

Quimioterapia adyuvante *versus* efectos secundarios: un complejo equilibrado en el cáncer de mama

A. Sánchez-Muñoz, E. Pérez-Ruiz, E. Alba

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres de los países industrializados. Globalmente la quimioterapia adyuvante ha conseguido reducir el riesgo de recurrencia y de muerte en mujeres con cáncer de mama inicial. Sin embargo, los márgenes de beneficio de la quimioterapia adyuvante pueden ser reducidos en determinados grupos de pacientes de bajo riesgo que tienen una supervivencia excelente a largo plazo sólo con cirugía. El oncólogo médico debe valorar individualmente el beneficio potencial alcanzado frente a la toxicidad que podemos provocar con la administración de un esquema determinado de quimioterapia. Es necesario conocer las indicaciones de la quimioterapia adyuvante, el perfil de toxicidad de los esquemas de quimioterapia, su prevención y tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de mama. Quimioterapia adyuvante. Efectos secundarios de la quimioterapia.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent tumor in women in industrialized countries. Overall adjuvant chemotherapy has succeeded in reducing the risk of recurrence and death in women with early breast cancer. However, profit margins of the adjuvant chemotherapy can be reduced in certain groups of low risk patients who have a good long-term survival only with surgery. Oncologist must individually assess the potential benefit achieved compared to the toxicity that can lead to the administration of a particular schedule of chemotherapy. It is necessary to know the indications of adjuvant chemotherapy, the toxicity profile, prevention and treatment.

Key words: Breast cancer. Adjuvant chemotherapy. Side effects of chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama continúa siendo el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de los países industrializados y representa un problema importante de salud pública (1). En las últimas décadas se ha reducido la mortalidad asociada al cáncer de mama. No sólo se ha logrado detectar la enfermedad en un estadio más precoz, sino que se ha mejorado la supervivencia mediante el tratamiento sistémico adyuvante aplicado tras la cirugía a partir de los conocimientos adquiridos en la biología de este tumor.

Inicialmente el cáncer de mama operable fue considerado una enfermedad locorregional con una estrategia terapéutica orientada hacia el control local mediante procedimientos quirúrgicos ampliamente mutilantes. Las aportaciones posteriores llevaron a la concepción del cáncer de mama como una enfermedad sistémica con capacidad de diseminación ganglionar local y a distancia, y hematógena; por tanto el tratamiento locorregional podía ser insuficiente. Se formuló una hipótesis alternativa a los principios de la cirugía y de la radioterapia, basada en el tratamiento sistémico adyuvante aplicado tras la cirugía que aumentase la supervivencia de las pacientes.

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica y, con ello, disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia. Se ha demostrado claramente que la quimioterapia adyuvante reduce la mortalidad por cáncer de mama. Sus efectos beneficiosos se observan tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, con o sin afectación ganglionar axilar y con receptores de estrógenos (RE) positivos o negativos (2).

Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia adyuvante puede ser reducido en determinados grupos de pacientes de bajo riesgo. Debemos considerar los efectos secundarios a corto y largo plazo asociados a la quimioterapia, que son esenciales a la hora de plantear la opción

de un tratamiento quimioterápico a una paciente concreta. La toxicidad causada por el tratamiento podría superar a los beneficios obtenidos con la quimioterapia en determinados grupos de pacientes que presentan una supervivencia excelente, con tumores de pequeño tamaño, ciertos subtipos histológicos y con características de buen pronóstico.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Los tratamientos adyuvantes con quimioterapia y hormonoterapia, complementados con la aparición de las terapias dirigidas (trastuzumab), han conseguido reducir el riesgo de recidivas y de muerte en las pacientes con cáncer de mama inicial. De esta forma el objetivo es curar al mayor número de pacientes evitando las toxicidades en las que no requiriesen terapia, así como los costes económicos asociados al tratamiento.

Por otro lado, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea compuesta por distintos subgrupos de pacientes con diferentes tipos de respuesta a los tratamientos y un pronóstico variable. Resulta de trascendental importancia conocer cuál será la evolución de las pacientes sin tratamiento mediante la definición de factores pronósticos, y como se comportarán ante un determinado tratamiento específico, las que lo precisen, mediante la determinación de factores predictivos (Fig. 1). Entre los factores predictivos de respuesta se encuentran la expresión de los receptores hormonales de estrógenos y de progesterona a la terapia hormonal, y la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (Her2) a los tratamientos anti-Her2, fundamentalmente trastuzumab. Respecto al uso de la quimioterapia desgraciadamente no existe en el momento actual ningún marcador molecular que nos permita conocer *a priori* cuál es el régimen más apropiado para un determinado paciente. Sólo disponemos de parámetros clínico-patológicos (tumores pobremente diferenciados, con índices de proliferación alto, expresión negativa para los receptores hormonales) asociados en general a una mejor respuesta a la quimioterapia. Estos criterios son poco selectivos y tienen una utilidad clínica limitada. El avance de la tecnología molecular ha permitido clasificar a los cánceres de mama en función de perfiles de expresión moleculares,

identificando determinados subtipos (luminal, *basal-like* and Her2) que muestran diferente respuesta a la quimioterapia y distinto pronóstico (3). Los subtipos basal y Her2 son los que mejor responden y alcanzan las mayores tasas de respuestas completas patológicas (45%) a un régimen de quimioterapia neoadyuvante con antracilina y paclitaxel frente a los subtipos luminal (6%) (4). La tabla I resume los principales factores pronósticos establecidos (5,6).

Tabla I. Factores pronósticos del cáncer de mama operable

Afectación ganglionar axilar
Edad
Tamaño tumoral
Subtipo histológico
Grado histológico y nuclear
Receptores de estrógenos o progestágenos
Invasión vascular o linfática
Sobreexpresión/amplificación de Her2/neu
Perfiles génicos

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La mayor parte de los datos referidos al beneficio de la QT adyuvante proceden de ensayos clínicos aleatorizados y del metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTGC). Ellos han permitido definir más claramente las subpoblaciones de mujeres con cáncer de mama precoz en las que está indicada la administración de quimioterapia adyuvante como parte de un componente estándar del tratamiento.

El metaanálisis se realizó a partir de datos de 194 ensayos aleatorizados sobre hormonoterapia y quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama precoz con más de 48.000 pacientes incluidas, con resultados tras un seguimiento de 15 años. Se incluyeron estudios en los que se emplearon diversos esquemas de quimioterapia como el clásico CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo), y esquemas basados en antraciclinas como FAC (5-fluorouracilo, ciclofosfamida y doxorubicina) o FEC (5-fluorouracilo, ciclofosfamida y epirubicina).

La poliquimioterapia adyuvante disminuyó el riesgo de recurrencia un 33% y el riesgo de muerte un 27 frente a la observación (2). Este beneficio fue independiente de la edad, de la presencia de metástasis ganglionares y de la expresión de receptores de estrógenos, aunque el beneficio absoluto de cada paciente dependía de su riesgo inicial de recurrencia. Se observaron reducciones en el riesgo de recaída durante los 5 primeros años que no aumentaron posteriormente, aunque se mantuvieron. Durante ese mismo periodo se observó una ventaja en la supervivencia, con un beneficio adicional durante los 5 años siguientes.

Con respecto a la edad, la poliquimioterapia redujo el riesgo de recaída en las mujeres menores de 50 años en

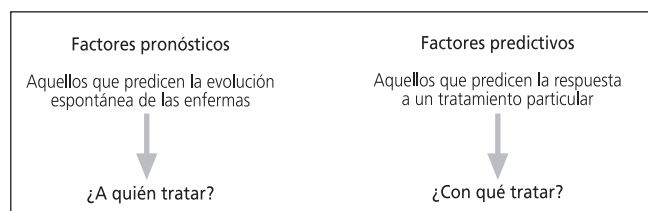


Fig. 1.

un 37%, y en el grupo de mujeres entre 50-69 años en un 19%. Similarmente la reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama se produjo en todos los grupos de edad, aunque la mayor reducción se observó en aquellas mujeres menores de 50 años comparadas con mujeres entre 50-69 años (30 vs. 12%). Muy pocas pacientes mayores de 70 años fueron incluidas en los estudios adyuvantes, por lo que no se pueden sacar conclusiones válidas del beneficio de la quimioterapia para este subgrupo de pacientes. Sin embargo, es importante que la decisión de tratar o no a una paciente dependa de las condiciones de comorbilidad y no de la edad cronológica, teniendo en cuenta el beneficio que puede aportar la quimioterapia adyuvante.

En relación con el estatus hormonal, se observó que en mujeres de menos de 50 años con RH negativos, la reducción absoluta del riesgo de muerte con la poliquimioterapia era del 13%, mientras que era del 8 en las mujeres con RH positivos. En el caso de mujeres entre 50-69 años, la reducción del riesgo de muerte a los 5 años tras la poliquimioterapia fue del 10% en mujeres con RH negativos, y del 5 en pacientes con RH positivos.

Al analizar la afectación ganglionar, las reducciones anuales de riesgo de recaída y muerte fueron similares en pacientes con y sin afectación ganglionar. El beneficio absoluto fue mayor tanto respecto a la recaída como a la muerte en mujeres menores de 50 años con afectación ganglionar en comparación con las que no presentaban afectación ganglionar (15,4; 12,4 vs. 10,4; 6%, respectivamente). En mujeres de edades entre 50-69 años, el beneficio absoluto sobre la recaída fue el mismo independientemente del estado ganglionar. En ese grupo de edad, la reducción absoluta de la mortalidad fue mayor en las pacientes sin afectación ganglionar.

El metaanálisis incluyó 11 ensayos de quimioterapia prolongada frente a quimioterapia de corta duración en aproximadamente 6.000 mujeres. La duración prolongada (9-24 meses) frente a duración estándar (6 meses) de la poliquimioterapia, analizada en 5 estudios, no mostró diferencias significativas.

Las comparaciones de regímenes con antraciclinas vs. CMF mostraron una reducción del riesgo relativo de recaída del 11% y de la mortalidad del 16% con la utilización de antraciclinas. La recidiva se redujo en un 3,2% (riesgo absoluto) y la mortalidad en un 2,7% con los esquemas que contenían antraciclinas. Estos resultados se produjeron a pesar de que fueron incluidos varios ensayos en los que la rama que contenía antraciclinas constaba sólo de 4 ciclos y 2 fármacos, frente a 6 ciclos y 3 fármacos de la rama sin antraciclinas (CMF). Además este análisis no tiene en cuenta la potencial interacción entre la amplificación de c-erbB2 y la mayor respuesta a las antraciclinas (7).

Estos datos son probablemente una subestimación de la realidad y deben interpretarse con cautela ya que no se incluyeron esquemas con taxanos ni trastuzumab, y muchos de los estudios utilizaron dosificaciones de fárma-

cos y criterios de reducción de dosis que actualmente son considerados poco recomendables.

¿Todas las pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante?

Se pueden diferenciar subgrupos de pacientes según el tamaño del tumor, su grado y su tipo histológico que podrían no necesitar forzosamente tratamiento quimioterápico debido a que pueden presentar una supervivencia muy elevada a largo plazo sólo con cirugía. Rosen y cols. (8) analizaron 767 pacientes con tumores T1-T2 sin afectación axilar. En las 171 pacientes con tumores < 1 cm, la SLE fue del 91% a los 10 años y del 88 a los 20 años. Los datos del *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (9) constatan un pronóstico muy favorable para las mujeres con tumores < 1 cm con una SG a los 8 años del 95%.

El NSABP (10) examinó retrospectivamente los datos de 1.259 pacientes en cinco estudios con ganglios negativos. Aquellas pacientes con tumores < de 1 cm y RE negativos (235 pacientes) y que se trataron con cirugía y quimioterapia, presentaron una SLE mejor que las tratadas sólo con cirugía (90 vs. 81%), aunque sin diferencias en la SG. Las pacientes con RE+ (1.024 pacientes) sometidas a cirugía y a tamoxifeno adyuvante mostraron una SLE a 8 años superior a la del grupo tratado únicamente con cirugía (93 vs. 86%), y aquellas tratadas mediante cirugía, quimioterapia y tamoxifeno no tuvieron una SLE con diferencias significativas respecto a la del grupo de cirugía y tamoxifeno. La SG de las mujeres con tumores con RE positivos tratadas mediante cirugía y tamoxifeno frente a cirugía, tamoxifeno y la adición de quimioterapia fue significativa (92 vs. 97%). Las pacientes tratadas únicamente mediante cirugía presentaban una SG del 90%. Se debe resaltar que el 82% de los tumores tenían un tamaño mayor de 5 mm y el 59% de los mismos eran de 1 cm debido a los criterios de inclusión en los ensayos.

Además del tamaño, algunos tipos histológicos definen categorías de muy buen pronóstico, como son el caso de los tumores tubulares, papilares y los mucinosos.

Las pacientes consideradas de bajo riesgo de recaída son aquellas sin afectación ganglionar, con tumores < 1 cm, con RH positivos y con histología favorable. Este grupo de pacientes presenta un pronóstico excelente con el tratamiento local y podría plantearse la terapia hormonal con tamoxifeno solamente. No se ha evaluado en este grupo de pacientes el valor de la quimioterapia adyuvante, y no deberían ser tratadas con quimioterapia fuera de ensayos clínicos.

Esquemas con antraciclinas

El estudio del NSABP B-23 (11) incluyó 2008 pacientes con RE negativos y sin afectación ganglionar. Se compararon 4 ciclos de AC (doxorubicina, ciclofosfami-

da) vs. 6 ciclos de CMF con o sin tamoxifeno. A pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas de quimioterapia, el hecho de que la duración del tratamiento se redujese en el tiempo, permitió que el esquema AC fuese considerado el estándar fundamentalmente en Estados Unidos. Aún está por determinar si AC x 4 es el mejor esquema basado en antraciclinas. No existen datos de ensayos que comparen AC x 4 ciclos (AC) frente a esquemas de 3 fármacos (FAC/FEC) x 6 ciclos. Sin embargo, las pautas de tratamiento con 3 fármacos (FAC/FEC) administrados durante 6 ciclos han demostrado su superioridad frente a CMF tanto en SG como en SLE (12-14).

Existen por otra parte estudios que evalúan la intensidad de dosis de las antraciclinas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, y demuestran que para la doxorubicina, dosis de 60 mg/m² cada 21 días son más efectivas en comparación a dosis menores (15) si bien dosis superiores no se acompañan de un mayor rendimiento terapéutico y si de una mayor toxicidad (16-18). Para la epirubicina la equivalencia mielotóxica con la doxorubicina se sitúa en los 90 mg/m² cada 21 días. Su perfil de cardiotoxicidad es discretamente más favorable que el de la doxorubicina, por lo que ambas se usan indistintamente.

Como conclusión podemos decir que, con los datos que disponemos, existe un beneficio estadísticamente significativo con el uso de antraciclinas cuando se utilizan regímenes con 3 drogas por 6 ciclos (FAC, FEC) comparativamente con 6 ciclos de CMF, mientras que 4 ciclos de AC o EC son similares en eficacia a 6 ciclos de CMF. Sin embargo, al seleccionar el régimen a aplicar en el tratamiento adyuvante, tenemos que tener en cuenta el pequeño, pero real, riesgo de leucemias y disfunción cardíaca que pueden aparecer con las antraciclinas.

Esquemas con taxanos

Los taxanos constituyen, junto con las antraciclinas, los fármacos más activos en el cáncer de mama. Su adición (paclitaxel y docetaxel) en pacientes con ganglios positivos, tanto de manera secuencial como concomitante ha demostrado un aumento en la SLE y SG respecto al tratamiento con antraciclinas, independientemente del tipo de taxano administrado y de la administración secuencial o concurrente. Se trata de un beneficio modesto que se sucede en el 4-7% de las pacientes, pero es estadísticamente significativo, y se consigue a cambio de un aumento de ciertas toxicidades como neutropenia febril, neurotoxicidad, alteraciones ungueales, mialgias, artralgias, edemas y reacciones alérgicas (19). Su uso ha sido aprobado en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con axila positiva a partir de la publicación de varios ensayos prospectivos randomizados fase III (18,20-23), si bien es probable y lógico que este beneficio no ocurra por igual en todas las pacientes. El papel de los ta-

xanos aún está por establecerse en mujeres con cáncer de mama y axila negativa.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Sin duda, el mayor problema de la quimioterapia es su falta de especificidad, y por tanto los efectos indeseables secundarios que condicionan al oncólogo en la toma de la decisión terapéutica ante un paciente con cáncer. En cada paciente, el oncólogo médico deberá valorar individualmente el beneficio potencial alcanzado frente a la toxicidad que podemos provocar con la administración de un esquema determinado de quimioterapia. Es imprescindible tener claras las indicaciones de los tratamientos, así como el buen conocimiento del perfil de toxicidades de los esquemas de quimioterapia, su prevención y tratamiento (24).

La *ciclofosfamida* es un agente alquilante cuya toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión. La neutropenia alcanza su nadir entre el día 8-14, y habitualmente se recupera en un periodo inferior a dos semanas. La plaquetopenia suele ser menos importante. Es moderadamente emetizante a dosis habituales, aunque las náuseas y los vómitos son frecuentes a dosis elevadas. La mucositis y la diarrea no suelen ser importantes. La vejiga de la orina es un órgano frecuentemente afectado por los alquilantes. Aunque la hematuria clínicamente perceptible es poco frecuente, si puede haber una microhematuria. Otros efectos secundarios menos habituales incluye la pigmentación ungueal o cutánea, alopecia, congestión nasal y sabor metálico. Posee poco efecto leucemógeno en humanos.

El *metotrexate* es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, lo que provoca una disminución de la síntesis de folatos reducidos imprescindibles para la síntesis de bases púricas. Los principales efectos secundarios con la mucositis que aparece a los 3-7 días y precede a la mielosupresión. Ambas toxicidades suelen revertir a las 2 semanas, siempre y cuando no haya una alteración en el mecanismo de eliminación del metotrexate. La precipitación intratubular del metotrexate y sus metabolitos, generalmente observada con altas dosis, puede desencadenar un fracaso renal agudo. Para prevenirlo deben instaurarse hidratación y alcalinización adecuada de la orina.

Los principales efectos secundarios del *5-fluorouracilo* se producen sobre la mucosa gastrointestinal y la médula ósea. El perfil de toxicidad varía en función de la forma de administración. La administración en bolo produce más mielotoxicidad, mientras que con la infusión continua la toxicidad limitante de dosis es la mucositis y la diarrea. La eritrodisestesia palmo plantar puede ser también eventualmente limitante de dosis. Otras toxicidades frecuentes son la hiperpigmentación cutánea y ungueal, fotosensibilidad, blefaritis, epífora y estenosis del conducto lacrimal. Se han descrito cuadros de isquemia

coronaria secundarios a vasoespasmos, especialmente en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica.

Las *antraciclina*s son antibióticos antitumorales que ejercen su efecto citotóxico intercalándose entre los pares de bases de ADN impidiendo su normal funcionamiento. La mielosupresión es la toxicidad limitante de dosis, siendo la neutropenia la más significativa, y que aparece en la segunda semana de tratamiento. La mucositis es frecuente y produce alopecia. La extravasación en el tejido celular subcutáneo produce necrosis local de difícil cicatrización. La cardiotoxicidad es la toxicidad selectiva de este grupo de fármacos. Puede producir cuadros agudos de miopericarditis y arritmias independientemente de la dosis administrada. La toxicidad cardíaca crónica en forma de insuficiencia cardíaca congestiva es dependiente de la dosis acumulada. En general debemos evitar dosis acumuladas superiores a 450 mg/m² de doxorubicina y de 900 mg/m² de epirubicina. Sin embargo existe también una gran variabilidad individual en la susceptibilidad al fallo cardíaco. La cardiotoxicidad de las antraciclina s limita su uso en mujeres de riesgo por sus antecedentes de cardiopatía, irradiación torácica y edad avanzada. Aunque aún no están aprobadas para su uso en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, las formulaciones liposomales de antraciclina s han demostrado un perfil de cardiotoxicidad mucho más favorable, incluso en mujeres de riesgo y en combinación con trastuzumab, en la enfermedad avanzada y en la neoadyuvancia. Sin embargo, estas nuevas formulaciones pueden añadir una nueva toxicidad como la eritrodisestesia palmoplantar que puede alcanzar un grado 3 hasta en un 17% en pacientes tratadas con doxorubicina liposomal pegilada.

Los taxanos ejercen su actividad citotóxica a nivel de la tubulina, inhibiendo la despolimerización microtubular con la consiguiente interrupción del ciclo celular.

La principal toxicidad limitante de dosis de paclitaxel es la neutropenia, con nadir alrededor de los 8-10 días y una recuperación entre los 15-21 días. Es dependiente del esquema de administración siendo más frecuente en infusiones prolongadas y cuando se administra cada tres semanas. El otro efecto secundario más destacado es la neurotoxicidad, fundamentalmente sensitiva con disestesias o parestesias en "guante o calcetín" y una vez instaurada evoluciona lentamente con desaparición de los síntomas varios meses o incluso años tras la finalización del tratamiento, es dosis dependiente y más frecuente con esquemas de administración semanal. La diabetes mellitus, el alcoholismo y la administración de otros fármacos neurotóxicos pueden favorecer la aparición de neurotoxicidad. La toxicidad ungueal también es más frecuente con los esquemas semanales. Otro efecto potencialmente grave es la aparición de reacciones de hipersensibilidad, desde exantema hasta broncoespasmo y reacción anafilactoide severa. Dichas alteraciones suelen ocurrir durante los primeros minutos de la infusión en la primera o segunda infusión, y son atribuibles al disolvente empleado en la fabricación. Para su prevención se utilizan la preme-

dicación profiláctica con corticoides, antihistamínicos. Además produce alopecia prácticamente en todos los pacientes, mucositis y diarrea, aunque esta última es poco frecuente. Debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca.

La principal toxicidad limitante de docetaxel es la neutropenia con un nadir a los 5-8 días y una recuperación entre los 15-21 días. La neurotoxicidad es menos frecuente que con el paclitaxel. La administración semanal produce menos mielosupresión, pero una mayor incidencia de astenia y toxicidad cutánea. Un efecto característico es la retención de líquidos en forma de edemas periféricos, siendo dosis dependiente, aumentando con dosis acumuladas superiores a 400 mg/m². La premedicación con dexametasona contribuye a reducir su aparición. Además puede provocar la aparición de alopecia, alteraciones cutáneas y ungueales, estas últimas muy frecuentes. Otras toxicidades habituales son alopecia, mucositis y epífora y reacciones de hipersensibilidad.

Por último hemos de mencionar que también puede haber una toxicidad tardía secundaria a los quimioterápicos, que puede aparecer meses o años tras su administración. Ya nos hemos referido anteriormente a la toxicidad cardiovascular por las antraciclina s. La toxicidad gonadal se produce como consecuencia de la destrucción de los folículos primordiales por parte de la quimioterapia, que además impide la maduración folicular y causa fibrosis ovárica. La intensidad, duración y reversibilidad de la lesión ovárica está relacionada con la dosis acumulada y el número de ovocitos restantes. En mujeres menores de 40 años, la amenorrea es menor y frecuentemente reversible. No existe un tratamiento eficaz para la amenorrea permanente. En las mujeres debe vigilarse la aparición de complicaciones óseas y cardiovasculares en casos de menopausia precoz.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea compuesta por distintos subgrupos de pacientes con diferentes tipos de respuesta a los tratamientos y un pronóstico variable. Globalmente la quimioterapia adyuvante ha conseguido reducir el riesgo de recidivas y de muerte por cáncer de mama, junto a otras terapias como son la radioterapia, la hormonoterapia y las nuevas terapias dirigidas (trastuzumab). De esta forma el objetivo es curar al mayor número de pacientes evitando las toxicidades en las que no requiriesen terapia, así como los costes económicos asociados al tratamiento. Para ello, dos cuestiones son claves en la selección del tratamiento adyuvante. En primer lugar a quién tratar, y en segundo lugar qué esquema de quimioterapia debemos administrar, y si lo debemos combinar con otras terapias.

Sin duda el mayor problema de la quimioterapia es su falta de especificidad y, por tanto, sus efectos secundarios condicionan al oncólogo en la toma de una decisión tera-

péutica. El oncólogo debe realizar una valoración individual de cada enferma y sopesar el beneficio clínico que pretende ofrecer y la potencial toxicidad que puede provocar a corto y largo plazo. Es necesario conocer las indicaciones de la quimioterapia adyuvante a partir de los factores pronósticos y predictivos que los que disponemos con sus limitaciones evidentes, el perfil de toxicidad de los esquemas administrados, su prevención en la medida de lo posible y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani O, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Cancer Base No. 5 2004.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival. *Lancet*. 2005; 365: 1687-171.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MD, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752.
4. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.
5. National institutes of health consensus development panel: national institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.
6. Gelber RD, Bonetti M, Goldhirsch A. Features that predict responsiveness to chemotherapy and endocrine therapies. *Breast* 2001; 10 (Supl. 1): S11.
7. 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 2; 100(1): 14-20.
8. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2190-100.
9. Seidman H, Gelb SK, Silverberg E, et al. Survival experience in the breast cancer detection demonstration project. *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 258-290.
10. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E. Et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimetre or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 112-20.
11. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19: 931-42.
12. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14: 833-42.
13. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of intergroup protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8313-21.
14. Mouridsen HT, Andersen J, Andersson M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 68a (abstr).
15. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1205-11.
16. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1858-69.
17. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al: Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3374-88.
18. Henderson C, Berry D, Demetri G, 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: 976-83.
19. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D and Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 17; (4): CD004421.
20. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2303-13.
21. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-96.
22. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-71.
23. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. randomized phase 3 trial of fluorouracil, and cyclophosphamide alone or followed paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 805-14.
24. Sznol M, Takimoto C, Chee M. Pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincot Williams; 2008. p. 385-497.