beneficio de taxanos y trastuzumab.

The Intellectual Basis of High-Dose
Chemotherapy of Breast Cancer

- If a little works,
maybe a little
more will work
a little better



Crown - ASCO 2004

Figura 15. Bases intelectuales del trasplante de médula ósea en cáncer de mama.

greso de ASCO, Crown presentó la diapositiva (Figura 15) sobre trasplante de médula ósea en cáncer de mama.²⁶

En 1996, durante la época de auge de los trasplantes, quedó registrado en los archivos de la Sociedad mi posición crítica sobre el particular.²⁷

Hoy las "novedades" exigen que ejercitemos el mismo espíritu crítico. Aunque sostener que las evidencias sobre el uso de taxanos o trastuzumab son tan endebles como las que en su momento sostuvieron las altas dosis sea falso, olvi-

dar el error que cometimos es peligroso. Lo más razonable es esperar los resultados maduros, es nuestro deseo que los resultados aparentes en los análisis preliminares se mantengan en el tiempo. Mientras tanto deberemos ser sumamente cuidadosos con trasladar estos resultados a la práctica masiva.

Luego del análisis de 30 años de quimioterapia adyuvante podemos concluir:

- 1) En pacientes menores de 35 años o mayores de 70 años, la mayoría de las recomendaciones son extrapoladas.
- 2) En pacientes BRCA1 o BRCA2 los resultados son extrapolados.
- 3) En pacientes con tumores triple negativos, de alto grado, en mujeres jóvenes, con axila severamente comprometida, los esquemas convencionales no han demostrado la misma utilidad.
- 4) En pacientes con tumores receptores hormonales positivos el rol de la quimioterapia debe ser revaluada críticamente.
- 5) En pacientes con tumores HER-2/neu negativos, CMF parece no haber sido superado ni en axila positiva ni en axila negativa.
- 6) En pacientes con tumores HER-2/neu positivos axila negativa, los resultados no son concluyentes.
- 7) En pacientes con tumores HER-2/neu posi-

tivos axila positiva, Topo 2A coimplificada, trastuzumab no agrega beneficios.

- 8) En pacientes con tumores HER-2/neu positivos axila positiva, Topo 2A no coimplificada, trastuzumab parece ser útil. Probablemente nueve semanas sea suficiente.

Si trasladamos lo anterior a una población de 100 pacientes con cáncer de mama entre los 35 y 70 años, tendríamos lo siguiente:

- En 60 pacientes (RH +) se debe discutir el beneficio de la quimioterapia.
- En 20 pacientes (RH -; HER-2/neu -) se requiere sólo CMF.
- En 10 pacientes (RH -; HER-2/neu +; Topo 2A amp) un esquema como FAC sería suficiente.
- En 10 pacientes (RH -; HER-2/neu +; Topo 2A normal) se debe usar taxanos y trastuzumab.

Este esquema fue presentado nuevamente en la Mesa Redonda de la Gala Internacional de Patología y Terapéuticas Mamarias en Tucumán, con la participación del Dr. Daniel Allemand, el Dr. Miguel Ángel Escudero, el Dr. Mario De Romedi, la Dra. Claudia Ceranto y el Dr. Jorge Pallazzo, logrando amplio consenso de que con los esquemas anteriores es con los que se obtiene el máximo beneficio; puede haber esquemas más eficaces pero con mayor riesgo. Forma parte esencial de la práctica médica ejercitar el sentido común para identificar aquellas pacientes que podrían requerir un tratamiento más tóxico.

Quien mejor expresó esta idea fue el Dr. Alberto Agrest, cuando nos decía a los oncólogos:²⁸ "La experiencia me enseña que con demasiada frecuencia los pacientes están *off-side* con respecto a las normas. Los médicos quedamos abandonados muchas veces a nuestro propio sentido común para descubrir ese fuera de límite y nadie se ocupa de exigir o enseñar sentido común antes de otorgarnos habilitación profesional. Nos habilitan por nuestra competencia en el uso de armas, pero pocas veces nos

exigen saber cuándo no debemos usarlas". (Prof. Dr. Alberto Agrest. El internista y la oncología moderna en "Más reflexiones inexactas de un observador médico". Pag. 150).

REFERENCIAS

1. Kobayashi S. What caused the decline in breast cancer mortality in the United Kingdom? *Breast Cancer* 2004; 11(2): 156-9.
2. Arrizabalaga Clemente P. Primum non nocere: a reflection over the application of the hippocratic oath in the organization of health enterprises. *Med Clin (Barc)*, 2007; 128(5): 181-3.
3. Hallager K. Something for something the Hippocratic oath and evidence-based medicine. *Ugeskr Laeger* 2007; 169(5): 427.
4. Cantor D. Between Galen, Geddes, and the Gael: Arthur Brock, modernity, and medical humanism in early-twentieth-century Scotland. *J Hist Med Allied Sci* 2005; 60(1): 1-41.
5. Low G. Thomas Sydenham: The English Hippocrates. *Aust N Z J Surg* 1999; 69(4): 258-62.
6. Franklin AW. Osler transmitted -a study in humanism. *Med Hist* 1972; 16(2): 99-112.
7. Kekes J. Las raíces del mal. 1ª ed. El Ateneo, Buenos Aires, 2006.
8. Colding-Jorgensen M, Mosekilde E. Is the new chaos-and fractal research of importance to medical science? *Ugeskr Laeger* 1993; 155(33): 2535-9.
9. Pritchard KI. Adjuvant therapy for premenopausal women with breast cancer: is it time for another paradigm shift? *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4611-4.
10. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers -a review. *Gene* 1995; 159(1): 19-27.
11. Rush BF Jr. Breast cancer: which paradigm? *J Surg Oncol* 2000; 75(1): 1-2.
12. Samur M, Bozcuk HS. Paradigm shift in adjuvant treatment of receptor positive premenopausal breast cancer patients? Not yet! *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2444; author reply 2445-7.
13. Lopez-Tarruella S, Schiff R. The dynamics of estrogen receptor status in breast cancer: Re-shaping the paradigm. *Clin Cancer Res* 2007; 13(23): 6921-5.
14. Baum M. Breast cancer-a challenge to the contemporary paradigm. *Acta Oncol* 1996; 35(Suppl 8): 3-6.
15. Martin M, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2302-13.
16. Perez EA. TAC-a new standard in adjuvant therapy for

- breast cancer? *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2346-8.
17. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1734-6.
 18. Piccart-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-72.
 19. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-84.
 20. Joensuu H, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 809-20.
 21. Winer EP, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 32-2007. A 62-year-old woman with a second breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1640-8.
 22. Berry DA, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295(14): 1658-67.
 23. Pritchard KI, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354(20): 2103-11.
 24. Hayes DF, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1496-506.
 25. Press MF. Alteration of topoisomerase II-alpha gene in human breast cancer and its association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25[18S (June 20 Supplement)].
 26. Crown J. Adjuvant systemic chemotherapy of patients with node-positive breast cancer. Adjuvant Therapy: Chemotherapy and Beyond (Education Session) 2004. 2004 ASCO Annual Meeting.
 27. Gil Deza E, O. Quimioterapia en altas dosis en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1996; 48: 112-142.
 28. Agrest A. El internista y la oncología moderna. En: Más reflexiones inexactas de un observador médico. Biblioteca Médica Aventis, 2002.

PÁGINA PARA PUBLICIDAD