

SECCIÓN DOCENTE

Congreso ASCO 2006. Aportaciones sobre el cáncer de mama

E. Martínez de Dueñas

Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Castellón

Este año pocas novedades verdaderamente trascendentes relacionadas con el cáncer de mama nos ha aportado la 42ª reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), celebrada en Atlanta durante el pasado mes de junio, a pesar de las más de 700 comunicaciones presentadas relacionadas con esta enfermedad. Otros tumores como el cáncer renal o el mieloma múltiple han gozado de un mayor protagonismo en esta ocasión. No obstante, esto no ha impedido que nos hayamos encontrado con unas 20-25 presentaciones interesantes que hemos seleccionado y que resumimos a continuación, clasificándolas en las siguientes categorías:

DIAGNÓSTICO

En cuanto al capítulo de diagnóstico, destacaremos los resultados de un amplio estudio (abstract 530) que investiga el papel de la *tomografía por emisión de positrones* (PET) en la estadificación del cáncer de mama. Se realizó un PET a la vez que el estudio de extensión habitual a 189 mujeres con cáncer de mama operable. El PET identificaba metástasis a distancia al diagnóstico en tan sólo 6 pacientes (3% de los casos), aunque sólo en 3 de ellas (1%) añadía una información nueva respecto al estudio de extensión "convencional". Por otra parte daba lugar a un número importante de falsos positivos, por lo que no se puede considerar al PET como una exploración interesante para incorporar al estudio de extensión rutinario del cáncer de mama operable.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Se esperaban con interés los resultados del estudio STAR (segundo estudio de quimioprevención del grupo NSABP-

P2), que compara *tamoxifeno* frente a *raloxifeno* administrados durante 5 años para prevenir la aparición de un carcinoma de mama en mujeres postmenopáusicas sanas consideradas de alto riesgo para desarrollar esta neoplasia (puntuación de Gail $\geq 1,66$). Tan esperado era el estudio STAR, que el mismo día de su presentación en ASCO en Sesión Plenaria (Abstracts LBA5 y LBA561) se publicaba on-line en la revista JAMA (1). Los dos agentes antiestrogénicos habían demostrado previamente su efectividad para prevenir la aparición de estos tumores en estudios controlados con placebo (estudio NSABP P1 con tamoxifeno y estudio MORE con raloxifeno, en un estudio cuyo objetivo fundamental era la prevención de osteoporosis).

Durante el periodo 1999-2004 se aleatorizaron, en EE.UU., Canadá y Puerto Rico, 19.747 mujeres postmenopáusicas con un riesgo alto de cáncer de mama (predicción media de riesgo de cáncer de mama a 5 años de 4%). Los dos grupos de tratamiento estaban bien balanceados respecto al riesgo (Gail), edad, historia familiar, hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar *in situ* y antecedente de histerectomía. Tras un seguimiento de 47 meses no se han observado diferencias en la incidencia de nuevos carcinomas invasivos, objetivo principal del estudio: 163 casos en el grupo de tamoxifeno frente a 168 en el grupo de raloxifeno. Respecto a los carcinomas *in situ* hay una discreta mayor incidencia en el grupo de raloxifeno (80 vs. 57 casos con tamoxifeno), pero no alcanza significación estadística. Respecto a la toxicidad, las mujeres tratadas con raloxifeno presentaban menos carcinomas uterinos (36 casos con tamoxifeno frente a 23 casos con raloxifeno), menos enfermedad tromboembólica (141 de tamoxifeno vs. 100 de raloxifeno) y menos cataratas (313 raloxifeno vs. 394 tamoxifeno). No se apreciaron diferencias en la incidencia de fracturas osteoporóticas, ni en eventos cardiacos, ni en las escalas de calidad de vida (aunque el raloxifeno muestra peor tolerancia en la esfera de vida sexual que el tamoxifeno, especialmente en las mujeres de menor edad). La conclusión del estudio es que el raloxifeno es tan eficaz como el tamoxifeno en la prevención de carcinomas invasivos de mama, y sin embargo es menos tóxico (menor riesgo de cáncer de endometrio, de tromboem-

Correspondencia: E. Martínez de Dueñas. Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Castellón. e-mail: eduardo.martinez@hospital2000.net

bolismo y de cataratas), por lo que sería el fármaco de elección en esta situación.

Por otro lado, respecto a la *prevención quirúrgica*, se presentaron los resultados de un estudio prospectivo y multicéntrico para reducir el riesgo de cáncer de mama y ovario en mujeres portadoras de la mutación BRCA. Aunque se trata de un pequeño estudio y necesita de un mayor seguimiento, sus resultados sugieren que la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en las mujeres BRCA2+ pero no en las mujeres BRCA1+. Tampoco se observa reducción de riesgo de los tumores de mama invasivos hormono-independientes (RE-negativos), más frecuentes en las mujeres con mutaciones de BRCA1 (abstract 1003).

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Este año ASCO ha concedido una importancia especial al empleo de *perfiles de expresión genómica* (técnicas de *microarrays* con análisis de la expresión de múltiples genes del tumor) que proporcionan una información pronóstica diferente y más precisa que la proporcionada por factores pronósticos clásicos y herramientas pronósticas tipo Adjuvant online. Asimismo permiten identificar un grupo numeroso de pacientes (grupo "basal") con una mayor sensibilidad al tratamiento con taxanos, con mayor sensibilidad y especificidad que la clasificación "basal" definida por criterios inmunohistoquímicos (triple negativo). (Abstracts 506-510 y 535). No obstante estos perfiles deben "refinarse" y simplificarse, y ser validados en estudios prospectivos antes de trasladarse a la práctica clínica general, y refuerzan la necesidad de definir poblaciones biológicamente homogéneas en el diseño de futuros ensayos clínicos.

Hubo dos presentaciones orales centradas en las alteraciones de la *topoisomerasa II α* , como factor predictivo de respuesta a quimioterapia con antraciclinas (adriamicina, epirrubicina) en dos estudios retrospectivos (danés DBCG 89D y canadiense NCIC MA5). La topoisomerasa II α es una enzima clave en el proceso de replicación del ADN, y es la diana del mecanismo de acción de las antraciclinas. Sus alteraciones (amplificaciones o deleciones) están presentes en un 20% de pacientes, y predicen un claro beneficio de recibir antraciclinas (FEC o FAC), mientras que si no existe esta alteración, la evolución es la misma en las pacientes tratadas con FEC (antraciclinas) que con CMF (no antraciclinas). De confirmarse estos resultados en un metanálisis y estudios prospectivos, y una vez estandarizada la técnica de detección de alteraciones de la topoisomerasa II α , probablemente modificarán nuestra práctica clínica, ya que seremos capaces de seleccionar a aquellas pacientes (20% aproximadamente) que realmente se benefician de estos tratamientos, evitando una toxicidad cardíaca innecesaria en las demás (abstracts 532 y 533).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Respecto al tratamiento adyuvante con *trastuzumab* en las pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER2,

este año se ha presentado la actualización del estudio HERA con 2 años de seguimiento. Se confirman los excelentes resultados ya conocidos, con una mayor supervivencia libre de enfermedad (HR 0,64, $p < 0,0001$) y una mayor supervivencia global (HR: 0,6, $p = 0,0115$). No hay cambios en la toxicidad cardíaca, que continúa siendo baja. El análisis de las pacientes del ensayo N9831 que recibieron radioterapia complementaria simultáneamente con el trastuzumab, no muestran mayor aparición de toxicidad asociada con la irradiación (abstract 523). La actualización del estudio NSABP B-31 destaca que en una parte importante de las pacientes en que apareció una disminución de la FEVI durante el tratamiento con trastuzumab, se mantiene significativamente una menor FEVI que en el resto de las pacientes tratadas a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Asimismo, en dos tercios de los casos en que aparecieron síntomas cardíacos las pacientes seguían precisando medicación específica (abstract 581).

Se presentaron (abstract LBA519) los resultados del estudio *BIG 02/98* (que contó con una activa participación de GEICAM), y que aleatorizaba 2.887 pacientes con ganglios positivos a cuatro ramas de tratamiento: 1) adriamicina (A) x 4 \rightarrow CMF x 3; 2) AC x 4 \rightarrow CMF x 3; 3) A x 3 \rightarrow docetaxel (T) x 3 \rightarrow CMF x 3; y 4) AT x 4 \rightarrow CMF x 3. Los resultados muestran una clara tendencia a la superioridad de las ramas con docetaxel respecto a las que no contenían docetaxel en supervivencia libre de enfermedad (HR 0,86, $p = 0,051$). La comparación entre el tratamiento combinado o secuencial de antraciclinas y taxanos muestra un beneficio significativo de la supervivencia libre de enfermedad para el tratamiento secuencial (HR 0,83, $p = 0,047$), aunque no hay diferencias significativas respecto a la supervivencia global. El esquema de combinación muestra una mayor toxicidad hematológica (neutropenias febriles), y el secuencial mayor astenia y estomatitis. Esta es la primera vez que se demuestra una superioridad de un régimen de quimioterapia secuencial sobre una combinación con antraciclinas y taxanos. No obstante, se trata de un tratamiento demasiado largo y complejo, que no parece aportar ventajas sobre otros esquemas más cortos y con resultados más claros: TAC x6 (BCIRG 001) o FEC x3 \rightarrow T x3 (PACS 01) o FEC x4 \rightarrow Paclitaxel semanal x8 (GEICAM 9906).

En el apartado de hormonoterapia adyuvante, se presentó una actualización del estudio *IES* (abstract LBA527) con un seguimiento de casi 5 años desde la aleatorización a continuar tamoxifeno o cambiar a exemestano, confirmándose el beneficio ya demostrado. El cambio (o *switch*) a exemestano tras 2-3 años de tamoxifeno reduce en un 25% el riesgo de recaída ($p = 0,0001$), y reduce en un 17% el riesgo de muerte si se excluyen del análisis el 2,5% de las pacientes que fueron incluidas con receptores estrogénicos negativos ($p = 0,05$). Además, el beneficio del cambio a exemestano se observa en todos los subgrupos analizados (ganglios, quimioterapia previa, edad) y se prolonga después de finalizado el tratamiento. El estudio ARNO y el análisis conjunto de los estudios ITA y GROCTA 4 que se presentaron actualizados en dos póster comentados (abstract 547 y 548) refuerzan la idea del cambio a un inhibidor de aromatasas (en este caso a anastrozol o a aminoglutetimida) en las mujeres que se en-

cuentran recibiendo tratamiento adyuvante con tamoxifeno. La pregunta que queda abierta tras estos estudios es cuál es la mejor estrategia para introducir los inhibidores de aromataza en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz: empleándolos desde el inicio o tras un período limitado (2-3 años) de tratamiento previo con tamoxifeno. Los estudios BIG-01-98 (BIG-FEMTA) y el estudio TEAM-EXE darán la respuesta a esta cuestión.

Por último, encontramos esperanzadores resultados en el *sub-protocolo óseo del estudio ATAC*, en el que si bien el tratamiento con anastrozol conduce a una disminución de la densidad mineral ósea, la tasa de pérdida ósea (a nivel lumbar) parece producirse con mayor lentitud tras los dos primeros años y, además, las pacientes cuya densidad mineral ósea era normal al inicio del tratamiento nunca llegaban a presentar osteoporosis. Estas pacientes posiblemente necesitan seguimiento con densitometría ósea con escasa frecuencia, mientras que este seguimiento debe centrarse en las pacientes que inician el tratamiento con osteopenia. Además la incidencia de fracturas en el estudio ATAC disminuye en las pacientes de menor edad y en los países mediterráneos como España (posiblemente en relación con la exposición solar y con factores dietéticos). Respecto a las artralgias, se muestra que suelen ser moderadas y no suelen producir el abandono de la medicación, aparecen preferentemente en los primeros 6-12 meses y que tienden a mejorar paulatinamente (abstracts 511, 551 y 563).

CÁNCER DE MAMA AVANZADO

Sin duda las comunicaciones más relevantes se centraron en los tumores HER2-positivos y, especialmente esperanzadoras fueron las presentaciones orales sobre el tratamiento con esquemas que incluyen *lapatinib*, una molécula de pequeño tamaño que inhibe las tirosín-quinasas de EGFR (HER1) y HER2. En una sesión especial sobre lapatinib en pacientes con tumores HER2-positivos resistentes a trastuzumab, se presentaron los datos de un estudio aleatorizado que comparaba tratamiento quimioterápico con capecitabina frente a capecitabina más lapatinib. Se incluyeron 321 mujeres que habían recibido antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Se midió el tiempo hasta la progresión al tratamiento (TTP), encontrándose que la adición de lapatinib casi duplicaba el TTP con respecto a capecitabina sola (37 frente a 19 semanas; HR 0,51, $p = 0,00016$) (Fig. 1). Igualmente lapatinib asociado a capecitabina conseguía una mayor tasa de respuestas que capecitabina sola (22 vs. 14%, $p = 0,11$). No se observaron diferencias en supervivencia aunque se había producido un escaso número de eventos y no se había alcanzado la mediana de supervivencia. En cuanto a progresión en el sistema nervioso central (que ocurre con mayor frecuencia en la población HER2+), 4 mujeres en el grupo de

lapatinib + capecitabina presentaron metástasis en SNC frente a 11 mujeres con capecitabina sola. El tratamiento con lapatinib fue bien tolerado. De confirmarse estos resultados en otros estudios, constituiría el segundo gran avance en el tratamiento biológico del cáncer de mama HER2-positivo, y se generarán nuevos estudios en fases menos avanzadas de la enfermedad y en combinación con otros tratamientos (trastuzumab, hormonoterapia, etc.).

No hubo importantes novedades en cuanto al tratamiento de quimioterapia en cáncer de mama avanzado. El grupo BCIRG presentó datos de eficacia del estudio *BCIRG 007* (Abstract LB516), en el que 263 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo no tratadas previamente fueron aleatorizadas a recibir 8 ciclos de docetaxel (100 mg/m²) y trastuzumab (TH) o bien 8 ciclos de docetaxel (75 mg/m²) en combinación con carboplatino (AUC 6) y trastuzumab (TCH). Completaron los 8 ciclos de tratamiento el 80% de las pacientes tratadas con TH y el 95% de las tratadas con TCH. Tras 27 meses de seguimiento no hay diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión al tratamiento ni en la tasa de respuestas, aunque el tratamiento con TH resultó ser algo más tóxico. Por tanto, la adición de carboplatino no añade beneficio relevante, lo que contrasta con los datos publicados recientemente por Robert y cols., en el que la adición de carboplatino a paclitaxel y trastuzumab mejoraba la tasa de respuestas y la supervivencia libre de progresión en este mismo contexto (2).

Naturalmente se presentaron numerosas comunicaciones sobre nuevos fármacos, aunque ninguna merece una atención especial por la trascendencia de sus resultados.

En conclusión, aunque esta edición de ASCO no se ha destacado por la novedad y relevancia de sus presentaciones en cáncer de mama (más bien han abundado las actualizaciones de estudios previos), destacaría sin embargo el estudio de quimioprevención del NSABP P2 (estudio *STAR*). El raloxifeno, si bien no es superior a tamoxifeno, se puede presentar como una opción preventiva más aceptable para las mujeres de alto riesgo. También nos quedamos con el mensaje de que los perfiles genómicos y los nuevos factores predictivos de respuesta (topoisomerasa II α , grupo "basal", etc.) permiten definir poblaciones biológicamente más homogéneas, y así en un futuro próximo podremos seleccionar mejor a qué pacientes deberemos ofrecer tratamiento adyuvante y qué tipo de tratamiento. En la enfermedad metastásica, el lapatinib ofrece una esperanza para las mujeres con tumores HER2+ que se hayan hecho resistentes a trastuzumab, y quizá pueda tener un papel en fases menos avanzadas de este tipo de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2006.