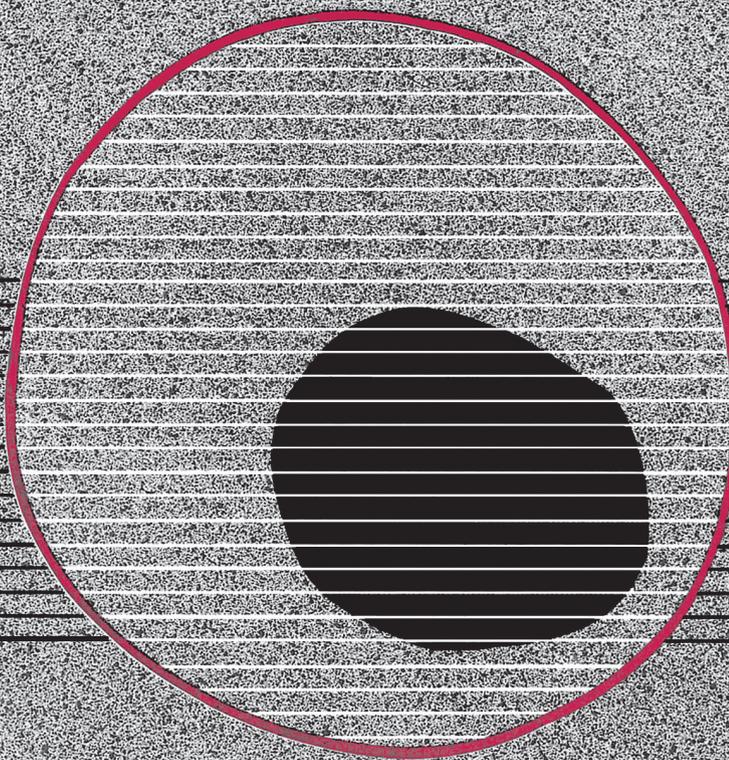


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE MAMA (II)

VOL. 23, NÚM. 2, 2009





EPREX®:
POTENCIA BAJO CONTROL

EPREX® proporciona un control rápido y eficaz de la anemia inducida por quimioterapia, mejorando la calidad de vida del paciente oncológico.¹



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2009. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

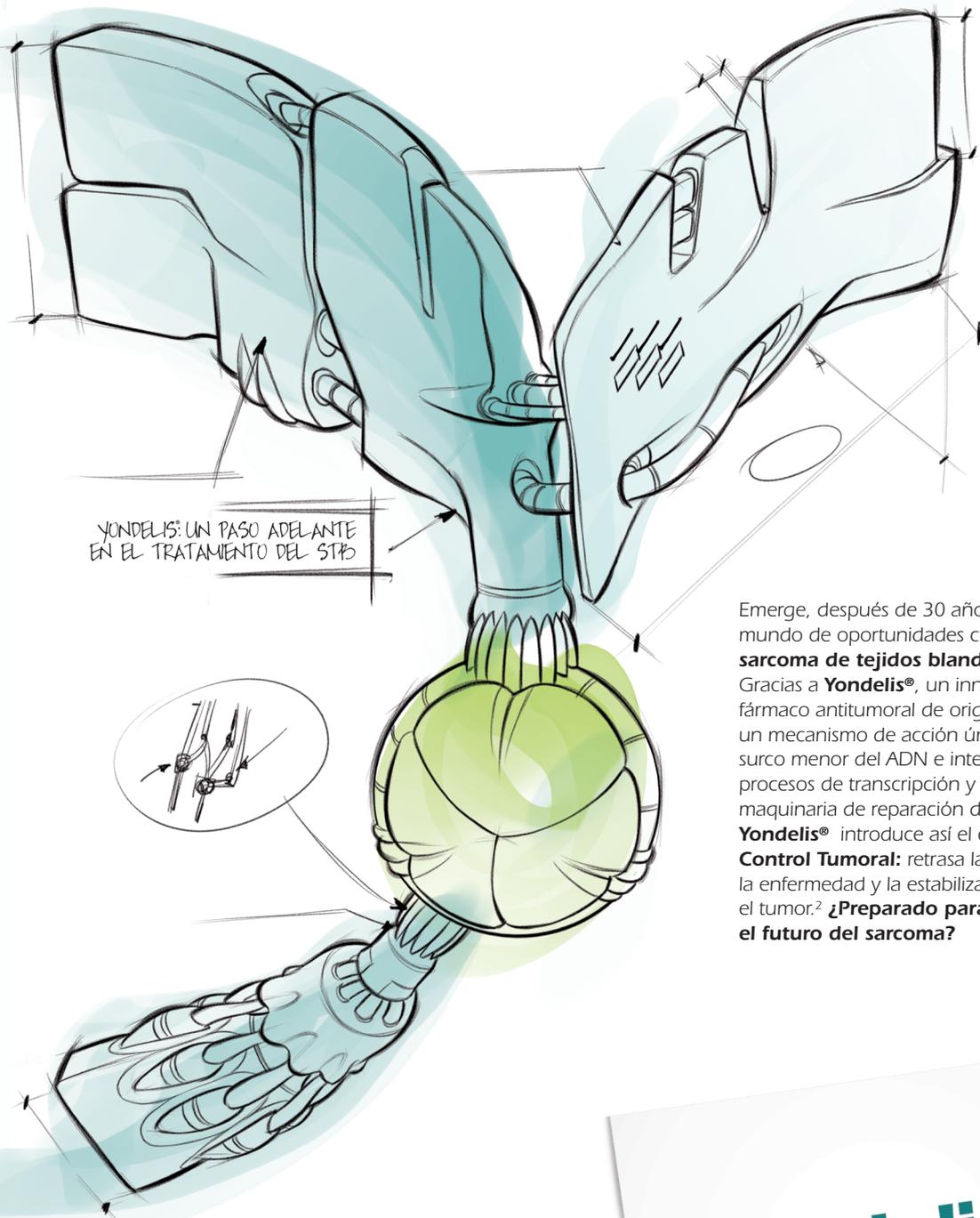
<http://www.grupoaran.com>



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.  Yondelis® 0,25 mg o 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. 1 ml de solución reconstituida contiene 0,05 mg de trabectedina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3.

FORMA FARMACÉUTICA. Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco o blanquecino. **3. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Yondelis® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estado avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antitumorales e ifosfamida, o bien que se han candidato a recibir dichos productos. La eficacia se basa fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomas. **4.2 Posología y forma de administración.** Yondelis® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia. La dosis recomendada es de 1,5 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante perfusión intravenosa durante un período de 24 horas, con un intervalo de tres semanas entre ciclos. Es muy recomendable la administración de este fármaco a través de una vía venosa central. 30 minutos antes de recibir Yondelis®, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa. Se pueden administrar además otros antieméticos. **5. Perfil de seguridad con Yondelis®,** es necesario que se cumplan los siguientes criterios: - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1.500/mm^3$. - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. - Bilirrubina \leq límite superior de la normalidad (LSN). - Fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ LSN. (Si la elevación pudiera ser de origen óseo, se deben considerar las isoenzimas hepáticas 5-nucleotidasa o GGTT). - Albumina ≥ 25 g/l. - ALT y AST $\leq 2,5$ x LSN. - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. - Creatinina fosfocreatinina (CPK) $\leq 2,5$ LSN. - Hemoglobina ≥ 9 g/dl. Antes de repetir el tratamiento, deben cumplirse estos mínimos criterios. En caso contrario, el tratamiento debe retrasarse un período máximo de 3 semanas hasta que se cumplan los criterios. Deben realizarse controles adicionales de los parámetros hematológicos bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasa y CPK cada semana durante los 2 primeros ciclos, y en ciclos posteriores, deberán controlarse al menos una vez entre tratamientos. En todos los ciclos se administrará la misma dosis, siempre que no se observe toxicidad de grado 3-4 y que el paciente cumpla los criterios de repetición del tratamiento. **Ajuste de la dosis durante el tratamiento.** Antes de repetir el tratamiento, los pacientes deben cumplir los criterios basales ya definidos. En caso de que se produzca alguno de los siguientes acontecimientos en cualquier momento entre los ciclos, la dosis deberá reducirse a 1,2 mg/m² para los ciclos siguientes: - Neutropenia $< 500/mm^3$ de duración superior a 5 días o asociada con fiebre o infección. - Trombocitopenia $< 25.000/mm^3$. - Incremento de los valores de bilirrubina $>$ LSN y/o fosfatasa alcalina $>$ 2,5 x LSN. - Incremento de AST o ALT $>$ 2,5 x LSN que no se haya recuperado en el día 21. - Cualquier otro efecto adverso de grado 3 ó 4 (náuseas, vómitos, cansancio). Cuando una dosis se haya reducido por toxicidad, no se recomienda realizar un escalado de dosis en los ciclos siguientes. Si alguno de estas toxicidades reaparece en ciclos posteriores a un paciente que muestre un beneficio clínico, la dosis podría reducirse hasta 1 mg/m². En caso de que fuera necesario seguir reduciendo la dosis, debe considerarse la suspensión del tratamiento. **Duración del tratamiento.** En los ensayos clínicos no hubo límites predeterminados en cuanto al nº de ciclos administrados. El tratamiento continuó mientras persistió el beneficio clínico. No se han observado toxicidades acumuladas tras múltiples ciclos. **Poblaciones de pacientes especiales. Pacientes pediátricos.** No debe utilizarse en niños ni adolescentes. **Pacientes ancianos.** No se han realizado ensayos específicos en pacientes ancianos. No se recomienda ajustar la dosis en función únicamente de criterios de edad de forma rutinaria. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No se han realizado ensayos con el régimen propuesto en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, no se dispone de datos para recomendar una dosis de inicio menor en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se aconseja adoptar precauciones especiales, y puede que sea necesario ajustar las dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben ser tratados con Yondelis®. **Pacientes con insuficiencia renal.** No debe utilizarse si el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; no se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad a trabectedina o a alguno de los excipientes. - Infección concurrente grave o no controlada. - Lactancia. - Tratamiento combinado con la vacuna de la fiebre amarilla. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Insuficiencia hepática.** Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica a la trabectedina y se incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Los pacientes con hepatopatías clínicamente relevantes deben someterse a una monitorización estrecha para, en caso necesario, realizar un ajuste de la dosis. Los pacientes con niveles elevados de bilirrubina no deben recibir trabectedina. **Insuficiencia renal.** El aclaramiento de creatinina debe monitorizarse antes y durante el tratamiento. No se debe utilizar trabectedina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. **Neutropenia y trombocitopenia.** Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 ó 4. Se deben realizar hemogramas completos, antes de iniciar el tratamiento, cada semana durante los dos primeros ciclos de tratamiento y, posteriormente, al menos una vez entre ciclos. Los pacientes que presenten fiebre deben consultar al médico de inmediato. **Náuseas y vómitos.** Todos los pacientes deberán recibir profilaxis antiemética con dexametasona. **Rabdomiolisis y elevaciones graves de la CPK (> 10 x LSN).** No se debe utilizar trabectedina en pacientes con CPK $> 2,5$ LSN. Raramente se han notificado casos de rabdomiolisis que generalmente se asocian con mieloitoxidación, anomalías graves de la prueba de función hepática y/o insuficiencia renal. Por tanto, cuando un paciente pueda experimentar alguna de estas toxicidades se deben monitorizar estrechamente los niveles de CPK. Como se ha indicado anteriormente, si se presentara rabdomiolisis, se deben establecer de inmediato medidas de apoyo como hidratación parenteral, alcalinización de la orina y diálisis. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con Yondelis® hasta que el paciente se recupere por completo. Se deben tomar medidas de precaución si se administran de forma concomitante trabectedina junto con otros medicamentos asociados con rabdomiolisis (p. ej., estatinas), ya que puede incrementar el riesgo de rabdomiolisis. **Anomalías en las pruebas de la función hepática.** En la mayoría de los pacientes se han notificado incrementos agudos reversibles de AST y ALT. Yondelis® no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de bilirrubina. Los pacientes con incrementos de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina entre ciclos pueden necesitar una reducción de la dosis. **Reacciones en el punto de inyección.** Es muy recomendable que la administración se realice a través de una vía venosa central. Cuando se administra la trabectedina a través de una vía venosa periférica, los pacientes pueden presentar una reacción potencialmente grave en el lugar de inyección. **Oras.** Debe evitarse la administración concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto no es posible, se requiere una monitorización estrecha de las toxicidades, y deberá considerarse la posibilidad de reducir de la dosis de trabectedina. Precaución si se administran medicamentos asociados con hepatotoxicidad de forma concomitante, ya que se puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. El uso concomitante de trabectedina y fenitoína puede reducir la absorción de esta última y producir una exacerbación de las convulsiones. No se recomienda la combinación de trabectedina ni con fenitoína ni con vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados. Está específicamente contraindicada la administración de trabectedina junto con la vacuna de la fiebre amarilla. Debe evitarse el uso concomitante de trabectedina con alcohol. Los varones y las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Además, las mujeres deben mantener las medidas anticonceptivas hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento mientras que los varones deben prolongar estas medidas hasta 5 meses después del tratamiento. Asimismo, si se produce un embarazo, se debe informar al médico de inmediato. La trabectedina puede tener efectos genotóxicos. Puesto que existe la posibilidad de que el tratamiento con Yondelis® produzca infertilidad irreversible, antes del tratamiento se debe proporcionar asesoramiento a los pacientes sobre la conservación de esperma. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá considerarse la posibilidad de proporcionar asesoramiento genético. El asesoramiento genético también está recomendado para aquellos pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **Lactancia.** Se desconoce si la trabectedina se excreta en la leche humana. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento y durante los 3 meses después de la finalización del mismo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado la aparición de cansancio y ataxia en pacientes en tratamiento con trabectedina. Los pacientes que experimenten cualquiera de estas reacciones durante el tratamiento no deben conducir ni utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Salvo que se indique lo contrario, el perfil de seguridad de Yondelis® mostrado a continuación está basado en la evaluación de los datos obtenidos de 569 pacientes incluidos en ensayos clínicos y tratados hasta abril de 2007 con la pauta posológica recomendada para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de mama, osteosarcoma, cáncer de ovario, GIST, melanoma y carcinoma renal. Cabe esperar que aproximadamente el 91 % de los pacientes presente reacciones adversas de cualquier grado. Cabe esperar que aproximadamente el 40 % de los pacientes presente reacciones adversas de una intensidad de grado 3 ó 4. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado de intensidad fueron náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, neutropenia e incrementos en los niveles de AST/ALT. Se han producido reacciones adversas mortales en el 1,9 % de los pacientes. Con frecuencia, estas reacciones mortales fueron el resultado de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen pancitopenia, neutropenia febril, en algunos casos con sepsis, afectación hepática, insuficiencia renal y rabdomiolisis. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se indican a continuación se clasifican como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La siguiente tabla muestra las reacciones adversas comunicadas en ≥ 1 % de los pacientes de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos MedDRA. Para proporcionar frecuencias se han utilizado tanto las reacciones adversas como los valores de laboratorio. Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas más frecuentes. Trastornos hematológicos y del sistema linfático. Neutropenia:** En el 77 % de los pacientes. En el 26 % y el 24 % de los pacientes se produjo neutropenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la neutropenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 19 % y el 2 % de los ciclos respectivamente. Se produjo neutropenia febril en el 2 % y en < 1 % de los ciclos. La neutropenia siguió un patrón predecible de inicio rápido y reversibilidad, y rara vez se observó asociada con fiebre o infección. **Trombocitopenia:** en el 11 % y el 2 % de los pacientes se produjo trombocitopenia de grado 3 y grado 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la trombocitopenia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y < 1 % de los ciclos, respectivamente. En < 1 % de los pacientes aparecieron reacciones hemorrágicas asociadas con trombocitopenia. **Anemia:** en el 93 % de los pacientes se produjo anemia, aunque el 46 % de estos pacientes ya la presentaban en el momento basal. En el 10 % y el 3 % de los pacientes se produjo anemia de grados 3 y 4, respectivamente. El análisis por ciclos mostró que la anemia de grados 3 y 4 se produjo en aproximadamente el 3 % y el 1 % de los ciclos, respectivamente. **Trastornos hepato biliares. Incrementos de los niveles de AST/ALT:** incrementos transitorios de grado 3 de AST y ALT en el 38 % y el 44 % de los pacientes. Asimismo, se observaron elevaciones de grado 4 de dichas enzimas en el 3 % y el 2 %, respectivamente. El tiempo medio para alcanzar los valores máximos fue de 5 días tanto para la AST como para la ALT. En los días 14-15 de tratamiento, la mayoría de los casos habían disminuido hasta el grado 1 o se habían resuelto (ver sección 4.4). Los incrementos de grado 3 de AST y ALT se produjeron en el 12 % y el 20 % de los ciclos, respectivamente. Las elevaciones de grado 4 de AST y ALT se produjeron en el 1 % y el 2 % de los ciclos, respectivamente. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o a los niveles pre-tratamiento en un plazo máximo de 15 días, y en menos del 2 % de los ciclos se observaron tiempos de recuperación que superaron los 25 días. Los incrementos de ALT y AST no siguieron un patrón acumulativo, sino que mostraron una tendencia hacia elevaciones menos acusadas en el tiempo. **Hiperbilirrubinemia:** en el 23 % de los pacientes se observaron incrementos de la bilirrubina de grado 1 a grado 2. En el 1 % de los pacientes se produjo hiperbilirrubinemia de grado 3. Los valores máximos de bilirrubina aparecieron aproximadamente una semana después de iniciar el tratamiento y se resuelven en aproximadamente dos semanas después de su aparición. Las manifestaciones clínicas de lesiones hepáticas graves fueron poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1 % de los signos y síntomas individuales, entre los que se incluyen ictericia, hepatomegalia o dolor hepático. La mortalidad por lesión hepática se produjo en menos del 1 % de los pacientes. **Oras reacciones adversas. Náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento:** se notificaron casos de náuseas y vómitos en el 63 % y el 38,5 % de los pacientes, respectivamente. En el 6 % y el 6,5 % de los pacientes se notificaron náuseas y vómitos de grado 3-4, respectivamente. En menos del 1 % de los pacientes se notificó diarrea y estreñimiento de grado 3-4. **Estomatitis:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó mucositis de grado 3-4. **Cansancio/ataxia:** en el 9 % y el 1 % de los pacientes se produjo fatiga/ataxia de grado 3-4. **Anorexia:** en menos del 1 % de los pacientes se notificó anorexia de grado 3-4. **Elevaciones de CPK y rabdomiolisis:** en el 26 % de los pacientes se observaron elevaciones de los niveles de CPK de cualquier grado. En el 4 % de los pacientes se observaron incrementos de los niveles de CPK de grado 3 ó 4. En menos del 1 % de los pacientes se notificaron incrementos de los niveles de CPK asociados con rabdomiolisis. **Dinseia:** en el 2 % de los pacientes se produjo dinseia de grado 3-4 relacionada con el uso de trabectedina. **Altopexia:** se notificó altopexia en alrededor del 3 % de todos los pacientes; en la mayor parte de ellos la altopexia fue de grado 1. **4.9 Sobredosis.** Se dispone de pocos datos sobre los efectos de una sobredosis de trabectedina. Las principales toxicidades previstas son de naturaleza gastrointestinal, supresión de médula ósea y hepática. En la actualidad, no se dispone de un antídoto específico para la trabectedina. En caso de sobredosis, se monitorizará estrechamente a los pacientes y se instaurarán medidas de apoyo sintomológico cuando sea necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01CX01. Mecanismo de acción: La trabectedina se une al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se desplace de la hélice surco mayor. Esta unión al ADN desencadena una cascada de acontecimientos que afectan a varios factores de transcripción, proteínas de unión al ADN y vías de reparación del ADN, lo que produce una perturbación del ciclo celular. Se ha demostrado que la trabectedina ejerce actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* contra un amplio rango de especies de células tumorales humanas y tumores experimentales, incluidas neoplasias malignas tales como sarcoma, cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario y melanoma. **Eficacia clínica.** La eficacia y seguridad de la trabectedina se basa en un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con liposarcoma o leiomiomas metastásico o localmente avanzado, en los que la enfermedad ha progresado o recidivado después del tratamiento con al menos antitumorales e ifosfamida. En este ensayo se administró a los pacientes una dosis de 1,5 mg/m² de trabectedina mediante una perfusión intravenosa de 24 horas de duración cada 3 semanas o, alternativamente, se les administró una dosis semanal de 0,58 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 3 horas de duración durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. El análisis específico en el protocolo para el tiempo hasta la progresión tumoral (TPP) mostró una reducción del 26,6 % del riesgo relativo de progresión para pacientes tratados en el grupo de perfusión durante 24 h o3 semanas (HR = 0,734 [IC: 0,554-0,974]). Las medianas del TPP fueron 3,7 meses (IC: 2,1-5,4 m) en el grupo que recibió la perfusión 24 h o3 semanas, y de 2,3 meses (IC: 2,0-3,5 m) en el grupo tratado con perfusión durante 3 h semanal (p = 0,0302). No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (OS). La mediana de OS con el régimen de perfusión 24 h o3 semanas fue de 13,9 meses (IC: 12,5-16,8) y el 60,2 % de los pacientes estaban vivos al año (IC: 52,0-68,5%). Se dispone de datos adicionales de eficacia procedentes de 3 ensayos de fase II no controlados (de brazo único) con poblaciones similares tratadas con la misma pauta. En estos ensayos se evaluaron un total de 100 pacientes con lipoma y leiomiomas o 83 pacientes con otros tipos de sarcoma. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** La exposición sistémica tras una administración en forma de perfusión intravenosa e velocidad constante durante 24 horas es proporcional a la dosis administrada en un rango de dosis de hasta 1,8 mg/m², incluida. El perfil farmacocinético de la trabectedina es acorde con un modelo de distribución multicompartmental. Tras la administración intravenosa, se ha demostrado que la trabectedina posee un volumen aparente de distribución elevado, acorde con una unión elevada a proteínas plasmáticas y tisulares (el 94%-98% de la trabectedina en plasma está unida a proteínas). El volumen de distribución en equilibrio de la trabectedina en humanos supera el de agua de 5,000 L. La isoenzima P450 3A4 del citocromo P450 responsable mayoritariamente del metabolismo oxidativo de la trabectedina a concentraciones clínicamente relevantes. Otras enzimas del P450 pueden contribuir al metabolismo. La trabectedina no induce ni inhibe las principales enzimas del citocromo P450. La eliminación renal de la trabectedina inalterada en humanos es bajo (menos del 1 %). La semivida terminal es larga (valor en la población de la fase de eliminación terminal: 180 h). Tras la administración de una dosis de trabectedina marcada radiactivamente a pacientes con cáncer, la media de la recuperación de la radioactividad total en heces (SD) es del 58 % (17 %) y la media de la recuperación en orina (SD) es del 5,8 % (1,73 %). Basándose en la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de la trabectedina (31,5 lh) y la proporción sangre/plasma (0,89), el aclaramiento de trabectedina en sangre total es de aproximadamente 36 lh. Este valor es alrededor de la mitad de la velocidad del flujo sanguíneo hepático humano. Por tanto, el índice de extracción de la trabectedina se puede considerar moderado. La variabilidad inter-individual de la estimación poblacional del aclaramiento plasmático de trabectedina fue del 51 %, y la variabilidad intraindividual fue del 28%. **Poblaciones especiales.** Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que ni la edad (19-83 años) ni el sexo afectan al aclaramiento plasmático de la trabectedina. No se han estudiado los efectos de la raza ni la etnia sobre la farmacocinética de la trabectedina. **Insuficiencia renal.** En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, no se observó que la función renal de los pacientes, medida mediante el aclaramiento de creatinina en un rango de valores (= 34,4 ml/min), tuviese una influencia relevante sobre la farmacocinética de la trabectedina. No se dispone de datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 34,4 ml/min. La baja recuperación (< 9 % en todos los pacientes estudiados) de la radioactividad total en orina después de una dosis única de trabectedina marcada con ¹⁴C indica que la insuficiencia renal afecta poco a la eliminación del fármaco o sus metabolitos. **Insuficiencia hepática.** Aunque los análisis poblacionales no mostraron relación entre las concentraciones de enzimas hepáticas en suero y el aclaramiento plasmático de trabectedina, en pacientes con insuficiencia hepática puede aumentar la exposición sistémica a este fármaco, por lo que debe garantizarse una monitorización estrecha de la toxicidad. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos indican que la trabectedina posee un efecto limitado sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central a exposiciones por debajo del intervalo clínico terapéutico en términos de AUC. Los efectos de la trabectedina sobre la función cardiovascular y respiratoria se han investigado mediante estudios *in vivo* (en monos *Cynomolgus* anestesiados). Se seleccionó un régimen de infusión de 1 hora para alcanzar niveles máximos en plasma (valores de C_{max} del orden de los observados en la práctica clínica). Los niveles plasmáticos de trabectedina alcanzados fueron 10,6 ± 5,4 (C_{max}) superiores a los obtenidos en los pacientes después de la infusión de 1.500 µg/m² durante 24 h (C_{max} de 1,8 ± 1,1 ng/ml) y similares a los alcanzados después de la administración de la misma dosis mediante perfusión de 3 horas (C_{max} de 10,8 ± 3,7 ng/ml). La mielosupresión y la hepatotoxicidad fueron los principales efectos tóxicos detectados con trabectedina. Los hallazgos observados incluyeron toxicidad hematopoyética (leucopenia grave, anemia y depósitos linfocitos y de médula ósea), así como incrementos en las pruebas de función pulmonar, degeneración hepatocelular, necrosis del epitelio intestinal y reacciones locales graves en el lugar de inyección. Se detectaron hallazgos toxicológicos renales en estudios de toxicidad en múltiples ciclos realizados con monos. Estas observaciones fueron secundarias a una reacción local grave en el lugar de administración y, por tanto, no se pueden atribuir con seguridad al uso de trabectedina; no obstante, hay que ser prudente a la hora de interpretar estas hallazgos renales, y no se puede excluir la toxicidad relacionada con el tratamiento. La trabectedina es genotóxica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. No se han realizado estudios de fertilidad con trabectedina, sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se ha observado un número limitado de cambios histopatológicos en los órganos diana. Debido a la naturaleza del compuesto (citotóxico y mutagénico), es probable que afecte a la capacidad de reproducción. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa. Dihidrogenotato de potasio. Ácido fólico. Hidróxido de potasio. **6.2 Incompatibilidades.** Yondelis® no se debe mezclar ni diluir con otros fármacos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6. **6.3 Período de validez.** Validez sin abrir: 36 meses. Después de la reconstitución, se ha demostrado una estabilidad química y física de 30 horas hasta 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida deberá diluirse y usarse inmediatamente. Si no se diluye y utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso del producto reconstituido son responsabilidad del usuario, y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Tras la dilución, se ha demostrado estabilidad química y física durante 30 horas hasta 25°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Yondelis® se suministra en un vial de vidrio incoloro de tipo I con un cierre de goma de bromobutilo sellado con una cápsula de aluminio de tipo flip-top. Cada vial contiene 0,25 mg o 1 mg de trabectedina. Cada envase contiene un vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Preparación para perfusión intravenosa. Debe utilizarse las técnicas de asepsia adecuadas. Yondelis® debe reconstituirse y diluirse antes de la perfusión. Cada vial con 0,25 mg se reconstituye con 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Cada vial con 1 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. Las soluciones obtenidas poseen una concentración de 0,05 mg/ml y están destinadas aun solo uso. **Instrucciones para la reconstitución.** La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. El volumen necesario se calcula del siguiente modo:
$$\text{Volumen (ml)} = \frac{50 \text{ (mg)} \times \text{dosis individual (mg/m}^2\text{)}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$
 6.7 Instrucciones para la eliminación. La solución reconstituida debe diluirse con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o con una solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión. Si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central, si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión) si la administración se va a realizar a través de una vía venosa central, si no se puede utilizar una vía venosa central y hay que recurrir a una vía venosa periférica, la solución reconstituida debe añadirse a una bolsa de perfusión que contenga ≥ 1.000 ml de diluyente (solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión o solución de glucosa de 50 mg/ml (5 %) para perfusión). Antes de la administración se realizará una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar la posible presencia de partículas. La solución para perfusión preparada deberá administrarse de inmediato. **Instrucciones de manipulación y eliminación.** Yondelis® es un medicamento antineoplásico citotóxico y debe manipularse con precaución. Deben seguirse los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales para medicamentos citotóxicos. No se han observado incompatibilidades entre Yondelis® y las bolsas y los tubos de poliduro de tipo I (PVC) y polietileno (PE) ni con los sistemas de acceso vascular implantables de Itano. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharma Mar, S.A. Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Yondelis® 0,25mg EU/1/07/417/001; Yondelis® 1mg EU/1/07/417/002. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Yondelis® 0,25 mg. C.N. 659927.3. P.V.L 530 €. Yondelis® 1 mg. C.N. 659928.0. P.V.L 1.994 €. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17-Septiembre-2007. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2008. **BIBLIOGRAFÍA.** 1. Carter NJ, et al. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67(15): 2257-2276. 2. Morgan JA, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma after failure of prior anthracycline and ifosfamide. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abstract 11060.

POR FIN, EMERGE UNA NUEVA CLASE TERAPÉUTICA
▲ **YONDELIS[®]** (trabectedina) REDISEÑA
EL FUTURO DEL SARCOMA
DE TEJIDOS BLANDOS AVANZADO



YONDELIS: UN PASO ADELANTE
EN EL TRATAMIENTO DEL STB

Emerge, después de 30 años, un nuevo mundo de oportunidades contra el **sarcoma de tejidos blandos** avanzado. Gracias a **Yondelis[®]**, un innovador fármaco antitumoral de origen marino con un mecanismo de acción único. Se une al surco menor del ADN e interfiere con los procesos de transcripción y con la maquinaria de reparación del ADN.¹ **Yondelis[®]** introduce así el concepto de **Control Tumoral**: retrasa la progresión de la enfermedad y la estabiliza controlando el tumor.² **¿Preparado para rediseñar el futuro del sarcoma?**

www.yondelis.com

Yondelis[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos.

Ficha Técnica completa al dorso.

Pharma
Mar
Grupo Zeltia

Yondelis[®]
trabectedina
Control de la enfermedad

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de cetuximab. Cada vial contiene 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de DNA recombinante. Excipientes: Cloruro de sodio, Glicina, Polisorbato 80, Ácido cítrico monohidrato, Hidróxido de sodio, Agua para preparaciones inyectables. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para perfusión. Erbitux 5 mg/ml es una solución incolora. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo natural: · En combinación con quimioterapia. · En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. · Erbitux está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello · En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada. · En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica. **Posología y forma de administración.** Erbitux debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de especialidades farmacéuticas antineoplásicas. Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Debe garantizarse la disponibilidad de equipos de reanimación. Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores. En todas las indicaciones, Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una. **Cáncer colorrectal:** En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en monoterapia o en combinación con quimioterapia (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Se recomienda llevar a cabo la detección del estado mutacional del gen KRAS por un laboratorio con experiencia que emplee un método validado. En referencia a la posología o a las modificaciones de la dosis recomendada de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados, consulte la ficha técnica de estos medicamentos. No se deben administrar hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente. **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:** En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia. En los pacientes con cáncer de células escamosas recurrente y/o metastásico de cabeza y cuello, cetuximab se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de cetuximab como tratamiento de mantenimiento, hasta la progresión de la enfermedad (ver sección Propiedades farmacodinámicas). La quimioterapia no debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la perfusión de cetuximab. **Administración:** Erbitux 5 mg/ml se administra por vía intravenosa mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa (para instrucciones de uso y manipulación, ver sección Precauciones especiales de eliminación). El tiempo de perfusión recomendado para la dosis inicial es de 120 minutos. El tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad máxima de perfusión no debe superar los 10 mg/min. **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No es necesario ajustar la dosis en ancianos, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada. No hay experiencia en niños (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Contraindicaciones.** Erbitux está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) conocidas a cetuximab. Antes de iniciar un tratamiento combinado deben tenerse en cuenta las contraindicaciones de los agentes quimioterápicos concomitantemente utilizados o la radioterapia. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Reacciones relacionadas con la perfusión:** Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores. Se han descrito reacciones graves relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con cetuximab (ver sección Reacciones adversas). Los síntomas han aparecido normalmente durante la primera perfusión y hasta 1 hora después del final de la misma, pero pueden ocurrir después de varias horas o en perfusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si se presentan síntomas de una reacción relacionada con la perfusión. Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de urgencia. Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa. **Trastornos respiratorios:** Se han notificado casos individuales de enfermedad intersticial pulmonar en los que no se conoce la relación causal con cetuximab. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente. **Reacciones cutáneas:** Si un paciente presenta una reacción cutánea grave (grado ≥ 3; *US National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2 (ver sección Reacciones adversas). Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m² de superficie corporal después de la segunda vez, y 150 mg/m² después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente. **Alteraciones electrolíticas:** Se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Además puede producirse hipotatemia a consecuencia de la diarrea. También puede producirse hipocalcemia; en particular la frecuencia de la hipocalcemia grave puede estar aumentada cuando se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino. Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades. **Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:** Los pacientes que reciben cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de presentar neutropenia grave, que puede llevar a complicaciones infecciosas posteriores como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En estos pacientes se recomienda una vigilancia minuciosa, sobre todo en los que sufren lesiones cutáneas, mucositis o diarrea, que pueden facilitar la aparición de infecciones (ver sección Reacciones adversas). **Poblaciones especiales:** Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica ≤ 1,5 veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina ≤ 1,5 veces el límite superior de normalidad). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes que presentaban uno o más de los siguientes parámetros analíticos: · hemoglobina < 9 g/dl · recuento de leucocitos < 3000/mm³ · recuento absoluto de neutrófilos < 1500/mm³ · recuento de plaquetas < 100000/mm³. No se ha determinado la seguridad y eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos. Existe experiencia limitada en el uso de cetuximab en combinación con radioterapia en el cáncer colorrectal. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con 5-fluorouracilo que con la perfusión de 5-fluorouracilo solo. Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán (350 mg/m² de superficie corporal). Asimismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán. No se han realizado otros estudios formales de interacción con cetuximab en humanos. **Embarazo y lactancia.** El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está implicado en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican una transferencia placentaria de cetuximab y se ha comprobado que otros anticuerpos IgG1 atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron pruebas indicativas de teratogenicidad. No obstante, dependiendo de la dosis, se observó una incidencia mayor de abortos (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Se recomienda encarecidamente que Erbitux se administre durante el embarazo o en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Erbitux ni durante 2 meses después de la última dosis, ya que se desconoce si cetuximab se excreta en la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que alteran su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que disminuyan dichos síntomas. **Reacciones adversas.** Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes. La definición de las frecuencias utilizadas se muestra a continuación: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100, <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); Raras (≥1/10.000, <1/1.000). Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). El asterisco (*) indica que existe información adicional sobre la reacción adversa (ver sección Información adicional). **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: Cefalea. Trastornos oculares: Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Blefaritis, queratitis. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: Embolia pulmonar. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: Reacciones cutáneas*. Frecuencia no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: Hipomagnesemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo); anorexia que puede llevar a una disminución del peso. Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Trombosis venosa profunda. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión*; mucositis leve a moderada que puede provocar epistaxis. Frecuentes: Reacciones graves relacionadas con la perfusión*, cansancio. Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina). **Información adicional.** En términos generales no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos. Reacciones relacionadas con la perfusión: Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión son muy frecuentes, incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareo o disnea, y presentan una relación temporal próxima sobre todo con la primera perfusión de cetuximab. Pueden darse reacciones graves relacionadas con la perfusión, con resultado de muerte en casos raros. Suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma, pero también pueden ocurrir tras varias horas o en perfusiones posteriores. Aunque no se ha identificado el mecanismo subyacente, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide/anafiláctica y pueden incluir síntomas como broncoespasmo, urticaria, hipotensión, pérdida del conocimiento o shock. Raramente, se han observado casos de angina de pecho, infarto de miocardio o parada cardiaca. El manejo clínico en caso de reacciones relacionadas con la perfusión aparece en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Reacciones cutáneas:** Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (ej. paroniquia). Aproximadamente el 15% de estas reacciones cutáneas son graves, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Según el NCI-CTC, las reacciones cutáneas de grado 2 se caracterizan por erupción cutánea que afectan como máximo hasta al 50% de la superficie corporal, mientras que las de grado 3, afectan a un porcentaje igual o superior al 50% de la superficie corporal. Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p. ej. con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o síndrome de la piel escaldada por estafilococos o sepsis, que pueden producir la muerte. **Tratamiento combinado.** Cuando cetuximab se use en combinación con agentes quimioterápicos, se deben consultar también sus fichas técnicas correspondientes. La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril, neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodismestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con 5-fluorouracilo que con la perfusión de 5-fluorouracilo solo. En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación, disfagia o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia). En un ensayo clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia. **Sobredosis.** Actualmente se dispone de experiencia limitada con dosis únicas superiores a 400 mg/m² de superficie corporal o administraciones semanales de dosis mayores de 250 mg/m² de superficie corporal. En ensayos clínicos con dosis de hasta 700 mg/m² administradas cada 2 semanas, el perfil de seguridad concordó con el descrito en la sección Reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación. Se debe utilizar una línea de perfusión independiente. **Periodo de validez.** 3 años. Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbitux 5 mg/ml durante su uso durante 48 horas a 25°C, si la solución se prepara tal como se describe en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Erbitux no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a una temperatura entre 2 y 8°C, a menos que la apertura se haya producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Para las condiciones de conservación después de abrir, ver sección Periodo de validez. **Naturaleza y contenido del envase.** 10 ml, 20 ml, 50 ml o 100 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo con revestimiento de flurote) y un cierre (aluminio/polipropileno). Envase con 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de los viales. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Erbitux se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión. Erbitux 5 mg/ml es compatible: · con bolsas de polietileno (PE), etil vinil acetato (EVA) o cloruro de polivinilo (PVC) · con equipos de perfusión de polietileno (PE), poliuretano (PUR), etil vinil acetato (EVA), poliolefin termoplástica (TP) o cloruro de polivinilo (PVC) · con jeringas de polipropileno (PP) para bomba de jeringa. Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asepticas cuando se prepare la perfusión. Erbitux 5 mg/ml debe prepararse como se indica a continuación: · Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (diluido con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml [0,9%]): Tome una bolsa de perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) estéril del tamaño adecuado. Calcule el volumen requerido de Erbitux. Extraiga el volumen adecuado de la solución de cloruro sódico de la bolsa de perfusión, usando una jeringa estéril apropiada con una aguja adecuada. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a la bolsa de perfusión preparada. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cúbela con Erbitux diluido antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección Posología y forma de administración. · Para la administración con una bomba de perfusión o goteo por gravedad (sin diluir): Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Conecte la línea de perfusión y cúbela con Erbitux antes de comenzar la perfusión. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en la sección Posología y forma de administración. · Para la administración con una bomba de jeringa: Calcule el volumen requerido de Erbitux. Tome una jeringa estéril apropiada y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Conecte la línea de perfusión a la jeringa, fije y controle la velocidad de perfusión como se explica en la sección Posología y forma de administración y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Si fuera necesario, repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania. **PRESENTACIÓN, RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN / DISPENSACIÓN Y PVP.** PVL: 192,30 €. PVP: 238,21 €. PVP IVA: 247,74 €. Medicamento sujeto a prescripción médica restringida. Uso Hospitalario. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2008.

*Hasta el momento no se ha notificado la modificación de las condiciones de financiación y precio del medicamento.

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 23

NÚM. 2

Hormonoterapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas B. Bermejo, I. Chirivella, A. Bosch, V. Pons, A. Lluch	49
Quimioterapia adyuvante en cáncer de mama C. Bueno Muño, J. A. García-Sáenz	56
Papel de los bifosfonatos en el cáncer de mama M. Guirado, E. Gálvez, A. Rodríguez-Lescure	64
Cáncer de mama: tratamiento sistémico de la enfermedad diseminada E. Pérez-Ruiz, A. Sánchez-Muñoz, E. Alba Conejo	72
Nuevas dianas terapéuticas en cáncer de mama L. Garrigós, S. Servitja, I. Tusquets, J. Albanell	83

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Zometá 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un vial con 5 ml de concentrado contiene 4 mg de ácido zoledrónico (anhidro). Un ml de concentrado contiene ácido zoledrónico (como monohidrato) equivalente a 0,8 mg de ácido zoledrónico (anhidro). Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea. Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT). **4.2 Posología y forma de administración.** Zometá solo debe ser utilizado por clínicos experimentados en la administración intravenosa de bisfosfonatos. Zometá concentrado no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta. **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea. Adultos y personas de edad avanzada:** La dosis recomendada en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v y administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos como mínimo cada 3 ó 4 semanas. Deberá administrarse a los pacientes diariamente un suplemento oral de calcio de 500 mg y 400 UI de vitamina D. **Tratamiento de la HIT: Adultos y personas de edad avanzada.** La dosis recomendada en hipercalcemia (concentración corregida de calcio sérico respecto a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl ó $3,0$ mmol/l) es de 4 mg de ácido zoledrónico. El concentrado debe ser diluido con 100 ml de cloruro sódico al 0,9% p/v estéril o solución de glucosa al 5% p/v, y administrado como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados antes y después de la administración de Zometá. **Insuficiencia renal: HIT:** Deberá considerarse solamente el tratamiento con Zometá en los pacientes con HIT que también sufran insuficiencia renal grave tras la evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento. En los ensayos clínicos, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 400 μ mol/l ó $> 4,5$ mg/dl. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con HIT con una creatinina sérica < 400 μ mol/l ó $< 4,5$ mg/dl (ver sección 4.4). **Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea:** Cuando se inicia el tratamiento con Zometá en pacientes con mieloma múltiple o con lesiones metastásicas óseas de tumores sólidos, se deberá determinar la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina (CrCl). El CrCl se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda Zometá en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CrCl < 30 ml/min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometá, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 μ mol/l ó $> 3,0$ mg/dl. En pacientes con metástasis óseas que presentaban insuficiencia renal de leve a moderada, definida para esta población como CrCl 30 – 60 ml/min, antes del inicio de tratamiento se recomienda la siguiente dosis de Zometá (ver también sección 4.4):

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de Zometá*
> 60	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado asumiendo un AUC objetivo de 0,66 (mg·hr/l) (CrCl < 75 ml/min). Se espera que en los pacientes con insuficiencia renal las dosis reducidas alcancen la misma AUC que la observada en los pacientes con aclaramiento de creatinina de 75 ml/min. Una vez iniciado el tratamiento deberá medirse la creatinina sérica antes de cada dosis de Zometá y el tratamiento deberá interrumpirse si se ha deteriorado la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro renal se definió como se indica a continuación: para pacientes con creatinina sérica basal normal ($< 1,4$ mg/dl ó < 124 μ mol/l), un aumento de 0,5 mg/dl ó 44 μ mol/l; para pacientes con creatinina basal anormal ($> 1,4$ mg/dl, ó > 124 μ mol/l), un aumento de 1,0 mg/dl ó 88 μ mol/l. En los ensayos clínicos, el tratamiento con Zometá se reanudó únicamente cuando el nivel de creatinina volvió a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.4). El tratamiento con Zometá deberá reanudarse a la misma dosis que tenía antes de la interrupción del tratamiento. **Instrucciones para preparar dosis reducidas de Zometá:** Retirar un volumen apropiado del concentrado necesario, como se indica a continuación: 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg; 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg; 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg. La cantidad de concentrado retirada debe diluirse posteriormente en 100 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9% p/v o en solución de glucosa al 5% p/v. La dosis deberá administrarse como perfusión intravenosa única durante 15 minutos como mínimo. No se ha estudiado el uso de Zometá en pacientes pediátricos. No deberá utilizarse Zometá en esta población de pacientes hasta que no se disponga de más datos. **4.3 Contraindicaciones:** Zometá concentrado está contraindicado en mujeres en período de lactancia y en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al ácido zoledrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes de la formulación de Zometá. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: General:** Los pacientes deben ser evaluados antes de la administración de Zometá para asegurar que están adecuadamente hidratados. Debe evitarse la sobrehidratación en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio, deben ser cuidadosamente vigilados después de iniciar la terapia con Zometá. Puede ser necesario un tratamiento adicional a corto plazo si se produce hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia. Los pacientes con hipercalcemia no tratada, presentan generalmente algún grado de alteración de la función renal, por lo tanto, deberá considerarse la monitorización cuidadosa de la función renal. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zometá en pacientes pediátricos. **Insuficiencia renal:** Deberá evaluarse apropiadamente a los pacientes con HIT y evidencia de deterioro de la función renal, teniendo en consideración si el beneficio potencial del tratamiento con Zometá supera el posible riesgo. La decisión de tratar a pacientes con metástasis óseas para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto deberá tener en consideración que el inicio del efecto del tratamiento es de 2–3 meses. Al igual que sucede con otros bisfosfonatos, Zometá se ha asociado con descripciones de disfunción renal. Los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal incluyen deshidratación, insuficiencia renal preexistente, ciclos múltiples de Zometá y otros bisfosfonatos y también el uso de otros fármacos nefrotóxicos. A pesar de que el riesgo se reduce con una dosis de Zometá 4 mg administrada durante 15 minutos, puede presentarse todavía deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal con progresión a insuficiencia renal y diálisis después de la administración de la dosis inicial o de una dosis única de Zometá. En algunos pacientes con administración crónica de Zometá a las dosis recomendadas para prevención de eventos relacionados con el esqueleto también se presentan aumentos de creatinina sérica, aunque con menor frecuencia. Antes de cada dosis de Zometá deberán valorarse los niveles de creatinina sérica de los pacientes. Al inicio del tratamiento de pacientes con metástasis óseas con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomiendan dosis más bajas de Zometá. En pacientes que muestren evidencia de deterioro renal durante el tratamiento, deberá interrumpirse la administración de Zometá. Solamente deberá reanudarse el tratamiento con Zometá cuando la creatinina sérica vuelva a hallarse dentro de un 10% del valor basal (ver sección 4.2). En vista del impacto potencial de los bisfosfonatos incluyendo Zometá sobre la función renal, la ausencia de datos clínicos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave (definida en los ensayos clínicos como creatinina sérica ≥ 400 μ mol/l ó $\geq 4,5$ mg/dl para pacientes con HIT y ≥ 265 μ mol/l ó $\geq 3,0$ mg/dl para pacientes con cáncer y metástasis óseas, respectivamente) a nivel basal y los limitados datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave a nivel basal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), no se recomienda el uso de Zometá en pacientes con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática:** Dado que sólo se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave, no pueden darse recomendaciones específicas para esta población de pacientes. **Osteonecrosis de mandíbula:** Se ha observado osteonecrosis de mandíbula, predominantemente en pacientes con cáncer, tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zometá. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticosteroides. La mayoría de los casos descritos se han asociado con procesos dentales, tales como una extracción dental. Muchos mostraron signos de infección local incluyendo osteomielitis. En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, una higiene oral pobre), deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bisfosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del médico, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo. **Dolor musculoesquelético:** En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de dolor óseo, articular y muscular grave y ocasionalmente incapacitante, en pacientes que toman bisfosfonatos. Sin embargo, estos informes han sido infrecuentes. Esta categoría de fármacos incluye Zometá (ácido zoledrónico). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varió desde un día hasta varios meses tras el inicio del tratamiento. La mayor parte de los pacientes mejoró al suspender el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al administrar otra vez el mismo fármaco u otro bisfosfonato. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En ensayos clínicos, Zometá se ha administrado simultáneamente con agentes anticancerosos, diuréticos, antibióticos y analgésicos utilizados comúnmente sin que ocurrieran interacciones clínicamente evidentes. *In vitro*, el ácido zoledrónico no se une considerablemente a proteínas plasmáticas y no inhibe las enzimas humanas del citocromo P450, aunque no se han realizado ensayos clínicos estrictos de interacciones. Se recomienda precaución cuando se administran bisfosfonatos con aminoglicosidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante períodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice Zometá junto con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. También debe prestarse atención a la posibilidad de que se desarrolle hipomagnesemia durante el tratamiento. En los pacientes con mieloma múltiple, el riesgo de disfunción renal puede verse aumentado cuando se utilicen bisfosfonatos por vía intravenosa en combinación con talidomida. **4.6 Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de ácido zoledrónico en mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en animales con ácido zoledrónico han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Zometá no debe utilizarse durante el embarazo. Se desconoce si el ácido zoledrónico se excreta en la leche materna. Zometá está contraindicado en mujeres en período de lactancia (ver sección 4.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La frecuencia de las reacciones adversas para Zometá 4 mg está basada principalmente en la recogida de datos de tratamiento crónico. Las reacciones adversas con Zometá son similares a las observadas con otros bisfosfonatos y puede esperarse que tengan lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes. La administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente el 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9,1%), fiebre (7,2%), fatiga (4,1%) y escalofríos (2,9%). Ocasionalmente se han descrito casos de artralgia y mialgia en aproximadamente el 3%. No se dispone de información sobre la reversibilidad de estas reacciones adversas. Con frecuencia, la reducción de la excreción renal de calcio se acompaña de un descenso de las concentraciones séricas de fosfato (en aproximadamente el 20% de los pacientes), el cual es asintomático y no requiere tratamiento. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas en aproximadamente el 3% de los pacientes. Se han descrito reacciones gastrointestinales, como náuseas (5,8%) y vómitos (2,6%), después de la perfusión intravenosa de Zometá. Ocasionalmente también se han observado reacciones locales en el punto de perfusión, como enrojecimiento o tumefacción y/o dolor en menos del 1% de los pacientes. En el 1,5% de los pacientes tratados con Zometá 4 mg se ha descrito anorexia. Se han observado pocos casos de erupción o prurito (inferior al 1%). Al igual que con otros bisfosfonatos, se han descrito casos de conjuntivitis en aproximadamente el 1% de los pacientes. Ha habido algunos casos de disfunción renal, (2,3%) a pesar de que la etiología parece ser en muchos casos multifactorial. En base a un análisis conjunto de estudios controlados con placebo, se describió anemia grave (Hb $< 8,0$ g/dl) en el 5,2% de los pacientes que recibieron Zometá, frente al 4,2% de los pacientes con placebo. Las siguientes reacciones adversas del fármaco (Tabla 1) se han recopilado de los ensayos clínicos principalmente tras el tratamiento crónico con ácido zoledrónico: **Tabla 1:** Las reacciones adversas están ordenadas según su frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente estimación: muy frecuentes (≥ 10), frecuentes (≥ 100 , < 100), poco frecuentes (≥ 1.000 , < 1.100), raras (≥ 10.000 , < 11.000), muy raras (< 10.000), incluyendo notificaciones aisladas. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuente: Anemia. Poco frecuente: Trombocitopenia, leucopenia. Rara: Pancytopenia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuente: Cefalea. Poco frecuente: vértigo, parestesia, alteraciones del gusto, hipostesia, hiperestesia, temblor. **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuente: Ansiedad, alteraciones de sueño. Rara: Confusión. **Trastornos oculares:** Frecuente: Conjuntivitis. Poco frecuente: Visión borrosa. Muy rara: Uveítis, episcleleritis. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuente: Náuseas, vómitos, anorexia. Poco frecuente: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia estomática, sequedad de boca. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuente: Disnea, tos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuente: Prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración. **Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:** Frecuente: Dolor óseo, mialgia, artralgia, dolor generalizado. Poco frecuente: Calambres musculares. **Trastornos cardiovasculares:** Poco frecuente: Hipertensión, hipotensión. Rara: Bradicardia. **Trastornos renales y urinarios:** Frecuente: Insuficiencia renal. Poco frecuente: Fallo renal agudo, hematuria, proteinuria. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuente: Reacción de hipersensibilidad. Rara: Edema angioneurótico. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuente: Fiebre, síndrome similar a la gripe (incluyendo fatiga, escalofríos, malestar y sofocos). Poco frecuente: Astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), dolor torácico, aumento de peso. **Exploraciones complementarias:** Muy frecuente: Hipofosfatemia. Frecuente: Aumento de la creatinina y urea sanguíneas, hipocalcemia. Poco frecuente: Hipomagnesemia, hipopotasemia. Rara: Hipertensión, hipernatremia. En un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y de 3 años de duración que evaluó la eficacia y seguridad de 5 mg de ácido zoledrónico administrados una vez al año frente a placebo en el tratamiento de la osteoporosis (OP) postmenopáusica, la incidencia global de fibrilación auricular en pacientes que recibieron tratamiento con 5 mg de ácido zoledrónico y con placebo fue de un 2,5% (96 de 3.862) y 1,9% (75 de 3.852), respectivamente. La proporción de reacciones adversas graves de fibrilación auricular fue de 1,3% (51 de 3.862) y 0,6% (22 de 3.852) en pacientes que recibieron 5 mg de ácido zoledrónico y placebo, respectivamente. La diferencia observada en este ensayo se ha descrito en otros ensayos con ácido zoledrónico, incluyendo los ensayos con Zometá (ácido zoledrónico) 4 mg, administrado cada 3-4 semanas en pacientes oncológicos. Se desconoce el mecanismo causante del aumento de la incidencia de fibrilación auricular en este ensayo clínico en particular. Experiencia post-comercialización: Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-autorización de Zometá. Se han descrito casos de osteonecrosis (especialmente de las mandíbulas) predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo Zometá. Muchos de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones comórbidas (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afeción oral preexistente). Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar la cirugía dental ya que la recuperación puede ser larga (ver sección 4.4). En casos muy raros, se han notificado las siguientes reacciones adversas: síncope o colapso circulatorio secundarios a hipotensión, sobre todo en pacientes con factores de riesgo subyacentes, fibrilación auricular, somnolencia, broncoconstricción, reacción/shock anafiláctico y urticaria. Debido a que estas notificaciones provienen de una población de un tamaño incierto y están sujetas a factores de confusión, es difícil evaluar la causalidad y estimar las tasas de incidencia de los acontecimientos. **4.9 Sobredosis:** La experiencia clínica sobre la sobredosis con Zometá es limitada. Los pacientes que han recibido dosis superiores a las recomendadas deben someterse a una monitorización estrecha, dado que se han observado alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) y valores anómalos de los electrolitos séricos (incluyendo calcio, fósforo y magnesio). Si se produce una hipocalcemia, debe administrarse perfusiones de gluconato cálcico, según criterio clínico. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Manitol. Citrato de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **5.2 Incompatibilidades:** Para evitar incompatibilidades potenciales, Zometá concentrado se diluye con una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o una solución de glucosa al 5% p/v. Zometá concentrado no debe mezclarse con otras soluciones para perfusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de Ringer lactato, debiendo administrarse como una solución intravenosa única en una vía de perfusión distinta. Los estudios realizados con frascos de vidrio y con diferentes tipos de bolsas para perfusión y líneas de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno y polipropileno (previamente llenadas con cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v) no revelaron incompatibilidad con Zometá. **5.3 Período de validez:** 3 años. La solución de Zometá es estable durante 24 horas a 2°C–8°C tras la dilución en 100 ml de suero fisiológico salino o solución de glucosa al 5% p/v. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Ninguna precaución especial de conservación. Después de la dilución aseptica, conviene utilizar el producto diluido inmediatamente. Si éste no se usa enseguida, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del manipulador. El tiempo transcurrido entre la dilución y conservación en nevera a 2°C–8°C y el final de la administración no debe exceder de 24 horas. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Zometá 4 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión se suministra en envases que contienen 1 vial. Vial: vial de plástico de 5 ml de copolímero de cicloolefina transparente, incoloro, con un tapón de caucho de bromobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio con una lengüeta de plástico. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes de la administración, se deberán diluir 5,0 ml de concentrado de un vial o el volumen de concentrado requerido con 100 ml de una solución para perfusión exenta de calcio (solución de cloruro sódico al 0,9% p/v o solución de glucosa al 5% p/v). La solución, si se ha refrigerado, deberá alcanzar la temperatura ambiente antes de la administración. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited Wimbleshurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Reino Unido. **7. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/01/176/004. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 24.03.2003. Fecha de la primera renovación: 20.03.2006. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04.07.2008. Régimen de prescripción y dispensación: con receta médica. Especialidad de uso hospitalario. P.V.L.: 256,37€, P.V.P. (IVA): 314,37€.

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica ZOMETÁ. 2. Costa L, Yin-Miao C, Shirina N. Breast cancer patients without pain are at risk for skeletal-related events (SREs) and may have better outcomes with zoledronic acid compared with pamidronate. Presented at: 31st Annual European Society for Medical Oncology Congress; 29 September-3 October 2006; Istanbul, Turkey. Abstract 178P. 3. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879-882. 4. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int*. 2005;96:964-969. 5. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-2621. 6. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6397s-6403s. 7. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003;98:926-969. 8. Lipton A, Cook RJ, Coleman RE, Major P, Shirina N. Prognostic significance of persistently elevated N-telopeptide levels in patients with bone metastases from solid tumors. Presented at: 31st European Society of Medical Oncology Congress; 29 September-3 October 2006; Istanbul, Turkey. Abstract 870P. 9. Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol*. 2008;3:228-236. 10. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, Brown J, Coleman RE. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008;113(1):193-201. 11. Hatoum HT, Lin S-J, Smith MR, Barghout V, Lipton A. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer*. 2008;113:1438-1445. 12. Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, LoRusso P, Ma P, Ravera C, Deckert F, Schran H, Seaman J, Skerjanec A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11):1228-36. 13. Data on file. Novartis Pharma AG. 14. Kinnane N. Burden of bone disease. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(suppl 2):S28-S31.

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 23

No. 2

Adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients B. Bermejo, I. Chirivella, A. Bosch, V. Pons, A. Lluch	49
Adjuvant chemotherapy for early breast cancer C. Bueno Muñio, J. A. García-Sáenz	56
The role of bisphosphonates in breast cancer M. Guirado, E. Gálvez, A. Rodríguez-Lescure	64
Treatment of metastatic breast cancer E. Pérez-Ruiz, A. Sánchez-Muñoz, E. Alba Conejo	72
New targets for therapy in breast cancer L. Garrigós, S. Servitja, I. Tusquets, J. Albanell	83

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE MAMA (III)

VOL. 23, NÚM. 3, 2009

Tratamiento molecular del cáncer de mama

J. A. López García-Asenjo

Quimiopreención del cáncer de mama

J. E. Alés Martínez

Hormonoterapia adyuvante en pacientes premenopáusicas

M. Cano, I. Porras, J. de la Haba-Rodríguez

Consejo genético en cáncer de mama

P. Pérez Segura

Soporte psicooncológico en cáncer de mama: actualización y tratamientos eficaces

F. Montesinos Marín

Hormonoterapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas

B. BERMEJO, I. CHIRIVELLA, A. BOSCH, V. PONS, A. LLUCH

Servicio de Oncología Médica y Hematología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

RESUMEN

La hormonoterapia constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento del carcinoma de mama (CM). En los últimos años se han producido grandes avances en el campo de la hormonoterapia en las pacientes postmenopáusicas, llegando a sustituirse el tratamiento estándar representado por el tamoxifeno por los inhibidores de aromatasa (IA) de última generación, que representan el fármaco de elección como tratamiento adyuvante en este subgrupo de pacientes, habiendo demostrado su superioridad en diferentes ensayos. Pese a los avances producidos en este campo permanecemos sin saber cuál es la estrategia de elección de estas pacientes (tratamiento de inicio con el inhibidor de aromatasa, tratamiento secuencial, tratamiento tardío), si bien los datos obtenidos hasta la fecha sugieren que el tratamiento hormonal debería comenzarse en este grupo de pacientes con un IA. Recientemente un nuevo fármaco administrado junto a los IA como estrategia de tratamiento adyuvante, el ácido zoledrónico, ha demostrado beneficios en SLE, lo que supone un avance más en la terapia adyuvante de las pacientes con CM.

PALABRAS CLAVE: Hormonoterapia adyuvante. Cáncer de mama. Pacientes postmenopáusicas.

ABSTRACT

Hormone therapy is one of the mainstays of treatment of breast carcinoma (BC). In recent years there have been significant advances in the field of hormone therapy in postmenopausal patients, to replace the standard treatment tamoxifen represented by the aromatase inhibitors (AIs) that represent the latest drug of choice as adjuvant therapy in this subgroup of patients, having demonstrated its superiority in several trials. Despite the advances in this area remain without knowing what the strategy of choice for these patients (treatment starting with the aromatase inhibitor, sequential treatment, late treatment) while the data obtained to date suggests that hormone therapy should started in this group of patients with IA. Recently a new drug administered by the IA as a strategy for adjuvant treatment, zoledronic acid, has shown benefits in SLE, which represents a further step in the adjuvant therapy of patients with CM.

KEY WORDS: Adjuvant hormone therapy. Breast cancer. Postmenopausal patients.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en la población española, si bien el empleo de nuevas estrategias de tratamiento y el diagnóstico precoz han hecho que se reduzca la mortalidad en la última década. Dentro de dichas estrategias de tratamiento se encuentra el tratamiento hormonal.

La hormonoterapia fue el primer tratamiento dirigido contra una diana molecular concreta el receptor de estrógeno (RE). El valor del RE como parámetro de selección para la administración del tratamiento ha sido nuevamente corroborado con los datos del último metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Cancer Group* (EBCTCG) (1) que demuestra la ausencia de respuesta de la hormonoterapia en los tumores RE (-) y una relación directa entre el grado

de respuesta y la intensidad en la positividad de los mismos

Unas tres cuartas partes del global de pacientes con cáncer de mama presenta receptores hormonales positivo, de ahí la importancia de dicho tratamiento, dado que si bien muchas de estas pacientes se pueden beneficiar de otros tratamientos (quimioterapia y/o tratamientos biológicos), la hormonoterapia sigue siendo el tratamiento sistémico más importante, mejorando tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad en todos los subgrupos de pacientes.

Los diferentes tratamientos hormonales actúan de forma específica mediante distintos mecanismos son:

—*Mediante la disminución de la síntesis hormonal de estrógenos*, en el caso de las mujeres premenopáusicas mediante la ablación o supresión ovárica (el ovario es la principal fuente de hormonas en las premenopáusicas), y en las postmenopáusicas mediante los inhibidores de aromatasas (IA) que actúan inhibiendo la actividad enzimática de la aromatasas enzima encargada de sintetizar estrógenos a partir de andrógenos.

—*Bloqueando la interacción entre el estrógeno y el RE* con los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM), denominados así debido al efecto dual antiestrogénico y a la actividad agonista dependiente de tejido, con efectos estrogénicos sobre el hueso, el endometrio y los lípidos. Entre ellos el tamoxifeno (TAM).

—*Mediante los antagonistas del receptor estrogénico*, “antiestrogénos puros” o degradadores selectivos del RE (SERD), que son compuestos antiestrogénicos antagonista del RE sin efecto agonista. El fulvestrán, cuyo mecanismo de acción se basa en su estructura esteroidea similar al estradiol que se une, inactiva y descompone el RE reduciendo los niveles celulares del RE (*down-regulation*), este último hasta la fecha únicamente tiene indicación en enfermedad avanzada, si bien se esta probando su aplicación en la adyuvancia dentro de ensayo clínico.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante sistémico consiste en la administración de tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia y agentes biológicos) tras la cirugía del tumor primario y tiene como objetivo lograr la eliminación de la enfermedad mínima residual o enfermedad micrometastásica, que es en definitiva la causante de la recaída de la enfermedad, con lo cual se disminuiría la tasa de recurrencia y aumentaría la supervivencia global. El beneficio del tratamiento adyuvante ha sido ampliamente corroborado en los múltiples estudios realizados a lo largo de la historia de la Oncología.

La selección del tratamiento adyuvante se ha basado en los factores pronósticos clásicos, que incluyen la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, el grado histológico y la edad, si bien en los últimos años han adquirido importancia las características biológicas del tumor tales como la expresión de los receptores hormonales y más recientemente del Her2, existiendo para dichas dianas moleculares un tratamiento específico (la

hormonoterapia y el trastuzumab). Probablemente en los próximos años, y si así se confirma en los estudios clínicos que se están desarrollando en la actualidad, sea más importante el perfil de expresión génica del tumor —luminal A, luminal B, Her2 (+) y *basal like*— que los clásicos factores pronósticos a la hora de indicar y seleccionar el tratamiento adyuvante.

Para las pacientes con tumores con expresión de RE y receptor de progesterona (RPg) la hormonoterapia sigue siendo una de las bases fundamentales del tratamiento adyuvante, logrando reducir el riesgo de recaída y de muerte en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la edad, del uso o no de quimioterapia o de la afectación ganglionar tal y como se demuestra en el último metaanálisis de EBCTCG (1) publicado en el 2005 en el que se avalúa el papel de la hormonoterapia con TAM durante 5 años en las pacientes con RE (+) demostrando un beneficio en la reducción del riesgo de recurrencia en un 41% y el riesgo de muerte en un 34%, independientemente de la edad, del uso o no de quimioterapia o de la afectación ganglionar.

ADYUVANCIA EN POSTMENOPÁUSICAS

En el campo del tratamiento hormonal en las mujeres posmenopáusicas se han producido grandes cambios en los últimos años con la introducción de la última generación de IA, que han cambiado el pronóstico y el manejo de estas pacientes, lo cual ha supuesto un gran avance, dado que en los países en desarrollo, el 75% de todos los carcinomas de mama ocurre en pacientes postmenopáusicas de los cuales un 80% son tumores hormonosensibles (2).

Pese a la introducción de los IA, otra opción de tratamiento sigue siendo el tamoxifeno para aquellas pacientes en las cuales no pueda administrarse tratamiento con IA.

Respecto a los estudios con tamoxifeno hemos de citar el NSABP B-14 (3), en el que se aleatorizaron 2.844 pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y RE positivos a recibir 5 años de tamoxifeno frente a control de las cuales 852 eran premenopáusicas. A los 15 años de seguimiento la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es mejor para las pacientes que recibieron tamoxifeno (73 frente a 63%, RR = 0,68), así como también la supervivencia global (78 frente a 70%, RR = 0,71).

El beneficio del tamoxifeno obtenido en las pacientes menores de 50 años, independientemente del tratamiento quimioterápico recibido, quedó ya también establecido por el metaanálisis de 1995 con una reducción del riesgo relativo de recidiva del 45% y del riesgo relativo de mortalidad del 32%.

La prolongación del tratamiento con tamoxifeno más de 5 años no ha demostrado hasta la fecha reducción del riesgo de recaída; por el contrario, sí se observa un aumento de la incidencia de carcinoma endometrial tal y como se muestra en los resultados preliminares comunicados en ASCO 2008 del estudio aTTom (4).

Como ya hemos mencionado, el tratamiento hormonal de elección en mujeres postmenopáusicas con carcinoma de mama son los IA.

La transformación de andrógenos en estrógenos mediante la acción de la aromatasa del tejido adiposo y de la glándula suprarrenal es la principal fuente de estrógenos en la mujer postmenopáusica. Los inhibidores de última generación los podemos clasificar según su mecanismo de acción en dos grandes grupos:

—*Esteroides*: se unen de forma irreversible a la aromatasa (exemestano).

—*No esteroideos*: se unen de forma reversible a dicha enzima (anastrozol y letrozol).

Los tres fármacos han demostrado beneficio en términos de supervivencia libre de progresión frente al TAM. Así lo confirman los últimos datos comunicados en San Antonio 2008 del metaanálisis (5) que incluye tanto los estudios de monoterapia como los de *switching*, siendo estos evaluados en diferentes cohortes, y excluyendo los pacientes con RE negativos o desconocidos. Los estudios incluidos en dicho análisis son el estudio ATAC, el BIG 1-98/ IBCSG 18-98 de monoterapia y el ABCSG, ARNO-95/GABG, IES/BIG 2-97 y el estudio ITA en tratamiento secuencial. Se incluyeron un total de 9.856 pacientes en los estudios de monoterapia con un tiempo de seguimiento de 50.000 pacientes año, y en los estudios de *switching* 9.015 pacientes con un periodo de seguimiento de 33.000 mujeres/año. En ambos casos se demuestra una reducción significativa de la tasa de recaída a favor del tratamiento con IA.

En los estudios de monoterapia se observa una reducción proporcional de un 23% de la tasa de recaída con el tratamiento con IA (se observa una disminución de la tasa de recaída a favor de los IA con una $p < 0,00001$) sin que se observe diferencias en la mortalidad por cáncer. En los estudios de *switching* se observa un beneficio a favor de los IA con una reducción proporcional de un 29% de la tasa de recaída, siendo también significativa ($p < 0,0001$) y observándose también una reducción significativa de la mortalidad a favor de los IA ($p = 0,004$). En ambos casos se observa una mayor reducción en las recaídas locoregionales y mama contralateral frente a las recaídas a distancia si bien la disminución de la tasa de recaída es significativa en todas las localizaciones, mostrando un buen perfil de toxicidad.

El problema actual radica en escoger entre los tres inhibidores de aromatasa y en seleccionar cual es el mejor momento para su administración de inicio o tras TAM y la duración óptima del tratamiento con IA.

INHIBIDORES DE AROMATASA FRENTE A TAMOXIFENO EN MONOTERAPIA (5 AÑOS)

Dos estudios han examinado el papel de un IA durante 5 años frente al TMX el estudio ATAC y el BIG 1-98. El estudio ATAC (6) (*The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial*), donde se incluyeron inicialmente 9.366 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama localizado, de las cuales 3.125 se perdieron ya que el brazo de tratamiento de combinación con anas-

trozol-tamoxifeno, se cerró tras el primer análisis al no demostrar beneficio en eficacia/tolerancia frente a la rama de tamoxifeno. Tras un periodo de seguimiento de 100 meses (7) el estudio demostró un beneficio tanto en la población con ITT (intención de tratar) como en la población con RH (+). Se demuestra un beneficio absoluto en tiempo a la recaída (TTR) a favor del anastrozol que aumenta con el transcurso del tiempo (TTR: 2,8% [anastrozol 9,7 vs. tamoxifeno 12,5%] a los 5 años y 4,8% [anastrozol 17 vs. 21,8%] a los 9 años y de la tasa de recaída menor en la rama de anastrozol [HR 0,75 (0,61-0,94) $p = 0,01$]. En el subgrupo de pacientes con RH(+) se objetivó también un beneficio en SLP ($p = 0,004$), TTR ($p = 0,022$), e incidencia de segundo tumor en mama contralateral ($p = 0,004$). No se encontraron diferencias en SG. La tasa de fracturas fue, durante el tratamiento, mayor en pacientes que reciben anastrozol, pero no se observaron diferencias entre ambas ramas después de completar el tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias en el riesgo cardiovascular asociado al tratamiento. Estos datos muestran un claro beneficio en cuanto a eficacia del tratamiento adyuvante con anastrozol de inicio frente al tamoxifeno y proporciona una evidencia estadísticamente significativa de un efecto mantenido después de 5 años de tratamiento adyuvante.

Un análisis retrospectivo de los datos del ATAC sugieren que en el subgrupo de pacientes con receptores de estrógeno positivos y progesterona negativo es donde se obtiene un mayor beneficio del anastrozol frente a otras combinaciones hormonales.

El segundo estudio es el del *Breast International Group*, BIG 1-98 (8,9) estudio randomizado en el que se incluyeron 8.010 pacientes en el que se comparaban 4 ramas de tratamiento dos en monoterapia letrozol 5 años, o tamoxifeno 5 años, o dos esquemas secuenciales tamoxifeno por 2 años seguido de letrozol por 3 años, o letrozol por 2 años seguido de tamoxifeno por 3 años. El objetivo principal es SLP. Los datos actualizados (10) confirman una superioridad del letrozol frente al tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible. En las ramas de monoterapia con una mediana de seguimiento de 76 meses se observan resultados significativos en SLP y en tiempo a la recaída (con una $p = 0,03$ y $p = 0,05$ respectivamente en la población con ITT). Muestra una tendencia hacia un beneficio en SG en la rama de letrozol. No se observaron diferencias entre el tratamiento secuencial y el letrozol en monoterapia (el tratamiento secuencial se define como tamoxifeno seguido de letrozol y letrozol seguido de tamoxifeno), si bien los datos sugieren un beneficio en la tasa de recaída con tratamiento de inicio con letrozol, principalmente en pacientes de alto riesgo con ganglios positivos.

INHIBIDORES DE AROMATASA TRATAMIENTO SECUENCIAL (SWITCH)

El tratamiento secuencial de IA tras un periodo de tratamiento adyuvante con tamoxifeno es una estrategia

basada en datos de laboratorio en los que se observa que en líneas celulares de cáncer de mama pueden ser estimuladas por concentraciones bajas de estrógenos y por el propio tamoxifeno tras un periodo de exposición más o menos prolongado.

Varios ensayos han evaluado el empleo de tamoxifeno durante 2-3 años seguidos de un IA de tercera generación frente a continuar con tamoxifeno.

El ensayo IES (*Intergroup Exemestane Study*) (11) randomizó a 4.742 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que habían completado 2-3 años de tamoxifeno a continuar con tamoxifeno o cambiar a exemestano hasta completar un total de 5 años de tratamiento. Los resultados con una mediana de seguimiento de 30,6 meses demostraron una superioridad de la rama secuencial en SLE (HR 0,68; 95% CI 0,56-0,82; $p < 0,001$), no se observaron diferencias en SG (HR 0,88; 95% CI 0,67-1,16; $p = 0,37$). Las mujeres con RE (+) y RPg (-) parecen tener un mayor beneficio en SLE (HR: 0,58; 95% CI 0,38-0,90). El beneficio es independiente del estatus ganglionar. Resultados posteriores tras un periodo de seguimiento de 55,7 meses (12) demostraron un beneficio estadísticamente significativo a favor de la rama de switch en términos de SLE (HR 0,76; 95% CI 0,66-0,88; $p = 0,0001$) beneficio que persiste tras finalizar tratamiento.

El análisis combinado de dos estudios europeos el ABCSG-8 (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) (13) y el ARNO (Arimidex Novaldex®) (14) que reclutaron a 3.224 pacientes con cáncer de mama que fueron randomizadas tras dos años de tamoxifeno, a completar 5 años de tamoxifeno o continuar con anastrozol durante 3 años. Con una mediana de seguimiento de 28 meses se observó una mejor SLE en la rama de tratamiento con cambio a anastrozol (HR 0,60; 95% CI 0,44-0,81; $p = 0,0009$). No se han observado diferencias estadísticamente significativas en SG. Un análisis posterior del estudio ARNO, tras 30,1 mes de seguimiento, demostró un beneficio a favor de la rama de *switch* en términos de SLE (HR 0,61; 95% IC 0,40-0,93; $p = 0,023$) y SG (HR 0,48; 95% IC 0,25-0,91; $p = 0,025$).

El estudio ITA (*Italian Tamoxifen Anastrozol*) (15) que randomizó a 426 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que habían completado 2-3 años de tamoxifeno a continuar con tamoxifeno o cambiar a anastrozol hasta completar 5 años. Se observaron beneficios en SLE a favor de la rama con anastrozol (HR 0,35; 95% IC 0,18-0,68; $p = 0,001$).

El estudio TEAM (16) (estudio fase III randomizado de exemestano vs. tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonossensible) ha comunicado recientemente los datos iniciales tras 2,75 años de seguimiento. Tras los resultados publicados en 2004 del estudio IES en el cual se demostraba que las pacientes que cambiaron su tratamiento a exemestano tras 2,5-3 años de tamoxifeno se beneficiaron de una mejoría en SLE, y de reducción significativa del riesgo de CM contralateral y los datos comunicados en 2007 (12) donde también se observa un beneficio en SG, el protocolo TEAM se modificó para en lugar de 5 años de

TMX frente a 5 años de exemestano, comparar el tratamiento en secuencia de TMX seguido de exemestano frente a exemestano 5 años. Los resultados de este análisis inicial valorados en la población con ITT, indican un beneficio en los resultados clínicos a favor del exemestano. Se observa un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de recaída (SLR) (HR: 0,85 $p = 0,50$ y en tiempo a la recaída (HR: 0,81 $p < 0,03$) y aunque los resultados muestran una tendencia hacia un mayor beneficio en SLP en la rama de tratamiento con exemestano, estos no son estadísticamente significativos (HR: 0,89 $p = 0,12$), las elevadas tasas de discontinuación del tratamiento y el momento de *switching* a exemestano en la rama de tamoxifeno pueden haber afectado dichos resultados. El estudio muestra también un buen perfil de seguridad. Los datos de eficacia a los 5 años se esperan para el 2009.

INHIBIDORES DE AROMATASA TRAS 5 AÑOS DE TAMOXIFENO

Se diseñaron dos estudios el MA 17 y el NSABP-B33 con el objeto de evaluar el impacto de los IA tras 5 años de tamoxifeno.

El MA-17 (16) randomizó a 5.187 mujeres postmenopáusicas a recibir letrozol o placebo tras 4,5-6 años de tamoxifeno. Se cerró prematuramente con sólo 171 eventos y 2,4 años de seguimiento al evidenciarse una mejoría significativa en la evolución de las pacientes que reciben letrozol. Demostró una mayor tasa de SLE y menor recurrencias o nuevos cánceres de mama contralateral en la rama de letrozol. En el último análisis (2) comunicado con un periodo de seguimiento de 54 meses confirma el beneficio de la terapia adyuvante extendida con letrozol. Letrozol reduce el riesgo de recaída en un 36% (HR para SLE 0,64, 95% CI 0,52-0,79, $p = 0,00002$), equivalente a un beneficio absoluto en SLE a 4 años de 2,9%, comparado con placebo. Letrozol también reduce de manera significativa el riesgo de recaída a distancia (HR par SLR a distancia 0,76 95% CI 0,58-0,99, $p = 0,041$) y la tasa anual de cáncer de mama contralateral (0,29% para letrozol vs. 0,47 para placebo HR 0,61, 95% CI 0,38-0,98, $p = 0,037$) pero al igual que en el análisis inicial no se observan diferencias en SG. Estos hallazgos indican el importante beneficio de letrozol frente a placebo incluso en pacientes que cambian a letrozol tras descubrir el ciego.

El estudio NSABP B-33 (17) con un diseño similar con tamoxifeno y exemestano, se interrumpió su reclutamiento con tan solo 1.598 pacientes de las 3.000 previstas ante los datos del MA17. El análisis de las pacientes incluidas y tras 30 meses de seguimiento demuestra un beneficio en SLE en el grupo con exemestano (HR 0,44; $p = 0,004$).

INHIBIDORES DE AROMATASA Y ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Basados en los datos preclínicos y datos clínicos iniciales en los que se observa que el ácido zoledrónico (ZOL) tiene propiedades antitumorales y antimetastási-

cas se incluye la terapia con ZOL en dos ensayos con tratamiento hormonal adyuvante con IA (ABCSG-12 y ZO-FAST).

Recientemente se han comunicado los primeros datos de eficacia del estudio ABCSG-12 (18) en el que se incluyeron 1.803 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensibles reclutadas entre 1999 y 2006, sin quimioterapia adyuvante (se permitía neoadyuvancia) que examina la eficacia de la supresión ovárica con análogos de la Gn-Rh en combinación con anastrozol o tamoxifeno ± ácido zoledrónico. Los datos iniciales tras un periodo de seguimiento de 48 meses no muestran diferencias entre el tamoxifeno y el anastrozol; si bien la adición de ácido zoledrónico al tratamiento endocrino mejora de manera significativa la supervivencia libre de enfermedad en un 36% (p = 0,012) y la supervivencia libre de recaída en un 35% (p = 0,014) y muestra una tendencia hacia una mejoría en la supervivencia global

Tras una mediana de seguimiento de 60 meses no se observan diferencias estadísticamente significativas en SLE ni SLR entre TMX y ANA, pero ZOL mejora significativamente SLE (p = 0,01) y SLR (p = 0,02), siendo en el análisis multivariante una variable independiente. Se observa un beneficio tanto dentro como fuera del hueso ya que se observa una menor incidencia de cáncer de mama contralateral, recaída locorregional y recaída a distancia no ósea. Este estudio muestra que la actividad antitumoral del ZOL puede mejorar los resultados clínicos mas allá de aquellos alcanzados con tratamiento endocrino aislado, con un buen perfil de tolerancia.

En el estudio ZO-FAST (19) estudio multicéntrico randomizado donde se incluyen 1.065 pacientes postmenopáusicas con CM hormonosensible cuyo objetivo principal es valorar los cambios en la densidad mineral ósea DMO y como objetivos secundarios: SLE, incidencia de fractura a 3 años, SG y seguridad. En el análisis (20) con un periodo de seguimiento de 36 meses los datos sugieren que el tratamiento inmediato con ZOL al

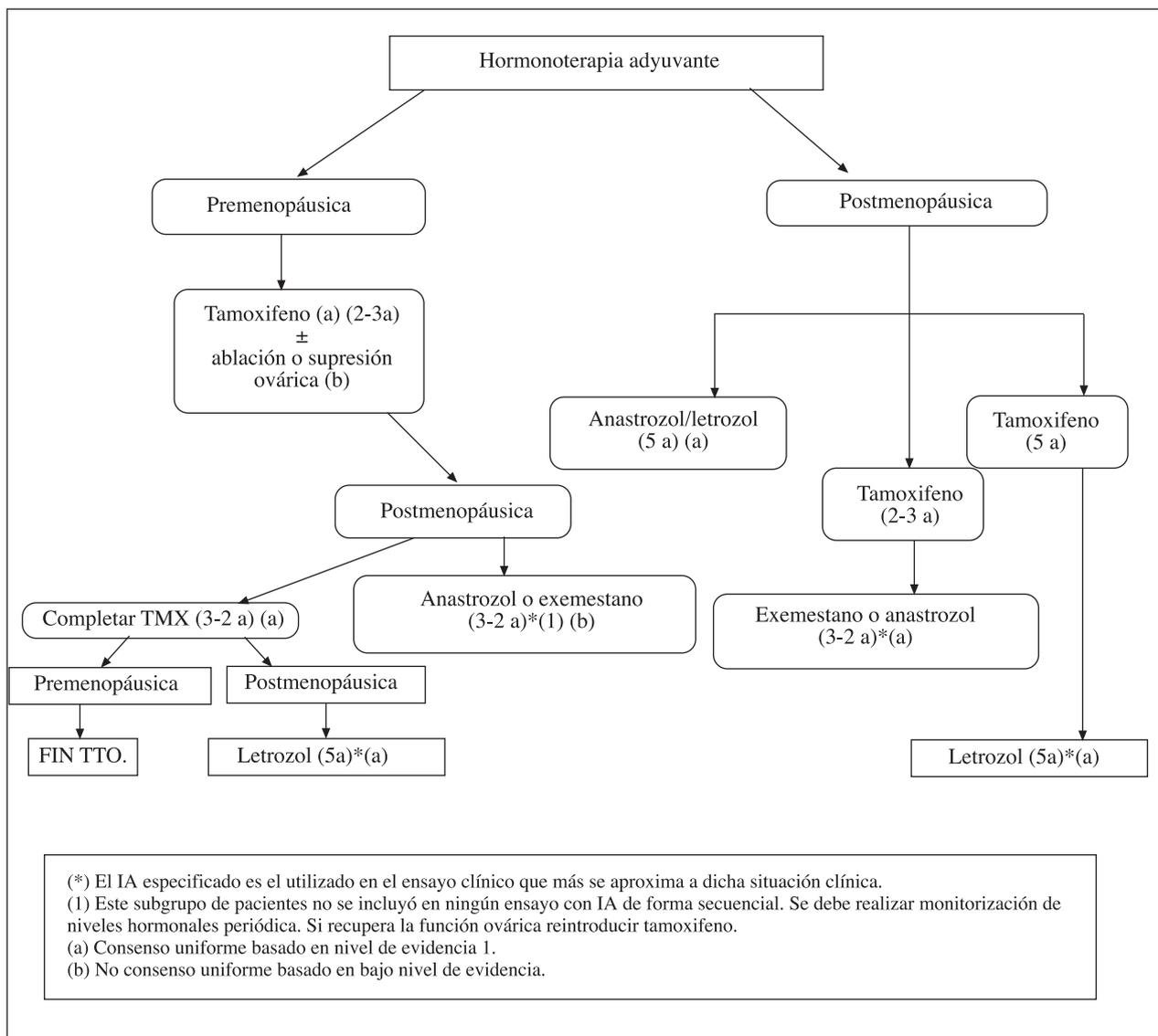


Fig. 1.

inicio de el tratamiento con letrozol mejora significativamente la SLE (HR: 0,588 [95% CI: 0,3-0,9] $p = 0,0314$) al tiempo que previene también de forma significativamente la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) ($p < 0,001$) tal y como también se observaba en el análisis a los 12 meses. La DMO continua mejorando durante todo el periodo de seguimiento. No se observan diferencias en la tasa de fracturas

CONCLUSIONES

Las diferencias en el diseño y en la población de pacientes incluidas en los diferentes estudios con IA no nos permiten hacer comparaciones directas entre los resultados de dichos estudios. Los diferentes estudios han demostrado que el uso de un IA de tercera generación en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RH (+) disminuye el riesgo de recaída, de cáncer de mama contralateral y de metástasis a distancia com-

parado con tamoxifeno. De todos modos, actualmente se desconoce cuál es la estrategia óptima de tratamiento hormonal, el uso inicial, secuencial o extendido de un IA. Tampoco queda establecido cuál es la duración óptima de tratamiento con IA ni el papel de la administración conjunta de estos y la quimioterapia, así como la eficacia y seguridad de su administración más de 5 años (Fig. 1).

CORRESPONDENCIA:

Begoña Bermejo
Servicio de Oncología Médica y Hematología
Hospital Clínico Universitario
Avda. Tres Cruces, 2
46014 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Cancer Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-years: an overview of the randomized trials survival. *Lancet* 2005; 365: 1687-17.
2. Goss PE. Extending the benefits of adjuvant therapy in early HR+ breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 45-52.
3. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84.
4. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom (adjuvant Tamoxifen- To offer more?) randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6934 women with estrogen receptor-positive (ER +) of ER untested breast cancer- preliminary results. Program and abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, Illinois. Abstract 513.
5. Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus Tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. Program and abstracts of the 31st Annual San Antonio Breast cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 12.
6. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
7. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of Anastrozol and Tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
8. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
9. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozol compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer; update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92.
10. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L, et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozol and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. Program and abstracts of the 31st Annual San Antonio Breast cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 13.
11. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1081-92.
12. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Intergroup Exemestane Study Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70.
13. Jakesz R, Gnani M, Greil R, et al. The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: 5 year-analysis of ABCSG Trial 8. *Breast Cancer Disease & Treat* 2006; SABCS (abstr. 13).
14. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366 (9484): 455-62.
15. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results

- of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5138-47.
16. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-8.
 17. Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham L et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. *Breast Cancer Res Treat* 100(Suppl. 1) (abstr. 49): S22.
 18. Gnant M, Mlineritsch B, et al, On behalf of the ABCSG. Adjuvant ovarian suppression combined with Tamoxifen or Anastrozol alone or in combination with zoledronic acid in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer. First efficacy results from ABCSG-12. Program and abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, Illinois .Abstract LBA4.
 19. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST study results. *Cancer* 2008; 112: 1001-10.
 20. Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozol: 36 months follow-up of ZO-FAST. Program and abstracts of the 31st Annual San Antonio Breast cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 44.

Quimioterapia adyuvante en cáncer de mama

C. BUENO MUÍÑO, J. A. GARCÍA-SÁENZ¹

Servicio de Oncología Médica. Hospital Infanta Cristina. Parla. ¹Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Es incuestionable el beneficio de la quimioterapia adyuvante a la hora de reducir recaídas y muertes por cáncer de mama. En la actualidad vuelve a debatirse el papel de las antraciclinas en el contexto adyuvante. Su beneficio, aunque significativo, es modesto y no exento de toxicidad. Estudios recientes sugieren que su ganancia se limita a los tumores con sobreexpresión de HER-2.

Resulta indiscutible el beneficio de las antraciclinas y taxanos en tumores con axila positiva, aunque queda por definir el mejor esquema. Por otro lado, cada vez hay más evidencia del beneficio de taxanos en tumores sin afectación axilar.

Trastuzumab ha cambiado la historia natural de los tumores con sobreexpresión de HER-2. En un intento de reducir la toxicidad cardíaca, se plantean esquemas con trastuzumab alternativos que excluyen las antraciclinas.

PALABRAS CLAVE: Adyuvante. Antraciclinas. Taxanos. Trastuzumab.

ABSTRACT

Postsurgical chemotherapy significantly decreases the risk of recurrence and death in breast cancer patients. Nowadays, the role of anthracyclines is being questioned in the adjuvant setting. The magnitude of their absolute benefit, although statistically significant, is modest and they are also associated with relevant toxicity. Exploratory studies have suggested that their benefit is confined mainly to HER2 tumours.

The benefit of anthracyclines and taxanes has been established in node positive tumours. However, the best schedule is not clearly defined. On the other hand, the role of taxanes in node-negative breast cancer patients is emerging.

Trastuzumab has changed natural history of the HER-2 overexpressed breast cancer tumours. In an attempt to decrease cardiotoxicity, new trastuzumab contained schedules without anthracyclines have been proposed.

KEY WORDS: Adjuvant. Anthracyclines. Taxanes. Trastuzumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de enfermedades. El tratamiento más adecuado va a depender de las características de cada paciente, del estadio de la enfermedad y del perfil biológico de la célula tumoral.

En los estadios más iniciales, la cirugía ha representado la opción más adecuada para alcanzar la curación. Sin embargo, rápidamente se observó que un porcentaje substancial de las pacientes presentaba progresión de la enfermedad. La presencia de micrometástasis, indetect-

tables mediante métodos diagnósticos convencionales en las etapas iniciales del tumor, justifica la necesidad de aplicar un tratamiento complementario a la cirugía con el objetivo de obtener una reducción de los riesgos de recaída y de muerte. De esta forma, el tratamiento adyuvante refleja la teoría de la enfermedad micrometastásica en contraposición a la teoría de la progresión centrífuga. No obstante, el tratamiento adyuvante puede implicar sobretratar a un porcentaje de pacientes que tan sólo precisarían la cirugía para curarse. Por el contrario, otra proporción significativa de pacientes con tumores en estadio inicial recaen y mueren por su enfermedad a

pesar de recibir complejos tratamientos adyuvantes. Por estos motivos, precisamos factores pronósticos y predictivos que permitan determinar qué pacientes son las que se benefician realmente de esta estrategia.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Clásicamente, los criterios clínicos y patológicos han representado los pilares del manejo médico del cáncer de mama. Está universalmente aceptado que el pronóstico de las mujeres con afectación axilar es bastante peor que el de aquellas en las que los ganglios axilares no se encuentran infiltrados. No obstante, queda por definir qué significado tienen la presencia de células tumorales aisladas o de micrometástasis ganglionares. Recientemente y en este sentido, un estudio holandés ha evaluado, de forma retrospectiva, el impacto de detectar estos hallazgos. Las pacientes se clasificaron en tres grupos en función de ser pN0 y que no recibieron tratamiento adyuvante (cohorte I), pN0 (i+)/pN1mi que tampoco recibieron terapia (cohorte II) o pN0 (i+)/pN1mi que recibieron bien quimioterapia, hormonoterapia o ambos (cohorte III). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue 84, 73 y 86% respectivamente ($p = 0,003$ cohorte I vs. II; $p < 0,0001$ cohorte II vs. III) independientemente de las características del tumor primario (1). Estos datos, sin duda, arrojan algo de luz a la controversia que suscitan estos hallazgos.

Alejándose de estos criterios pronósticos clásicos, la tendencia actual es individualizar el manejo desde un punto de vista molecular. El consenso de St. Gallen estableció dos grupos de cáncer de mama con axila negativa, bien diferenciados en cuanto al pronóstico (2). No obstante, esta estrategia tiene sus limitaciones dado que dos tumores fenotípicamente idénticos, pueden ser genéticamente muy diferentes y tener un curso clínico distinto. La huella genotípica de cada tumor puede permitir a los clínicos seleccionar el tratamiento con mayor exactitud.

Mientras, no hay duda de que la quimioterapia adyuvante es la única opción terapéutica en tumores sin afectación axilar triple negativos, el escenario es más complejo cuando se trata de tumores que expresan receptores hormonales (RRHH). En la práctica diaria sobretratamos con quimioterapia adyuvante a muchas mujeres con tumores hormonosensibles y sin afectación ganglionar para beneficiar a un escaso número de estas (3). Esta es la razón por la que la investigación actual se centra en buscar herramientas que identifiquen pacientes que sólo precisen hormonoterapia adyuvante. La tecnología de *microarrays* ha permitido secuenciar la totalidad del genoma de un tumor, concibiendo de esta forma una nueva taxonomía molecular del cáncer de mama (4-6). Perou y Sorlie en 2000 fueron los primeros autores que clasificaron los tumores de mama en cinco subtipos en función de sus perfiles genéticos (7). Los subtipos luminal A (RE+/RP+ con cualquier HER-2) y B (RE o RP + y cualquier valor de HER-2) son los más frecuentes, de mejor pronóstico y menos sensibles a la quimioterapia; a diferencia del A, el subtipo luminal B

es más desfavorable, se beneficiaría más de quimioterapia y es más sensible a los inhibidores de aromatasas. Tanto el subtipo HER-2 (RRHH – y sobreexpresión de HER-2) como el subtipo *basal-like* tienen mayor probabilidad de tener un grado histológico alto y más mutaciones en p53. El patrón HER-2 se asocia con una mayor afectación axilar, con un peor pronóstico, con una mayor sensibilidad a la quimioterapia y dispone de agentes de diana molecular como por ejemplo el anticuerpo monoclonal anti-HER-2 (trastuzumab) (8,9). Sin embargo, no todos los tumores HER-2 responden a estos agentes debido a una posible resistencia a trastuzumab en la que estarían implicadas otras moléculas como la pérdida de PTEN o la activación de CXCR4 que sin duda, serán futuras dianas terapéuticas (10). El subtipo basal (*basal-like*) (RE-/RP-/HER2-) mimetiza la expresión génica de las células del parénquima mamario. La mayoría de las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 desarrollan este subtipo tumoral (11). Queda por definir si el mal pronóstico de este subtipo se debe más a las pocas opciones terapéuticas o a la agresividad inherente del tumor.

Partiendo de la nueva taxonomía molecular del cáncer de mama, en el último lustro han surgido tests que permiten definir perfiles genéticos y establecer el tratamiento adyuvante específico en cada situación.

El grupo de Rotterdam desarrolló una firma de 76 genes (*Affymetrix*) que permitió clasificar a pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, en alto o bajo riesgo para la diseminación de la enfermedad (12).

Paralelamente, el grupo holandés validó una firma de 70 genes que clasificaba a las pacientes según un pronóstico más o menos favorable (SLP a 10 años de 54,6 y 94,5%) (13,14). El perfil genético de este test (*MammaPrint*[®]) está siendo validado en el estudio prospectivo “MINDACT” (*Microarray in Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy*) en 6.000 mujeres con tumores pT1-3 N0 tanto con RRHH positivos como negativos. El pronóstico se estimará con criterios clínicos y con la firma genética; cuando no exista concordancia entre ambos criterios, las pacientes se asignarán aleatoriamente según el criterio clínico o el criterio genético en dos grupos. A la espera de los datos definitivos, hace dos años la FDA (*Food and Drug Administration*) autorizó la comercialización de *MammaPrint*[®] en EE. UU. (15).

La tercera herramienta es el *Oncotype DX*, que se basa en un panel de 21 genes con los cuales se compuso el algoritmo denominado *recurrence score* (RS) cuyo rango podía ir de 0 a 100; este valor estima el riesgo de recidiva a 10 años. Su exactitud fue validada en pacientes hormonosensibles tratadas con tamoxifeno, cuyas tasas de recidiva fueron muy similares a las estimadas por RS (16). Posteriormente se confirmó su utilidad para predecir respuesta completa tras doxorubicina y paclitaxel neoadyuvante (17). A partir de estos datos, el programa PACCT (*Program for the Assessment of Clinical Cancer Tests*) ha iniciado un ensayo prospectivo en tumores hormonosensibles y axila negativa con tres ramas de tratamiento (hormonoterapia vs. hormonoterapia y quimioterapia vs. quimioterapia) en función del

RS (18). El estudio (TAILORx) trata de confirmar la utilidad del *Oncotype DX* en pacientes con tumores hormonosensibles y axila negativa con RS bajo, asignando a las pacientes a recibir hormonoterapia vs. quimioterapia más hormonoterapia (19).

Independientemente de los prometedores resultados de estas firmas génicas, se precisan validaciones prospectivas para integrarlas en la práctica clínica. Además, estas nuevas herramientas no vienen a substituir a los marcadores clásicos sino a complementar un algoritmo terapéutico individualizado.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Hoy en día es incuestionable el beneficio de la quimioterapia adyuvante a la hora de reducir la probabilidad de recaída y muerte por cáncer de mama. La historia del tratamiento adyuvante se inició con estudios de agentes alquilantes y antimetabolitos en tumores de mama con afectación axilar. El esquema con CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo) del Instituto del Cáncer de Milán demostró el beneficio en SLE y en supervivencia global (SG) así como la importancia de la administración de quimioterapia a dosis plenas (20). Unos años más tarde, en la década de los ochenta, se puso en evidencia que las mujeres con cáncer de mama sin afectación axilar y RRHH negativos, también prolongaban su supervivencia cuando recibían CMF adyuvante (21,22).

Una vez establecido el valor de CMF en axila positiva y axila negativa con RRHH negativos, se vino a comprobar la superioridad de los esquemas con antraciclina. El estudio americano NSABP B-15 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) demostró la equivalencia entre 4 ciclos de AC (adriamicina y ciclofosfamida) y 6 ciclos de CMF en tumores con axila positiva (23). Por su parte, el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) comparó CMF con el esquema FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) en mujeres de alto riesgo con y sin afectación axilar. En el subgrupo de pacientes sin afectación axilar, tanto la SLE como la SG fueron estadísticamente superiores con FAC, sin embargo esta ventaja no se observó en el subgrupo con axila afectada, probablemente por el porcentaje de pacientes con > 4 ganglios axilares infiltrados (24).

Finalmente, los datos del metaanálisis de 2005 del EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), que comparó FAC/FEC vs. CMF, objetivó una reducción de la tasa de muerte por cáncer de un 38% para mujeres menores de 50 años y de un 20% para las menores de 60 años, independientemente de otras variables (3,25).

En contraste con lo anteriormente expuesto, en la actualidad vuelve a ser debatido el verdadero papel de las antraciclina en el contexto del tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Su beneficio, aunque significativo es modesto y no consistente en todos los estudios; asimismo, debemos valorar su potencial toxicidad. En

los tumores con sobreexpresión de HER-2, un metaanálisis demostró que los regímenes con antraciclina son superiores a los regímenes sin antraciclina, en lo que se refiere a SLE (HR = 0,71; P < 0,001) y SG (HR = 0,73; P < 0,001). En cambio, en los tumores HER2 -negativos las antraciclina no incrementan la SLE (HR = 1,00; P = 0,75) ni la SG (HR = 1,03; P = 0,60) (26).

Por su parte, algunos autores han estudiado la relación de HER2 y la topoisomerasa II α (TOPO II α) para predecir la respuesta a antraciclina (27-29). El gen *c-erb-2* se encuentra amplificado un 20 a 25% de los tumores de mama y se asocia a un pronóstico más desfavorable. Por otra parte, el gen de la TOPO II α , que codifica una proteína indispensable para llevar a cabo la replicación del ADN, se localiza adyacente al oncogén HER2 en el cromosoma 17, y ambos genes están frecuentemente co-amplificados en los tumores de mama (30). Este análisis se llevó a cabo con el objeto de explicar los diferentes pronósticos de los tumores de mama HER-2 positivos. Aquellas pacientes con el gen de la TOPO II α normal o delecionado fueron menos sensibles tanto a la doxorubicina como a la ciclofosfamida con y sin trastuzumab, comparado con las pacientes con el gen de la TOPO II α amplificado.

Como conclusión se desprende que las antraciclina son superiores en tumores con amplificación de la TOPO II α ; dicha amplificación se da tan sólo en un tercio de las pacientes con amplificación del HER-2, lo que supone del 8 al 9% de todos los tumores de mama. Este porcentaje se aproxima al beneficio absoluto a favor de los esquemas con antraciclina reflejado en los metaanálisis. En cualquier caso, este porcentaje de pacientes con amplificación de TOPO II α tiene tratamientos más específicos dirigidos a HER-2, como es el caso de trastuzumab y lapatinib, que no se deben combinar con antraciclina por riesgo de cardiotoxicidad.

Para avivar el debate, y en contraposición a esta teoría, se han comunicado recientemente los datos del estudio NEAT, que evalúa el papel que desempeñan HER-2, la amplificación y deleción de TOPO II α , la polisomía del cromosoma 17 y Ki 67 como marcadores pronósticos y predictivos. El estudio compara CMF con epirubicina seguido de CMF. Los autores concluyen que el factor predictor más potente del beneficio de antraciclina es la polisomía del cromosoma 17 y que la amplificación del HER-2 influye sólo levemente. Asimismo, no se observó ningún efecto en relación con el estatus de la TOPO II α (31).

Por lo tanto, mientras que las antraciclina han supuesto una referencia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, los datos anteriormente expuestos cuestionan si no pudiéramos prescindir de estas. En este sentido, recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio con más de mil pacientes con cáncer de mama estadios I a III que comparó docetaxel más ciclofosfamida (TC) frente al clásico AC. Con 6,9 años de seguimiento se evidenció una mayor SLE (85 vs. 79%; p = 0,018; HR: 0,69) y SG (88 vs. 84%; p = 0,045; Hn: 0,73) a favor de TC (32).

INTENSIDAD Y DENSIDAD DE DOSIS

Desde los años noventa se viene cuestionando el papel de la escalada de dosis, si bien la carencia de ensayos bien diseñados y la ausencia de resultados obligaron a abandonar esta línea de investigación. A mediados de los ochenta, el comité para la investigación del cáncer de mama del CALGB comenzó a explorar diferentes dosis, pautas y secuencias de quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos tras la cirugía. En el estudio CALGB 8541, más de 1.500 mujeres fueron asignadas en tres grupos a recibir: cuatro ciclos de FAC en dosis bajas ("300/30/300", grupo 1), 4 ciclos del mismo esquema con dosis elevadas ("600/60/600", grupo 2) o 6 ciclos en dosis intermedias ("400/40/400", grupo 3). Las dosis totales administradas en los grupos 2 y 3 fueron equivalentes, pero la intensidad de dosis fue superior en el grupo 2. Los hallazgos fueron determinantes: el régimen de dosis bajas (grupo 1) fue significativamente inferior al de los otros dos grupos. El régimen de dosis elevadas (grupo 2) produjo los resultados más favorables, lo cual indicaba que tanto la intensidad de dosis como la dosis total de fármaco desempeñaban un papel importante. Asimismo, el beneficio asociado al régimen de dosis elevadas (grupo 2) resultó más claro en pacientes con tumores que expresaban Her2 (33,34).

En 1998 se presentaron por primera vez datos de eficacia concernientes al estudio CALGB 9344. Este estudio evaluó por un lado, el impacto de escalar la dosis de doxorubicina (a 60, 75 o 90 mg/m² por ciclo) durante los cuatro ciclos de AC adyuvantes y por otro lado, el impacto de la adición de cuatro ciclos de paclitaxel tras finalizar el esquema anterior en pacientes con axila positiva (35). Los resultados no demostraron beneficio en la SLE ni en la SG con el aumento de la dosis de doxorubicina por lo que se consideró que la máxima dosis óptima para combinar con ciclofosfamida era 60 mg/m². Sin embargo, la adicción de paclitaxel consiguió mejorar tanto la SLE como la SG. Este estudio sirvió para dar la aprobación del paclitaxel como tratamiento adyuvante por la FDA. Posteriores subestudios puntualizaron que el beneficio de la adición de paclitaxel se limitaba principalmente a mujeres con tumores que no expresaban el receptor de estrógeno pero sí la proteína Her-2 (36).

En cambio, otros estudios sí consiguieron demostrar un beneficio tanto en SLE (66 vs. 54% p = 0,03) como en SG (77 vs. 65%; p = 0,007) a favor de las altas dosis al comparar dos esquemas FEC (ciclofosfamida, epirrubicina y 5-fluorouracilo) con distinta dosis de epirrubicina (50 vs. 100 mg/m²) (37).

Por otra parte, la escalada de dosis de la ciclofosfamida por encima de 600 mg/m² no se acompaña de un mayor rendimiento terapéutico y sí en cambio de una mayor toxicidad.

El tercero de los estudios fase III llevados a cabo por el Comité del CALGB en este sentido, exploró el concepto de «quimioterapia en dosis densas». Esta estrategia implica la administración de dosis completas de quimioterapia en un periodo de tiempo más corto, es decir,

repetiendo los ciclos cada 2 semanas en lugar de cada 3. En el estudio CALGB 9741 que incluyó más de 3.000 pacientes, se administraron regímenes estándar de AC seguidos de paclitaxel, bien cada 3 (estándar) o bien cada 2 semanas (dosis densas). El número total de ciclos fue el mismo en cada grupo. En este ensayo se observó un aumento significativo en la SLE a favor de las dosis densas, con un efecto mayor en tumores sin expresión de RRHH (38). Resulta interesante observar que el tratamiento secuencial con dosis densas fue tan eficaz como el tratamiento de combinación.

El Comité para la Investigación del Cáncer de Mama, el de Radioterapia y el de Transplante realizaron conjuntamente un estudio que evaluó el papel de las altas dosis con transplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con tumores en estadios II-IIIa y más de 10 ganglios axilares afectos. Todas las pacientes recibieron tres ciclos de FAC adyuvante tras los cuales se repitió la estadificación, y finalmente un ciclo adicional del mismo esquema antes de ser asignadas a uno de los siguientes grupos: quimioterapia en dosis elevadas (ciclofosfamida, carmustina [BCNU], cisplatino) con transplante autólogo de médula ósea o los mismos agentes a dosis intermedias que no precisaban trasplante. Al igual que ocurrió con otros estudios contemporáneos con altas dosis, este ensayo no ofreció ninguna ventaja en supervivencia (39). En el grupo que precisó trasplante, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 9%, llegando a ser del 15 en las mayores de 50 años (40).

LA IMPORTANCIA DE LOS TAXANOS

Tanto paclitaxel como docetaxel en combinación con antraciclinas aumentan la tasa de respuesta y la SLE como primera línea de la enfermedad metastásica así como la SG en segunda línea (41). Los primeros estudios en adyuvancia con taxanos compararon antraciclinas frente a la combinación de antraciclinas con taxanos en pacientes con afectación axilar. El estudio CALGB 9344 demostró un aumento significativo en la SLE (65 vs. 70%) y en la SG (77 vs. 80%) con antraciclinas y taxanos frente a los regímenes clásicos de adyuvancia en axila positiva (23). El hecho de que la rama experimental tuviera un mayor número de ciclos que el control fue su crítica más relevante (36). Un estudio similar de NSABP con distinta dosis de paclitaxel, vino a confirmar el beneficio en SLE (72 para AC vs. 76% para la rama experimental; p = 0,008) (42). Paralelamente, GEICAM demostró un beneficio en SLE (86,9 vs. 79,2%) con una reducción del riesgo de recurrencia del 36% (p = 0,0009) a favor de administrar 4 ciclos de FEC90 seguidos de 8 ciclos de paclitaxel semanal a dosis de 100 mg/m² en pacientes con afectación axilar comparado con 6 ciclos de FEC 90 (43).

El siguiente paso fue testar los regímenes con docetaxel. El *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG 001) comparó FAC vs. TAC (substituyendo 5-fluorouracilo por docetaxel); TAC demostró una mayor SLE (75 vs. 68%; p = 0,001) y SG (87 vs. 81%; p = 0,008). El beneficio a favor de TAC, en lo que se

refiere a la reducción de recaída fue del 28% ($p = 0,0010$) independientemente del número de ganglios, del estatus hormonal y del estado de expresión de HER-2 (44). No obstante, TAC resultó ser más mielotóxico. Por esta razón, y a la luz de los resultados del estudio GEICAM 9805, se recomienda el uso de G-CSF profiláctico en el esquema TAC para reducir la tasa de neutropenias febriles (45). Siguiendo esta misma línea, un grupo francés comparó 6 ciclos de FEC 100 con 3 ciclos del mismo esquema seguido de 3 ciclos de docetaxel 100 obteniendo mayor SLE y SG a favor del esquema con docetaxel (46).

Otra de las cuestiones a dilucidar ha sido qué taxano y qué secuencia de administración es la más óptima. En este sentido, el estudio E1199, tras 4 ciclos de AC comparó la administración de docetaxel vs. paclitaxel en pauta semanal o trisemanal en pacientes con y sin afectación axilar. A pesar de los datos conocidos de eficacia del paclitaxel semanal y de la mayor actividad del docetaxel en la enfermedad avanzada, en este estudio no se demostró un beneficio a favor de ninguna de las ramas, aunque hay una leve tendencia a favor de paclitaxel semanal y docetaxel trisemanal (47).

Finalmente, en 2006 se publicó un metaanálisis para definir el papel de los taxanos en adyuvancia que demostró su beneficio tanto en SLE (RR: 0,84; 95% CI, 0,79-0,89 [P < 0,0001]), como en SG (RR: 0,84; 95% CI, 0,77-0,92 [P < 0,0001]) en pacientes con afectación axilar independientemente del taxano y del esquema secuencial o concomitante empleado. El beneficio absoluto en SLE osciló 3,3-4,6% y en SG 2,0-2,8% (41). Estos datos son comparables a los obtenidos por las antraciclinas en el metaanálisis del EBCTCG que llevaron en su día a considerar a las mismas como el *gold standard* en la esfera adyuvante.

Por otro lado, debemos apuntar que el impacto de los taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con axila positiva no ocurre por igual en todos los subgrupos de pacientes. En esta dirección, una revisión llevada a cabo por Martín y cols. revela que en sólo uno de los estudios con taxanos incluyó dentro de sus objetivos un análisis prospectivo de subgrupos en función de estado del receptor hormonal; la variable principal de estratificación, en la mayoría de ellos, fue el número de ganglios afectados. Análisis retrospectivos sugieren que hay un mayor beneficio en tumores que no expresan RRHH si bien, en los tumores con RRHH positivos también existe beneficio. Por el momento, el valor predictivo de la sobreexpresión de HER-2 no está tan bien establecido (48). Por lo tanto, en lo que al beneficio de los taxanos se refiere los datos existentes hasta la fecha no permiten excluir a ningún grupo de pacientes teniendo en cuenta las variables de tamaño tumoral, número de ganglios, estatus hormonal o la sobreexpresión de Her2.

Hasta la fecha, no se ha demostrado el verdadero papel de los taxanos en las pacientes sin afectación ganglionar. Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio de GEICAM, en el que 1.059 pacientes sin afectación axilar fueron asignadas de manera aleatoria a recibir quimioterapia TAC o FAC. El esque-

ma TAC ocasionó mayor toxicidad hematológica, si bien fue menor con la profilaxis primaria con G-CSF. Se obtuvo un beneficio significativo en SLE a favor de TAC (91 vs. 86%; HR 0,66, 95% CI 0,46-0,94, $p = 0,0202$) (49). Este es el primer ensayo con taxanos en adyuvancia diseñado específicamente para mujeres con axila negativa.

Por lo tanto, resulta indiscutible el efecto beneficioso de las antraciclinas y los taxanos en mujeres con afectación axilar, aunque queda por definir cuál es el esquema de elección. Además cada vez hay más evidencia del beneficio de taxanos en estadios más precoces en los que no existe afectación axilar.

OTROS CITOTÓXICOS EN ADYUVANCIA

Si bien está definido el valor de taxanos y antraciclinas como tratamiento complementario a la cirugía en cáncer de mama, se está intentado integrar otros fármacos citotóxicos en este contexto. En este sentido, no se ha observado un impacto real de gemcitabina como tratamiento adyuvante en lo que se refiere a prolongar la SLE y SG (50). Asimismo, dada la actividad de capecitabina en la enfermedad avanzada se está investigando su papel en la adyuvancia. Un estudio donde capecitabina se añade a taxanos y antraciclinas secuencial ha demostrado de forma significativa una mayor SLE a favor de la rama experimental (51). Contrariamente, un estudio con mujeres mayores de 65 años exploró dos ramas de tratamiento AC o CMF frente a capecitabina y demostró superioridad tanto en SLE como en SG a favor de AC/CMF; además hubo dos muertes tóxicas en la rama de capecitabina (52). Independientemente de estos estudios, GEICAM está evaluando la importancia de la capecitabina en tumores con fenotipo basal con y sin afectación axilar que, tras un tratamiento adyuvante estándar, se aleatorizaron a observación vs. capecitabina de mantenimiento.

Por último, cabe reseñar que hasta la fecha no hay evidencia de que prolongar en el tiempo el tratamiento adyuvante (quimioterapia de mantenimiento) otorgue algún beneficio adicional a los pacientes (53).

TRATAMIENTOS DE DIANA MOLECULAR EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Al igual que ocurrió con la hormonoterapia en tumores con expresión de receptores estrogénicos, trastuzumab ha cambiado la historia natural de la enfermedad en tumores con sobreexpresión de c-erbB2.

Aproximadamente el 30% de los tumores de mama sobreexpresan HER-2/neu (c-ErbB-2), una glicoproteína transmembrana que forma parte de la familia c-erbB y que posee actividad tirosinquinasa (54,55). Esta sobreexpresión de HER2 se asocia con un pronóstico más desfavorable (56). En la actualidad, disponemos de resultados de 5 estudios donde se demuestra el beneficio de este fármaco como tratamiento adyuvante.

En el estudio NSABP31 tras 4 ciclos de AC las pacientes fueron asignadas a recibir paclitaxel con o sin trastuzumab. En un estudio del Intergroup N9831 con un diseño similar pero con tres ramas de tratamiento, tras 4 ciclos de AC se aleatorizó a las pacientes a paclitaxel semanal x 12 (rama control), el mismo esquema seguido de trastuzumab o paclitaxel semanal con trastuzumab desde el inicio. De esta forma, se llevó a cabo un análisis conjunto de ambos estudios; se observó una disminución del riesgo de recaída (RR: 0,48, $P < 0,0001$) con ILP a 4 años de 91 vs. 87% así como del riesgo de muerte de un 33% ($P = 0,015$) en las pacientes tratadas con trastuzumab (57).

El ensayo BCIRG-006 introdujo como novedad una rama sin antraciclina. El estudio evaluó la eficacia y seguridad de tres esquemas: a) AC seguido de docetaxel más trastuzumab (TH); b) docetaxel más carboplatino más trastuzumab (TCH); y c) AC seguido de docetaxel como rama control en pacientes con y sin afectación axilar de alto riesgo. Un análisis intermedio a 23 meses de seguimiento reveló una SLE significativamente mejor a favor de las dos ramas con trastuzumab, no encontrando diferencias entre ambas (AC seguido de TH: HR: 0,49, TCH: HR: 0,61). Ambos brazos se asocian con un 2-3% de cardiotoxicidad, por lo que se recomienda monitorizar la función cardíaca (58).

Por su parte, el estudio HERA comparó la administración de trastuzumab durante 1 o 2 años frente a la observación en pacientes con y sin afectación axilar que recibieron al menos 4 ciclos de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Recientemente se han publicado los resultados del primer análisis intermedio planificado de los brazos de observación y trastuzumab durante un año. Trastuzumab demostró mejorar de forma significativa la SLE (59).

Un estudio finlandés vino a demostrar que se obtiene beneficio en esta población con un periodo de administración de trastuzumab más corto que en el resto de los estudios. Por lo tanto, queda por definir la duración óptima de administración de trastuzumab adyuvante (60).

Finalmente, un metaanálisis publicado en 2008 ha demostrado que trastuzumab reduce el riesgo de mortalidad (RR, 0,66; 95% CI, 0,57-0,77), recurrencia local (RR, 0,58; 95% CI, 0,43-0,77) y metástasis a distancia (RR, 0,60; 95% CI, 0,52-0,68). Las pacientes tuvieron mayor riesgo de fallo congestivo cardíaco (RR, 7,60; 95% CI, 4,07-14,18), depresión de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (RR, 2,09; 95% CI, 1,84-2,37) y mayor riesgo de progresión en SNC como primer lugar de recurrencia (RR, 1,60; 95% CI, 1,06-2,40) (61).

Cuando revisamos los cinco grandes estudios de adyuvancia con trastuzumab, descubrimos que las pacientes sin afectación axilar están poco representadas,

lo que condiciona las conclusiones que se obtienen en este grupo de pacientes. Si bien, sabemos que los tumores que sobreexpresan HER-2 tienen un pronóstico más sombrío, a pesar de ser tumores pequeños sin afectación axilar. Es por eso que siempre se debe considerar en estos casos incluir el trastuzumab en los esquemas de adyuvancia que vayan a recibir.

En un intento de reducir la toxicidad cardíaca, que es el principal inconveniente para el uso de antraciclina, se han planteado estrategias alternativas que las excluyen. El estudio BCIRG-006 contempla una rama con trastuzumab, carboplatino y docetaxel, sin menoscabo de la eficacia (58). Por otra parte, un estudio fase II propone el esquema docetaxel ciclofosfamida trastuzumab como una opción válida al respecto, aunque por el momento, sólo disponemos de datos preliminares de toxicidad: no se describió ningún episodio de insuficiencia cardíaca y tan sólo 4 pacientes de las 263 incluidas precisaron interrumpir el tratamiento por un evento cardíaco.

Otros fármacos en fase de estudio en la esfera adyuvante con prometedores resultados, pero a los que le queda un largo recorrido son el lapatinib y el bevacizumab.

Lapatinib es un inhibidor reversible de la tirosina quinasa, del EGFR y del HER-2 con menor toxicidad cardíaca que el trastuzumab. Actualmente se está investigando el papel de este fármaco en etapas iniciales en dos estudios: el estudio TEACH y el estudio ALTTO. Por el momento, sólo conocemos datos en relación con la toxicidad de la combinación de lapatinib, trastuzumab y paclitaxel donde se recomienda reducir la dosis de lapatinib de 1.000 mg/día a 750 mg/día dada la alta tasa de diarrea grado 3-4. Esta recomendación ya ha sido adoptada por el estudio ALTTO. Por otro lado, la toxicidad cardíaca es mínima (63).

En similar situación se encuentra el bevacizumab. Los resultados de toxicidad de tres estudios en adyuvancia demuestran seguridad cardíaca de la combinación de este fármaco en esquemas con antraciclina y taxanos (64-66).

El mayor entendimiento de la biología molecular del cáncer de mama permitirá conocer nuevas dianas moleculares y diseñar nuevos fármacos específicos que sin duda, tendrán un papel relevante en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en un futuro próximo.

CORRESPONDENCIA:

Coralía Bueno Muño
Servicio de Oncología Médica
Hospital Infanta Cristina
Avda. 9 de junio, 2
28981 Parla, Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. De Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, et al. Micrometastases and isolated tumor cells: relevant and robust or rubbish? (MIRROR): preliminary results of the MIRROR study from the Dutch breast cancer trialists' group (BOOG). *SABCS 2008. A*; 23.
2. Ciniéri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol* 2007; 18s: 63-5.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
4. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Hortobágyi GN. Clinical application of cDNA microarrays in oncology. *Oncologist* 2003; 8: 252-8.
5. Mohr S, Leikauf GD, Keith G, Rihn BH. Microarrays as cancer keys: an array of possibilities. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3165-75.
6. Kallioniemi OP, Wagner U, Kononen J, Sauter G. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 657-62.
7. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
8. Rouzier R, Anderson K, Hess KR, et al. Basal and luminal types of breast cancer defined by gene expression patterns respond differently to neoadjuvant chemotherapy. *SABCS. San Antonio, TX, 2004 (A1026)*.
9. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2284-93.
10. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6: 117-27.
11. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 814-9.
12. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1665-71.
13. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
14. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
15. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 729-35.
16. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
17. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, Mariani G, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7265-77.
18. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-312.
19. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008; 4: 603-10.
20. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-6.
21. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1982-92.
22. Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer. Updated results. *Ann Oncol* 1996; 7: 481-5.
23. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-96.
24. Martín M, Villar A, Sole-Calvo A, González R, Massuti B, Lizon J, et al; GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, 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.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
26. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 14-20.
27. Järvinen TA, Holli K, Kuukasjärvi T, Isola JJ. Predictive value of topoisomerase IIalpha and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2267-73.
28. Scandinavian Breast Group Trial 9401, Tanner M, Isola J, Wiklund T, Erikstein B, Kellokumpu-Lehtinen P, Malmström P, et al. Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2428-36.
29. Di Leo A, Isola J. Topoisomerase II alpha as a marker predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer: are we at the end of the beginning? *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 179-86.
30. Järvinen TA, Liu ET. Simultaneous amplification of HER-2 (ERBB2) and topoisomerase IIalpha (TOP2A) genes--molecular basis for combination chemotherapy in cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6: 579-602.
31. Bartlett JMS, Munro A, Dunn JA, et al. Chromosome 17 polysomy (Ch17) as a predictor of anthracycline response: emerging evidence from the UK NEAT adjuvant breast cancer trial. *SABCS. 2008: A45*.
32. Jones SE, Holmes F, O'Shaughnessy JA, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *SABCS. 2007. A12*.
33. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity trial of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1253-9.
34. Thor A. HER2: a discussion of testing approaches in the USA. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl. 1): S101-7.
35. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, 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.
36. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1496-506.
 37. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602-11.
 38. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9.
 39. Peters WP, Rosner GL, Vredenburg JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG, et al. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2191-200.
 40. Linker C, Hurd D. The Cancer and Leukemia Group B Transplant Committee. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3535s-37s.
 41. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccamese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106: 2337-44.
 42. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher 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.
 43. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FE90C versus 4 cycles of FE90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2005, abstract 39.
 44. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.
 45. Martín M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17: 1205-12.
 46. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, 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.
 47. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. From the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Southwest Oncology Group (SWOG), Cancer and Leukemia Group B (CALGB) and the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node positive or high-risk node negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. In: *SABCS 2005*, A 48.
 48. Martin M, Mackey J, Vogel C. Benefit from adjuvant taxanes and endocrine responsiveness in breast cancer. *Breast* 2007; 16(Suppl. 2): S127-31.
 49. Martin M, Lluch A, Seguí M, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing tac with fac: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 2008; A542.
 50. Poole CJ, Hiller L, Howard HC, et al. tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC). *ASCO* 2008, A506.
 51. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R, et al; for The Finnish Breast Cancer Group. Significant improvement in recurrence-free survival (RFS) when capecitabine (X) is integrated into docetaxel (T) → 5-FU + epirubicin + cyclophosphamide (CEF) adjuvant therapy for high-risk early breast cancer (BC): interim analysis of the FinXX-trial. *SABCS*. 2008. A82
 52. Muss HB, Berry DL, Cirincione C, et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907. *ASCO* 2008. A507.
 53. Clarke MJ. WITHDRAWN: multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000487.
 54. Goldenberg MM. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Ther* 1999; 21: 309-18.
 55. Press MF, Jones LA, Godolphin W, Edwards CL, Slamon DJ. HER-2/neu oncogene amplification and expression in breast and ovarian cancers. *Progr Clin Biol Res* 1990; 354A: 209-21.
 56. Mass RD, Press M, Anderson S, et al. Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:A85.
 57. Romond E. Joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831. *Proc ASCO* 2005.
 58. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2005: A1.
 59. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
 60. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
 61. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13: 620-30.
 62. Jones SE, Collea RP, Oratz R, et al. Preliminary toxicity results of a phase II trial of adjuvant docetaxel/cyclophosphamide plus trastuzumab in HER2+ early stage breast cancer patients. *SABCS 2008*: A2111.
 63. Johnson BS, Dueck AC, Dakhil SR. Tolerability of lapatinib given concurrently with paclitaxel and trastuzumab as part of adjuvant therapy in patients with resected HER2+ breast cancer: initial safety data from the Mayo Clinic cancer research consortium trial RC0639. *SABCS 2008*. A: 2109.
 64. Morris PG, Dickler M, McArthur H, et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide x 4 with or without bevacizumab is safe: no evidence of short-term changes in left ventricular ejection fraction. *SABCS A*: 4102.
 65. Makhoul I, Vicki KS, Korourian S, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy significantly improves pathologic complete response in patients with operable or locally advanced breast cancer. *SABCS 2008*. A: 5114.
 66. Yardley DA, Hart L, Waterhouse DM. Preliminary safety results: addition of bevacizumab to 3 docetaxel regimens as adjuvant therapy for early stage breast cancer. *SABCS 2008*. A: 4107.

Papel de los bifosfonatos en el cáncer de mama

M. GUIRADO, E. GÁLVEZ, Á. RODRÍGUEZ-LESCURE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante

RESUMEN

Aproximadamente el 75% de las mujeres con cáncer de mama avanzado presenta metástasis óseas, lo que les ocasiona una importante morbilidad y deterioro en su calidad de vida. Los bifosfonatos constituyen unos potentes fármacos, con excelente tolerancia y perfil de seguridad, que han demostrado en numerosos ensayos clínicos controlar el dolor, reducir el riesgo de desarrollar un evento relacionado con el esqueleto y su tasa, así como aumentar el tiempo hasta la aparición de uno de estos eventos.

Por otra parte, en el cáncer de mama temprano, los tratamientos empleados, tanto quimioterapia como hormonoterapia, inducen pérdida de masa ósea incrementando el riesgo de osteoporosis y de complicaciones esqueléticas. En este contexto, los bifosfonatos son eficaces en aumentar la densidad mineral ósea de estas pacientes, e inhibir la proliferación de células tumorales desempeñando un cierto efecto antitumoral con potencial efecto sobre la recaída.

PALABRAS CLAVE: Bifosfonatos. Cáncer de mama. Metástasis óseas. Densidad mineral ósea. Supervivencia.

ABSTRACT

Bone metastasis are commonly present in 75% of breast cancer patients and this fact is clearly related to impairment in quality of life and morbidity. Bisphosphonates are useful drugs since they have demonstrated in clinical trials efficacy in terms of pain control and reduction of skeletal related events. In the other hand, biphosphonates show an excellent tolerability and a good safety profile.

Usual therapies for early breast cancer are related to a negative effect on bone mass. Bisphosphonates appear in this scenario as cornerstone drugs for achieving a good control over bone mineral density and as interesting drugs with potential antitumoral effect.

KEY WORDS: *Bisphosphonates. Breast cancer. Bone metastasis. Bone mineral density. Survival.*

BIFOSFONATOS. MECANISMO DE ACCIÓN

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno (estructura P-O-P), en el que un átomo central de carbono reemplaza a un átomo central de oxígeno. Todos se caracterizan por una estructura común consistente en una porción central que contiene fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) que fomenta su unión a la matriz ósea mineralizada, y una cadena variable, específica para cada uno de los fármacos, que determina su potencia y efectos secundarios.

Esta estructura les confiere mayor estabilidad en el medio ácido y mayor resistencia a la hidrólisis enzimática de la que poseen los pirofosfatos endógenos (1).

Conforman una familia de drogas que inhiben potentemente la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Sus aplicaciones en el tratamiento de la enfermedad de Paget, la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo primario y secundario, y la osteoporosis, datan de hace aproximadamente tres décadas. Más reciente es, en cambio, su utilización en la enfermedad metastásica ósea o en la prevención de la pérdida de masa

ósea inducida por los tratamientos oncológicos y/o sus circunstancias.

La reducción de la resorción ósea produce una disminución en la calcemia, lo que estimula la parathormona (PTH) que incrementa, a su vez, los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D. El hiperparatiroidismo secundario al tratamiento con bifosfonatos actúa a nivel renal, reteniendo calcio y produciendo fosfaturia, con la consecuente disminución de los niveles séricos de fosfato (2).

Se han desarrollado tres generaciones farmacológicas de bifosfonatos que, manteniendo su afinidad por el hueso y su avidez por la unión a las zonas de metabolismo activo, van incrementando la potencia inhibitoria de la resorción ósea al cambiar la cadena responsable de la modulación del remodelado óseo.

—*Bifosfonatos de primera generación*: clodronato. Se absorbe con dificultad por vía oral, con una biodisponibilidad de tan sólo un 1-3%. La presencia de alimentos disminuye su absorción, sobre todo aquellos ricos en calcio.

—*Bifosfonatos de segunda generación*: pamidronato. Se trata de un fármaco de administración oral o intravenosa, cuyas concentraciones plasmáticas aumentan con rapidez tras el inicio de su infusión pero disminuyen rápidamente tras su suspensión (vida media 0,8 horas).

—*Bifosfonatos de tercera generación*: zolendronato e ibandronato. Se trata de dos fármacos que presentan grandes variabilidades interindividuales independientemente de la dosis administrada. La diferencia entre ambos radica en que mientras que el primero de ellos se une muy poco a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 22%), el segundo lo hace en una elevada proporción.

Se consideran todos ellos fármacos con un excelente perfil de seguridad y muy bien tolerados, aunque existe poca experiencia sobre la seguridad de tratamientos prolongados más allá de los dos años. Los efectos secundarios más frecuentes de los bifosfonatos orales son náuseas, vómitos, diarrea, esofagitis o ulceración esofágica. La presencia de fiebre, dolores óseos y mialgias también es frecuente en el caso de los bifosfonatos cuya prescripción es intravenosa, en las primeras 24-48 horas tras su administración, y responde bien a los antiinflamatorios no esteroideos. Dado que todos ellos son excretados sin metabolizar por la orina, se recomienda control de la función renal pues en caso de insuficiencia renal podrían acumularse en el organismo.

Una de las toxicidades más relevantes del ácido zolendronico y del pamidronato es el desarrollo de osteonecrosis del maxilar, cuyos primeros casos fueron descritos en 2004. La incidencia de esta complicación parece encontrarse en torno al 6,7% de los pacientes tratados, incrementándose en aquellos que reciben tratamientos durante períodos de tiempo mayores. Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta complicación, es la realización de extracciones dentarias durante el tratamiento. Para la prevención se recomienda realizar una revisión dental antes del inicio del tratamiento, evitar extracciones dentarias durante el mismo, y en caso de ser necesarias, interrumpir el tratamiento como medida de precaución (3).

TABLA I

PRINCIPALES BIFOSFONATOS CON INDICACIÓN EN ONCOLOGÍA

Nombre genérico	Potencia relativa	Posología
Clodronato (Bonafos®, Mebonat®)	10	1.600 mg/día v.o. 5 mg/kg i.v.
Ibandronato (Bondronat®)	10.000	6 mg/21-28 día i.v. 50 mg/día v.o.
Pamidronato (Aredia®)	100	90 mg/28 día i.v.
Zolendronato (Zometa®)	100.000	4 mg/21-28 día i.v.

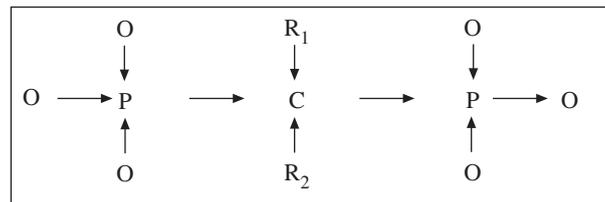


Fig. 1. Estructura básica de los bifosfonatos.

BIFOSFONATOS EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad metastásica a nivel óseo es la mayor causa de morbilidad en el paciente oncológico. El dolor, las fracturas patológicas, la hipercalcemia, la compresión radicular o medular, y la infiltración de la médula ósea, constituyen potenciales y frecuentes complicaciones asociadas a esta situación (4,5).

En el contexto de las pacientes con cáncer de mama, el hueso es el órgano que con mayor frecuencia aparece afectado; entre un 65 y un 75% de las pacientes con cáncer de mama metastásico padecerá a lo largo de la evolución de su enfermedad afectación ósea, y en aquellas pacientes no metastásicas de inicio, en torno a un 30-40% recaerá a nivel óseo (6,7).

El pronóstico de las pacientes con afectación ósea es más favorable al de las que padecen enfermedad metastásica a nivel visceral, siendo la mediana de supervivencia de 20 meses para las primeras, y de tan sólo 3 meses para las que tienen afectación hepática. Además, más de una quinta parte de las pacientes con metástasis óseas permanecerán vivas transcurridos 5 años tras el diagnóstico (7,8).

Estas marcadas diferencias pronósticas tal vez reflejen también la histología del tumor primario, que en el caso de metastatizar a hueso suele corresponder con la de un tumor bien diferenciado y con receptores hormonales positivos. Colleoni y Smith evaluaron los patrones de recurrencia ósea en las pacientes incluidas en los proto-

los IBCSG y NSABP respectivamente, identificando el número de ganglios axilares afectos al diagnóstico (≤ 4 vs. > 4), el tamaño tumoral (≤ 2 vs. > 2), la edad al diagnóstico (≤ 35 vs. > 35 años) y la positividad para los receptores hormonales, como posibles factores predictivos para el desarrollo de metástasis óseas (9,10).

En mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas, tanto por la elevada frecuencia de la coexistencia de ambas, como por las complicaciones asociadas, su repercusión en la calidad de vida y supervivencia, su tratamiento constituye uno de los pilares fundamentales en el manejo integral de las mismas (11). En ellas, además de tratamientos sistémicos, como la quimioterapia y la hormonoterapia, y de tratamientos locales, como la radioterapia antiálgica, los radiofármacos y la cirugía ortopédica, los bifosfonatos constituyen unas potentes armas terapéuticas de excelente tolerancia y perfil de seguridad. Han demostrado reducir el riesgo de desarrollar un evento esquelético (definido como la aparición de fractura patológica, compresión medular, dolor óseo que requiere tratamiento con radioterapia antiálgica, necesidad de cirugía ortopédica o hipercalcemia maligna), y su tasa (número de eventos/año), así como aumentar el tiempo hasta la aparición de uno de estos eventos. Algunos bifosfonatos también pueden aliviar el dolor óseo, y mejorar la calidad de vida global en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (10).

BIFOSFONATOS DE PRIMERA GENERACIÓN

El estudio más significativo realizado con clodronato en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, fue un estudio doble ciego en el que se incluyeron un total de 173 pacientes que fueron randomizadas a recibir el fármaco en cuestión (85 pacientes) a una dosis de 1.600 mg diarios, o placebo (88 pacientes) durante 18 meses. Las pacientes que recibieron clodronato experimentaron una reducción estadísticamente significativa en el número de hipercalcemias y en la incidencia de fracturas vertebrales. La tasa de eventos relacionados con el esqueleto también se redujo de forma estadísticamente significativa (218,6 vs. 304,8 por cada 100 pacientes/año; $p < 0,001$). No se detectaron, sin embargo, diferencias en supervivencia global ni en toxicidad entre ambos grupos (12,13). Otros dos estudios realizados por Kristensen y Tubiana, en los que se evaluó la eficacia de clodronato frente a placebo en la prevención de eventos óseos, también demostraron beneficio a favor de clodronato en tiempo al primer evento óseo y disminución en el número de fracturas, sin incrementos en términos de supervivencia (14,15).

En un estudio llevado a cabo por Jagdev, se analiza comparativamente la eficacia de clodronato frente a un bifosfonato de segunda generación y administración intravenosa: pamidronato, en 51 pacientes con enfermedad metastásica a nivel óseo. Estos pacientes son randomizados a tres grupos: el grupo 1 recibe clodronato vía oral a dosis de 1.600 mg, el grupo 2 clodronato intravenoso seguido de vía oral, y el último de los grupos, recibe pamidronato 90 mg intravenosos cada 4 semanas. Los resultados de este estudio revelan que pamidronato

consigue un mejor control analgésico y una mayor disminución en la resorción ósea que clodronato (16).

BIFOSFONATOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

El riesgo de complicaciones esqueléticas en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas se reduce de forma estadísticamente significativa con la utilización de pamidronato.

Un primer estudio realizado que incluyó un total de 382 pacientes con cáncer de mama y al menos una lesión osteolítica tratadas con quimioterapia, randomizó a estas pacientes a recibir placebo o pamidronato 90 mg en infusión intravenosa, durante 2 horas, con carácter mensual a lo largo de 12 meses. Las conclusiones de este estudio evidenciaron un aumento en la mediana del tiempo hasta el desarrollo de un primer evento óseo de 6,1 meses con pamidronato; la proporción de pacientes con cualquier evento óseo se redujo de un 56% en el grupo tratado con placebo, a un 43% en la rama experimental y, tanto el control analgésico, como el PS, fueron también superiores en la rama del bifosfonato (17).

Un segundo estudio realizado en la misma línea que el anterior, demostró que el beneficio de pamidronato se mantenía más allá de su utilización durante 12 meses. La reducción del riesgo de complicaciones óseas era superior a medida que se prolongaba el tiempo de tratamiento con pamidronato (15, 18, 21 y 24 meses). A los 24 meses de tratamiento la mediana del tiempo al primer evento óseo prácticamente se duplicó con la utilización de pamidronato frente a placebo (13,9 vs. 7 meses) (18).

Otro estudio evalúa la eficacia de pamidronato en el contexto de la hormonoterapia: 372 mujeres con cáncer de mama y al menos una lesión osteolítica, que estaban recibiendo tratamiento hormonal, fueron randomizadas a recibir 90 mg de pamidronato o placebo cada 4 semanas durante 24 meses. La tasa de eventos óseos fue reducida de forma significativa a los 12, 18 y 24 meses en las pacientes tratadas con pamidronato. Transcurridos 24 meses, la proporción de pacientes que sufrieron un evento óseo fue del 56 vs. 67% para el grupo experimental y el control, respectivamente. El tiempo hasta el primer evento óseo fue significativamente mayor para las pacientes que recibieron pamidronato, aunque no se observaron diferencias en tasas de respuesta ósea ni en supervivencia (19).

Todos estos estudios fueron realizados en pacientes con metástasis de predominio osteolítico, y la duración de los tratamientos evaluados en ningún caso superó los 24 meses, por lo que se disponen de pocos datos en el supuesto frecuente de afectación ósea de predominio blástico o mixto, o en tratamientos más prolongados en el tiempo.

En el contexto de las lesiones blásticas, pamidronato ha sido evaluado inicialmente en el cáncer de próstata no demostrando superioridad frente a placebo (21). También ha sido sometido a examen frente a zolendronato en cáncer de mama con metástasis óseas tanto líticas como blásticas, y en mieloma múltiple, siendo superior zolendronato no sólo en términos de eficacia en relación a eventos relacionados con el esqueleto, si no también en términos de calidad de vida y control de la calcemia (21-25).

BIFOSFONATOS DE TERCERA GENERACIÓN

Ibandronato

La eficacia de este bifosfonato en la reducción de eventos óseos ha sido demostrada en tres estudios fase III en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. En estos estudios se estima una reducción del riesgo de nuevas complicaciones óseas de aproximadamente un 40%.

En el primero de los estudios, 312 pacientes con cáncer de mama metastásico son randomizadas a recibir 6 mg intravenosos de ibandronato o placebo cada 4 semanas durante un total de 24 meses. Tanto el número de eventos óseos como la mediana de tiempo hasta su aparición fueron, de forma estadísticamente significativa, favorables a ibandronato (26,27).

Los otros dos estudios disponibles evalúan la eficacia de la formulación oral. Un total de 564 pacientes fueron analizadas conjuntamente en estos dos estudios. Se randomizaron a recibir ibandronato 50 mg vía oral todos los días durante dos años o placebo. Los resultados de estos estudios corroboran los datos obtenidos con la formulación intravenosa (28).

Body presenta un estudio en el que se compara la efectividad de ibandronato vía oral frente a zolendronato intravenoso, concluyendo que son igualmente efectivos en términos de normalización de marcadores de *turnover* óseo, hecho que parece asociarse con una reducción de las complicaciones esqueléticas y muerte (29).

Zolendronato

El ácido zolendrónico ha demostrado beneficio clínico en el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea no sólo en el contexto del cáncer de mama o el mieloma múltiple, si no también en pacientes con tumores prostáticos y otros tumores sólidos (30-32). También ha sido evaluada su eficacia frente a pamidronato siendo superior a este en enfermedad ósea lítica, blástica, en control de hipercalcemia maligna y en calidad de vida (21-25).

Aunque los estudios fase III realizados no estaban diseñados para detectar incrementos en la supervivencia, tendencias no significativas se hallaron en el caso del cáncer prostático y el renal a favor de zolendronato frente a placebo (33,34).

En los pacientes con enfermedad metastásica ósea, los niveles de N-telopéptido de colágeno tipo I (NTX), que es un marcador de resorción ósea, se correlacionan con la extensión de la enfermedad metastásica a nivel esquelético, un incremento del riesgo de padecer eventos relacionados con el esqueleto, progresión a nivel óseo e incluso muerte (35). La normalización de la excreción urinaria de este metabolito por pamidronato ha sido relacionada con una tasa significativa de respuestas, retrasos en la progresión ósea y, aunque de forma no estadísticamente significativa, también una tendencia a la disminución en el número de fracturas (36,37).

En un reciente estudio publicado por Lipton en la revista *Cancer*, en el que se evalúa el papel del ácido zolendrónico en la reducción de los niveles de NTX y su impacto en la supervivencia en pacientes con cáncer de mama (n = 578), próstata, pulmón y otros tumores sólidos, se concluye que en el caso concreto del cáncer de mama consigue una normalización de los niveles del citado telopéptido en un 81% de los casos frente a un 65% con pamidronato. Además, esta normalización se correlaciona con un incremento en la supervivencia global de estas pacientes (38).

BIFOSFONATOS EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

INTRODUCCIÓN

La pérdida de masa ósea es un proceso fisiológico en la mujer que se acentúa conforme aumenta su edad, especialmente tras la menopausia debido a la disminución en los niveles de estrógenos circulantes. Este desbalance hormonal conlleva un desequilibrio en el proceso de remodelado óseo, contribuyendo al aumento en la resorción ósea frente a la osteogénesis. Las consecuencias de estos procesos son la osteopenia y la osteoporosis (39).

La prevalencia del cáncer de mama está en aumento, afectando a 1 de cada 8 mujeres en el mundo occidental. Sin embargo los avances en el *screening*, diagnóstico y tratamiento de estas pacientes, mejoran las tasas de supervivencia. Con esta mejora en las tasas de supervivencia, quedan cada vez más patentes los efectos a largo plazo relacionados con la enfermedad en sí y sus tratamientos (40).

Los tratamientos utilizados en el cáncer de mama en estadio precoz incluyen tanto agentes quimioterápicos como hormonoterapia (41). Los primeros inducen un incremento en la pérdida de masa ósea tanto por el efecto directo de los citostáticos sobre el hueso, como por el efecto sobre la función ovárica induciendo caída estrogénica temporal o permanente (42,43).

En cuanto a la hormonoterapia, tamoxifeno ha demostrado que administrado de forma adyuvante durante 5 años, en pacientes con tumores hormonosensibles, aumenta la supervivencia libre de enfermedad (44). Recientemente, los inhibidores de la aromatasas de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) han demostrado ser más eficaces que tamoxifeno y mejor tolerados. Sin embargo, a pesar de mejorar el perfil de toxicidad frente a tamoxifeno (menos efectos tromboembólicos y carcinoma de endometrio), su impacto sobre la densidad mineral ósea se traduce en un mayor número de fracturas (45).

Por otra parte, el interesante concepto de la prevención de la enfermedad metastásica a nivel óseo con el uso de los bifosfonatos parece sustentarse en la inhibición no sólo de los osteoclastos, sino también en el crecimiento de las células tumorales y la angiogénesis.

Por todo esto, los bifosfonatos constituyen un arma terapéutica imprescindible y muy prometedora

en el contexto del cáncer de mama en estadio precoz: además de prevenir la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento, también parecen prevenir el desarrollo de enfermedad metastásica en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz y aumentar su supervivencia, aunque son necesarios más ensayos pues los resultados publicados hasta el momento son contradictorios.

BIFOSFONATOS DE PRIMERA GENERACIÓN

Dos estudios han evaluado el papel de clodronato en pacientes con cáncer de mama precoz en la prevención de la pérdida de masa ósea. La administración de 1.600 mg de clodronato vía oral/día, resultó en una disminución en la pérdida de densidad mineral ósea frente a placebo en pacientes tratadas con tamoxifeno o toremifeno, y en aquellas en las que el tratamiento quimioterápico indujo una supresión ovárica. Sin embargo, en este último grupo de pacientes, clodronato no fue capaz de prevenir por completo la pérdida de masa ósea en las mujeres con amenorrea inducida por la quimioterapia que sufrieron una pérdida de aproximadamente un 3% por año a nivel de columna lumbar (46,47).

Clodronato es el primer y el único bifosfonato vía oral que ha demostrado aumentar de forma estadísticamente significativa la supervivencia global y reducir la incidencia de metástasis óseas cuando es utilizado en el escenario de la adyuvancia (48). En un gran estudio randomizado en el que se incluyeron un total de 1.069 pacientes con cáncer de mama estadios I-III, se comparó la administración de 1.600 mg de clodronato vía oral diario con placebo durante dos años. La utilización del bifosfonato adyuvante redujo el riesgo de muerte en un 23% a los 5 años ($p = 0,0048$) y el riesgo de metástasis óseas en un 31% durante el mismo periodo de tiempo ($p = 0,0043$). Estas diferencias fueron más acentuadas en la cohorte de pacientes de más riesgo para la recaída (estadios II y III), en ellas la mortalidad se redujo en un 26%, y el riesgo de metástasis óseas en un 41% (48).

En base a esto se podría concluir que la administración postoperatoria de clodronato oral junto con el estándar de tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz (I-III), mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión y la global, en comparación con aquellas mujeres que reciben únicamente el tratamiento adyuvante estándar (49-51). Sin embargo, en un segundo estudio con 299 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sin afectación ganglionar, en el que las participantes fueron randomizadas a recibir clodronato vs. placebo durante un total de 3 años, se demostró que tras 5 años de seguimiento, el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica en el hueso no obtuvo diferencias entre ambos grupos, mientras que las metástasis no óseas aparecieron más frecuentemente en la rama experimental, lo que se tradujo en una supervivencia más pobre en el grupo que recibió clodronato (52).

BIFOSFONATOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los efectos de pamidronato sobre la densidad mineral ósea muestran que, frente a placebo, es capaz de producir una diferencia sustancial de un 5,1% a nivel de columna lumbar y de un 5,2% a nivel de cuello femoral. Estas diferencias se ven incrementadas en aquellas pacientes en las que se produce una amenorrea inducida por el tratamiento (53).

Los datos obtenidos a partir de un estudio con 953 pacientes con cáncer de mama no metastásico, que fueron randomizados a la administración de pamidronato vía oral frente a placebo, no apoyan la utilización de este bifosfonato en la adyuvancia pues el riesgo de fracturas, aparición de metástasis óseas y de muerte es el mismo en la rama control que en la experimental (54).

Los resultados de un estudio previo realizado en 1997, con 88 mujeres con cáncer de mama y afectación axilar (4 o más ganglios afectos), en el que se evaluó el pamidronato en infusión intravenosa, sugieren un efecto preventivo sobre la pérdida de masa ósea y el desarrollo de enfermedad metastásica ósea, sin efectos sobre la recurrencia local ni las metástasis viscerales (55).

BIFOSFONATOS DE TERCERA GENERACIÓN

Hasta el momento han sido publicados tres ensayos clínicos en los que se demuestra que zolendronato es capaz de prevenir la pérdida de masa ósea inducida por los inhibidores de la aromatasa en mujeres.

En el estudio ABCSG 12, mujeres premenopáusicas afectas de un cáncer de mama precoz fueron randomizadas a 4 ramas de tratamiento: todas recibían goserelina 3,6 mg/mes, dos grupos con tamoxifeno 20 mg/día con o sin ácido zoledrónico, y otros dos grupos con anastrozol 1mg/ día con o sin el bifosfonato. Los resultados de este estudio mostraron que la combinación del análogo de LHRH con anastrozol conllevó una mayor pérdida de masa ósea que la combinación con tamoxifeno. La adición de zolendronato a cualquiera de estas combinaciones se tradujo en una disminución en la pérdida de masa ósea (56). Aunque en aquellas pacientes que no recibieron ácido zoledrónico se produce una recuperación en la densidad mineral ósea, esta no alcanza los niveles basales previos al inicio del tratamiento. El zolendronato concomitante previene la pérdida de masa ósea durante el tratamiento hormonal y mejora la densidad mineral de estas mujeres a los 5 años (57).

El estudio Z-FAST evaluó el papel de zolendronato en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas tratadas con letrozol 2,5 mg/día. Un total de 602 mujeres formaron parte del protocolo, la mitad de ellas recibieron desde el inicio ácido zoledrónico 4 mg i.v. cada 6 meses, mientras que la otra mitad sólo lo recibirían si su *T-score* por debajo de -2,0 SD o tenían una fractura. Tras un año de tratamiento, las pacientes de la rama de zolendronato experimentaron un incremento en su densidad mineral ósea del 2% en columna lumbar, y del 1,4% en cuello femoral. En cambio, las mujeres del grupo control sufrieron un descenso

en su densidad ósea del 2,6 y 2,1% en columna lumbar y cuello femoral respectivamente (58). Cuando se cuantificaron marcadores de resorción ósea como el N-telopéptido de colágeno tipo I (NTX) o la fosfatasa alcalina específica del hueso, se observaron reducciones significativas en la rama experimental que apoyaban el efecto beneficioso de zolendronato. ZO-FAST es un estudio similar al anterior llevado a cabo en Europa con un tamaño muestral de 1.066 pacientes postmenopáusicas (59).

En un análisis publicado este año en el que se evalúan conjuntamente los datos de los estudios Z-FAST y ZO-FAST, se objetiva un incremento en la densidad ósea de un 5,2% a nivel lumbar y de un 3,5% a nivel femoral con respecto al grupo control que recibe zolendronato de forma diferida o cuando aparece una fractura. Los marcadores de remodelado óseo (NTX y fosfatasa alcalina específica del hueso), descienden en un 21,3 y un 12,8% en la rama experimental, en tanto que en la rama control sufren un incremento del 21,7 y 24,9% respectivamente (60).

Con los datos aportados en el estudio austriaco y en el ZO-Z-FAST, se abre una interesante perspectiva centrada en el impacto de zolendronato sobre la recaída del cáncer de mama cuando este es administrado en el contexto adyuvante. La actualización del ABCCSG-12 a 5 años fue comunicada en ASCO 2008 por el Dr. Gnant como *late breaking abstract*. El objetivo primario del estudio fue SLE para anastrozol vs. tamoxifeno y para zolendronato + hormonoterapia vs. hormonoterapia sola. SLR, SG y toxicidad fueron objetivos secundarios; la supervivencia libre de metástasis óseas se consideró un análisis exploratorio. No hubo diferencias, con una mediana de seguimiento de 60 meses, entre ambas opciones de hormonoterapia. Sin embargo, la combinación de zolendronato + hormonoterapia se acompañó de una reducción del 36% del riesgo de recaída en comparación con la hormonoterapia sola ($p = 0,011$). Sorprendentemente este beneficio no fue a

costa solamente de las metástasis óseas sino que zolendronato redujo también la aparición de cáncer de mama contralateral, la recaída locorregional y la recaída a distancia en general.

El análisis integrado Z-ZO-FAST ha sido publicado este año. En este estudio, el objetivo primario fue la comparación para la densidad mineral ósea en columna lumbar a los 12 meses para ambas ramas (zolendronato de inicio vs. diferido). Los objetivos secundarios fueron la comparación para densidad mineral ósea de la cadera, cambios de marcadores de remodelado óseo, toxicidad a los 12 meses y tiempo a la recurrencia. Con el escaso seguimiento, para este último objetivo, el estudio sugiere un beneficio en recaída para el uso del zolendronato de inicio (7 recaídas vs. 17: 0,84 vs. 1,9%; $p = 0,0401$).

Las incógnitas y expectativas generadas para el uso de bifosfonatos en adyuvancia habrán de ser resueltas con los resultados de los grandes estudios aleatorizados que se encuentran en marcha en la actualidad, como el AZURE ($n = 3.360$ pacientes: zolendronato x 5 años vs. observación), NSABP-B34 ($n = 3.323$ pacientes: clodronato x 3 años vs. placebo) y el SWOG 0307 ($N = 6.000$ pacientes: zolendronato i.v. vs. clodronato oral vs. ibandronato oral).

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Rodríguez-Lescure
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche
Cami Almassera, 11
03203 Elche, Alicante
e-mail: alescure@terra.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleisch H. Biphosphonates: mechanism of action. *Endocrinol Rev* 1998; 19: 80-100.
2. Vasikaran SD. Biphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 608-23.
3. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with biphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
4. Healey JH, Brown HK. Complications of bone metastases. *Surgical management. Cancer* 2000; 88: 2940-51.
5. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer (Supl.)* 1997; 80: 1588-94.
6. Hortobagyi GN. Novel approaches to the management of bone metastases in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 134-44.
7. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61-6.
8. Bishop HM, Cameron DA, Coleman R, Davies AM, Deward JA, Evans A, et al. British Association of Surgical Oncology Guidelines. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 3-23.
9. Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, et al. Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. *J Clin Oncol* 2000; 18(23): 3925-35.
10. Smith R, Jiping W, Bryant J, et al. Primary breast cancer (PBC) as a risk factor for bone recurrence (BR): NSABP experience. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 457 (abstr.).
11. Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; 110(8): 1860-7.
12. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis TA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
13. Lipton A. Biphosphonates and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97(3): 848-53.
14. Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M, et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999; 246: 67-74.
15. Tubiana-Hulin M, Beuzebec P, Mauriac L, et al. Double-

- blind controlled trial of oral clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2001; 88: 701-7.
16. Jagdev SP, Purohit P, Heatley S, et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001; 12(10): 1433-8.
 17. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91.
 18. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
 19. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
 20. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88(5): 1082-90.
 21. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20(Suppl. 2): 45-54.
 22. Rosen LS, Gordon DH, Dugen W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100(1): 36-43.
 23. Rosen LS, Gordon D, Howch D, et al. Zoledronic acid vs pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2002; 8(4): 348.
 24. Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, et al. Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone disease. *Med Care* 2004; 42(2): 164-72.
 25. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 558-67.
 26. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399-405.
 27. Body JJ, Kanis J, Diel I, et al. Risk reductions in metastatic breast cancer: multivariate Poisson regression analyses of oral and i.v. ibandronate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 46.
 28. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133-37.
 29. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, et al. Oral ibandronate and intravenous zoledronic acid in metastatic breast cancer patients: comparative bone turnover marker and safety data. *Bone* 2006; 38(Suppl. 1): S69.
 30. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150-7.
 31. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma: for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
 32. Hatoum HT, Kin SJ, Smith MR, et al. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer* 2008; 113(6): 1438-45.
 33. Saad F, Gleason D, Murray R. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in men with advanced prostate cancer and bone metastases [abstract]. Presented at: the XIXth Congress of European Association of Urology; March 24-27, 2004; Vienna, Austria. Abstract 615.
 34. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-9.
 35. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictor of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 59-69.
 36. Vinholes JFF, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomized trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997; 8: 1243-50.
 37. Lipton A, Demers L, Curley E, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2021-6.
 38. Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008; 113(1): 193-201.
 39. Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer* 2005; 114: 1010-5.
 40. Lester J, Dodwell D, McCloskey E, et al. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 115-42.
 41. Delmas DP, Fontana A. Bone loss induced by cancer treatment and its management. *Eur J Cancer* 1998; 34: 60-2.
 42. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1570-93.
 43. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3306-11.
 44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
 45. Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, et al. Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1: S31-42.
 46. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antiestrogens. *Br J Cancer* 1997; 75: 602-5.
 47. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluoracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-7.
 48. Powles TJ, Paterson AHG, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-24.
 49. Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R13.
 50. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, et al. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1534-39.
 51. Diel IJ, Jasche A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to bone marrow—a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 2007-11.
 52. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-negative breast cancer patients: 5-years results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10-7.
 53. Fuleihan GH, Salamoun M, Mourad YA, et al. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in preme-

- nopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3209-14.
54. Kristensesen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT, et al. Biphosponate treatment in primary breast cancer: results from a randomized comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Act Oncol* 2008; 47(4): 740-6.
55. Kokufu I, Kohno N, Takao S, et al. Adjuvant pamidronate therapy for the prevention of bone metastasis in breast cancer patients with four or more positive nodes. Abstract 530 Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:8.
56. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 27: 820-8.
57. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet* 2008; 9(9): 840-9.
58. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 829-36.
59. Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: The Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006; 15(Suppl. 1): S30-S40.
60. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitors-associated bone loss in premenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008; 13(5): 503-14.

Cáncer de mama: tratamiento sistémico de la enfermedad diseminada

E. PÉREZ-RUIZ, A. SÁNCHEZ-MUÑOZ, E. ALBA CONEJO

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

RESUMEN

El cáncer de mama diseminado es una enfermedad heterogénea con un curso variable, desde una evolución lenta y progresiva hasta una tórpida y rápida progresión.

El manejo de esta entidad es multidisciplinario. El objetivo del tratamiento es la paliación ya que se trata de una enfermedad incurable en la mayoría de los casos.

Entre las distintas opciones de tratamiento nos encontramos con la hormonoterapia, la quimioterapia y los nuevos agentes biológicos. Los factores predictivos de respuesta al tratamiento son la expresión de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona y la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (Her2) para la hormonoterapia y trastuzumab respectivamente. La quimioterapia no tiene en el momento actual ningún marcador molecular que nos permita *a priori* conocer cuál es el régimen más apropiado para una determinada paciente. Estos tratamientos nos van a permitir reducir la sintomatología que produce el tumor, mejorar la calidad de vida, prolongar y eventualmente, aumentar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama diseminado.

La elección del tratamiento a seguir depende de las características clínicas de la paciente, los parámetros que mejor definan el grupo de riesgo de la enfermedad, los factores predictivos de respuesta y los deseos de la paciente. Una buena comunicación entre el oncólogo y la paciente, explicando en cada situación los beneficios y riesgos de la intervención terapéutica, permitirá un mejor manejo de la enfermedad.

Los avances que han acontecido en los últimos años en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama han permitido identificar mecanismos genéticos responsables de que una célula normal adquiera el fenotipo maligno. Las nuevas terapias biológicas dirigidas a dianas específicas tienen como objetivo diseñar tratamientos más individualizados que permitan una mayor eficacia y una menor toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama metastásico. Quimioterapia. Hormonoterapia. Terapias biológicas.

ABSTRACT

Metastatic breast cancer is a heterogeneous disease with a variable course, from a slow and gradual evolution to a rapid and an ominous progression. This disease has a multidisciplinary management. The goal of treatment is palliation because it is an incurable disease in most cases.

In last few years, oncologists are developing new therapeutic strategies for the treatment of metastatic breast cancer that have permitted the improvement of the individual treatment with most effective and less toxicity. There are different forms of treatment: hormonotherapy, chemotherapy and targeted therapies. Factors predicting the response to treatment with hormonotherapy and trastuzumab are the expression of hormone receptors and expression of human epidermal growth factor type 2 (HER2). However chemotherapy has no predictive factor associated with the response to the treatment. These treatments will reduce the tumour symptoms, improving the quality of life and can get a minimal improvement for the overall survival.

The optimal treatment depends on clinical characteristics of the patients, the risk of recurrence, the predictive factors to response of the treatment and the desires of the patients. Good communication between the oncologist and the patient, explaining in each situation the benefits and risks of therapeutic intervention will enable better management of the disease.

Developments that have taken place in last few years related with breast cancer molecular biology have let to identify genetic mechanisms responsible for the transformation of normal cells into malignant phenotypes. New biological therapies to specific targets have the goal to design more individualized treatments that allow higher specificity and lower toxicity.

KEYS WORDS: *Metastatic breast cancer. Chemotherapy. Hormonotherapy. Targeted agents.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico (CMM) es un problema creciente en el mundo industrializado. A pesar de los avances en el tratamiento adyuvante sistémico del tumor primario, con la consecuente mejoría de la supervivencia en la enfermedad localizada, el 20-30% de las pacientes sufrirá una recaída sistémica de la enfermedad, y aproximadamente un 10% presentará una enfermedad diseminada en el momento de su presentación (1). La mediana de supervivencia de las mujeres con cáncer de mama diseminado es de 2-3 años.

El CMM es incurable en la mayoría de los casos (2). El objetivo del tratamiento es paliativo y dirigido a obtener el máximo control sintomático, prevenir las complicaciones asociadas, prolongar y mejorar la calidad de vida de la paciente (3) y eventualmente, aumentar la supervivencia (4).

Se trata de una enfermedad heterogénea, desde aquellas pacientes con una enfermedad de lento crecimiento, a aquellas con una rápida y tórpida evolución. Conocer cómo puede evolucionar la enfermedad y elegir la terapia más adecuada, individualizada en cada caso, nos permitirá un manejo más acertado (5).

Existe una amplia variedad de tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas). La quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección en aquellas pacientes con un número elevado de metástasis sobre todo si existe afectación de órganos vitales, un intervalo libre de enfermedad menor de 2 años, sobreexpresión de Her2 y/o una resistencia o nula respuesta a la terapia hormonal. En pacientes con una enfermedad no visceral (hueso o partes blandas), un intervalo libre de enfermedad superior a los 2 años, tumor con receptores hormonales positivos y/o Her2 negativo, la terapia hormonal podría ser el tratamiento de elección. Las nuevas terapias antidiaria han modificado la historia natural de esta enfermedad para las pacientes Her2 positivas.

Revisamos los aspectos más relevantes del CMM y sus posibilidades de tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia y las terapias biológicas.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

La práctica clínica nos demuestra cómo pacientes con tumores de características histológicas similares pueden tener una evolución clínica muy diferente en cuanto a la supervivencia y respuesta al tratamiento. Por ello, debemos individualizar el tratamiento de cada paciente con CMM considerando una serie de factores (resumidos en la tabla I) y que nos van a permitir conocer la posible evolución de la enfermedad y elegir la opción terapéutica más adecuada. Disponemos de dos factores predictivos de respuesta al tratamiento: los receptores hormonales y el estatus de Her-2 (6). Sin embargo, no tenemos a priori ningún marcador predictivo de respuesta a la quimioterapia.

TABLA I

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO DE ACUERDO CON LA PRESENCIA DE FACTORES QUE AFECTAN AL PRONÓSTICO

<i>Factores que predicen el riesgo de recurrencia</i>	<i>Bajo riesgo</i>	<i>Moderado/alto riesgo</i>
Sobreexpresión de HER-2 neu	No	Sí
Presencia de receptores hormonales	Sí	No
Número de metástasis	Bajo	Alto
Localización de las metástasis	Hueso, partes blandas	Vísceras
Intervalo libre de enfermedad	> 2 años	< 2 años
Afectación de órganos vitales	No	Sí

TERAPIA HORMONAL

El tratamiento hormonal es una excelente terapia dirigida frente a su diana como es el receptor hormonal. El 65% de las pacientes con cáncer de mama expresa este receptor (7).

El tratamiento hormonal en el CMM está indicado en pacientes con tumores con criterios de bajo riesgo como son la presencia de positividad de los receptores hormonales, una enfermedad no visceral o visceral lentamente progresiva y receptores hormonales positivos, un intervalo libre de progresión mayor a 2 años y/o negatividad para Her2. La hormonoterapia consigue una tasa de respuesta (30-50%) que a menudo es prolongada (mediana de duración de la respuesta 1-2 años). Existe una asociación entre la intensidad en la positividad de los receptores hormonales y el grado de respuesta al tratamiento (8). Igualmente, la respuesta a una primera línea hormonal tiene un importante valor predictivo de respuesta a nuevas líneas hormonales, de modo que aquellas pacientes que responden tienen más posibilidades de responder a una segunda, incluso una tercera línea hormonal. No está indicado su uso cuando los receptores hormonales son negativos.

PACIENTE POSTMENOPÁUSICA

INHIBIDORES DE AROMATASA

Los inhibidores de aromatasa (IA) son fármacos que inhiben la enzima aromatasa, encargada de la producción estrogénica a partir de los andrógenos sintetizados en la glándula suprarrenal. Existen dos grupos de IA de tercera generación: los IA esteroideos –exemestano– y los IA no esteroideos –anastrozol y letrozol. Estos han desplazado completamente a IA de primera y segunda generación en base a su mejor perfil de tolerancia, biodisponibilidad oral y comodidad de administración.

IA en segunda línea metastásica

Los IA de tercera generación fueron empleados en el CMM en segunda línea para aquellas pacientes que

habían progresado a tamoxifeno o recaído después de un tiempo inferior a 12 meses del fin de la adyuvancia. Varios estudios randomizados demostraron su superioridad frente a acetato de megestrol (Tabla II) (9-14).

TABLA II

ESTUDIOS RANDOMIZADOS FASE III: USO DE IA EN SEGUNDA LÍNEA DEL CMM EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS TRAS FRACASAR A TAMOXIFENO (N = 3.647 PACIENTES)

Estudio y año	Fármacos comparados	Resultados mejorados
Bergh, 1997 (9)	V vs. AG	SLP
Gershanovich, 1998 (10)	L vs. AG	TR, SLP y SG
Dombernowsky, 1998 (11)	L vs. AM	TR y SLP
Buzdar, 1998 (12)	A vs. AM	SLP, SG
Goss, 1999 (13)	V vs. AM	TR
Kaufmann, 2000 (14)	E vs. AM	SLP y SG

V: vorazol; E: exemestano; A: anastrozol; L: letrozol 2,5 mg; AG: aminoglutamida; AM: acetato de megestrol; TR: tasa de respuesta; SLP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global.

IA en primera línea metastásica

Tras los buenos resultados obtenidos con los IA en el CMM en segunda línea, se pusieron en marcha ensayos randomizados en primera línea que compararon el tamoxifeno con los IA de tercera generación. En base a los resultados obtenidos (Tabla III) (15-17) y dado que el perfil de toxicidad (sofocos, artralgias, mialgias, elevaciones de niveles de colesterol, bajo porcentaje de fenómenos tromboembólicos) y la tolerabilidad eran favorables para los IA, estos pasaron a ser el tratamiento de elección en primera línea para el CMM.

Un metaanálisis de 23 ensayos randomizados que comparó la terapia hormonal estándar (tamoxifeno o progestágenos) con los IA, mostró un beneficio de la supervivencia a favor de los IA de tercera generación tanto en primera como en sucesivas líneas de tratamiento (18).

TABLA III

ESTUDIOS RANDOMIZADOS FASE III: USO DE IA EN PRIMERA LÍNEA DEL CMM EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS (N = 2.310 PACIENTES)

Estudio y año	Fármacos comparados	Superioridad
Nabholtz, 2000 (15)	A vs. TMF	SLP
Mouridsen, 2003 (16)	L vs. TMF	TR, SLP y SG
Paridaens, 2004 (17)	E vs. TMF	TR y SLP

E: exemestano; A: anastrozol; L: letrozol; TMF: tamoxifeno; TR: tasa de respuesta; SLP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global.

ANTIESTROGÉNICOS

Dentro del grupo de los fármacos antiestrogénicos podemos diferenciar dos grupos:

—SERM (moduladores selectivos del receptor estrogénico) como el tamoxifeno. Bloquean la interacción entre el estrógeno y su receptor aunque tienen un efecto dual ya que también ejercen un efecto agonista dependiente de tejido.

—SERD (degradadores selectivos del receptor estrogénico) como el fulvestrant. Son compuestos antiestrogénicos con un efecto exclusivamente antagonista sobre el receptor de estrógenos.

Antiestrogénicos en segunda línea metastásica

Dos estudios randomizados que compararon fulvestrant vs. anastrozol en mujeres con CMM que ya habían recibido tamoxifeno en adyuvancia o primera línea metastásica, observaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas. Esto permitió demostrar como el fulvestrant era activo en mujeres resistentes al tamoxifeno (19). Posteriormente, el ensayo fase III EFECT evaluó pacientes con CMM que habían recibido un IA no esteroideo, comparando fulvestrant vs. exemestano. El tiempo a la progresión (3,7 meses en ambas ramas), la tasa de respuestas (7,4 vs. 6,7%) y el beneficio clínico (32,2 vs. 31,5%) fueron similares para ambos, lo cual permitió considerar tanto fulvestrant como exemestano, opciones razonables tras el fracaso de IA no esteroideos (20).

Antiestrogénicos en primera línea metastásica

En primera línea solo existe un ensayo randomizado que comparó fulvestrant vs. tamoxifeno (21), el cual no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos antiestrogénicos salvo en el tiempo a la progresión que fue menor para fulvestrant (6,8 vs. 8,3 meses).

Como conclusión, en la mujer postmenopáusica, existen distintas opciones de tratamiento hormonal (inhibidores de aromatasa, tamoxifeno y fulvestrant) que deberán seleccionarse atendiendo a las líneas previas de hormonoterapia recibidas y al tiempo libre de progresión (Tabla IV).

TABLA IV

OPCIONES DE HORMONOTERAPIA EN LA PACIENTE POSTMENOPÁUSICA

Tratamientos previos con hormonoterapia	Tratamiento de elección
No tratamientos previos	Inhibidores de aromatasa
Recaída tras 1 año de la adyuvancia con tamoxifeno	Fulvestrant o inhibidores de aromatasa
Recaída en un tiempo inferior al año de la adyuvancia con tamoxifeno	Fulvestrant o inhibidores de aromatasa
Progresión a inhibidores de aromatasa no esteroideos	Tamoxifeno/fulvestrant o exemestano

PACIENTE PREMENOPÁUSICA

En la mujer premenopáusica, la terapia endocrina incluye distintas opciones de tratamiento: ablación ovárica mediante ooforectomía o radioterapia, análogos de LHRH, tamoxifeno o la combinación de estos dos últimos.

En un metaanálisis realizado sobre los estudios que comparaban las terapias hormonales en la mujer premenopáusica disponibles antes de 1990, el tamoxifeno demostró ser tan efectivo como la ablación ovárica en primera línea de tratamiento del CMM (22).

La aparición en los años noventa de los análogos de LHRH y su buena tolerancia provocaron la puesta en marcha de un estudio fase III que comparó la ablación ovárica mediante ooforectomía frente a los análogos, sin existir diferencias estadísticamente significativas en tiempo a la progresión ni supervivencia global entre ambas ramas. Un metaanálisis realizado sobre cuatro estudios donde se comparaban los análogos solos o en combinación con tamoxifeno mostró una tasa de respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia global favorables a la combinación (23). Sin embargo, este metaanálisis ha sido criticado por varios motivos: 1) en tres estudios no estaba planeado un *crossover*; 2) la positividad de los receptores estrogénicos sólo se confirmó en el 62% de las pacientes; 3) el número de pacientes incluido en cada ensayo fue pequeño; 4) las pacientes habían recibido varios tratamientos en adyuvancia; 5) no se informó de la toxicidad; y 6) la evaluación de la calidad de vida no se llevó a cabo.

Por tanto, en la paciente premenopáusica se acepta el tratamiento con tamoxifeno solo o asociado a la supresión funcional ovárica con análogos de LHRH aunque quedan aún pendientes de resolver cuestiones como la combinación con IA o la asociación de quimioterapia a la supresión ovárica con tamoxifeno o IA.

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento sistémico con quimioterapia está indicado en aquellas pacientes con una enfermedad visceral rápidamente progresiva, receptores hormonales negativos o resistencia a la terapia hormonal y/o sintomatología grave que provoque una situación de riesgo vital para la paciente.

Las pacientes que responden a la quimioterapia tienen una mejor supervivencia que las que no responden, y esta respuesta se asocia a una mejoría en los síntomas de la enfermedad. La mediana de supervivencia libre de progresión con una quimioterapia en primera línea metastásica se encuentra entre 5 y 12 meses.

La elección del tratamiento va a depender de la situación basal de la paciente, el perfil de toxicidad, las preferencias de la paciente y de los esquemas que haya recibido previamente.

Los principales tratamientos de los que disponemos para el manejo del CMM son las antraciclina, taxanos, sales de platino, alcaloides de la vinca, capecitabina, ciclofosfamida y gemcitabina.

La forma más eficaz de administración de éstos, solos o en combinación es controvertida. Para llevar a cabo una adecuada combinación han de cumplirse varias condiciones: 1) que cada componente pueda administrarse a su dosis total; 2) que exista una sinergia entre los componentes; 3) que cada componente sea efectivo si se administra en monoterapia; y 4) que no exista resistencia cruzada entre ambos (24).

Sin embargo, estos aspectos no siempre se cumplen o lo hacen parcialmente, lo que se traduce en que estos agentes usados en monoterapia muestren una tasa de respuesta entre el 20-80% (25). El uso combinado de quimioterápicos incrementa la tasa de respuestas y el tiempo a la progresión, pero solo mejora eventualmente la supervivencia global (SG) (4) y aumenta la toxicidad (Tabla V). En muchos de los ensayos aleatorizados realizados en CMM es difícil demostrar un aumento de la SG debido a la utilización de sucesivas líneas de tratamiento.

TABLA V

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y TASAS DE RESPUESTA	
<i>Monoterapia</i>	<i>Poliqumioterapia</i>
Antraciclina 40-50 %	FAC vs. FEC 40-60%
Taxanos 35-50%	Taxanos más gemcitabina 40-60%
Gemcitabina 15-30%	Gemcitabina más capecitabina 40-60%
Capecitabina 15-28%	Gemcitabina más vinorelbina 36%
Vinorelbina 25-35%	
Sales de platino 10%	Oxaliplatino más 5FU 27-34%

Son muchos los ensayos clínicos realizados en torno a las diferentes combinaciones que pueden usarse en el tratamiento del CMM, mostrando tasas similares de respuesta y de tiempo a la progresión. Un ejemplo de ello es el estudio fase III que comparó docetaxel, doxorubicina o la combinación de ambos en el tratamiento en primera línea del CMM. Dicho estudio mostró un aumento en la tasa de respuesta (36% para doxorubicina, 34 para paclitaxel y 47 para la combinación) y tiempo a la progresión a favor de la combinación (5,8 meses para doxorubicina, 6 para paclitaxel y 8 para la combinación). La SG fue similar en las tres ramas (26).

Otro dato importante se desprende del metaanálisis realizado por Piccart y cols. en cuanto al uso de taxanos solos o en combinación. Los taxanos mostraron en estudios fase II una actividad similar a las antraciclina en el CMM. Pese a que los taxanos en monoterapia presentan

peores tiempos a la progresión que las antraciclinas, los esquemas basados en paclitaxel o docetaxel muestran un aumento de la TR y del tiempo a la progresión con respecto a los esquemas basados en antraciclinas en el tratamiento de primera línea del CMM. No hubo diferencias en la SG (27).

De esto se deriva otro aspecto controvertido en el manejo del CMM: ¿tratamiento quimioterápico combinado o secuencial? En los distintos estudios se ha establecido un beneficio en TR y tiempo a la progresión a favor de la combinación de distintos agentes con un aumento considerable de la toxicidad. El grupo español GEICAM llevó a cabo un ensayo fase III que demostró como la combinación de antraciclinas con taxanos de forma secuencial obtenía iguales tasas de respuesta que para la combinación con una reducción en la toxicidad, especialmente hematológica (28).

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la dosis y el esquema de quimioterapia empleado. El estudio Philadelphia (29) falló en demostrar que el uso de dosis densas o aumento en la intensidad de dosis tuviese ventajas en la SLP o SG.

Por ello, las guías recomiendan la elección de una mono o poliquimioterapia en función de las características del tumor y de la paciente (30).

Un tema controvertido es la duración del tratamiento quimioterápico entre los que defienden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, y aquellos que apoyan que el beneficio que aporta la quimioterapia no aumentan si esta se prolonga más de 6 meses. La quimioterapia de mantenimiento es aquella que se administra para mantener la inhibición del crecimiento tumoral lograda con una pauta de quimioterapia de "duración estándar". La duración del tratamiento está condicionada esencialmente por el límite de dosis acumulada, la toxicidad y las molestias asociadas al tratamiento. En ausencia de toxicidad, la quimioterapia podría mantenerse hasta progresión de la enfermedad pero esto solo ocurre excepcionalmente.

Durante las últimas dos décadas varios ensayos clínicos randomizados evaluaron la administración prolongada del tratamiento quimioterápico frente a la estándar en mujeres con cáncer de mama metastásico (Tabla VI) (31).

Globalmente estos ensayos mostraron un beneficio consistente, con un tiempo a la progresión más prolongado con la terapia de mantenimiento. El único estudio que midió la calidad de vida de las pacientes reveló una mejor calidad en aquellas mujeres que recibieron la quimioterapia de mantenimiento, de modo que la toxicidad

TABLA VI

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE DURACIÓN CORTA *VERSUS* LARGA DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO EN EL CMM

Estudio y año pacientes	Tratamiento empleado	Número	Tiempo hasta la progresión (meses)	Supervivencia global (meses)
Coates, 1987	AC/CMF hasta progresión vs. AC x 3	305	6• vs. 4	10,7 vs. 9,4
Harris, 1990	Mitoxantrone hasta progresión vs. mitoxantrone x 4	43	5,5 vs. 6,5	11 vs. 12
Muss, 1991	FAC x 6 → CMF x 12 vs. FAC x 6	145	9,4• vs. 3,2	21,1 vs. 19,6
Ejlertsen, 1993	FEC x 18 (+ TAM) vs. FEC x 6 (+TAM)	254	14• vs. 10	23• vs. 18
Gregory, 1997	VAC/VEC/MMM x 12 vs. VAC/VEC/MMM x 6	100	10• vs. 7	13 vs. 11
Falkson, 1998	A x 6 → CMFPTH x 8 vs. A x 6	195	18,7• vs. 7,8	32,2 vs. 28,7
Nooij, 2003	CMF hasta progresión vs. CMF x 6	196	5,2• vs. 3,5	14 vs. 14,4
Gennari, 2006	AP/EP x 6-8 → P x 8 vs. AP/EP x 6-8	215	8 vs. 9	28 vs. 29
Alba, 2007	A → T x 6 → DLP vs. A → T → observación	288	8,38• vs. 5,06	–

CMM: cáncer de mama metastásico; AC: adriamicina y ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo; FAC: fluoracilo, adriamicina y ciclofosfamida; FEC: fluoracilo, epirubicina y ciclofosfamida; TAM: tamoxifeno; VAC: vincristina, adriamicina y ciclofosfamida; VEC: vincristina, epirubicina y ciclofosfamida; MMM: mitoxantrone, metotrexate y mitomicina; A: adriamicina; CMFPTH: ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo, prednisona, tamoxifeno y fluoximesterona; T: taxotere; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; AP: adriamicina, paclitaxel; EP: epirubicina, paclitaxel; P: paclitaxel.

•: Estadísticamente significativo.

secundaria a la quimioterapia fue superada por la reducción de los síntomas relacionados con el cáncer.

Un metaanálisis de cuatro de estos estudios reveló un aumento modesto pero significativo de la supervivencia global, con una reducción del riesgo de muerte del 23% (32). Sin embargo, este beneficio debe ser balanceado con los posibles toxicidades acumuladas de la quimioterapia.

Existen otras estrategias terapéuticas en el tratamiento de mantenimiento como la quimioterapia metronómica, que consiste en la administración de dosis bajas de quimioterapia y a intervalos frecuentes. Se han publicado dos estudios fase II con dosis bajas de metotrexate (2,5 mg/12 horas durante dos días cada semana) y ciclofosfamida (50 mg/día) en pacientes con CMM previamente tratadas. La tasa de respuestas fue del 19 y 20,9% y el beneficio clínico (respuestas completas más respuestas parciales y estabilizaciones de más de 24 semanas) del 40% (33). Aún no se ha testado ningún ensayo fase III que demuestre el beneficio en esta modalidad terapéutica.

SITUACIONES DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Pacientes que no hayan recibido antraciclinas

En las pacientes que no han recibido tratamiento con antraciclinas, se consideran las antraciclinas y los taxanos, en monoterapia o en combinación, como tratamiento de primera línea. En la etapa anterior a la llegada de los taxanos, los regímenes que contenían antraciclinas demostraron ser superiores al esquema CMF (34).

Pacientes que hayan recibido antraciclinas

Las antraciclinas usadas en monoterapia presentan una tasa de respuestas entre el 40-50% si fueron recibidas en adyuvancia con un intervalo superior a 12 meses. Dicha tasa de respuesta aumenta en esquemas de poliquimioterapia tipo FAC o FEC. En aquellas mujeres que presentan un intervalo libre de enfermedad mayor a un año, el tratamiento de primera línea con antraciclinas podría estar indicado sin olvidar, la cardiotoxicidad dependiente de dosis, evitando en todo momento superar la dosis acumulada de 450 mg/m² para doxorubicina y 900 mg/m² para epirubicina. Las formulaciones liposomales (pegilada, como el Caelyx® y no pegilada como Myocet®) muestran iguales tasas de respuesta, tiempo a la progresión y SG que doxorubicina pero asociadas a una menor toxicidad cardiaca (35).

Los taxanos (docetaxel y paclitaxel) fueron comparados con doxorubicina en distintos ensayos clínicos. Sledge y cols. realizaron un ensayo fase III en el que 739 pacientes con CMM fueron randomizadas a recibir paclitaxel, doxorubicina o una combinación de ambos con una tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión a favor de la combinación siendo la SG similar en las tres ramas. No hubo diferencias en los brazos en monoterapia (26).

Piccatt y cols. condujeron un metaanálisis donde se analizaron los taxanos solos o en combinación con antraciclinas en primera línea en CMM en un total de 4.256 pacientes de 12 ensayos clínicos. La conclusión de este estudio fue que las antraciclinas frente a los taxanos, en monoterapia, son mejores en términos de supervivencia libre de progresión pero no en supervivencia global mientras que los taxanos en combinación presentan una mayor tasa de respuestas que las combinaciones de antraciclinas que se traduce en una pequeña mejoría en términos de supervivencia libre de progresión pero no en supervivencia global (27).

Pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos

El uso cada vez mayor de las antraciclinas y los taxanos como régimen de adyuvancia en las pacientes con cánceres de mama en estadio inicial o en primera línea metastásica está aumentando el número de pacientes resistentes a estos agentes.

No existen estudios aleatorizados que demuestren un beneficio de un fármaco determinado sobre los demás en la SG con el uso de segundas o posteriores líneas de quimioterapia. Entre los agentes que podemos usar, están la capecitabina, la vinorelbina y la gemcitabina solas o en combinación con taxanos o antraciclinas (Tabla V).

La capecitabina es un profármaco oral de 5FU cuya administración en primera línea del CMM en aquellas pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos produce una tasa de respuesta que oscila el 15-30%, demostrada en distintos estudios fase II. El primer ensayo fase II incluyó 135 mujeres con CMM pretratadas con antraciclinas y taxanos. Se obtuvo una tasa de respuesta del 20% con una mediana en la SG de 12,8 meses (36). Sus principales efectos secundarios son la diarrea, limitante de dosis y el síndrome mano-pie. Su combinación con otros agentes como lapatinib se desarrollará a continuación.

Los dobles con gemcitabina, sobre todo con paclitaxel (debido a la sinergia existente entre ambos) han demostrado importantes tasas de respuesta en pacientes tratadas previamente con antraciclinas.

La vinorelbina en monoterapia ha demostrado una tasa de respuesta del 10-20% en pacientes refractarias. Un estudio del grupo español GEICAM comparó la eficacia de vinorelbina vs. vinorelbina con gemcitabina. La combinación mejoró las tasas de respuesta y el tiempo a la progresión sin mostrar beneficio sobre la SG (37).

Otras nuevas drogas, como nab-paclitaxel, están demostrando en estudios clínicos buenos resultados en pacientes con cáncer de mama diseminado refractario ya que reducen la probabilidad de reacciones anafilácticas durante la infusión (38) o como las eptilonas, entre ellas, la ixabepilone que ha demostrado su eficacia en combinación con capecitabina en un estudio fase III (39).

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el cáncer de mama

fundamentadas en el mejor conocimiento de la biología molecular de este tumor. Las nuevas terapias biológicas dirigidas van a bloquear las funciones esenciales de la célula cancerosa y del estroma del tumor. El objetivo es diseñar tratamientos más individualizados que permitan una mayor eficacia, un mejor perfil de toxicidad, una mejor relación coste-efectividad y en definitiva una mejora en la calidad de vida de las pacientes.

Existen nuevas terapias biológicas aprobadas en el tratamiento del cáncer de mama (trastuzumab, lapatinib, bevacizumab) o actualmente en fase de desarrollo que actúan sobre las vías más relevantes de la oncogénesis de este tumor para su futuro tratamiento.

INHIBIDORES DE HER-2

HER2 se encuentra sobreexpresado en un 20-25% de los cánceres de mama a los que les confiere un curso clínico más agresivo y una peor supervivencia. Her2 es el único factor junto con la presencia de receptores hormonales capaz de predecir una respuesta al tratamiento (4). La historia natural de esta enfermedad cambió con el desarrollo de las terapias anti-HER2.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el dominio extracelular del receptor HER2. En pacientes con CMM HER2+ no tratadas previamente, la adición de trastuzumab a la quimioterapia aumenta la tasa de respuestas (TR) (50 vs. 32%), la duración de la respuesta (mediana 9,1 vs. 6 meses), el tiempo hasta la progresión (7,4 vs. 4,6 meses) y la supervivencia global (SG) (mediana 25,1 vs. 20,3 meses), frente a la quimioterapia sola. Es interesante el aumento de la supervivencia global, si tenemos en cuenta que aproximadamente un 66% de las pacientes tratadas con quimioterapia inicial recibieron trastuzumab a la progresión de la enfermedad (40). Los beneficios de la unión de trastuzumab con docetaxel fueron investigados en el ensayo clínico fase II randomizado M77001 (41). Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 6 ciclos de docetaxel con o sin trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los resultados del estudio muestran una mejoría significativa en la tasa de respuestas (61 vs. 34%), duración de la respuesta (11,7 vs. 5,7 meses), tiempo a la progresión (11,7 vs. 6,1 meses) y SG (31,2 vs. 22,7). La combinación de trastuzumab y taxanos es la más recomendada. No obstante, existen otras combinaciones efectivas con otros agentes quimioterápicos como vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, cisplatino y antraciclina liposomales. No se recomienda su uso con antraciclina convencionales debido a la alta incidencia de disfunción cardíaca asociada (hasta un 27% en combinación con antraciclina convencionales frente a un 13 con paclitaxel y un 4 en monoterapia). La incidencia de cardiotoxicidad asociada a trastuzumab está aumentada en pacientes tratadas previamente con antraciclina convencionales, mayores de 60 años y con hipertensión arterial.

La sobreexpresión de HER2 se asocia al desarrollo de resistencia a la terapia hormonal. Un metaanálisis basado en 12 estudios y 2.379 pacientes mostró de

manera retrospectiva una alta correlación entre la sobreexpresión de HER2 y el fallo a la terapia hormonal con tamoxifeno e IA (42). El estudio TANDEM incluyó a 208 pacientes con CMM HER2+ y receptores hormonales positivos que no habían recibido previamente quimioterapia para enfermedad diseminada. Las pacientes fueron aleatorizadas a anastrozol más trastuzumab versus anastrozol en monoterapia. La adición de trastuzumab a la terapia hormonal produjo un aumento en la mediana de supervivencia libre de progresión (4,8 vs. 2,4 meses) y un aumento en el beneficio clínico de las pacientes (42 vs. 28%). No hubo diferencias en la supervivencia global, si bien el 70% de las pacientes tratadas de inicio con anastrozol recibieron trastuzumab a la progresión de la enfermedad (43).

Es controvertida la decisión clínica de continuar o no con trastuzumab en pacientes que han progresado a una terapia con trastuzumab más quimioterapia. Existen datos preclínicos y estudios retrospectivos que sugieren continuar el tratamiento con trastuzumab a la progresión de la enfermedad. Sin embargo el único estudio prospectivo fase III que apoya esta decisión es el estudio alemán GBG 26/ BIG 3-05, el cual aleatorizó a pacientes con CMM HER2+ que habían recibido previamente quimioterapia (fundamentalmente taxanos) más trastuzumab, a capecitabina con o sin trastuzumab. El tratamiento combinado tuvo una mayor tasa de respuestas (TR) (48 vs. 27%), un mayor mediana de tiempo a la progresión (8,2 vs. 5,6 meses), y una tendencia a una mejor supervivencia global, sin aumento de la toxicidad. El estudio reclutó 156 pacientes de las 482 previstas debido a su interrupción precoz tras la aprobación de lapatinib por la FDA en otro estudio paralelo (44).

A pesar de los buenos resultados obtenidos con trastuzumab, alrededor de un 50% de las pacientes con CMM HER2+ no se benefician de este fármaco, y la mediana de duración de la respuesta oscila entre 9 y 12 meses. Existen resistencias *de novo* y adquiridas a este fármaco que debemos estudiar y no es suficiente el estudio de la sobreexpresión de la proteína HER2 en el tumor.

Un problema asociado a las pacientes con tumores HER2+ es el aumento en la incidencia de las metástasis cerebrales. Por un lado los tumores HER2+ tienen una mayor tendencia a metastatizar en las vísceras y entre ellas el sistema nervioso central, además trastuzumab no atraviesa la barrera hematoencefálica comportándose el sistema nervioso central como un santuario para el fármaco. El trastuzumab ha cambiado la historia natural de esta enfermedad al proporcionar un mayor control de la enfermedad en otras localizaciones y así favorecer que las pacientes de más larga supervivencia aumentan el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales (45).

INHIBIDORES MÚLTIPLES DE HER2

Lapatinib es un inhibidor oral dual reversible del dominio TK de EGFR y HER2. Lapatinib induce la

detención del crecimiento y apoptosis en líneas celulares dependientes de EGFR y HER2, y es un potente inhibidor del crecimiento tumoral. Una ventaja potencial de lapatinib comparado con los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular de HER2 como el trastuzumab, es la inhibición de la fosforilación de la forma truncada, llamada HER-2p95, que carece de dominio extracelular pero mantiene actividad tirosinquinasa.

El ensayo pivotal fase III (EGF10151) evaluó la administración de capecitabina con o sin lapatinib en el tratamiento de 321 pacientes con CMM HER2+ que habían progresado a antraciclinas, taxanos y trastuzumab. La adición de lapatinib produjo un mayor tiempo a la progresión (mediana 36 semanas vs. 18 semanas) (46). Hubo una modesta pero clara actividad de lapatinib en las 38 pacientes con metástasis cerebrales tratadas anteriormente con trastuzumab, en las que se produjo un 5% de respuestas. En adición 8 pacientes con metástasis cerebrales permanecieron estables a las 8 semanas de tratamiento, y 4 a las 24 semanas del mismo. Esta observación junto al hecho de que menos pacientes en el brazo de lapatinib desarrollaron metástasis cerebrales, y gracias a su peso molecular bajo que le permite atravesar la barrera hematoencefálica abre las expectativas para su estudio en pacientes con metástasis cerebrales, una de las localizaciones donde tienen una mayor tendencia a metastatizar estos tumores. Sus principales toxicidades son la diarrea, el *rash* cutáneo y la astenia.

En ASCO 2008 se han comunicado los resultados de un estudio fase III en pacientes con CMM HER2+ tratadas previamente con antraciclinas, taxanos y en progresión a trastuzumab. La combinación de lapatinib y trastuzumab produjo un modesto aumento en la tasa de respuestas (10,3 vs. 6,9%) y en la mediana de tiempo a la progresión (12 vs. 8 semanas) en comparación a lapatinib en monoterapia (47).

Pertuzumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular de HER2, pero que difiere de trastuzumab en que se une a un epítipo totalmente diferente en HER2. Pertuzumab inhibe la formación de dímeros tanto de homo como de heterodímeros, y puede inhibir el crecimiento de tumores que no sobreexpresan HER2. Un estudio fase II incluyó 66 pacientes con CMM que habían recibido hasta tres líneas de quimioterapia y trastuzumab previas, y que habían progresado a trastuzumab en el momento de su inclusión en el estudio. Las pacientes continuaron tratamiento con trastuzumab y se añadió pertuzumab alcanzando una tasa de respuestas globales del 18% y un beneficio clínico (cualquier respuesta o estabilización de enfermedad) del 36%, con una mediana de tiempo a la progresión alrededor de 6 meses (48). No se produjeron casos de toxicidad cardíaca significativa. Estos resultados han llevado al inicio de un nuevo estudio fase III randomizado, actualmente en marcha, en pacientes con CMM HER2+ no tratadas previamente, aleatorizadas a pertuzumab + trastuzumab + docetaxel *versus* placebo + trastuzumab + docetaxel.

AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis consiste en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Este complejo proceso rara vez ocurre en tejidos adultos sanos, pero es clave en el crecimiento continuo de tumores y desarrollo de metástasis. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un factor angiogénico esencial para el desarrollo embrionario y período postnatal inmediato. En los adultos la función de VEGF se limita a la reparación de las heridas y a la formación de los folículos. Los receptores celulares para VEGF se expresan casi exclusivamente en las células endoteliales. VEGF estimula la proliferación, la migración y la supervivencia de las células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular e inhibe la apoptosis. Procesos íntimamente ligados al cáncer como la hipoxia, la expresión de oncogenes y la expresión anormal de factores de crecimiento pueden iniciar la expresión de los genes de VEGF. VEGF es un mediador clave de la angiogénesis tumoral que se asocia a un peor pronóstico.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que bloquea la unión de todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) al receptor VEGFR. Un estudio inicial fase I/II con bevacizumab en monoterapia en mujeres con CMM refractario mostró una tasa de respuestas del 6,7 y un 17% de estabilizaciones de al menos 6 meses. Un primer estudio fase III en pacientes con CMM previamente tratadas, la adición de bevacizumab a la capecitabina duplicó la tasa de respuestas (19 vs. 9%), pero no hubo cambios en la supervivencia global o en el tiempo a la progresión (49). Un segundo estudio fase III (ECOG 2100) en pacientes con CMM no tratadas para enfermedad avanzada que combinaba bevacizumab con paclitaxel semanal mostró a diferencia del anterior, un aumento en la tasa de respuestas (36,9 vs. 21,2%), pero sobre todo duplicó la mediana de supervivencia libre de progresión (11,8 vs. 5,9 meses) frente a paclitaxel semanal que era el objetivo principal del estudio. No hubo diferencias en la SG (50). Como era de esperar se produjo una mayor incidencia de hipertensión arterial que requirió tratamiento médico, sangrado y proteinuria grado 3-4 en el brazo de bevacizumab. Una crítica a este estudio ha sido la baja tasa de respuestas observada en el brazo control de paclitaxel en monoterapia. La principal diferencia entre ambos estudios se encuentra en la población de pacientes incluidas. Mientras en el estudio ECOG 2100 todas las pacientes habían recibido la combinación en primera línea para enfermedad avanzada, en el estudio con capecitabina el 85% de las pacientes habían recibido previamente quimioterapia para enfermedad avanzada, fundamentalmente taxanos y antraciclinas. Esto pudiera sugerir la hipótesis de que el uso más eficiente de los antiangiogénicos sería en las fases iniciales de la enfermedad.

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio AVADO en ASCO 2008 (51) que ha investigado la adición de bevacizumab a docetaxel en pacientes con CMM HER2-. Las pacientes fueron randomizadas a tres brazos de tratamiento, el primero docetaxel más

placebo y los otros dos con dosis diferentes de bevacizumab (7,5 y 15 mg/kg cada 3 semanas) más docetaxel. Con una mediana de seguimiento aún corta de 10 meses, los resultados del estudio han sido positivos en cuanto a tasa de respuestas (44 vs. 55 vs. 63%, respectivamente) y mediana de supervivencia libre de progresión (8 vs. 8,7 vs. 8,8 meses, respectivamente) pero las diferencias han sido modestas y no han tenido la relevancia clínica de los datos del estudio EOCG 2100. Estas diferencias podrían estar explicadas, al menos en parte, al papel antiangiogénico de la administración de paclitaxel semanal. Actualmente están en marcha estudios que evalúan la combinación de bevacizumab y de terapias hormonales como los inhibidores de aromatasa y tamoxifeno.

Un problema adicional en la terapia con bevacizumab en nuestra práctica es la falta de factores predictivos de eficacia que nos ayuden a seleccionar de una manera más eficiente que pacientes se podrían beneficiar más de esta terapia.

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama diseminado es una enfermedad heterogénea e incurable, en la que la paliación se convierte en el principal objetivo en el manejo de estas pacientes.

Disponemos de varias opciones terapéuticas. La elección del tratamiento debe realizarse en función de la situación clínica de la paciente, de los parámetros que definan el grupo de riesgo de la enfermedad, de los factores predictivos de respuesta (Her-2 y receptores hormonales) y de los deseos de la paciente. La hormonoterapia podría usarse en el caso de pacientes con una

enfermedad lentamente progresiva, bajo número de metástasis, sobre todo si no afectan a vísceras y con receptores hormonales positivos. En cambio, la quimioterapia podemos reservarla para aquellas pacientes con una enfermedad rápidamente progresiva, con afectación visceral extensa y nula o escasa respuesta a la terapia hormonal. En las pacientes Her2 positivas el tratamiento con las terapias dirigidas a Her2 ha modificado la historia natural de esta enfermedad. El mantenimiento del tratamiento nos permitirá prolongar el tiempo hasta la progresión pero sin olvidar que es fundamental reducir la toxicidad y mejorar la calidad de vida de la paciente.

Una buena comunicación entre el oncólogo y la paciente, explicando en cada situación los beneficios y riesgos de la intervención terapéutica, permitirá un adecuado manejo de la enfermedad.

Los avances que han ocurrido en los últimos años en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama han permitido identificar mecanismos genéticos responsables de que una célula normal adquiera el fenotipo maligno. Las nuevas terapias biológicas dirigidas a dianas específicas tienen como objetivo diseñar tratamientos más individualizados que permitan una mayor eficacia y una menor toxicidad.

CORRESPONDENCIA:

Elisabeth Pérez Ruiz
Servicio Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Campus Teatinos, s/n
29010 Málaga
e-mail: eliperu@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(Suppl. 3): 20-9.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
- Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Research* 2008; 27: 32.
- Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1780-91.
- Colozza M, de Azambuja E, Personeni N, Lebrun F, Piccart MJ, Cardoso F. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 253-70.
- Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guideline of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78.
- Ellis M, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al., editors. *Disease of the Breast*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 749.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Cancer Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- years: an overview of the randomized trials survival. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- Bergh J, Bonnetterre J, Illiger H, Murray R, Nortier J, Paridaens R, et al. Vorozole (Rivizor) versus aminoglutethimide (AG) in the treatment of postmenopausal breast cancer relapsing after tamoxifen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 155a.
- Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Ann Oncol* 1998; 9: 639-45.
- Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 453-61.
- Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP,

- Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998; 83: 1142-52.
13. Goss PE, Winer EP, Tannock IF, Schwartz LH. Randomized phase III trial comparing the new potent and selective third-generation aromatase inhibitor vorozole with megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients. North American Vorozole Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 52-63.
 14. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-411.
 15. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, 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. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-67.
 16. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-9.
 17. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. First results of a randomized phase III trial comparing exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy (HT) for postmenopausal women with metastatic breast cancer (MBC) - EORTC 10951 in collaboration with the Exemestane Working Group and NCIC Clinical Trial Group. *Eur J Cancer* 2004; 2: 126.
 18. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1285-91.
 19. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98: 229-38.
 20. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1664-70.
 21. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605-13.
 22. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based metaanalysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first-line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 201-10.
 23. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2002; 19: 343-453.
 24. Jones SE. Metastatic breast cancer: the treatment challenge. *Clinical Breast Cancer* 2008; 8: 224-33.
 25. Henderson IC. Chemotherapy for metastatic disease. In: Harris J, Hellman S, Henderson IC, editors. *Breast Diseases*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1991. p. 604-65.
 26. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92.
 27. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1980-6.
 28. Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2587-93.
 29. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al. Conventional dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(15): 1069-76.
 30. Kataja V, Colleoni M, Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl. 1): 10-2.
 31. Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Ribelles N, Márquez A, Alba E. Maintenance treatment in metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 12: 1907-12.
 32. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl.): 1067.
 33. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol* 2006; 17: 232-8.
 34. A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: The inclusion of doxorubicin in Cooper type regimen. *Br J Cancer* 1993; 67: 801-5.
 35. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440-9.
 36. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
 37. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 219-25.
 38. Roy V, LaPlant BR, Gross GG, Bane CL, Palmieri FM; North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol* 2009; 20: 449-53.
 39. Thomas ES, Gómez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracyclines and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5210-7.
 40. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
 41. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
 42. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello F, et al. A meta-analysis on the interaction

- between HER2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4741-8.
43. Kaufman B, Mackey J, Clemens M, et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with Her-2 positive, hormone-dependent metastatic breast cancer. *Annals Oncol* 2006; 17 (Suppl. 9) (Abstr. LBA2).
 44. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 Suppl; abstr 1025).
 45. Bendell J, Domchek S, Burstein H, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972-7.
 46. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
 47. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 Suppl; abstr. 1015).
 48. Baselga J, Cameron D, Miles D, Verma S, Climent M, Ross G, et al. Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab, a Her2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab in patients with He2 positive metastatic breast cancer which had progressed during trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1004 (meeting abstract).
 49. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-9.
 50. Miller KD, Wang M, Galow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: S279.
 51. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 Suppl.; abstr LBA1011).

Nuevas dianas terapéuticas en cáncer de mama

L. GARRIGÓS, S. SERVITJA, I. TUSQUETS, J. ALBANELL

Servicio de Oncología Médica. Unidad Funcional de Patología Mamaria. Unidad de Investigación en Terapéutica Experimental del Cáncer (URTEC) IMIM-Hospital del Mar. Barcelona

RESUMEN

En los últimos años se han desarrollado tratamientos frente a moléculas clave, incluyendo anticuerpos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, etc.), anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab), inhibidores tirosina cinasa (TK) del EGFR y/o Her-2 (lapatinib, erlotinib, gefitinib, y otros), inhibidores de c-kit/BCR-ABL (STI-571), inhibidores multikinasa (sunitinib, sorafenib, etc.), o inhibidores del proteasoma (bortezomib), muchos de ellos aprobados para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Dada la mayor selectividad de estos tratamientos frente a las células malignas en comparación con la quimioterapia convencional, las terapias biológicas presentan a priori al menos dos ventajas evidentes: menos efectos secundarios, y tratamiento del cáncer según las características moleculares del tumor. La siguiente revisión se centra en las nuevas dianas terapéuticas desarrolladas y con mayor utilidad en cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Dianas terapéuticas. Terapias biológicas.

ABSTRACT

In the last years treatments front to key molecules have been developed ,including antibodies anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), antibodies anti-EGFR (cetuximab, panitunumab, etc.), antibodies anti-VEGF (bevacizumab), tirosin-kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib, lapatinib, etc.), c-kit inhibitors (STI-571), multikinase inhibitors (sunitinib, sorafenib), proteasome inhibitors (bortezomib). Most of them have been approved for the treatment of different cancers. Given the main selectivity of these treatments front to the malignant cells in comparison with the conventional chemotherapy, the biological therapies present, at least two evident advantages: less secondary effects, and treatment of the cancer as the molecular characteristics of the tumour. The following review is centred in the new therapeutic targets developed and with main utility in breast cancer.

KEY WORDS: Breast cancer. Target therapies. New drugs.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del cáncer está controlado por una red compleja de genes y vías de señalización aberrantes (1). Varios de estos genes y moléculas han sido identificados, proporcionando una fuente abundante de potenciales dianas terapéuticas. El desarrollo de fármacos dirigidos a estas nuevas dianas terapéuticas ha mejorado el pronóstico de las pacientes afectas de cáncer de mama.

TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA FAMILIA HER

La familia de receptores de membrana HER (Her-1 o EGFR, Her-2, Her-3, Her-4) está relacionada con procesos de división celular, supervivencia, angiogénesis, movilidad y adhesión celular (2). La mayoría de los miembros de la familia de receptores HER se comportan como oncogenes cuando están sobreexpresados o mutados, y se convierten en responsables del crecimiento y supervivencia de las células tumorales (3).

EGFR

El impacto de la expresión de EGFR en el pronóstico del cáncer de mama se ha evaluado en 28 estudios con más de 7.000 pacientes. En un 70% de los estudios la expresión de EGFR se correlaciona con supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) de forma independiente a la afectación ganglionar. Esta correlación se pierde con mayor seguimiento (5 años). Esto puede indicar que el estatus de EGFR define un subgrupo de pacientes con recaída precoz y peor pronóstico (4).

Dos tipos de agentes se han desarrollado para actuar específicamente sobre EGFR: gefitinib y erlotinib. Las dos moléculas son inhibidores del dominio tirosinasa (TK) de EGFR.

GEFITINIB

Existen algunos estudios fase II que reportan actividad variable en monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) refractario, con tasas de beneficio clínico en población politratada que van del 4,8 al 26% (5-7).

Varios estudios fase I-II evalúan la actividad de la combinación de gefitinib con agentes citostáticos. En primera línea de CMM, la combinación paclitaxel-carboplatino-gefitinib reporta una tasa de respuestas objetivas del 46% (8), mientras que la combinación gefitinib-docetaxel presenta tasas de respuestas del 64% con una toxicidad aceptable (9). En un estudio fase I, en pacientes tratadas previamente con taxanos la combinación gefitinib-epirrubicina obtuvo tasas de beneficio clínico del 64% (2 respuestas parciales y 7 estabilizaciones en 14 pacientes evaluables para respuesta) (10). En ASCO del 2008 se presentaron los resultados de un estudio fase II en CMM hormonosensible, que aleatorizaba las pacientes a recibir anastrozol-gefitinib *versus* anastrozol-placebo. El estudio se cerró prematuramente por reclutamiento lento, pero los análisis realizados objetivaron beneficio en cuanto a SLP en la rama de anastrozol-gefitinib (HR 0,55, 14,5 *vs.* 8,2 meses), con un beneficio clínico en el 49% de las pacientes (11). Es probable que este resultado justifique un fase III.

ERLOTINIB

Un estudio fase II demuestra pobre actividad en pacientes refractarias, con tasas de beneficio clínico < 5% (12). Otro estudio fase II de la NCCTG ensaya la combinación de gemcitabina con erlotinib en primera o segunda línea tratamiento para CMM, y constata una tasa de respuesta del 14% y una mediana de supervivencia de 4,6 meses, cifra inferior a la obtenida en los estudios previos (13).

Actualmente hay estudios en marcha que pueden redefinir el papel de estos agentes en el cáncer de mama. Estos estudios evalúan la respuesta a platinos con o sin inhibidores de EGFR en tumores basales, que

expresan EGFR, son negativos para receptores de estrógeno, progesterona y Her-2; y pueden tener mutación de *BRCA1*.

HER-2

El receptor Her-2 activa vías de señal intracelulares básicas en las funciones de crecimiento celular, proliferación, migración, adhesión y supervivencia. La sobreexpresión de la proteína y/o la amplificación del gen *Her-2/neu* ocurren en el 20-25% de los tumores invasivos de mama (14). Esto se ha relacionado con un incremento de la tumorigenicidad, producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), angiogénesis y potencial de metástasis (15), confiriendo a estos tumores, un comportamiento más agresivo, mayor tasa de recurrencias y menor intervalo libre de enfermedad.

TRASTUZUMAB

El desarrollo del anticuerpo monoclonal humanizado contra el dominio extracelular del receptor Her-2, trastuzumab (Herceptin®), ha modificado la historia natural del cáncer de mama *Her-2/neu* positivo.

CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

El trastuzumab fue aprobado en 1998 como tratamiento de primera línea del CMM *Her-2* positivo administrado junto a paclitaxel.

El estudio pivotal H0648 (16) aleatorizó a las pacientes a recibir quimioterapia (adriamicina-ciclofosfamida o paclitaxel) sola o en combinación con trastuzumab semanal. Se observó beneficio de añadir trastuzumab en la tasa de respuestas objetivas (50 *vs.* 32%), tiempo a la progresión (7,4 *vs.* 4,6 meses) y supervivencia global (25,1 *vs.* 20,3 meses).

Se han realizado múltiples estudios fase II (Tabla I) y III (Tabla II) analizando la combinación de trastuzumab con diferentes agentes citotóxicos.

Las combinaciones con vinorelbina son esquemas seguros, con tasas de respuesta del 43 al 85%, tanto en primera como en líneas sucesivas. Otras combinaciones activas y con poca toxicidad son con gemcitabina, antraciclinas liposomales o capecitabina.

Recientemente se ha publicado un estudio fase II en primera línea de CMM que analiza la combinación carboplatino-gemcitabina-trastuzumab en pacientes con tumores *Her-2* positivos, objetivándose una tasa de respuesta global del 66% con un control de la enfermedad de un 77% pero con una destacable toxicidad hematológica descrita en esta combinación (17).

La combinación óptima de trastuzumab y quimioterapia, así como las secuencias e intervalos más adecuados de administración en pacientes con CMM, es aún un objetivo activo de la investigación clínica. Los datos de combinación trastuzumab-quimioterapia están centrados en la administración concurrente hasta progresión o

TABLA I

TRASTUZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA (FASES II) EN CMM

Referencia	Esquema	n	RO (%)
Burstein (44)	T + vinorelbina 25 mg/m ² /semana	40	75
Jahanzeb (45)	T + vinorelbina 30 mg/m ² /semana	38	78
Seidman (46)	T + paclitaxel 90 mg/m ² /semana	95	57
Esteva (47)	T + docetaxel 35 mg/m ² /semana	30	63
O'Shaughnessy (48)	T + gemcitabina 1.200 mg/m ² día1 y 8	61	38
Schaller (49)	T+ capecitabina 1250 mg/m ² /12 h	27	60
Baselga (50)	T + doxorubicina liposomal 50 mg/m ² /21 días + paclitaxel 80 mg/m ² /semana	54	93

T: trastuzumab 2 mg/kg/semana; RO: respuestas objetivas.

TABLA II

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE TRASTUZUMAB EN CMM (FASES III)

Estudio	Régimen	RO (%)	p	TAP (meses)	p	SG (meses)	p
Slamon (18)	AC	42		6,1		21	
	AC-H	56		7,8		27	
Slamon (18)	P	17	0,003	2,7	0,0002	18	0,007
	P-H	41		6,9		22	
Marty (51)	D	36	0,0002	6,1	0,0001	13,2	0,003
	D-H	61		10,6		24,1	
Robert (52)	P-H	36	0,04	6,8	0,02	33,3	NS
	P-Cb-H	52		11,9		42,1	
Forbes (53)	D-H	73	NS	11,1	NS	>45	NS
	D-Cb-H	73		10,4		41,6	
Wardley (54)	D-H	7	0,018	12,8	0,06	>36	NS
	D-X-H	20		14,8		>36	
Kaufman (55)	Ana	7	0,018	2,4	0,0016	23,9	NS
	Ana-H	20		4,8		28,5	

TAP: tiempo a la progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo;

A: adriamicina; C: ciclofosfamida; H: herceptín; D: docetaxel; P: paclitaxel; Cb: carboplatino; X: capecitabina; Ana: anastrozol.

toxicidad intolerable. Tenemos pocos datos disponibles sobre si pacientes que progresan a una primera combinación de quimioterapia-trastuzumab serían candidatas a seguir una segunda línea manteniendo el trastuzumab. En este sentido, los resultados presentados en el congreso de San Antonio del año 2007 muestran que mantener trastuzumab, cambiando el citostático, después de la progresión a un esquema de combinación con trastuzumab mejora el tiempo a la progresión (18). En este estudio las pacientes Her-2 positivas que habían progresado a una primera línea para enfermedad diseminada con trastuzumab y taxanos se aleatorizaban a recibir capecitabina + trastuzumab o capecitabina sola. La combinación fue superior en cuanto a tiempo a la progresión (33 vs. 24 meses), si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p = 0,178).

ADYUVANCIA

Entre el 2000 y 2001 se iniciaron cuatro grandes ensayos aleatorizados internacionales en población afecta de cáncer de mama Her-2 positivo, en estadios iniciales: el ensayo europeo HERA (19), los ensayos americanos NSABP B31 y NCCTG N9831 (20), y el BCIRG 006 (21). En el 2005 se publicaron los resultados de estos estudios, y también los resultados preliminares de un estudio finlandés, el estudio FinHer (22) (Tabla III).

TABLA III

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE TRASTUZUMAB EN ADYUVANCIA: HAZARD RATIO PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Estudio	Rama control	Rama investigación	n	HR para SLE (IC 95%)	Valor p
NSABP B31/N9831 (20)	AC→P	AC→PH	3.351	0,48 (0,39-0,59)	2 X 10 ⁻¹²
	Qt	Qt→H	3.387	0,54 (0,43-0,67)	<0,0001
BCIRG 006 (21)	AC→T	AC→TH	3.222	0,49 (0,37-0,65)	4,8 X 10 ⁻⁷
	TCH	TCH		0,61 (0,47-0,79)	0,00015
FinHer (22)	T→CEF	TH→CEF	232	0,46 (0,21-0,83)	0,0078
	V→CEF	VH→CEF			

AC: adriamicina, ciclofosfamida; CEF: ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracilo; H: trastuzumab; P: paclitaxel; T: docetaxel; TCH: docetaxel, carboplatino, trastuzumab; V: vinorelbina; CI: intervalo de confianza.

En estos ensayos se han incluido más de 13.000 pacientes, y aunque existen diferencias en cuanto a la población, los regímenes de quimioterapia utilizados, la aleatorización y las medianas de seguimiento, el uso de trastuzumab adyuvante ha demostrado globalmente una reducción del 50% del riesgo de recaída. En el análisis conjunto del B31-N9831 y en el análisis más reciente del estudio HERA se ha demostrado un aumento de la supervivencia al administrar trastuzumab durante un año.

Hasta la fecha, el tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año aumenta la SLE y la SG de las pacientes con tumores Her-2 positivos; por lo que debe ser un elemento más de la estrategia terapéutica en este tipo de pacientes. La correcta determinación del estatus Her-2 es imprescindible, así como la monitorización cardiaca de las pacientes que reciben este anticuerpo monoclonal. El momento óptimo para iniciar el trastuzumab, el tiempo de tratamiento y la mejor manera de administrarlo (concomitante o secuencial) no están aún definidos de manera definitiva, ya que quedan pendientes los resultados de distintos estudios con secuencias de trastuzumab más cortas.

NEOADYUVANCIA

Al añadir trastuzumab a los esquemas de quimioterapia primaria se obtienen altas tasas de respuestas objetivas así como respuestas completas patológicas (RCp) que oscilan entre el 36 y el 75% (Tabla IV).

En el Simposium de San Antonio del 2007 la Dra. Pernas y cols. presentaron los resultados de su experiencia usando paclitaxel-trastuzumab semanal x 12 semanas seguido de FEC día 1 cada 21 días x 4 ciclos concomitante con trastuzumab semanal en pacientes con cáncer de mama estadios II y III. La tasa de RCp observada fue del 73% (24/33 pacientes) en mama y ganglios (IC 95%: 54-87%). Se reportó toxicidad cardiaca grado I en 6 pacientes (18%) (23).

También tenemos los resultados preliminares del estudio NOAH, que aleatorizó 228 pacientes con tumores localmente avanzados HER-2 positivos a recibir tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más: adriamicina y paclitaxel por 3 ciclos, 4 ciclos de paclitaxel trisemanal o 3 ciclos de CMF. Se ha objetivado un incremento de la RCp con la adición de trastuzumab (39 vs. 20%, $p = 0,002$) (24).

INHIBIDORES MULTI-CINASA

El cáncer de mama puede expresar múltiples miembros de la familia de receptores Her, hecho que hace

interesante el desarrollo de inhibidores duales (EGFR y Her-2) o inhibidores pan-ErbB que actúan sobre los cuatro receptores. La actuación simultánea sobre varios receptores Her permite intensificar y ampliar la inhibición de múltiples vías de señal.

LAPATINIB

Lapatinib es una pequeña molécula que produce una inhibición reversible del dominio TK de los receptores EGFR y Her-2. Estudios preclínicos demuestran que induce inhibición del crecimiento e inducción a la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama dependientes de EGFR y Her-2.

Una potencial ventaja del lapatinib comparado con trastuzumab, es la inhibición de la fosforilación de la forma truncada de Her-2 (p95HER2), que carece de dominio extracelular y retiene actividad TK. Se especula que la resistencia al trastuzumab podría estar mediada por el escape de células tumorales que expresan p95HER2. En este sentido, en el último Congreso de San Antonio se presentaron los datos de un estudio de la Dra. Guix en el que se analizaba la actividad de lapatinib en pacientes que expresaban p95HER2. En 14 pacientes con p95HER2+ se obtuvo una tasa de respuestas del 50% y la tasa de beneficio clínico fue del 57% (25).

TABLA IV

ESTUDIOS PUBLICADOS DE TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE

Estudio	n	Estadio	Esquema de neoadyuvancia	Tratamiento adyuvante	RO (%)	RCc (%)	RCp (%)	Cardiotoxicidad	CC (%)
Wenzel (56)	14		T-E ₃₀ -D ₃₅		86		7	No observada	79
Buzdar (57)#	19 23	T1-3, N0-1 4xPq3-12xT → 4xFEC-12xT	4xPq3→4xFEC		95 96	47 87	26 65	G. I (5pac) G. I (7pac) <i>p 0,02</i>	56,5
Buzdar (58)	22	T1-3, N0-1	4xPq3-12xT → 4xFEC-12xT				54,5	G. I (1pac)	
Burstein (59)	40	II-III (T4d)	4xPq3175-12xT	4xA ₆₀ C ₆₀₀		30	18	G. I/II 35%	
Van Pelt (60)	22	CMLA	3xT-4xDq3/Ds	4xA ₆₀ C ₆₀₀ +T1 año		77			
Limentani (61)	31	IIB-III	12xT-6xDVq2		94	84	39*	No observada	
Jahanzeb (62)	31	IIB-IIIB	12xT-6xDVq2			65	45		
Griggs (63)	18	II-III	12xT-4xDq3	AC(15 pac)			33	G. I (1pac)	
Coudert (64)	69	II-III	6xDCq3-T		95	85	39‡	G. I (1pac)	64
Hurley (65)	34	CLMA	12xT-4xDCisq3	4xA ₆₀ C ₆₀₀	100		13§	G. I 21% G. II 21% G. III 2%	

*39% RCp en mama y axila; 45% RCp en mama; ‡ 39% RCp en mama y axila; 47,8% RCp en mama; § 13% RCp en mama y axila; 23% RCp en mama; # estudios aleatorizados. RO: respuestas objetivas; RCc: respuestas completas clínicas; RCp: respuestas completas patológicas; CC: cirugía conservadora; CMLA: cáncer de mama localmente avanzado; E: epirubicina; P: paclitaxel; D: docetaxel; V: vinorelbina; C: carboplatino; Cis: cisplatino; T: trastuzumab semanal (dosis de carga 4 mg/kg seguido de 2 mg/kg); q2/q3: cada 2/3 semanas.

En un estudio fase III randomizado en pacientes afectas de cáncer de mama Her-2 positivo refractarias a antraciclinas, taxanos y trastuzumab (26), la combinación de lapatinib con capecitabina consigue mayor tasa de respuestas (22 vs. 14%, aunque no es estadísticamente significativo), mejor supervivencia libre de progresión (8,4 vs. 4,1 meses, HR 0,47, $p < 0,001$) y tiempo a la progresión (8,4 vs. 4,4 meses, HR 0,49, $p < 0,001$) que la capecitabina en monoterapia. No se observan diferencias en la supervivencia global. A partir de estos datos lapatinib se ha aprobado, en combinación con capecitabina para el tratamiento de CMM Her-2 positivo refractario a antraciclinas, taxanos y trastuzumab.

Otro estudio fase III, publicado recientemente en primera línea de CMM Her-2 positivo, compara la combinación paclitaxel-lapatinib *versus* paclitaxel-placebo. La combinación consigue mayor tiempo a la progresión (36,4 vs. 25,1 semanas, HR 0,53, $p = 0,005$), una disminución del 47% en cuanto a riesgo a la progresión, mayor tasa de respuestas objetivas (63 vs. 37,8%, $p = 0,23$), mayor beneficio clínico (69,4 vs. 40,5%, $p = 0,011$) y tendencia a un aumento no significativo de la supervivencia global (27).

Actualmente está en fase de reclutamiento el estudio ALTTO, con una inclusión prevista de 8.000 pacientes y la finalidad de valorar el posicionamiento de lapatinib en la adyuvancia del cáncer de mama Her-2 positivo. Compara trastuzumab y lapatinib, solos o en combinación, concomitantes o secuenciales al tratamiento quimioterápico.

En el escenario neoadyuvante, un estudio semejante, el Neo-ALTTO, analiza trastuzumab y lapatinib, solos o en combinación, junto a paclitaxel, como tratamiento neoadyuvante para cáncer de mama Her-2 positivo.

También están en marcha estudios orientados a analizar la actividad de lapatinib en combinación con hormonoterapia, pero aún no se han comunicado resultados.

PERTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra un epítipo del dominio extracelular de Her-2 distinto al que se une el trastuzumab, bloquea la dimerización con EGFR y evita la dimerización de Her-2 con otros miembros de la familia.

En un estudio fase II, multicéntrico, en pacientes CMM Her-2 positivo que han progresado a trastuzumab, se ensaya la eficacia de la combinación trastuzumab y pertuzumab (28). El primer análisis interino se ha realizado sobre 24 pacientes con resultados esperanzadores (21% respuestas parciales y 50% de estabilizaciones) y una tolerancia aceptable.

Están en curso estudios en primera línea y también en escenario neoadyuvante en casos Her-2 positivo, con el objetivo de confirmar su actividad cuando se asocia a trastuzumab y/o quimioterapia.

ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es imprescindible para el crecimiento tumoral y para el desarrollo de metástasis. Este proceso está regulado por factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) entre otros, y factores inhibidores de la angiogénesis. VEGF es un potente inductor de la migración y supervivencia de células endoteliales, invasión, permeabilidad vascular y de la formación de vasos. Se encuentra sobreexpresado en distintos tipos de tumores, y su expresión se ha relacionado con progresión, recurrencia tumoral y peor pronóstico. Por ello, la inhibición de VEGF es una buena diana como estrategia antitumoral.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab (rhuMab anti-VEGF) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que neutraliza todas las isoformas de VEGF-A, pero no otros miembros de la familia. El potencial beneficio de la combinación de bevacizumab con quimioterapia se basa en dos hipótesis: 1) bevacizumab normaliza la arquitectura vascular y permite una mayor penetración de la quimioterapia, condicionando un mayor daño vascular y disminución del tumor (29); y 2) los antiangiogénicos pueden actuar como quimiosensibilizadores, sugiriendo que el bevacizumab administrado con taxanos tiene un efecto sinérgico contra la actividad de las células endoteliales.

La administración de bevacizumab en monoterapia en pacientes politratadas con CMM, ha demostrado actividad clínica tanto en forma de respuestas objetivas, como estabilizaciones prolongadas.

En estudios fase II de enfermedad avanzada, la administración de bevacizumab 10 mg/kg/15 días en monoterapia ha demostrado una tasa de respuestas globales del 6,7% y una mediana de duración de respuesta de 5,6 meses, con una tasa de enfermedad estable del 16%.

El estudio ECOG E2100 (30) compara paclitaxel *versus* paclitaxel-bevacizumab en 722 mujeres, en primera línea de tratamiento para CMM. La combinación paclitaxel-bevacizumab es superior a paclitaxel en monoterapia en cuanto a tasa de respuestas (28 vs. 14%, $p < 0,0001$) y tiempo a la progresión (11 vs. 6 meses, HR 0,498, $p < 0,001$). El riesgo de muerte se redujo un 33% ($p = 0,01$) al añadir bevacizumab. Los resultados de supervivencia aún no están disponibles, pero parece que la combinación de paclitaxel-bevacizumab aporta beneficios importantes en las pacientes con CMM. Los datos de este estudio han llevado a la aprobación de bevacizumab en combinación con paclitaxel, como tratamiento de primera línea del CMM.

En ASCO del 2008 se han presentado los primeros resultados del AVADO, un ensayo fase III randomizado, en primera línea de CMM, que compara 9 ciclos de docetaxel-placebo *versus* docetaxel-bevacizumab (7,5 o 15 mg/kg), manteniendo el bevacizumab o el placebo hasta progresión o toxicidad inaceptable. Tras una media de seguimiento de 11 meses, la SLE ha sido estadísticamente significativa superior en los 2 grupos que

contenían bevacizumab, sin un aumento en la toxicidad (HR 0,79 para combinación a 7,5 mg de bevacizumab y HR 0,72 administrando bevacizumab a 15 mg/kg) (31).

También se han presentado los primeros resultados de un estudio fase II en primera línea de CMM con bevacizumab más anastrozol o fulvestrant, objetivándose una SLP de 16,3 meses con la combinación bevacizumab y anastrozol. El resto de resultados están pendientes de presentación (32).

En el escenario de neoadyuvancia, un estudio del *National Cancer Institute* ha evaluado el efecto de bevacizumab combinado con docetaxel y epirrubicina en cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio. Las pacientes recibían un primer ciclo de bevacizumab en monoterapia y posteriormente seis ciclos de docetaxel-epirrubicina-bevacizumab. Al completar la quimioterapia se obtuvieron 14 respuestas parciales de 21 pacientes evaluables, y adicionalmente los investigadores describen un efecto de disminución de la permeabilidad vascular por RNM de contraste dinámico después de la primera administración de bevacizumab (33).

Actualmente se encuentran en marcha otros estudios, como el TORI-B-02 y el NSABP B-40 que evalúan la eficacia del bevacizumab a diferentes dosis con varios esquemas de quimioterapia, en el tratamiento neoadyuvante.

En tratamiento adyuvante, el *Eastern Collaborative Oncology Group* ha planificado un estudio que combina bevacizumab con doxorrubicina dosis densas y ciclofosfamida seguido de docetaxel en mujeres con ganglios positivos. Los resultados de este estudio podrían posicionar el bevacizumab en la adyuvancia del cáncer de mama. También en el escenario de tratamiento adyuvante, GEICAM participa en un estudio que compara la combinación docetaxel-carboplatino-trastuzumab con o sin bevacizumab en pacientes con cáncer de mama inicial Her-2 positivo.

En la actualidad existen 2 estudios fase III, el BEATRICE y el E5103 que estudian el beneficio de añadir bevacizumab al tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes con tumores triple negativos o tumores de alto riesgo.

SUNITINIB

Sunitinib (SU11248, Sutent®) inhibe los receptores TK de VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, c-Kit, Flt-3, anclándose al dominio de unión al ATP. Al ser un inhibidor selectivo proporciona la posibilidad de bloquear el crecimiento y supervivencia tumoral por múltiples mecanismos: reduciendo el aporte sanguíneo e induciendo la apoptosis. La combinación con quimioterapia puede aumentar el efecto antitumoral al aumentar la quimiosensibilidad y al evitar la quimiorresistencia. Un estudio fase II, con 64 pacientes afectas de CMM y politratadas, explora la eficacia de sunitinib y observa una tasa de respuestas objetivas de un 14%, con un beneficio clínico global de un 39% (34).

Otro estudio fase II, publicado recientemente, en pacientes con CMM tratadas previamente con antraci-

clinas y taxanos, objetiva una tasa de respuestas parciales del 11% y un 5% de pacientes con estabilización de la enfermedad durante más de 6 meses, reportando un beneficio clínico del 16%. Entre las pacientes con tumores triple negativos, la tasa de respuestas fue del 15% y en las pacientes con tumores HER2 positivos, tratadas con trastuzumab, se objetivó una tasa de respuestas del 25% (34).

Los resultados de superioridad obtenidos con la combinación de sunitinib-trastuzumab en estudios preclínicos, junto con la baja toxicidad, han favorecido el desarrollo de estudios fase II de sunitinib-trastuzumab en primera línea de cáncer de mama.

Actualmente se encuentra en marcha, un estudio fase III (A6181099) en pacientes con CMM que han progresado a antraciclina y taxanos, que compara la combinación sunitinib y capecitabina con sunitinib en monoterapia.

SORAFENIB

Produce una potente inhibición de Raf-1 y presenta actividad contra varios receptores TK, incluyendo VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , Flt-3, c-Kit (35).

Recientemente se ha publicado un ensayo fase II con sorafenib, en pacientes con CMM tratadas previamente con antraciclina y/o taxanos. Únicamente se objetivó 1 respuesta parcial (2%) y estabilización de la enfermedad en un 35%, de las 54 pacientes incluidas (36).

PAZOPANIB

Actualmente en desarrollo, es un inhibidor TK, de segunda generación, de VEGFR, PDGFR y c-kit. Ha demostrado actividad antitumoral en xenoinjertos, en varios tumores sólidos, incluyendo el de mama. En ensayos fase I-II, en monoterapia, se ha objetivado disminución del tamaño tumoral y estabilización de la enfermedad en varios pacientes. La combinación con lapatinib con bevacizumab ha sido efectiva en pacientes con cáncer de mama, actualmente en estudio en fase III (37).

OTROS AGENTES ANTI-VEGF

Valatanib

Inhibidor TK de VEGFR. Actualmente se encuentran en marcha un fase II de valatanib con letrozol en CMM y un fase I/II de valatanib y trastuzumab en CMM o recurrente con tumores HER-2 positivos.

Motesanib

Inhibidor TK de VEGFR, PDGFR y c-kit. Actualmente en estudio con un fase II que compara Motesanib y paclitaxel *versus* bevacizumab y paclitaxel, en CMM

o recurrente, Her-2 negativo. Otro estudio fase I/II evalúa su toxicidad y eficacia junto a paclitaxel o docetaxel en CMM o recurrente.

Aflibercept

VEGF trap. Su eficacia se está probando en un estudio fase II en CMM previamente tratado con taxanos y/o antraciclina.

Axitinib

Inhibidor TK de VEGF, PDGFR y CSF-1. Actualmente un estudio fase I/II analiza su combinación con docetaxel en CMM.

INHIBIDORES DE LA VÍA PI3K/AKT/MTOR

Esta vía juega un papel importante en diversas funciones celulares, incluyendo proliferación, crecimiento y metabolismo. Actualmente diversos fármacos inhibidores de esta vía, se encuentran en fase de desarrollo clínico.

INHIBIDORES DE MTOR: RAPAMICINA, EVEROLIMUS, TEMSIROLIMUS Y DEFOROLIMUS

En pacientes con cáncer de mama, no seleccionadas, se ha objetivado actividad antitumoral alrededor del 10%.

Existen interacciones entre esta vía y la vía de los receptores de estrógenos. Un estudio fase II ha comparado letrozol-everolimus *versus* letrozol-placebo, en neoadyuvancia, resultando superior la combinación everolimus-letrozol, con una tasa de respuestas clínicas del 68 *versus* un 59% (38).

INHIBIDORES DE SRC

Recientes estudios sugieren la relación entre esta familia de tirosin kinasas y el desarrollo, progresión y la capacidad de metastatizar del cáncer de mama. Su actividad está muy aumentada en tejidos de cáncer de mama. Actualmente pequeñas moléculas inhibidoras de Src están en fases iniciales de desarrollo clínico.

Estudios preclínicos sugieren que dasatinib (BMS-354825) podría ser efectivo en líneas celulares de cáncer de mama subtipo basal y hay algunos estudios en marcha para valorar su actividad en CMM (39).

INHIBIDORES DE PARP

PARP-1 forma parte de una familia de enzimas relacionadas con la estabilidad genómica. Su activación es parte de la respuesta celular contra un ADN dañado.

En estudios iniciales, los inhibidores de PARP-1 parecen aumentar la actividad antitumoral de los agentes metiladores de ADN y revertir la resistencia de los tumores a dichos agentes. En los cánceres de mama triple negativos la sobreexpresión de PARP es mayor. Recientemente se ha demostrado que las células portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2, son sensibles a la inhibición de PARP. Un estudio fase I con el inhibidor de PARP AZD2281 (KU-0059436) ha demostrado que este agente es seguro en pacientes con CMM o cáncer de ovario asociados a mutaciones BRCA 1 o 2 (40), objetivándose un 43% de respuestas en las pacientes con cáncer de ovario. Actualmente se encuentran en marcha varios estudios fase II para definir su actividad.

INHIBIDORES DE HSP90

HSP90 es una molécula integradora de múltiples vías importantes en el desarrollo del cáncer. HER2 es una de las proteínas con mayor sensibilidad a la actividad de dicha molécula.

Los análogos de geldanamicina han demostrado inhibición de HSP90 en líneas celulares con sobreexpresión de HER2, así como actividad antitumoral (41). También disminuyen, de manera significativa, la forma truncada de HER2 (p95). Los estudios clínicos iniciales con tanespimicina (KOS-953) (42) y alvespimicina (43) (KOS-1022) han objetivado actividad antitumoral en combinación con trastuzumab, en pacientes con CMM refractarias a dicho fármaco.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea caracterizada por mutaciones tumor-específicas y alteraciones en la regulación de vías celulares relacionadas con la proliferación, supervivencia y apoptosis. El desarrollo de agentes dirigidos a estas vías de transducción de señales es la clave para orientar la lucha contra el cáncer en un futuro inmediato.

El modelo de terapias dirigidas se basa en tres pasos: la identificación de vías moleculares específicas relacionadas con el crecimiento y progresión del tumor, capacidad de seleccionar los pacientes usando marcadores predictivos, y disponibilidad de drogas eficaces, selectivas y poco tóxicas.

Las nuevas terapias biológicas se han introducido en los distintos escenarios del cáncer de mama, inicialmente en CMM, para después llegar a posicionarse en el escenario de la adyuvancia. Para ello es importante que exista una buena relación y colaboración entre la investigación básica, traslacional y clínica.

El desarrollo de la nueva clasificación del cáncer de mama en subtipos genéticos nos permitirá discriminar mejor aquellas pacientes en las que el uso de la quimioterapia les aporta poco beneficio. Distintos estudios,

tanto internacionales como del GEICAM, ya se han diseñado para decidir el tratamiento neoadyuvante o adyuvante en función de esta nueva taxonomía. Esperamos que en un futuro no muy lejano la decisión del tratamiento complementario pueda apoyarse razonablemente en función de las características genéticas de cada tumor y no quede circunscrita a una evaluación estimativa de series retrospectivas.

CORRESPONDENCIA:

Joan Albanell Mestres
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital del Mar
 Passeig Marítim 25-29
 08003 Barcelona
 e-mail: jalbanell@imas.imim.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF 3rd, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8933-8.
- Gschwind A, Fischer OM, Ulrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 361-70.
- Saloman DS, Bianco C, Ebert AD, Khan NI, De Santis M, Normanno N, et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 243-57.
- Albain K, Elledge R, Gradishar WJ, et al. Open-label, phase II, multicentre trial of ZD1839 ("Iressa") in patients with advanced breast cancer. *Breast Can Res Treat* 2002; 76: S33.
- Roberston JFR, Gutteridge E, Cheung KL, et al. Gefitinib (ZD1839) is active in acquired tamoxifen resistant oestrogen receptor (ER)-positive and ER-negative breast cancer: results from phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 7. Abstract 23.
- Baselga J, Albanell J, Ruiz A, Lluch A, Gascón P, Guillém V, et al. Phase II and tumor pharmacodynamic study of gefitinib in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5323-33.
- Fountzilias G, Pectasides D, Skarlos DV, Kalofonos HP, Papadimitriou C, Linardou H, et al. Paclitaxel, carboplatin and gefitinib (Iressa, ZD1839) as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(Suppl. 1): S85.
- Ciardello F, Troiani T, Caputo F, De Laurentiis M, Tortora G, Palmieri G, et al. Phase II study of gefitinib in combination with docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1604-9.
- Gasparini G, Sarmiento R, Amici S, Longo R, Gattuso D, Zancan M, et al. Gefitinib (ZD1839) combined with weekly epirubicin in patients with metastatic breast cancer: a phase I study with biological correlate. *Ann Oncol* 2005; 16: 1867-73.
- Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. A phase II multicenter, double-blind, randomized trial to compare anastrozole plus gefitinib with anastrozole plus placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008 (Abstr. 1012).
- Dickler MN, Cobleigh MA, Miller KD, Klein PM, Winer EP. Phase II multicenter study to evaluate the efficacy and safety of Tarceva™ (erlotinib, OSI-774) in women with previously treated locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Can Res Treat* 2002; 76: S115.
- Graham D, Hillman D, Hobday TJ, et al. N0234: phase II study of erlotinib (OSI-774) plus gemcitabine as first- or second-line therapy for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 644 (Abstract).
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
- Tan M, Li P, Klos KS, Lu J, Lan KH, Nagata Y, et al. ErbB2 promotes Src synthesis and stability: novel mechanisms of Src activation that confer breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 1858-67.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- Yardley DA, Burris HA 3rd, Simons L, Spiegel DR, Greco FA, Barton JH, et al. A phase II trial of gemcitabine/carboplatin with or without trastuzumab in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(5): 425-31.
- Von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, Cufer T, de Jongh F, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer: the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). 30th San Antonio Breast Cancer Symposium 2007 (Abstr. 4056).
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
- Romond EH, Pérez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl. 1): S5a.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
- Pernas S, Urruticoechea A, Falo C, et al. High pathologic complete response rate effectively predicted by proliferation index in HER2-positive localized breast cancer treated with weekly paclitaxel followed by FEC with concurrent trastuzumab. 30th San Antonio Breast Cancer Symposium 2007 (Abstr. 5061).
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. 31th San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 (Abstr. 31).
- Guix M, Aura CM, Jimenez J, Scaltriti M, et al. Lapatinib is active in patients with HER2-amplified breast tumors expressing p95HER2. 31th San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 (Abstr. 708).
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2006; 355(26): 2733-43.
- Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbulis Z, Bines J, Arbushites MC, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5544-52.
- Baselga J, Cameron D, Miles D, et al. Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab, a HER2 dimeriza-

- tion inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer which has progressed during treatment with T. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 (Abstr. 1004).
29. Jain RK. Normalization of tumour vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62
 30. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 792-9.
 31. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized double blind placebo-controlled phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo at first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 (Abstr. LBA1.011).
 32. Yadley DA, Peacock N, Arrowsmith E, et al. Preliminary safety from a multicenter phase II noncomparative two arm pilot of bevacizumab with anastrozole or fulvestrant as first line metastatic breast therapy. 31th San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 (Abstr. 4107).
 33. Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 769-77.
 34. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1810-6.
 35. Bando H. Vascular endothelial growth factor and bevacizumab in breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14:163-73.
 36. Bianchi G, Loibl S, Zamgni, et al. A phase II multicentre uncontrolled trial of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3(2): 78(Abstr. 276).
 37. Sloan B, Scheinfinfeld NS. Pazopanib, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9(12): 1324-35.
 38. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II double-blind randomized trial of daily oral RAD001 plus letrozole or placebo plus letrozole as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer. *SABCS 2007* (Abstr. 2066).
 39. Huang F, Reeves K, Han X, Fairchild C, Platero S, Wong TW, et al. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection. *Cancer Res* 2007; 67(5): 2226-38.
 40. Fong P, Spicer J, Reade S, et al. Phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) evaluation of small molecule inhibitor of poly-ribose polymerase (PARP), KU-0059436 (ku) in patients (p) with advanced tumours. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3022.
 41. Neckers L. Effects of geldanamycin and other naturally occurring small molecule antagonists of heat shock protein 90 on HER2 protein expression. *Breast Dis* 2000; 11: 49-59.
 42. Modi S, Stopeck AT, Gordon MS, Mendelson D, Solit DB, Bagatell R, et al. Phase I trial of KOS-953, a heat shock protein 90 inhibitor, and trastuzumab (T). *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 501.
 43. Miller K, Rosen LS, Modi S, Schneider B, Roy J, Chap L, et al. Phase I trial of alvespimycin (KOS-1022; 17-DMAG) and trastuzumab (T). *J Clin Oncol* 2007; 25: 11115.
 44. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelman RS, Tribou L, Parker LM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
 45. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2002; 7: 410-7.
 46. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-95.
 47. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1800-8.
 48. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippen JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 1142-7.
 49. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 57s.
 50. Baselga J, Climent MA, Lluch A, et al. Results of a phase II study of liposomal doxorubicin (Myocet®) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab (Herceptin®) in patients with Her-2 positive locally advanced or metastatic breast cancer (LA/MBC). *EJC* 2004; 2(Suppl.): 132.
 51. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
 52. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2786-92.
 53. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of two open-label, multicentre phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl cancer Inst* 2004; 96(10): 759-69.
 54. Tripathy D. Capecitabine in combination with novel targeted agents in the management of metastatic breast cancer: underlying rationale and results of clinical trials. *Oncologist* 2007; 12(4): 375-89.
 55. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormonedependent and HER2-positive metastatic breast cancer. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium 2006 (Abstr. 3).
 56. Wenzel C, Hussain D, Bartsch R, Pluschnig U, Locker GJ, Rudas M, et al. Preoperative therapy with epidoxorubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 400-4.
 57. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3676-85.
 58. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228-33.
 59. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 46-53.
 60. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Lucci A Jr, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(5): 348-53.
 61. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus

- cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(10): 1232-8.
62. Jahanzeb M, Brufsky A, Erban J, Lewis D, Limentani S. Dose-dense neoadjuvant treatment of women with breast cancer utilizing docetaxel, vinorelbine and trastuzumab with growth factor support. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): 591.
 63. Griggs JJ, Schiffhauer LM, Sahasrabudhe DM, Pandya KJ, Caldwell C, Peacock J, et al. Safety and effectiveness of primary systemic therapy with docetaxel and trastuzumab in HER-2 positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): 793.
 64. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campono M, Coeffic D, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol* 2007; 19: 2678-84.
 65. Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gómez-Fernández C, Vélez P, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1831-8.

1. Nombre del medicamento: Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802. Excipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Ratiograstim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloblástico seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiograstim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 0,5 x 10⁹/l, y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiograstim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a 1,0 x 10⁹/l) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2. Posología y forma de administración. Requerimientos especiales.** El tratamiento con filgrastim sólo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. Quimioterapia citotóxica establecida. La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 MU (230 µg)/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. Pacientes tratados con terapia mieloblástica seguida de trasplante de médula ósea. La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1): Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloblástica seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica. La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (Ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el periodo comprendido entre el aumento de RAN de < 0,5 x 10⁹/l a > 5,0 x 10⁹/l. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis.

Tabla 1: Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
>1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a <1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales. Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénico. Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4 x 10⁸ células CD34+/kg de peso del receptor. Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG). Neutropenia congénita. La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas. Neutropenia idiopática o cíclica. La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. Ajuste de la dosis. Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de 1,5 x 10⁹/l. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre 1,5 x 10⁹ y 10 x 10⁹/l. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. Pacientes con infección por VIH. Para la recuperación de la neutropenia. La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de RAN > 2,0 x 10⁹/l. En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia. Para mantener el recuento normal de neutrófilos. Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > 2,0 x 10⁹/l. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > 2,0 x 10⁹/l. Grupos especiales de población. Ancianos. Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica. Pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis. Uso pediátrico en la NCG y cáncer. El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales.** Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética normal (ver más adelante). Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda. Crecimiento de las células malignas. El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética ([t(8;21), t(15;17) e inv(16)]. Otras precauciones especiales. Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteopórfica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. Precauciones especiales en los pacientes con cáncer. Leucocitosis. En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de 100 x 10⁹/l o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera 50 x 10⁹/l después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpirse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de 70 x 10⁹/l. Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia. Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., dosis completas según el protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloblástica o mielosupresora. Otras precauciones especiales. Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. Movilización. No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. Exposición previa a agentes citotóxicos. Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado (2,0 x 10⁸ /cél. CD34⁺ /kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalan, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalan, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. Valoración del rendimiento de células progenitoras. Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de 2,0 x 10⁸ cél. CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < 50 x 10⁹/l que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la aféresis tengan plaquetas < 100 x 10⁹/l; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de 75 x 10⁹/l. No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los 70 x 10⁹/l. En los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogénicas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim. Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. Precauciones especiales en los pacientes con NCG. Hemograma. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente < 100.000/mm³ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico. Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética normal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). Otras precauciones especiales. Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número

de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. **Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma.** El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiograstim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica/mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiograstim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiograstim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Reacciones alérgicas: se ha notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave. Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), (ver tabla 2). **En la movilización de células**

Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave

progenitoras de sangre periférica en donantes sanos. La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10⁹/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento

de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiograstim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. 5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiograstim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiograstim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiograstim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. **8. Precios*:** Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. * Precios válidos a Diciembre de 2008. R30/80C1P

Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones esplénicas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Osteoporosis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes	Hematuria, proteinuria

Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos esplénicos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético



Ciencia



Vida

Filgrastim goes Biosimilar.

▲ Ratiograstim®

Como doctor, entiende la necesidad de disponer de distintas opciones terapéuticas. Esto se aplica ahora al tratamiento de soporte. Presentamos Ratiograstim® by ratiopharm direct. Un nuevo biosimilar comparable en eficacia y seguridad a filgrastim. ratiopharm direct ofrece una alta calidad a un precio razonable.

Ratiograstim® – una nueva opción para más opciones.



Nuevo

ratiopharm
▶ direct