

# Tratamiento adyuvante en Cáncer de Mama

*Ana Lluch Hernández \**

Jefa del Servicio de Hematología y Oncología  
Catedrática de Medicina FMV  
Hospital Clínico Universitario Valencia

En un período de tiempo que podríamos considerar relativamente corto, todo el entorno que envuelve al mundo del cáncer, y más concretamente al cáncer de mama, ha sufrido una enorme evolución. Y no solamente en el aspecto médico o científico, sino también y de manera muy importante, en el sociológico.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer: Una de cada 11 mujeres en Europa occidental padecerá un cáncer de mama a lo largo de su vida, es decir, 135.000 casos por año en la Comunidad Europea, 16.000 casos por año en España. El cáncer de mama constituye un importante problema de salud pública en los países occidentales, ya que es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres (13% de las muertes por cáncer).

El riesgo de muerte por cáncer de mama se relaciona con su extensión en el momento del diagnóstico y la agresividad biológica de la enfermedad. La localización del tumor en una glándula fácilmente accesible a la exploración física permite, junto con la aplicación de técnicas radiológicas, el diagnóstico precoz del cáncer de mama, detectando tumores pequeños con mejores posibilidades de curación y con la posibilidad de realizar tratamientos quirúrgicos cada vez más conservadores.

Afortunadamente los cambios que se han ido produciendo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, fruto de los avances científicos, y del mayor conocimiento de la biología del tumor, han permitido el abandono de viejos paradigmas, y estamos seguros de que los actuales, serán asimismo reemplazados en las próximas décadas en base a los resultados que continuamente está generando la investigación tanto a nivel básico como a nivel clínico.

Un mejor diagnóstico precoz junto a un avance significativo en las técnicas quirúrgicas, y la utilización de tratamientos complementarios (radioterapia, quimioterapia/hormonoterapia) han permitido una mayor curación del cáncer de

mama. Tenemos la suerte de estar en un momento de incomparables avances científicos, de nuevas modalidades de tratamiento, un tiempo en que el cáncer puede ser vencido.

La prueba más tangible de los avances en el tratamiento del cáncer de mama, es la mejoría consistente y reproducible en la supervivencia global y específica de la enfermedad asociada a la modalidad de tratamiento combinado del cáncer de mama primario.

Hoy se reconoce la utilidad de factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama en estadios iniciales. El conocimiento de estos factores es importante para la toma de decisiones terapéuticas apropiadas.

El tratamiento hormonal adyuvante en mujeres pre y postmenopáusicas constituye la intervención más eficaz para las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

La quimioterapia adyuvante (basada fundamentalmente en antraciclinas y taxanos), es otra poderosa intervención que reduce el riesgo anual de recidiva y muerte desde un 12 hasta más de un 50%, dependiendo de la edad, el estado de menopausia y el estado de los receptores hormonales. Sin embargo, no existen pruebas fiables para predecir la sensibilidad o la resistencia a fármacos, solos o en combinación, en pacientes concretas. Así pues, las decisiones sobre la quimioterapia en pacientes concretas se toman a partir de los resultados de los ensayos clínicos o de los metaanálisis, y no sobre un indicador fiable del beneficio probable basado en las características del tumor de la paciente.

Por tanto, existe la necesidad, y es una buena oportunidad, de desarrollar factores de predicción más precisos del pronóstico a largo plazo, y lo que quizá sea más importante, de la respuesta a fármacos citotóxicos solos o combinados que aumentarían la probabilidad de curación para pacientes concretas. De manera similar, habría una oportunidad para identificar poblaciones de pacientes cuya probabilidad de recidiva fuera suficientemente baja para evitar el uso de tratamientos sistémicos adyuvantes, o también, de aquellas mujeres cuya probabilidad de recidiva sea moderada o elevada, pero cuyo perfil de sensibilidad haga inútil el uso de los tratamientos actuales. Esto además de evitar toxicidad innecesaria por parte de fármacos inactivos, podría acelerar el desarrollo y el estudio de intervenciones nuevas y potencialmente más eficaces.

Durante los últimos veinte años, ha habido mucho interés en la administración neoadyuvante de quimioterapia. El cambio en la secuencia de utilización de los tratamientos tiene varias ventajas potenciales. En primer lugar, supone una reducción rápida de la extensión tumoral, lo que facilita la intervención quirúrgica y transforma los grandes tumores en candidatos apropiados para la cirugía conservadora de la mama. En segundo lugar, proporciona una tasa bruta in vivo de la eficacia de la quimioterapia, porque se puede seguir el tumor primario para valorar la respuesta al tratamiento. En tercer lugar, la quimioterapia neoadyuvante constituye un modelo experimental excelente para evaluar los efectos biológicos del tratamiento, porque al estar el tumor primario en su lugar, es posible tomar muestras repetidas del tejido tumoral y llevar a cabo algunas mediciones moleculares.

Las “terapias biológicas” nos conducen a un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que permiten identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevos fármacos más selectivos y menos tóxicos, tales como el Trastuzumab, que en el contexto adyuvante ha contribuido a aumentar de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama operable, que sobreexpresan Her2.

Las investigaciones en el campo de la biología ha generado una información sumamente valiosa para individualizar cada vez más el diagnóstico de los cánceres de mama hasta llegar a un tratamiento personalizado adecuado a las características del tumor y a la identidad genética de cada paciente.

Estos avances aumentarán el porcentaje de curación y permitirán ahorrar sufrimiento a las pacientes evitando tratamientos inútiles y tóxicos y reduciendo así el gasto social dedicado a combatir esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-3734.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:55-65.
- Lo SS, Mumby PB, Norton J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol.* 2010;28:1671-1676.
- Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist.* 2009; 14:181-191.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-1717.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). Accessed May 25, 2010.
- Lopez-Tarruella S, Martin M. Recent advances in systemic therapy: advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11:204.
- Bedard PL, Cardoso F. Recent advances in adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(suppl 5):v122-v127.
- Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 14-2
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and

trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100:52.

- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-983.

- Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21:1431-1439.

- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27:1177-1183.

- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2302-13.

- Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358:1663-1671.

- De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:44-53.

- Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist.* 2006;11(suppl 1):4-12.

- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.

- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29-36.

- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-820.

- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20:1319-1329.

- National Cancer Institute. Breast cancer treatment. Physician data query (PDQ) 2010. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/>. Accessed May 25, 2010.