

Tratamientos futuros del Cáncer de Mama

Future directions in medical therapy for breast cancer

J.R. Barceló, A. Muñoz, J.M. Mañé, G. López Argumedo

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

Introducción

Los cánceres de mama tienen una curabilidad global que supera el 85% (1). Las campañas de diagnóstico temprano, con mamografías a la población asintomática en una determinada franja de edad, sobre todo las comprendidas entre 50 y 65 años, hacen que el cáncer de mama se diagnostique en estadios más tempranos, y esto significa una menor mortalidad. Los tratamientos combinados incluyendo quimioterapia complementaria y hormonoterapia complementaria, son también causa del descenso de la mortalidad (2, 3). Por otro lado, en los casos en los que la enfermedad se disemina, los tratamientos médicos aportan un beneficio innegable en respuestas y en supervivencia, con ganancias así mismo en calidad de vida. Sin embargo todavía queda margen para mejorar los resultados del tratamiento del cáncer de mama (4). A continuación revisamos los principios en que se basa la investigación aplicada al tratamiento del cáncer de mama y la situación actual en que se encuentra su desarrollo en la práctica.

Principios

Al plantear los principios se suscitan una aclaración previa y cuatro grandes temas. La aclaración previa que nos surge es sobre si estas disquisiciones acerca del futuro caducarán con rapidez. El presente trabajo no pretende ser un ejercicio de adivinación, del que se puedan medir en corto plazo cuántas acertamos y cuántas fallamos. Mejor que eso, intenta ser un

ejercicio de reflexión acerca de cómo afronta hoy el mundo de la Oncología los retos de encontrar en un mañana no muy lejano tratamientos más eficaces y menos tóxicos para el cáncer de mama.

Los cuatro grandes temas a desarrollar son: 1.- Tratamiento preventivo del cáncer de mama. 2.- Tratamientos futuros de quimioterapia. 3.- Tratamientos futuros de hormonoterapia. 4.- Tratamientos "biológicos".

1.- Tratamiento preventivo del cáncer de mama.

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente en los países desarrollados. Aunque puede aparecer en varones y en mujeres jóvenes, afecta sobre todo a mujeres a partir los 50 años, con un aumento exponencial de la incidencia con la edad. A lo largo de la vida se estima que entre una de cada ocho y una de cada once mujeres puede desarrollar un cáncer de mama. La historia hormonal es un factor epidemiológico, pero se desconoce la causa concreta de este tipo de cáncer. La edad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, la nuliparidad, el primer hijo más tarde de los 30 años, la dieta rica en grasas, la incidencia de casos de cáncer de mama en la familia, la hiperplasia atípica, las radiaciones, e incluso la ingesta de alcohol tienen, con distinta fuerza, alguna implicación epidemiológica (5). Con las campañas de diagnóstico temprano con mamografías se puede llegar al diagnóstico en estadios iniciales de alta curabilidad.

Sin embargo, los mecanismos de **iniciación** y **promoción** del cáncer de mama no están todavía aclarados. Se sabe que en **la iniciación** puede tener un papel la irradiación, pero se desconoce su importancia real en la mayoría de los cánceres de mama. Igual ocurre con ciertas alteraciones genéticas, como las encontradas en los genes BRCA1 o BRCA2. En la prevención del cáncer de mama se están buscando otros puntos bioquímicos de actuación, como la inhibición de la metilación

del ADN, que disminuye la expresión de receptor beta del ácido retinoico, la expresión de p16 y la de receptores estrogénicos, aún muy lejos de la práctica clínica.

La promoción de las células cancerosas, de otro lado, depende de estímulos hormonales, estrogénicos. En mujeres sanas con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama, la utilización preventiva de un antiestrógeno, el tamoxifeno, ha demostrado un efecto beneficioso en un estudio aleatorizado, con una disminución del 50% en la incidencia de cáncer de mama, mientras que en otros dos estudios no se apreciaba tal beneficio. La causa de los resultados contradictorios puede estar en las diferencias entre la población de mujeres de riesgo seleccionada para los estudios, ya que los antiestrógenos parecen actuar frenando la promoción de cánceres hormono-sensibles y no la de los hormono-resistentes. Otro antiestrógeno, el raloxifeno, se está estudiando para la prevención del cáncer de mama, ya que tiene menos efectos secundarios. Actualmente sólo está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (6, 7).

Entre otras medidas de disminución del riesgo de cáncer de mama se están estudiando los retinoides, como la fenretinida, que parece reducir la incidencia de cánceres contralaterales en pacientes premenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa, y los superagonistas LH-RH. También se está estudiando la utilidad de asociar varios de los agentes medicamentosos entre sí, o con otras medidas, como cambios en el estilo de vida, como la reducción de ingesta de grasa animal y de la ingesta de alcohol, el aumento de ejercicio y de ingesta de frutas y vegetales.

Se estima que la ingesta de cada 10 gramos de etanol/día aumenta en un 9% el riesgo de cáncer de mama. No se sabe si es porque el alcohol provoca un aumento de estrógenos endógenos, o porque contiene carcinógenos disueltos, pero sea por lo que sea, es probable que la reducción de la ingesta pueda asociarse a un moderado descenso en el riesgo (8).

Correspondencia:
J Ramón Barceló
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Pz Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia
Tel: 94 600 6333
Fax: 94 600 6399
correo electrónico: jrbarcelo@hcru.osakidetza.net

Respecto al tabaco, el efecto parece neutro. Pero, dado que el tabaco reduce los estrógenos endógenos, y probablemente reduzca los cánceres hormono-dependientes, y dado que la incidencia global de cáncer de mama es similar en fumadoras y no fumadoras, es probable que los tumores de fumadoras sean hormono-independientes y por ello, más agresivos (8).

En personas con un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer de mama, como las que hayan heredado mutaciones predisponentes, y tengan una historia familiar de muchos casos de cáncer de mama, las manipulaciones hormonales parecen menos efectivas, y se está estudiando, incluso, la cirugía profiláctica, que puede llegar a disminuir la mortalidad de cáncer de mama en un 90%. Por desgracia, se asocia a malos resultados de satisfacción en un elevado tanto por cien de casos (9). Hoy en día, el uso de medidas para reducir el riesgo de cáncer de mama no está consensuado. Ofrecer medidas para las que hay más evidencia, como el tamoxifeno, a mujeres con un riesgo de desarrollar cáncer de mama mayor del 1,7% en cinco años, según las tablas de riesgo, parece estar indicado (7). En la decisión debe intervenir la interesada, conocidos los “pros” y los “contras” del tratamiento. El tratamiento con tamoxifeno puede producir sofocos, sudoración, sequedad, picor o descarga vaginal, alteraciones menstruales, retención hidrosalina, procesos trombo-embólicos o cánceres de endometrio, además del posible riesgo de malformaciones en caso de embarazo (10). El desarrollo de tratamientos para disminuir el riesgo de cáncer de mama con un mecanismo más específico o con menos efectos secundarios tardará, todavía, en dar resultados.

2.- Tratamientos futuros de quimioterapia.

Una mayoría de pacientes con cáncer de mama tiene necesidad de recibir tratamiento con quimioterapia en algún momento de su enfermedad, 1) bien para eliminar las posibles micrometástasis, 2) bien para disminuir el tamaño del tumor primario antes de actuar contra él, 3) bien para reducir el tamaño y número de las metástasis, alargar la supervivencia, y/o controlar los síntomas. Las posibles indicaciones de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama se recogen en la tabla 1.

1) Tratamiento de las micrometástasis. Los diferentes factores de riesgo que tienen las mujeres, una vez desarrollado un cáncer de mama, permiten predecir un pronóstico individualizado, en donde el mayor peso recae en el estadio. Está demostrado que tratamientos a ciegas, una vez

Tabla 1
Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama

<ul style="list-style-type: none"> • Con intención curativa, como parte de tratamiento multimodal que además pueda incluir cirugía, radioterapia y hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia complementaria o adyuvante, tras el tratamiento local radical <ul style="list-style-type: none"> Estadios I y II Quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante, previa al tratamiento local <ul style="list-style-type: none"> Estadios III, localmente avanzado o inflamatorio Quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo <ul style="list-style-type: none"> En evaluación para estadios II y III En evaluación para ciertos estadios IV
<ul style="list-style-type: none"> • Con intención paliativa <ul style="list-style-type: none"> Poliquimioterapia o quimioterapia secuencial <ul style="list-style-type: none"> Estadios IV

extirpada la enfermedad de la mama, puede reducir ese riesgo significativamente. Esto justifica la indicación de tratamientos complementarios. Este beneficio objetivo, sin embargo, todavía es susceptible de aumentar (2).

Aunque el beneficio relativo del tratamiento adyuvante pueda parecer pequeño, dado el elevado número de pacientes candidatas a tratamiento adyuvante, el beneficio absoluto del tratamiento es muy grande. De otro lado, la pequeña magnitud relativa de las ganancias de los diferentes tratamientos adyuvantes explica también la dificultad existente para detectar diferencias significativas frente a pacientes no tratadas, lo cual exige un elevado número de pacientes en cada estudio, y un largo intervalo de seguimiento (11).

La investigación en quimioterapia complementaria se dirige a aumentar la supervivencia en los diferentes grupos de pacientes o a disminuir la toxicidad de los tratamientos. Los planteamientos varían según el grupo de riesgo. En las pacientes **de bajo riesgo** se explora la posibilidad de tratamientos de más corta duración, o con menos fármacos. En los **de riesgo más alto** se está evaluando la incorporación de drogas nuevas, que ya han probado su actividad en enfermedad metastásica. Están en evaluación clínica el paclitaxel y el docetaxel; así, por ejemplo, en los estudios iniciales se constata un aumento en la supervivencia en el grupo de pacientes a las que se añade paclitaxel al tratamiento adyuvante de poliquimioterapia (12).

Además de la adición de nuevos citostáticos, otra innovación en el tratamiento adyuvante es la modificación de los esquemas de tratamiento. Los fármacos con diferente mecanismo de acción y diferentes toxicidades se suelen administrar jun-

tos, poliquimioterapia, para potenciar el efecto antineoplásico. Una sola administración no es capaz de erradicar todas las células tumorales. La necesidad de recuperación del organismo, exige que las dosis de las combinaciones sean algo más bajas que la dosis de cada fármaco en monoterapia y que las repeticiones del tratamiento se demoren, lo que puede permitir el recrecimiento tumoral y la aparición de clones celulares resistentes. Para evitar estos inconvenientes se está evaluando la administración de manera secuencial, que consiste en administrar dosis plenas de cada fármaco en intervalos más cortos. Se aumenta así la densidad de dosis, esto es, la cantidad de fármaco administrada por unidad de tiempo (13).

En las pacientes **de muy alto riesgo**, con infiltración ganglionar axilar importante, los resultados iniciales de los estudios fase III de quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo, aunque dan un beneficio menor de lo esperado inicialmente, indican que no es descartable que sean de utilidad en algunos subgrupos de pacientes, probablemente en combinación con otras medidas. Es imprescindible que aumente el nivel de evidencia basado en nuevos estudios aleatorizados, ya que en algunos estudios el seguimiento ha sido muy corto, o la relación beneficio/toxicidad pequeña, mientras que en otros estudios, los resultados iniciales son muy esperanzadores (14).

La integración de nuevos tratamientos citotóxicos con otros tratamientos más específicos, como es la combinación de quimioterapia con anticuerpos contra receptores de la membrana celular, hace esperable cambios muy importantes en la práctica estándar. Sin embargo, los tratamientos citostáticos seguirán siendo una parte fundamental del tratamiento del cáncer de mama.

Por último, no hay que perder de vista que algunos tratamientos pueden tener efectos tóxicos importantes, a veces con secuelas a largo plazo, lo que hace imprescindible que antes de su incorporación se contraste su utilidad en estudios clínicos amplios, serios y bien diseñados, y se anime a la población candidata a participar en ellos.

2) Tratamiento preoperatorio. Contra la enfermedad localmente avanzada se plantean dos retos: Aumentar el control local, y disminuir la mortalidad, en último término, debida a metástasis. Los fármacos usados y la indicación de adyuvancia llevan estrategias parecidas a las descritas para los estadios I y II, pero además ya hay estudios que demuestran la validez de los tratamientos preoperatorios y neoadyuvan-

tes. La administración de quimioterapia previa a la cirugía en tumores mayores de 3 cm permite cirugías menos agresivas sin comprometer los resultados (15). Además, los citostáticos pueden hacer operables tumores no abordables de inicio, además de mejorar la supervivencia global en estas pacientes. Están en evaluación la incorporación de citostáticos más activos como los taxanos en primera línea y el uso de dosis altas, con rescate o no de células progenitoras periféricas, y el uso de esquemas “más densos”, esto es, que administren mayores dosis por unidad de tiempo.

3) Tratamiento de la enfermedad metastática. El mal pronóstico de la enfermedad metastática hace perentoria la necesidad de aportar novedades terapéuticas. Se están incorporando al armamentario terapéutico en los últimos años nuevos citostáticos (tabla 2), como paclitaxel, doceta-

Tabla 2
Nuevos citostáticos activos en cáncer de mama

Docetaxel	Tegafur
Paclitaxel	GW776C85
Vinorelbina	Raltitrexed
Antraciclina liposomales	Edatrexate
Losoxantrone	LY231514
Gemcitabina	Topotecan
Capecitabina	Irinotecan

xel, vinorelbina, losoxantrone, gemcitabina, capecitabina, uracil—tegafur, GW776C85, edatrexato, topotecán, irinotecán (16). Se buscan nuevos citostáticos que sean activos contra la enfermedad a una dosis determinada y con unos efectos secundarios determinados en ensayos fase I y II. Luego se compara con los tratamientos existentes en ensayos fase III, aleatorizados. El objetivo fundamental es paliativo, y por ello son atractivas las presentaciones por vía oral y las que tienen efectos secundarios menos intensos. Se están evaluando diversas combinaciones de estos fármacos entre sí o con otros tratamientos hormonales o biológicos.

El aumento del número de respuestas completas es un prerrequisito para llegar a curar el cáncer de mama. La importante actividad de los tratamientos de quimioterapia a dosis altas, seguido de rescate con trasplante de células progenitoras periféricas ha reforzado las aspiraciones de conseguir curaciones con estos tratamientos. Las esperanzas iniciales, sin

embargo, no se han visto confirmadas en los primeros ensayos fase III disponibles. Siguen las investigaciones en este campo, en el que todavía quedan preguntas sin responder (17).

3.- Tratamientos futuros de hormonoterapia.

La sensibilidad del cáncer de mama a las manipulaciones hormonales, y el demostrado beneficio del tratamiento adyuvante con tamoxifeno abren una vía de exploración de nuevas hormonas en adyuvancia. El beneficio demostrado por la ablación ovárica en mujeres premenopáusicas ha llevado a valorar la ablación farmacológica con superagonistas de la LH-RH, como el goserelin. En evaluación están también el toremifeno y el raloxifeno, que son análogos del tamoxifeno, con actividad parecida y menores efectos secundarios, pertenecientes al grupo de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). Otro grupo de sustancias hormonales es el de los inhibidores de la aromatasas, ya en su tercera generación. Ejemplos son el letrozol, el anastrozol, el vorozol, el fadrozol, el formestano y el exemestano.

Los tres grandes grupos, superagonistas de la LH-RH, moduladores selectivos del receptor de estrógenos e inhibidores de la aromatasas son objeto de evaluación para definir su utilidad en el tratamiento del cáncer de mama. Concretamente, se está ensayando la indicación de análogos del tamoxifeno en adyuvancia y en primera línea de enfermedad metastática. Los SERM también se han utilizado con éxito como tratamiento neoadyuvante en personas muy ancianas. Los inhibidores de la aromatasas se están ensayando en segunda línea de enfermedad metastática, donde demuestran ventajas frente a los progestágenos, en primera línea de enfermedad metastática, y en tratamiento adyuvante, bien solos, bien combinados a SERM en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos. En el tratamiento paliativo de la enfermedad metastática se ha demostrado mayor actividad de la combinación de antiestrógenos y superagonistas en mujeres premenopáusicas con receptores estrogénicos positivos (19, 20).

Es interesante también la modulación hormonal del momento de la cirugía, ya que se postula que la situación del ciclo hormonal puede influir en el potencial metastatizante del cáncer de mama y también, que manipulaciones en el momento de la cirugía pueden tener efecto beneficioso en la supervivencia. En un meta-análisis de 37 estudios, la cirugía durante la fase lútea se acompañaba de una reducción relativa de

la mortalidad del 15% (CI ± 4%) (21). Todas estas innovaciones van a modificar en corto plazo los estándares de tratamiento hormonal del cáncer de mama.

4.- Tratamientos “biológicos”.

Pero donde se esperan los cambios más revolucionarios del tratamiento del cáncer de mama es en los tratamientos de base biológica (tabla 3). Algunos de estos tratamientos innovadores ya son parte de los

Tabla 3
Algunos enfoques “biológicos” del tratamiento del cáncer de mama

• Oncogenes y antioncogenes: terapia génica con p53, tratamientos anti-farnesilación...
• Receptores de membrana y otros factores de crecimiento: Trastuzumab, celecoxib, anticuerpos unidos a radio-isótopos, inmunotoxinas, interleukina 12...
• Inhibidores de angiogénesis, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz...
• Trasplante alogénico con inmunosupresión
• Dosis altas de quimioterapia con trasplante autólogo
• Vacunas antitumorales: MAGE-12, EGF, HER2, Mucina...
• Células dendríticas

esquemas de tratamiento, de otros se espera que se incorporarán en enfoques multimodales (22, 23, 24). En este gran cajón de sastre incluimos:

Las medidas dirigidas contra los cambios genéticos que “cancerifican” las células, oncogenes y antioncogenes, como la terapia génica con p53, o los tratamientos contra la farnesilación

Las medidas dirigidas contra receptores de membrana y otros factores de crecimiento, donde destaca el trastuzumab, o anticuerpo anti-erbB2 (neu), que ya ha demostrado utilidad contra cáncer de mama metastático que expresa dicho receptor, sobre todo asociado a citostáticos, y está en evaluación en tratamiento adyuvante. También están en estudio otros anticuerpos, como el celecoxib, o anticuerpos unidos a radio-isótopos, o factores como la interleukina 12

Las medidas dirigidas contra la capacidad de invadir, metastatizar o autoabastecerse de vasos sanguíneos que tienen las células tumorales. Están en evaluación tratamientos antiangiogénicos como el TNP470, inhibidores de proteasas, etc.

Las manipulaciones del sistema inmune, donde destacan las vacunas antitumora-

les, con péptidos de origen tumoral como el MAGE-12, el dominio intracelular del HER2/neu, la inmunoterapia activa con células activadas, como las dendríticas, los trasplantes alogénicos después de inmunosupresión no mieloablativa (quimerismo), etc.

Práctica

Los planteamientos esbozados en las líneas precedentes tienen su reflejo en los estudios en marcha. Así, en la base de datos sobre ensayos que recoge el Instituto Nacional del Cáncer americano (NCI), a nivel mundial se encuentran en marcha 139 ensayos clínicos sobre tratamiento médico del cáncer de mama (25). De ellos, 21 son de fase I, 14 de fase I/II, 62 de fase II, y 42 de fase III. Cuarenta y cinco son sobre quimioterapia en cáncer de mama metastático, 38 sobre tratamientos biológicos, 16 sobre tratamientos de quimioterapia complementaria, 14 sobre hormonoterapia, 9 sobre quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria y 17 mixtos o combinados.

La mayor parte de los ensayos se centra en:

- El desarrollo de nuevos fármacos o combinaciones para **enfermedad metastática**: El paclitaxel en primera línea ofrece cerca del 50% de respuestas y demuestra actividad también en segunda línea tras el fallo de las antraciclina. Se está evaluando su uso a dosis altas en combinación con ciclofosfamida y tiotepa, con trasplante autólogo de células progenitoras periféricas en el ensayo NU-96B1, también a dosis altas con trasplante en el ensayo CHNMC-IRB-99002, su combinación con capecitabina en el ensayo ROCHE-M66104, con capecitabina y trastuzumab en el ensayo UNC-9904, su modulación con PSC833 en el ensayo E-1195, su uso con trastuzumab en el ensayo MSKCC-99118 o en el NCI-99-C-0121, con trastuzumab y carboplatino en el NCCTG-983252, o con trastuzumab seguido de quimioterapia a dosis altas y trasplante en el ensayo FHCRC-1338.00. En los ensayos fase III CLB-9840, LILLY-B9E-MC-JHQG, y SWS-SAKK-22/99 se comparan diferentes combinaciones o diferentes pautas de paclitaxel, gemcitabina y/o trastuzumab. El docetaxel ofrece entre el 30 y el 60% de respuestas. Se está comparando con el paclitaxel en ensayos como el FRE-GER-COR-TAXMAX-SOO-1 o el AVENTIS-56976-TAX-311. También se evalúa su actividad en combinación con flavopiridol (NCI-00-C-0212), con epirubicina (CAN-NCIC-MA15),

con trastuzumab (VU-VCC-BRE-9823), con estramustina (CMPC-IRB-7929), con doxorubicina liposomal y trastuzumab (E-3198), con mitoxantrone (GER-AIO-01/92) o con vinorelbina (WHC-2000056). La vinorelbina, no disponible aún en Norteamérica ofrece un 35-53% de respuestas. Se evalúa en algunos estudios, como el RMNHS-TOPIC2 que compara con distintas antraciclina

Además, están en marcha estudios fase I y II sobre irinotecán con gemcitabina (NU-98X3), SU5416 con doxorubicina (CWRU-5199), capecitabina con vinorelbina (SWS-SAKK-25/99), gemcitabina (MSKCC-98030), gemcitabina con doxorubicina liposomal (MDA-DM-97127), nitrocamptotecina (SUPERGEN-RFS2000-17), irinotecán (NCCTG-963255), oxaliplatino (EORTC-16001), antiplastons (BRI-BR-14), pirazoloacridina (OSU-9712), rebecamicina (DFCI-99283), temozolomida (CHNT-H98-198-50), entre otros.

- La incorporación de paclitaxel, docetaxel, y nuevas hormonas en el **tratamiento neoadyuvante y en el complementario**:

Los ensayos fase III EU-98053, NCI-F95-0036 y NSABP-B-27 exploran la utilidad del tratamiento preoperatorio con diversos esquemas de antraciclina y taxanos.

Los ensayos CWRU-2199, YALE-HIC-7374 en fase II, y NSABP-B-30, INT-23/96, NSABP-B-31, E-1199 en fase III, valoran el papel de diferentes fármacos, dosis y secuencias, incluyendo taxanos en el tratamiento complementario.

Diversos ensayos fase III valoran manipulaciones hormonales con tamoxifeno, (ej. UKCCCR-ATLAS), letrozol (ej. IBSCG-1-98, CAN-NCIC-MA17), supresión ovárica (ej. EU-94002), así como un fase II de exemestano y raloxifeno (MSKCC-99017).

- La explotación de cambios en el ritmo de administración, con tratamientos secuenciales o la cronomodulación:

El ensayo de fase III SCTN-BR9601 intenta contestar qué aporta en adyuvancia la adición de epirubicina secuencial al tratamiento CMF, el CRC-TU-BR3015 estudia la quimioterapia sincrónica frente a la secuencial en estadios tempranos, y el EORTC-05971 el fluorouracilo cronomodulado con vinorelbina en estadios IV previamente tratados.

- El desarrollo de anticuerpos monoclonales en distintas situaciones y combinaciones, sobre todo el antiHER2 (trastuzumab herceptin®):

Además de los estudios de trastuzumab citados, el estudio de fase I/II BIH-99-12 valora este anticuerpo monoclonal después de quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de células progenito-

ras periféricas; el UNC-9925 analiza el trastuzumab después de quimioterapia neoadyuvante en estadios III y IV que sobreexpresan HER2; y el MSKCC-00078 analiza la asociación celecoxib (antiCEA) y trastuzumab (antiHER2) en pacientes con metástasis que expresan HER2/neu y son refractarias a trastuzumab.

- La quimioterapia a dosis altas con rescate de células progenitoras periféricas autólogas:

Entre los ensayos destaca el de fase III de alta prioridad del NCI, SWOG-S9623, que compara quimioterapia secuencial intensiva frente a adriamicina y ciclofosfamida seguidos de altas dosis y trasplante en pacientes con axila positiva, 4 o más ganglios.

Otros estudios de fase III en tratamiento adyuvante de cáncer de mama además incluyen quimioterapia preoperatoria (SCTN-BR9810), o diferentes esquemas de movilización (MDA-DM-95047). En cáncer de mama metastático, estudios como el FRE-FNCLCC-PEGASE03 o el CAN-NCIC-MA16 intentan valorar el papel de la quimioterapia a dosis altas en esta situación.

- La quimioterapia inmunosupresora no ablative con trasplante alogénico de células periféricas de donante compatible:

Varios ensayos fase I y II (NU-99H2, FHCRC-1533.00, CWRU-1199, DUMC-1340-99-7, NHLBI-99-H-0064, NCI-00-C-0119) intentan demostrar la actividad de la inmunidad del donante contra el tumor de la paciente transplantada, en base a observaciones clínicas ocasionales y a un corto ensayo espectacular de este tipo de trasplante en cáncer de riñón metastático, con remisiones de larga duración (26).

- El desarrollo de vacunas antitumorales, en ensayos fase I, completa las líneas de investigación sobre el tratamiento médico de los cánceres de mama:

El ensayo NCI-00-C-0182 utiliza el péptido MAGE-12, el ensayo DUMC-1528-99-9 administra células dendríticas autólogas pulsadas con la porción intracelular de la proteína HER2/neu, en pacientes en remisión completa. El ensayo NCI-99-C-0138 vacuna con el péptido (264-272) de la p53 a pacientes HLA-A2 con adenocarcinoma de mama estadio IV. El ensayo PPMC-IRB-94-78 vacuna a pacientes HLA-A2 con células alogénicas de cáncer de mama CD80 modificadas. El ensayo DFCI-97050 estudia la vacuna recombinante DF3/MUC1 en pacientes con cáncer de mama metastático, UWASH-103, péptidos HER2/neu en microesferas de PLG (polylactide-co-glycolide), el DUMC-97148 y el DUMC-96098, células dendríticas autólo-

gas pulsadas con ARN de CEA, y el MSKCC-99023, una vacuna basada en el antígeno MUC-1 glicosilado en pacientes de alto riesgo.

El mejor conocimiento de los factores pronósticos y predictivos de respuesta a los tratamientos que se espera de un mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama permitirá aplicar tratamientos más específicos a cada paciente. Por último, el perfeccionamiento de medidas preventivas del cáncer de mama, se espera que contribuya también a disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

En conclusión, el tratamiento médico del cáncer de mama, en continua evolución, incorporará en el futuro cercano cambios, entre los que destacamos: la incorporación de nuevos citostáticos y de nuevas maneras de administrarlos, la incorporación de nuevos tratamientos hormonales; y en un futuro algo más lejano, nuevos tratamientos más específicos y/o más inocuos.

Se seguirá manteniendo la diferencia entre grupos pronósticos, pero con una previsible disminución en la mortalidad dentro de cada grupo: prevención, adyuvancia en cáncer de bajo riesgo, adyuvancia en el de alto riesgo, cánceres localmente avanzados, cánceres metastáticos. En estos últimos, el tratamiento sigue siendo fundamentalmente paliativo, pero se están consiguiendo aumentos de la supervivencia, y no es descabellado esperar un día una estrategia que cronifique el cáncer, con buena calidad de vida y largos supervivientes. Para avanzar, en todo caso, es fundamental contestar de manera seria a los interrogantes existentes hoy en día, y la única manera de conseguirlo es animando a las pacientes a participar en estudios clínicos controlados.

Referencias bibliográficas

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics, 2000. *Ca Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
- Ferreiro J, Fernández R, Rubio I, Abón G. Indicaciones de Quimioterapia en el cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 105-114.
- López Vivanco G, Viteri A, Pérez MT, Fuente N. Indicación de la hormonoterapia en cáncer de mama. *Gac Med Bilbao* 2000; 97: 119-121.
- Barceló JR, Mañé JM, Rubio I, et al. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Tratamientos futuros de quimioterapia. *Ann Oncol* (ed esp) 2000. En prensa.
- Armstrong K, Eisen A, Weber B. Primary care: Assessing the risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:564-71.
- Osborne CK. Drug Therapy: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-18.
- Chlebowski RT. Primary care: Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:191-8.
- Jatoi A, Loprinzi CL. Nutritional determinants of survival among patients with breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1145-56.
- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.
- Burnstein HJ, Winer EP. Primary care: Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1086-94.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
- Henderson I, Berry D, Demetri G, et al: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (Pts) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:101a, 1998 (abstr 390a)
- Fizazi K, Zelek L. Is 'one cycle every three or four weeks' obsolete? A critical review of dose-dense chemotherapy in solid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; 11:133-49.
- McNamee D. High-dose chemotherapy positive in breast-cancer trial. *Lancet* 2000; 355:1978.
- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
- Vogel CL, Nabholz J-M. Monotherapy of metastatic breast cancer: A review of newer drugs. *Oncologist* 1999; 4:17-33
- Peters W, Dansey RD, Klein JL, et al. High-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2000; 5:1-13
- Osborne CK, Zhao H, Fuqua SA. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol* 2000; 18:3172-86.
- Nabohltz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a north american multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-67.
- Pritchard KI. Current and future directions in medical therapy for breast carcinoma: endocrine treatment. *Cancer* 2000; 88:3065-72.
- Badwe RA, Mitra I, Havaladar R. Timing of surgery with regard to the menstrual cycle in women with primary breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79:1047-59.
- Von Hoff DD. New agents with new mechanisms of action and clinical activity. *ASCO Fall Educational Conference Book*. 1999; pp 122-6.
- Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333:1757-63.
- Fentiman IS. Future prospects for the prevention and cure of breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:1085-8.
- <http://cancertrials.nci.nih.gov/>, revisado diciembre 2000.
- Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343:750-8.