

## TERAPIA ADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA

Dr. Giuseppe Curigliano

Me quiero detener en cómo se debería entender el concepto de terapia adyuvante para cada paciente en particular; es decir, sobre la base de las características biológicas de la enfermedad, además del estadio. Estos son los puntos que yo voy a tratar de encarar: ante todo, el rol de la terapia adyuvante; el Consenso de St. Gallen, que se realiza cada dos años en Europa; también las novedades sobre quimioterapia y terapias endocrinas.

¿Qué se entiende por terapia adyuvante? Esta terapia es de precaución, que se propone a la paciente libre de enfermedad. La hipótesis de la terapia adyuvante es que haya una enfermedad microscópica y que ésta tenga las mismas características del tumor primario. En la terapia adyuvante lo que hay que evaluar ante todo es el riesgo de recaída a distancia.

El segundo punto es la respuesta endocrina de la enfermedad, la extrapolación de los resultados disponibles, el mejor tratamiento a juicio del clínico, y la preferencia de la paciente.

Hasta ahora, sobre todo en Europa, la mayoría de los oncólogos tratan de prescribir todo tipo de tratamientos. Hay una mujer, dos ganglios involucrados, entonces es muy fácil prescribir tanto quimioterapia como una endocrinoterapia completa. Es fácil porque es algo que va para todos, simplifica la vida del oncólogo. A la paciente se le dice que tenemos que hacer el máximo, pero lo que olvidamos es que somos incapaces de monitorear el beneficio del tratamiento adyuvante.

¿Cómo sabemos nosotros que esa persona se va a beneficiar con la terapia adyuvante? Los

datos con los que contamos son sobre una gran población, son del *overview* de Oxford, pero no sabemos si un caso específico va a tener beneficios con la terapia adyuvante.

El ejemplo que damos cuando proponemos una terapia adyuvante es el de un seguro. Nosotros le decimos que tiene un riesgo de recidiva, que va a tener que hacer ese tratamiento con ese costo, pero la paciente nunca va a tener la garantía de que esa enfermedad no recidive; por eso, no podemos monitorear la eficacia de la terapia adyuvante. Esto nos tiene que hacer pensar, porque frecuentemente estamos frente a mujeres jóvenes que muchas veces podrían tener efectos colaterales en el curso y después del tratamiento. En Oxford cada dos años se reúnen los expertos y se analizan los estudios de la terapia adyuvante, y llegan a conclusiones sobre los resultados obtenidos de todos los ensayos clínicos.

En las pacientes premenopáusicas se obtiene un gran beneficio con quimioterapia, y las pacientes posmenopáusicas obtienen un beneficio limitado. Esto es lo que parece, pero a lo mejor no es lo más adecuado. En el *overview* se analizan miles de pacientes. Los datos muestran que las mujeres más jóvenes parecen tener más beneficios con la quimioterapia, y a medida que aumenta la edad el beneficio baja.

Veamos en el *overview* cómo se comportan las subpoblaciones, es decir las mujeres que tienen los receptores hormonales positivos y aquellas que tienen receptores negativos; y aquí cambia todo. Si consideramos todas las mujeres que no tienen los receptores expresados, inde-

pendientemente del estado menopáusico, se ve que hay un beneficio tanto para las más jóvenes como para las mayores, no hay más un efecto de la edad, por lo tanto el beneficio de la quimioterapia no está ligado a la edad de la paciente, sino que está ligado a las características biológicas de la enfermedad.

Las pacientes no endocrino respondedoras parecen tener un beneficio que no cambia, independientemente de la edad. Las mujeres menores a 35 años y mayores a 70 años, han demostrado en el último estudio de los canadienses, que pueden también tener un beneficio con quimioterapia si la enfermedad es no endocrino respondedora.

¿Qué sucede en cambio en las mujeres que tienen expresión de los receptores? Si recuerdan lo que dijimos antes, era máximo beneficio en las mujeres jóvenes, mínimo beneficio en las mayores. Este análisis revoluciona nuestra manera de ver estos datos. Es decir, parece ser que las mujeres jóvenes con enfermedad endocrino respondedora no obtienen ningún beneficio de la quimioterapia. Esto es algo raro, recuerdo siempre que el tema de base es que cuando se agrega el tamoxifeno a la poliquimioterapia se ve que este beneficio vuelve a aparecer nuevamente. Entonces, el agregado de una terapia endocrina en una subpoblación de pacientes endocrino respondedoras es para agregar un beneficio de la terapia adyuvante, beneficio que no se obtiene con la quimioterapia.

En St. Gallen, donde no se dan pautas, sino que se analiza cuáles pueden ser las mujeres a las cuales se puede beneficiar, se evaluaron las categorías de riesgo. Es decir, tratemos de identificar cuáles son las pacientes que pueden tener mayor beneficio por parte de la quimioterapia en términos de recidiva y mortalidad; actualicémosnos sobre opciones de tratamiento, y me refiero a terapias biológicas, y veamos cuáles son las subpoblaciones en las que hay que personalizar el tratamiento.

La evidencia que tenemos para elegir una

terapia adyuvante sale de los estudios pasados en mujeres con ganglios negativos o positivos, y sobre todo, con la composición de las terapias, que lamentablemente en el pasado nunca se basaron en la respuesta endocrina, sino en el estadio y los ganglios linfáticos.

El estudio de Bonnadonna *randomizaba* a las mujeres de acuerdo al desarrollo linfoganglionar, y se veía un beneficio de la quimioterapia, pero nunca se evaluó el criterio de la respuesta endocrina. Finalmente, analizando estos datos, hay que revisar los estudios del pasado evaluando la respuesta endocrina. Los estudios del Intergroup analizaban pacientes con 1 a 3 ganglios *contra* más de 4 ganglios; o las que recibían tamoxifeno o FAC por 6 ciclos con el tamoxifeno concomitante. El FAC es un tratamiento muy intenso. Los resultados parecían indicar que la quimioterapia seguida por endocrinoterapia aparentaban dar una ventaja en la supervivencia de las pacientes, y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) es mayor para quien recibió la quimioterapia. Pero cuando se evalúa la SLE con HER-2 negativo, parece que las antraciclina no sirven para nada, que no hay diferencia. Si se evalúa el beneficio del FAC cuando la enfermedad era muy endocrino respondedora, con receptores de estrógeno muy altos, los resultados eran similares. Entonces, hubo mujeres que recibieron 6 ciclos de FAC sin obtener ningún beneficio para su sobrevida.

Por lo tanto, ¿esto que significa? Que probablemente hay otra variable que nunca se consideró, y esta variable es la respuesta endocrina de la enfermedad. Si se evalúa el análisis de estos estudios sobre la base de la expresión o no de los receptores, el FAC en altas dosis tiene un beneficio mayor en los receptores negativos respecto a las dosis medias o bajas. Entonces, el beneficio del tratamiento está reservado para las mujeres con enfermedad no endocrino respondedora. En cambio, en las mujeres con expresión de los receptores parece que no hay ninguna diferencia. Por lo tanto, una nueva lectura de los

estudios del pasado nos dice que el mayor beneficio de un tratamiento quimioterápico está reservado para mujeres con enfermedad no endocrino respondedora.

En este punto hay factores que se pueden predecir ¿a quién se le da el tratamiento, refiriéndose a los niveles de respuesta endocrina? En nuestro instituto se requirieron 10 años para convencernos que también el 5% de expresión de los receptores para estrógenos dan para proponer un tratamiento endocrino, pero para quien tiene el 90% hay mayor beneficio que para la que tiene un 5%. Los factores de predicción de respuesta endocrina se refieren a los niveles histoquímicos y más a la respuesta endocrina y en la estrategia terapéutica tiene que evaluarse el impacto de la terapia endocrina. Por lo tanto, en este punto, la categoría de riesgo se basa ya no sólo en los ganglios y su número, sino sobre el nivel de la respuesta endocrina, y aquí se crean las categorías de riesgo según los criterios de St. Gallen.

Enfermedades de bajo riesgo son las que reúnen todas las siguientes características: no tienen ganglios comprometidos, con tumor menor a 2 cm, grado 1, y no hay invasión vascular; el HER-2/neu no está sobreexpresado ni amplificado; y la edad es >35 años. La categoría de riesgo intermedio incluye ganglios negativos, y al menos una de las siguientes características: un pT >2 cm, grado 2 ó 3, la presencia de invasión vascular o la presencia de sobreexpresión o amplificación del HER-2/neu, o edad <35 años. En la categoría de alto riesgo tenemos 1 a 3 ganglios positivos, y por lo menos una de las siguientes características: presencia de invasión vascular o HER-2/neu sobreexpresado o amplificado; o simplemente cuando hay más de 3 ganglios positivos.

En la elección de tratamiento, en la enfermedad de bajo riesgo, la primera opción si la enfermedad es endocrino respondedora, tiene que ser necesariamente una endocrinoterapia, Sin ganglios involucrados, independientemente de la

edad (aún en mujeres jóvenes), si no hay invasión vascular y el tumor es muy endocrino respondedor, la endocrinoterapia completa tiene que ser la elección de tratamiento. Después están los tumores con respuesta endocrina incierta, estrógenos muy expresados, o niveles intermedios de estrógeno y progesterona. Nuestra actitud, en general, debe ser proponerle a la paciente una endocrinoterapia, pero se lo conversa con ella. Hay que hacerle entender que la ausencia de uno de los receptores puede ser un factor de riesgo ulterior.

En la categoría de alto riesgo, con muchos ganglios involucrados, si no están expresados los receptores, siempre van a hacer quimioterapia, y según la gravedad del riesgo, endocrinoterapia también después de la quimioterapia. Con riesgo intermedio, tumor un poco más grande, invasión vascular, a veces con expresión de HER-2, aquí hacemos endocrinoterapia sola, si estamos frente a mujeres muy ancianas. Por ejemplo a una mujer de 75 años no se le propone un tratamiento con antraciclinas, si no es en el ámbito de un estudio; en este caso un inhibidor de la aromatasa puede ser una buena propuesta.

En las mujeres más jóvenes la idea de hacer quimioterapia seguida de endocrinoterapia siempre tiene que ser considerada. Es una zona gris, en la cual nunca sabemos cómo elegir el tratamiento; es una subpoblación de mujeres (la mayoría), donde siempre hay variables que pesan en la elección de tratamiento.

La pregunta que nosotros nos hacemos en este punto es, ¿qué tipo de terapia? Ahora se habla mucho de los taxanos en la terapia adyuvante. La evidencia de base es que aún hoy en una enfermedad mamaria con gran compromiso ganglionar, las antraciclinas mostraron no ser superiores, pero por lo menos iguales a los taxanos. No hay ningún estudio prospectivo que demuestre que los taxanos, como terapia adyuvante, sea superior a las antraciclinas. Hay dos estudios (uno publicado en el *New England*

Journal of Medicine el año pasado), y en ambos la mortalidad es del 11%, y no se acepta esta cifra en mujeres que hacen terapia preventiva. Por lo tanto, nuestra actitud, según lo que hablamos en nuestro instituto, es de no proponer desconsideradamente esta droga a pacientes de alto riesgo.

Entre otras cosas, los últimos estudios publicados demuestran que la subpoblación de mujeres que tiene sobreexpresión del HER-2, tal vez por un motivo biológico, el tema se complica con las terapias endocrinas.

¿Qué tipo de terapias endocrinas podemos elegir para las mujeres? ¿El tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa? ¿Por tiempo limitado o por siempre? ¿Es mejor la combinación o es mejor la secuencia? En la Figura 1 se ven los últimos estudios que se hicieron sobre terapia endocrina. En el ATAC se evaluaba primariamente la combinación de tamoxifeno con anastrozol, luego se abandonó la combinación y se estudiaron las drogas por separado, viendo un beneficio con el anastrozol. En el estudio canadiense MA17, donde se comparó tamoxifeno seguido de placebo y tamoxifeno seguido de letrozol, parece que hay una ventaja de la secuencia de estos dos. El estudio del IES & ABCSG más ARNO donde hay dos brazos, tamoxifeno solo *contra* tamoxifeno seguido de anastrozol o exemestane. El BIG 1-98 es un estudio realizado en nuestro instituto, donde se comparan los dos brazos con tamoxifeno y letrozol, con las dos secuencias de estas drogas. Claramente parece haber una ventaja de los inhibidores de la aromatasa. Son mujeres posmenopáusicas y parece que los inhibidores de la aromatasa son superiores. Pero, lo que tiene que considerarse es que esta ventaja se mantiene sobre todo en las mujeres de mayor riesgo, con compromiso ganglionar (siempre mujeres en menopausia).

Pero si vamos a evaluar la incidencia de los efectos colaterales, con el uso de los inhibidores de la aromatasa se presentan artralgias, fracturas e isquemias que parecen ser francamente mayo-

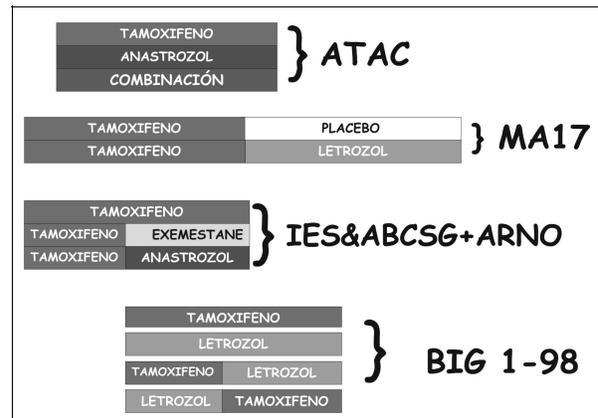


Figura 1. Protocolos de investigación de tamoxifeno e inhibidores de aromatasa.

res en el brazo con inhibidores de la aromatasa respecto al brazo con tamoxifeno. Por eso cada vez que se propone un inhibidor de la aromatasa hay que considerar los efectos adversos con respecto a los riesgos de la mujer, en cuanto a su estado cardiovascular, óseo, etc.

La última variable que se agrega, es la revisión de los "Meeting Highlights" de St. Gallen 2005. Se cambió el enfoque de la terapia adyuvante, porque se agrega otro componente en la terapia, que es el uso del Herceptin, que demostró claramente mejoría en las mujeres con HER-2 sobreexpresado. El Herceptin probablemente induce una respuesta inmune porque los estudios hechos en Milán demuestran un infiltrado leucocitario en el tejido mamario que responde al Herceptin. Lo que se vio es que cuanto más expresado está el HER-2, mayor es la respuesta.

En el estudio HERA (Herceptin Adjuvant) se incluyeron pacientes con cáncer de mama y HER-2 positivo; las mujeres eran operadas y después recibían quimioterapia y/u hormonoterapia. Luego eran estratificadas en base al compromiso y tipo de receptores y a la edad; y eran randomizadas a recibir 2 años Herceptin (del cual aún no hay resultados completos), 1 año de Herceptin, o control. Los resultados son claros, 1 año de Herceptin reduce el riesgo. El be-

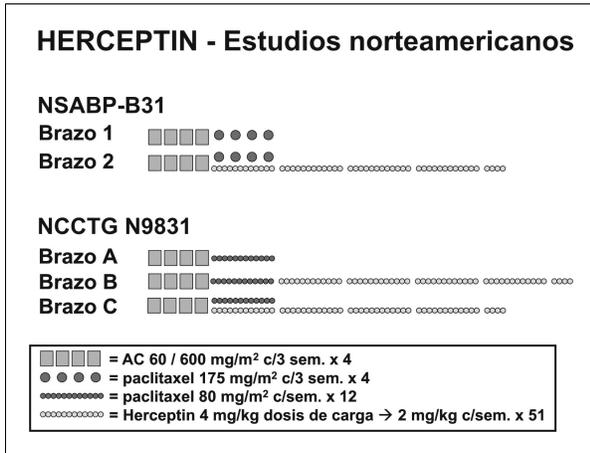


Figure 3

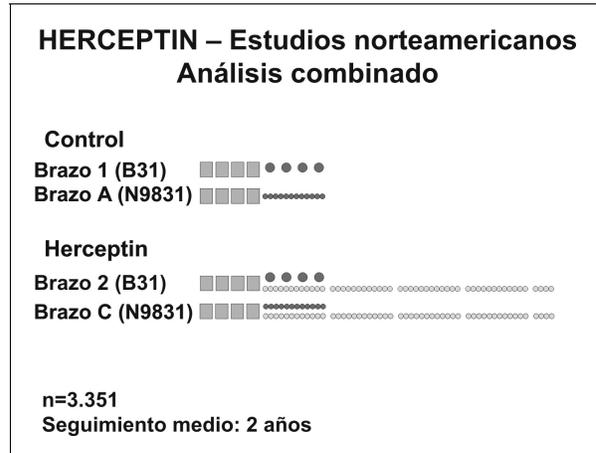


Figure 2

neficio se mantiene en todas las poblaciones, independientemente de la edad y otros factores.

Respecto a los estudios norteamericanos, en cambio, ellos para alcanzar la muestra necesaria, unieron dos estudios (NSABP-B31 y NCCTG N9831), pero eran distintos, se ve en la Figura 2. Después los combinaron (Figura 3) y en los resultados parece haber un beneficio neto con la terapia adyuvante con Herceptin en las mujeres con expresión de HER-2. Hay un pequeño estudio finlandés, donde daban Herceptin sólo por 12 semanas. El HERA lo hacía por 1 año, los

otros por 6 meses. En este estudio el resultado sobre la supervivencia libre de enfermedad y la global eran equivalentes, con el ahorro de costos.

En realidad, todavía no sabemos cuánto tiempo hay que dar el Herceptin, lo que sabemos es que en muchos casos debe ser dado precozmente y debe ser dado siempre. En este punto lo que deberíamos hacer es diseñar estudios, no para probar cuál es el mejor tratamiento, sino para subpoblaciones de mujeres, tratando de personalizar lo más posible el tratamiento en cada caso.