

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (QA) EN CANCER DE MAMA TEMPRANO

Dr. Luis Orlandi J.

El reporte de Bonadonna de QA con la combinación de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF)⁽¹⁾ se convirtió en el estándar de la adyuvancia del cáncer mamario con compromiso axilar demostrado. Su reporte a 20 años continúa mostrando beneficio en sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE)⁽²⁾. El Instituto Nacional del Cáncer (USA) realizó en 1990 una conferencia de consenso, en que se adoptó la QA como parte del tratamiento de todas las pacientes con metástasis axilares, o en su ausencia, con riesgo demostrado de recidiva⁽³⁾.

El meta-análisis del EBCTCG publicado en 1992 dió el respaldo definitivo a la QA en mujeres premenopáusicas con linfonodos negativos y con linfonodos positivos, beneficio también demostrado en mujeres post menopáusicas. En la tabla 1 se describe la efectividad relativa de la QA, y en la tabla 2 la efectividad absoluta.

Tabla 1
Efectividad relativa (Reducción de Riesgo Relativo) de Quimioterapia Adyuvante

	RECURRENCIA %	MORTALIDAD %
Total	28	16
<50	38,7	24
≥50	24,2	13
N-	26	18
N+	30	18

EBCTG 92

Tabla 2
Efectividad Absoluta (Aumento en Porcentaje Actuarial) de Quimioterapia Adyuvante

	RECURRENCIA %	MORTALIDAD %
Total	8,4	6,3
<50	12	10
≥50	14	5
N-	7,1	4,0
N+	8,7	6,8

EBCTG 92

Estos beneficios fueron observados en grupos de pacientes con receptores estrogénicos tanto positivos (RE+) como negativos (RE-) en todos los subgrupos ⁽⁴⁾. Pese a estas evidencias, existen importantes puntos de controversia respecto a la aplicabilidad de las terapias adyuvantes:

1. ¿Existen factores que permitan predecir el pronóstico, en términos de SG y SLE, de una paciente con cáncer de mama invasor?

Estos factores permitirían predecir la evolución natural del tumor, identificando pacientes con pronóstico muy bueno, intermedio o malo en los que la necesidad de agregar o no alguna forma de tratamiento sistémico quede claramente demostrada. Existe un primer grupo, correctamente estandarizado y validado, que es la presencia o ausencia de compromiso linfático axilar; si la axila es positiva, de acuerdo al número de linfonodos comprometidos, se separan en forma convencional 4 subgrupos: N-, N+ 1-3, N+ 4-9 y N+ ≥ 10. Otros factores establecidos son tamaño tumoral, subtipo histológico, grado histológico de diferenciación, grado nuclear, invasión vascular venosa o linfática y presencia de receptores hormonales en las células tumorales⁽⁵⁾.

En la literatura encontramos, sin embargo, otros múltiples factores pronósticos incorporados por distintos centros a sus normas de manejo terapéutico. Se agrupan en:

- a) Determinación de oncogenes: sobreexpresión de Her-2, mutación de p53, int-2; C-Myc; ras; RB.
- b) Factores que miden proliferación celular: incorporación de timidina tritiada, medición de fracción fase S por citometría de flujo, Ki 67, PCNA/ciclinas, topoisomerasa II, timidilato sintetasa.
- c) Factores que expresan invasividad: medición de colagenasas, metaloproteinasas, catepsina D, densidad de vasos de neoformación.
- d) Factores que miden riesgo metastásico: u PA, PAI-1.
- e) Factores de crecimiento: EGFR, ILGF, IR, TGF alfa.
- f) Microinvasión de médula ósea.

Todos ellos, y muchos otros reportados en la literatura, arrojan resultados pronósticos positivos en los análisis unifactoriales, pero en los estudios multifactoriales la mayor parte de las veces son interdependientes. No existen tampoco estudios prospectivos diseñados específicamente para estudiar su validez, que cuenten con números importantes de pacientes y con período de seguimiento prolongado. Por otra parte no se han desarrollado técnicas de estudio adecuadamente estandarizadas para disminuir los costos de estudio y aplicarlos en forma reproducible y comparable. Por ello, se los considera aún experimentales y de uso reducido a algunos centros, o bien orientados a determinar riesgos individuales de supervivencia, mediante el uso de complejos programas computacionales, en que se integran 10 ó 12 factores diferentes.

2. ¿Deben recibir QA todas las pacientes?

La QA fue usada inicialmente sólo en las pacientes N+. Los datos del meta-análisis obligaron a considerar su uso en pacientes también N-, en las que se identifiquen factores de riesgo de recaída tumoral, esencialmente tamaño tumoral, grado de diferenciación y negatividad de RE. Sin embargo los datos del NSABP B-20 apoyan también el uso de quimioterapia (QA) en N- RE+. En 772 pacientes N- RE+ se administró solamente tamoxifeno (TAM); en 767 se asoció MF+TAM y en 768, CMF+TAM. A 5 años, la SLE fue de 84%, 89% y 90% respectivamente, diferencia significativa ($p < .001$) en favor de la asociación CMF y MF+TAM; asimismo, la diferencia en SG es también sugerente de beneficio (94%, 96% y 97%) en favor de la asociación de CMF y MF+TAM⁽⁶⁾. Si bien las ganancias absolutas y relativas son estadísticamente significativas, su valor real se presta para controversia. Por ello la Conferencia de Consenso de Saint Gallen, en 1995 (y refrendada por la de 1998), estableció un primer

subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo, con tumores < 1 cm., grado nuclear 1 y RE+, en que se sugiere no tratar, siendo electivo el uso de tamoxifeno⁽⁷⁾.

Otra situación aún no definitivamente resuelta es la paciente postmenopáusicas. El meta-análisis demostró la utilidad de la QA en mujeres de 50 a 69 años; el problema es el grupo de pacientes con 70 años o más, en quienes la comorbilidad puede significar un serio detrimento en la capacidad de soportar dosis completas de citostáticos. Es por ello que la decisión deberá ser adoptada en forma individual y discutida con la propia paciente. El NSABP B-16 incluyó 1124 pacientes \pm 50 años, N+RE+. Se comparó TAM, AC+TAM y PAF+TAM, demostrándose SG a 3 años de 84%, 93% y 84%, respectivamente. La diferencia fue significativa para AC+TAM ($p=.04$)⁽⁸⁾. Un estudio del SWOG en 1558 pacientes reportó SLE a 4 años de 72% vs 79% ($p=.001$) en favor de la terapia combinada CAF-TAM vs TAM en postmenopáusicas⁽⁹⁾. El NSABP B-20 reveló en mujeres de \pm 50 años ganancia en SLE de 10% para MF+TAM y 26% para CMF+TAM; el riesgo relativo de muerte se redujo en tasas de 20% y 43%, respectivamente.⁽⁶⁾

3. ¿Deben ser utilizados los antraciclínicos en todas las pacientes?

Esta disyuntiva no logró ser resuelta por el meta-análisis de 1992, pero se han agregado ulteriormente numerosas evidencias en favor de los antraciclínicos (Tabla 3).

Tabla 3
Efecto de Antraciclinas en Quimioterapia Adyuvante

		SLE	SG
NSABP B-11	707	+	+
NSABP B-12	1106	NS	NS
Misset ⁽¹¹⁾	249	+	+
Mauriac	228	NS	NS
ECOG ⁽¹²⁾	533	+	NS
NSABP B-15 ⁽¹³⁾	2194	NS	NS
SECSG ⁽¹⁴⁾	528	NS	NS
ICCG ⁽¹⁵⁾	759	+	+
NCIC ⁽¹⁶⁾	710	+	+
INT ⁽¹⁷⁾	490	NS	NS
INTERGROUP ⁽¹⁹⁾	3977	+	+
EBCTCG ⁽²⁰⁾	6000	+	+
1998			

El NSABP B-11 comparó en 707 pacientes N+ER-, PF versus PAF, con ventaja significativa en SG y SLE para PAF⁽¹⁰⁾; el NSABP B-12 estudió en 1106 pacientes N+RE+ la asociación PFT vs PAFT, sin diferencias significativas entre ambos grupos⁽¹⁰⁾.

Misset randomizó CMF oral vs AVCF en 249 pacientes N+; a 16 años la SG fue de 36% vs 56% y la SLE de 36% vs 53%; este beneficio fue significativo especialmente en pacientes T₁ o T₂ y en mujeres premenopáusicas⁽¹¹⁾.

El ECOG publicó 533 pacientes premenopáusicas N+, con seguimiento de 5.1 años, comparando CMF clásico + Prednisona + TAM vs CMF + TAM + Halotestin

alternando con Vinblastina, Doxorubicina, Thiotepa + TAM + Halotestin; la SLE fue significativamente mayor, pero no la SG para el esquema alternante⁽¹²⁾.

Uno de los estudios mayores fue el NSABP B-15 que incluyó 2194 pacientes N+ RE-, reportado a 3 años, comparando ACx4 vs ACx4 seguida en 6 meses por CMFx3 vs CMFx6. No hubo diferencias en SLE ni SG, concluyéndose que AC se justifica en todas las pacientes N+, por los siguientes hechos: tiempo de tratamiento de AC vs CMF es de 63 vs 154 días; alopecia 89% vs 41%; vómitos más frecuentes en AC y náuseas más prolongadas en CMF⁽¹³⁾.

El SECSG presentó 528 mujeres N+, con 5 años de seguimiento, comparando CMFx6 vs FACx6, sin diferencias en SG⁽¹⁴⁾. El International Collaborative Cancer Group estudió en 759 premenopáusicas N+ a 4 años, 2 formas de CMF (clásico vs 600/40/600 1.V. 1° y 8°) y 2 de FEC (600/50/600 vs 600 1° y 8°, 50 1° y 600 1° y 8°). FEC1 y CMF fueron de similar eficacia; FEC2, sin embargo, fue superior a CMF 2 en SG (p=.02) y SLE (p=.03), recomendando los autores este segundo esquema FEC⁽¹⁵⁾.

El NCIC publicó un estudio en 710 premenopáusicas N+, comparando CMF clásico y CEF (C75mg/m² P.O.1-14, E 60 mg/m² 1 y 8, F 500 mg/m² 1 y 8); con una mediana de seguimiento de 59 meses, la SLE a 5 años fue de 53% vs 63% (p=.009) y la SG de 70 vs 77% (p=.03) en favor de CEF⁽¹⁶⁾.

El grupo de Milán publicó un primer estudio con 490 mujeres pre y postmenopáusicas N+ 1-3, con CMF 1.V.x12 vs CMFx8 => Adriblastina x 4 (75 mg/m²); la SLE fue de 74% vs 72% y la SG, de 89% vs 86%, respectivamente, no significativas⁽¹⁷⁾. Un nuevo estudio en 403 pacientes N+4+ comparó Ax4 => CMFx8 vs CMFx2 => Axl x 4 ciclos. La SLE fue de 42% vs 28% (p=.002) y la SG de 58% vs 44% (p=.002) en favor de A-CMF, con una mediana de seguimiento de 9 años⁽¹⁸⁾. Este estudio dio comienzo a los protocolos de dosis densa, actualmente en curso, y se ha constituido en la terapia estándar para este subgrupo, el de peor pronóstico en el cáncer mamario con compromiso axilar.

El Intergroup INT 0102 en 3977 pacientes N- de alto riesgo, definidos como T ± 2 cm o RE- o T < 2 cm RE+ con alta fracción de fase S, comparó CMF vs CAF. A 5 años, la SLE fue 84% vs 86% (p=.03) y la SG 91% vs 92% (p=.03), respectivamente. El beneficio para CAF se observó en pre y postmenopáusicas y en RE- y RE+. Sin embargo, en los subgrupos en que se agregó tamoxifeno, este beneficio se observó sólo en las pacientes RE+; en RE-, la SLE fue incluso peor al agregar TAM (86% vs 83%, p=.005), especialmente en las premenopáusicas (88% vs 82%)⁽¹⁹⁾.

Encontrándose aún pendientes los resultados del NSABP B-23 comparando AC vs CMF clásico - TAM en N-, el meta-análisis de Oxford, actualizado de 1998, en 6000 mujeres de 11 estudios, en que 70% son menores de 50 años, reportó un 12% de reducción proporcional de recurrencias (p=.006) y un 11% de reducción proporcional de mortalidad (p=.02) para los regímenes antraciclínicos. La ganancia absoluta fue de 3.2% en SLE y 2.7% en SG, a 5 años. En conclusión, se acepta un beneficio con la administración de antraciclínicos; la posibilidad de mayor cardiotoxicidad y alopecia en algunas pacientes debe ser considerada en términos de la relación riesgo-beneficio⁽²⁰⁾

4. ¿Existe un beneficio real de la intensificación de dosis?

Luego de la publicación retrospectiva de Hryniuk⁽²¹⁾, en que se hipotetizó acerca de la relación directa entre la intensidad de dosis de la quimioterapia y el resultado terapéutico, se han publicado diversos estudios investigando este punto (tabla 4)

Tabla 4
Intensidad de dosis en quimioterapia adyuvante

	SLE	SG
CALGB 8541 CAF N+ DOSIS ALTA vs BAJA ⁽²²⁾	+	+
NSABP B-22 ACN+ DOSIS ALTA CPM ⁽²³⁾	NS	NS
NSABP B-25 AC N+ ⁽²⁴⁾ DOSIS ALTA CPM	NS	NS
CALGB 9344 AC+/- TXL N+ DOSIS ALTA ADM ⁽²⁵⁾	NS	NS
INTERGROUP 16s vs CAF N+ RE- DOSIS INTENSA A.M.F. ⁽²⁶⁾	NS	NS
BONNETERRE FEC50 vs 100 N4+ DOBLE DOSIS EPI ⁽²⁷⁾	+	+
INTM CMF N+ DOSIS + 85%	+	+

El primero de ellos, el CALGB 8541, comparó 3 diferentes dosis de CAF. No hubo diferencias entre los niveles moderado e intenso, pero sí entre éstos y los de nivel bajo, con SLE de 75% vs 64% ($p=.001$) y SG de 84% vs 92% ($p=.004$)⁽²²⁾. Sin embargo, la llamada dosis alta (600/60/600) es relativamente convencional, indicando más bien que existe un nivel límite de dosificación que debe ser respetado para lograr un efecto terapéutico adecuado.

El NSABP B-22 en N+ estudió 3 niveles de ciclofosfamida en el régimen AC=60/600x4, 60x4/1200x2 y 60/1200x4. La SLE y SG a 5 años fueron de 62%/60%/64% y 78%/77%/77%, respectivamente, diferencias no significativas⁽²³⁾. El NSABP B-25 en 2545 pacientes N+ estudió AC 60/1200x4, 60x4/2400x2 y 60/2400x4. Las SLE y SG a 5 años fueron de 62%/66%/70% y 81%/80%/82%, nuevamente no significativas⁽²⁴⁾, concluyéndose que estos niveles de incremento de dosis de ciclofosfamida no se justifican.

Por otra parte, el CALGB 9344, que adicionó Taxol al AC, probó 3 dosis de adriamicina (60/75/90), no demostrándose a una mediana de seguimiento de 18 meses en 3170 pacientes, diferencia en SLE y SG⁽²⁵⁾.

Un quinto estudio comparó en 646 pacientes N+ RE- CAF vs régimen de 16 semanas, que incluye mayor intensidad de dosis de A, M y F secuenciales, con infusión continua de F. Las SLE y SG a 4 años fueron de 62.7% vs 67.5% ($p=.19$) y 71.4% vs 78.1% ($p=.10$), respectivamente. La medición de calidad de vida fue significativamente

inferior para el régimen de 16 semanas, por lo que se sugirió no continuarlo⁽²⁶⁾.

Como contrapartida, Bonneterre comparó FEC 500/50/500 vs 500/100/500 en 534 pacientes N4+ (o NI-3+ RE-) en que las SLE y SG fueron de 58.5% vs 70% (p=.01) y 70% vs 80% (p=.002) respectivamente en favor de FEC 100⁽²⁷⁾. Sin embargo, esta dosificación de Epidoxorrubicina constituye una nueva evidencia en favor del concepto de dosis límite.

Los estudios de dosis ultra-elevadas con apoyo de trasplante de células progenitoras periféricas o centrales se vieron impulsados por el trabajo inicial de Peters, especialmente diseñado para pacientes con \pm 10 linfonodos axilares comprometidos o aquéllas con 4-9 con factores de riesgo agregados⁽²⁸⁾. La actualización de este estudio fase II (CALGB 8782) a 5 años en 85 pacientes indicó SLE de 71% y SG de 78%⁽²⁹⁾. Los primeros estudios aleatorios aparecieron en 1998 (tabla 5).

Tabla 5
Estudios Aleatorios con Quimioterapia Adyuvante Alta Dosis y Tamo

	SLE	SG
PETERS, n=783, m=37m ⁽³⁴⁾		
CAFX4 => CPB5628/165/600+TAMO	68%	78%
CAFX4 => CPB900/90/90+G-CSF	64%	80%
HORTOBAGYI, n=78,4 años ^(31, 32)		
FACx8	55%	68%
FACx8 => CPE5250/165/1200+TAMO	48%	60%
RODENHUIS, n=81,4 años ⁽³⁰⁾		
FEC 120x4	45%	72%
FEC 120x4 =>		
FEC 120x4 => CTCb600/480/1600+TAMO	56%	79%
BEZWODA, n=154, m=69m. ⁽³⁵⁾	REC	FALL
CAFx6	65,8%	35,4%
CNE 4400/45/1500+TAMOX2	25,5%	10,7%

Rodenhuis, en 81 pacientes operables con compromiso axilar masivo (por biopsia infraclavicular), efectuó FEC 120x3, cirugía, FEC 120x1 y RT, con o sin trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), con régimen CTt-Carboplatino después del 4º FEC; la SLE a 4 años fue de 45% vs 56% y la SG, de 79% vs 72%, diferencia no significativa⁽³⁰⁾.

El grupo del MDAH reportó 78 pacientes operables N+ \pm 10 o N+ \pm 4 luego de neoadyuvancia; todas recibieron FAC 8 ciclos y la mitad de ellas TAMO con ciclofosfamida, etopósido y cisplatino x 2 ciclos; en todas además RT y TAM. La SLE a 4 años fue de 55% para dosis estándar y 48% para TAMO (p=.45). La SG fue de 68% vs 60% (p.27)⁽³¹⁾. El mismo grupo actualizó la SLE a 10 y 15 años para las pacientes estadio II con > 10 ganglios, a 33% y 29%, respectivamente (130 pacientes), tratados con 4 esquemas de

FAC a dosis convencional; en 309 pacientes estadio III, fue de 38% y 31%, respectivamente⁽³²⁾.

En un análisis crítico de los logros de la QA de altas dosis, tanto en cáncer avanzado como primario, Hortobagyi puntualiza que, salvo en el contexto de un estudio clínico bien diseñado y basado en hipótesis adecuadas, esta forma de tratamiento no debe ser considerada como de uso estándar⁽³³⁾.

Peters reportó para CALGB, SWOG y NCIC 783 pacientes operadas N \pm 10+, en un estudio prospectivo comparando CAF 600/60/1200x4, seguido de alta dosis, con CFM 5625, DDP 165, BCNU 600 + TAMO o dosis intermedia (900/90/90)+G-CSF, seguido en ambos grupos de RT y TAM; con mediana de seguimiento de 37 meses, la SLE es de 68% vs 64% (p=.7) y la SG de 78% vs 80%, respectivamente, (p=.1)⁽³⁴⁾. Si bien la recaída fue menor (19.8% vs 27.5%), la mortalidad fue superior en el grupo de TAMO (7.4% vs 0).

Por otra parte, Bezwoda reportó en 154 pacientes N+ \pm 10 o N+ 7-9 + T \pm 5 cm + otro factor de riesgo, una comparación entre FAC 600/60/600x6 vs CFM 4.4gr/mitoxantrona 45/etopósido 1500 x 2; con una mediana de seguimiento de 69.5 meses, 25.3% vs 65.8% habían recaído, y 10.7% vs 35.4% habían fallecido, constituyendo el único reporte en fase III que favorece este procedimiento⁽³⁵⁾ **Nota: Este estudio ha sido retirado por ASCO, por sospecha de fraude en investigación.**

Un nuevo concepto en el manejo de la enfermedad tumoral es el de la densidad de dosis, propuesto y esquematizado por L. Norton⁽³⁶⁾. Basado en el crecimiento poblacional gompertziano, el decrecimiento logarítmico por efecto de la quimioterapia y el recrecimiento progresivamente más rápido de las células residuales, con el consiguiente riesgo de adquisición de resistencia, se postula la administración secuencial de citostáticos altamente activos, en dosis máximas tolerables, con mínimos intervalos, y apoyo con factores de crecimiento leucocitario. Se ha considerado preferible utilizar secuencias de monodrogas, para no reducir las dosis individuales; su corroboración clínica está claramente apoyada por los resultados del régimen A-CMF de Bonadonna⁽¹⁸⁾. El régimen ATxIC, utilizado en fase II, en 42 pacientes N+ >4 (mediana 8), ha logrado SLE a 4 años de 81%⁽³⁶⁾. En la actualidad, esta hipótesis está en estudio en el CALGB y el NSABP.

5. Rol de los taxanos

Luego de la demostración de la importante actividad individual de los taxanos en cáncer de mama avanzado, y en especial del docetaxel⁽³⁷⁾, ha sido progresiva su incorporación en pacientes operados no metastásicos. El primer reporte publicado es el CALGB 9344 en N+⁽²⁵⁾, que no demostró utilidad del incremento de dosis de doxorubicina, pero sí de la adición de paclitaxel 175 mg/m² x 4. Con mediana de seguimiento de 18 meses para las 3170 pacientes, la SLE fue de 86% vs 90% (p=.0077) y la SG de 86% vs 97% (p=.0390) en favor de la adición de paclitaxel. Por otra parte el NSABP B-28, recientemente cerrado con 3060 pacientes, se encuentra analizando sus datos con ACx4 vs ACx4 + paclitaxel 225 mg/m²x4. Se encuentra además en marcha el CALGB 9744 en N+, comparando A vs paclitaxel y C secuencial o ACx4 seguido de paclitaxel x 4. Pronto se iniciará un estudio ECOG en N- de alto riesgo, comparando AC vs ATxt, y el NSABP B-30, que comparará ATxtx4 vs ATxtCx4 vs Acx4 => Ttxtx4. Además, el grupo B.R.E.A.S.T. está iniciando el estudio BIG-2, en que 2 de las ramas consideran el uso de docetaxel: 3A => 3 Txt ~ => 3 CMF, y 4 ATxt => 3 CMF. De este modo, se

espera en 5 ó 6 años obtener esta información.

6. ¿Cuál es el rol de HER 2 como factor pronóstico y predictivo?

En alrededor del 30% de los cánceres de mama la proteína HER 2 está sobre-expresada en la superficie de las células tumorales, habitualmente por amplificación del proto oncogen HER 2. La presencia de esta proteína receptora para factor de crecimiento ha sido asociada con ausencia de RE, estado nodal positivo, p53 mutado, alto grado nuclear, alto grado de proliferación tumoral, mal pronóstico y menor tiempo de recurrencia, especialmente en análisis unifactoriales; sin embargo, en los análisis multivariados, y especialmente en el crucial grupo de pacientes N-, no se ha demostrado como factor independiente de pronóstico⁽³⁸⁾.

Se ha estudiado también su utilidad como factor predictivo de respuesta a quimioterapia, especialmente antraciclínicos, CMF y taxanos. Todos estos estudios han sido, sin embargo, retrospectivos, utilizando técnicas diferentes, tanto de inmunohistoquímica, que localiza la proteína sobreexpresada en células o tejidos, como de fluorescencia por hibridación in situ, que mide la amplificación del gen HER 2. En el CALGB 8869, derivado del 8541, se demostró en 992 pacientes que el efecto de las dosis óptimas de FAC se obtenía esencialmente en las pacientes HER 2 +. La SLE a 5 años en HER 2- fue de 65% vs 60% ($p=.058$) y en HER 2+, de 71% vs 50% ($p=.001$), respectivamente, al comparar las dosis altas vs bajas⁽³⁹⁾. También el NSABP B-11 fue analizado en este sentido en 637 pacientes, demostrándose SLE de PF- vs PAF- de 40 y 41%, y en PF+ vs PAF+ de 26% y 41%, respectivamente⁽⁴⁰⁾. Lo anterior debe ser interpretado con cautela, estableciéndose un valor predictivo de relativa sensibilidad a antraciclínicos, pero no de resistencia.

Como contrapartida, Gusterson, del IBCSG, en el análisis de 746 pacientes N+HER2- la SLE a 6 años fue de 52% vs 36% ($p=0.001$) para las tratadas con CMFPx6 vs x 1 y de 38% vs 29% (NS) en N+HER2+, sugiriendo que el subgrupo HER2+ es resistente a CMF.⁽⁴¹⁾

El SWOG, en representación del Intergroup, analizó 595 pacientes N+RE+ postmenopáusicas, dentro de un estudio que demostró que CAF-TAM es superior a TAM en especial en el subgrupo HER2+, no demostrado en el grupo HER2-, en términos de SLE a 4 años. Estos datos se consideran, sin embargo, preliminares⁽⁴²⁾.

Datos recientes sugieren que la sobreexpresión de HER2 no determina resistencia intrínseca o aumento de sensibilidad a determinados citostáticos, sino que actuaría a través de una mayor velocidad de recrecimiento de las células tumorales luego de la respuesta o efecto inicial, permitiendo la adquisición de resistencia secundaria⁽⁴³⁾.

La actividad de Herceptina en cáncer de mama avanzado HER2+ como agente individual (RR 21%, CI 16-27, Cobleigh, 1998) o agregado a AC o paclitaxel (RR 36 vs 62%, $p=.01$, Slamon, ASCO, 1998), ha motivado el diseño de un estudio adyuvante asociado a paclitaxel, que se encuentra próximo a comenzar.

7. Indicaciones de la Conferencia de Consenso de St. Gallen 1998.

En pacientes sin compromiso axilar se establecieron 3 categorías de riesgo de recaída, acordándose considerar a las pacientes con riesgo de recaída menor a 10% como no candidatas a terapia adyuvante de rutina, reemplazando el anterior concepto de mortalidad a 10 años como elemento definitorio.

Las recomendaciones terapéuticas se basaron en evidencias clínicas y se

diferenciaron para cada uno de estos subgrupos, separados según ausencia o presencia de compromiso ganglionar⁽⁴⁴⁾. (Tablas 6 - 8)

Tabla 6
Consenso de St. Gallen 1998
Categorías de riesgo en N-

	MINIMO	INTERMEDIO	ALTO
Tumor RE y/o RPg Grado (AP o Nc) Edad	≤ 1 cm. Positivo Grado 1 ‡ 35	> 1-2 cms. Positivo Grado 1-2	> 2 cms. Negativo Grado 2-3 < 35

Tabla 7
Consenso de St. Gallen 1998
Pacientes con ganglios negativos

	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
I. Premenopáusica RH+	Nada o TAM	TAM – QA Ooforectomía Análogo GnRH	QA + TAM Ooforectomía Análogo Gn RH
II. Premenopáusicas RH-			Quimioterapia
III. Postmenopáusicas RH+	Nada o TAM	TAM – QA	TAM – QA
IV. Postmenopáusica RH-			Quimioterapia
V. Anciana	Nada o TAM	TAM	TAM Si RE- : QA

Tabla 8
Consenso de St. Gallen 1998
Pacientes con ganglios positivos

I. Premenopáusicas RH+	QA+TAM Ooforectomía – TAM Análogo Gn RH– TAM QMT – OOF /GnRH – TAM
II. Premenopáusicas RH- III. Postmenopáusica RH+ IV. Postmenopáusica RH- V. Anciana	QA TAM + QA QA TAM SiRH- : QA

8. Protocolos nacionales

El Ministerio de Salud, a través de la Subcomisión de Cáncer de Mama, ha aprobado, en 1999, los siguientes protocolos, para su utilización en los centros oncológicos acreditados del país.

- Grupo 1:** Premenopáusicas < 50 años, estadios I y II con diámetro patológico tumoral \pm 2 cms. NO ó NI-3: AC 60/600x4.
- Grupo 2:** Premenopáusicas < 50 años, estadios I y II con N4+ : AC 60/600x4 seguido de CMF 600/60/600, 1 y 8 x 4.
- Grupo 3:** Postmenopáusicas \pm 50 años estadios I y II con diámetro patológico tumoral \pm 2 cms. NO ó NI-3: AC 60/600x4.
- Grupo 4:** Postmenopáusicas \pm 50 años estadios I y II N4+: AC 60/600x4 seguido de CMF 600/40/600, 1 y 8x4.

Los centros oncológicos agrupados en el GOCCHI, se integrarán al estudio BIG-2 - GOCCHI 9906 del grupo BREAST con 4 brazos, en que se compara 4A => 3 CMF; 4 AC => 3 CMF; 3A => 3 Txt => 3 CMF y 4 ATxt => 3 CMF, en que se incluirán 2200 pacientes.

9. Resumen y recomendaciones

La mayor parte de las pacientes tratadas con QA tienen incrementos absolutos de supervivencia entre 1% y 10%, incluyendo pre y postmenopáusicas RE+ y RE-, N- y N+. La adición de tamoxifeno resulta útil en todas las pacientes RE+. La quimioterapia no debería ser indicada sólo en los tumores de muy buen pronóstico menores de 1 cm. La elección debe hacerse por el momento entre ACx4, FAC o CMF clásico x 6 en las pacientes N- y N+ 1-3; en las pacientes N+4 + la indicación es A-CMF. Los puntos por el momento pendientes, referidos a altas dosis, densidad de dosis, taxanos, herceptina, toxicidad a largo plazo y terapias individualizadas en base a la biología del tumor primario, podrán ser contestadas en el futuro.

En la tabla 9 se detallan las recomendaciones en pacientes sin compromiso axilar, y en la tabla 10 para pacientes con axila metastásica.

Tabla 9
Cáncer de Mama Precoz
Recomendaciones en Axila no Comprometida

• TUMORES	< 1 cm	:	SIN QA
• TUMORES	1-2 cm	:	QA según riesgo
• TUMORES	\pm 2 cms.	:	QA Acx4

Tabla 10
Cáncer de Mama Precoz
Recomendaciones en Axila Metastásica

• 1-3 LINFONODOS	:	QA Acx4
• 4+ LINFONODOS	:	QA Ax4 => CMFx8

(1) Estas pacientes pueden ser incluidas en estudio BIG 2-COCCHI 9906, en centros habilitados

Bibliografía

1. Bonadonna et al.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294: 405-410, 1976.
2. Bonadonna, G. et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J. Med* 332:901-6, 1995.
3. National Institute for Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 265:391-395, 1991.
4. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 339, 71-78, 92.
5. Carter, C. et al. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 36:181-187, 1989
6. Fisher, B. et al. The worth of chemotherapy and tamoxifen over TAM alone in node-negative patients with estrogen-receptor positive invasive breast cancer: first results from NSABP B-20. Proc. ASCO 16:1,1997.
7. Goldhirsch, A. et al: Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer *J Natl Cancer Inst* 87:1441-5, 1995.
8. Fisher, B. et al.: Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumor responsive to tamoxifen: results from the NSABP Project-B-16. *J Clin Oncol* 8: 1005-18, 1990.
9. Albain, K. et al: Tamoxifen versus Cyclophosphamide, adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential T in postmenopausal receptor (+) node (-) breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) Proc ASCO 16: 450, 1997.
10. Fisher, B. et al. Doxorubicin-containing regimen for the treatment of stage II breast cancer. The NSABP experience. *J. Clin Oncol* 7:572-82, 1989 .
11. Misset, JL. et al: Adjuvant treatment of node positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. Final report after a 16-years median follow-up duration. *J Clin Oncol* 14:1136-45,1996.
12. Tormey et al: Adjuvant therapy with a doxorubicin regimen and long term tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. An ECOG trial. *J Clin Oncol* 10:1848-56,1992.
13. Fisher et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen non responsive tumors; Results from the NSABP B-15. *J Clin Oncol* 8:1483-96,1990.
14. Carpenter et al: Five-year results of a randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil for node-positive breast cancer. Proc ASCO 13:66,1994.
15. Coombes. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node positive operable breast cancer. Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 14:35-45, 1996.
16. Levine et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2651-2658,1998.
17. Moliterni et al: Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9:1124-1130, 1991.
18. Bonadonna et al: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. *JAMA* 273:540-547, 1995.
19. Hutchins 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. ASCO 17:2, 1998 (Abstr).

20. EBCTCG: Polychemotherapy for early for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352:930-942, 1998.
21. Hryniuk et al: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 4:1162-1170, 1986.
22. Budman et al: Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90:1205-1211, 1998.
23. Fisher et al: Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer. Findings from the NSABP B-22. *J Clin Oncol* 15:1858-1869, 1997.
24. Wolmark et al: The effect of increasing dose intensity and cumulative dose of adjuvant cyclophosphamide in node-positive breast cancer: Results of NSABP B-25. *Breast Cancer Res Treat* 46:16, 1997 (abst).
25. Henderson 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 ASCO 17:390A, 1998 (abst).
26. Fetting et al: Sixteen-week multidrug regimen versus cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil as adjuvant therapy for node-positive, receptor-negative breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 16:2382-2391, 1998.
27. Bonnetterre 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 ASCO 17:473, 1998 (abst).
28. Peters et al: High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11: 1132-1143, 1993.
29. Peters et al: Five year follow-up of high-dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard-dose CAF for primary breast cancer involving > 10 axillary lymph nodes. Proc ASCO 14:933, 1995 (abst).
30. Rodenhuis et al: A randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph node involvement. Proc ASCO 17:470, 1998 (Abstr).
31. Hortobagyi et al. Lack of efficacy of adjuvant high dose tandem combination chemotherapy for high-risk primary breast cancer. A randomized trial. Proc ASCO 17:471, 1998. (Abstr).
32. Buzdar et al: Long-term efficacy data of FAC-adjuvant therapy in breast cancer. A single institution's experience. Proc ASCO 17:455, 1998 (Abstr).
33. Hortobagyi, G. High dose chemotherapy is not an established treatment for breast cancer, in ASCO Educational Book, American Society of Clinical Oncology, USA, 1995; pp. 341-346.
34. Peters 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 ASCO 18:2, 1999 (Abstr).
35. Bezwoda, W.R.. Randomized, controlled trial of high dose chemotherapy vs standard dose chemotherapy for high risk, surgically treated, primary breast cancer. Proc. ASCO 18:4, 1999
36. Norton, L. Adjuvant breast cancer therapy: current status and future strategies-growth kinetic and the improved drug therapy of breast cancer. *Sem Oncol* 26 (Suppl 3): 1-4, 1999.
37. Chan et al.: A randomized phase III study of Taxotere Æ versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed an alkylating containing regimen: preliminary results. Proc. ASCO 16:540, 1997 (Abstr).
38. Bianchi et al: Prognostic significance of c-erb B-2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer* 67:625-629, 1993.
39. Thor. et al: c-erb B-2, p.53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 90:1346-1360, 1998.
40. Paik S. et al: c-erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node

- positive, hormone receptor negative breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 90:1361-1370, 1998.
41. Gusterson et al.: Prognostic importance of c-erb B-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 10:1049-1056, 1992.
 42. Ravdin et al: Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erb B-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAFT with tamoxifen alone. Proc. ASCO 17:374, 1998.
 43. Pegram et al: The effect of HER-2/ neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer. *Cells Oncogene* 15:537-547, 1997.
 44. Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 90:1601-1608, 1998.

Notas
