

---

# Actualización del tratamiento del cáncer de mama

---

A. De Juan, L. Calera, L. Gutiérrez, L. Saiz y M.A. Ruiz de la Fuente  
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

---

**Resumen:** *El cáncer de mama constituye uno de los problemas de salud más importantes, no sólo por tratarse de la neoplasia más frecuente en la mujer sino porque, a pesar de situarse en el segundo lugar entre las causas de muerte, conlleva el mayor número de años potenciales de vida perdidos. En los últimos tiempos la mortalidad ha descendido gracias a los programas de detección precoz y a la mejora de los tratamientos. El cáncer de mama no es una enfermedad única: las características biológicas de cada tumor determinan una evolución diferente. Los factores “clásicos”, como el tamaño, la afectación ganglionar, el grado, la edad, etc., han orientado el tratamiento de la enfermedad localizada, pero más recientemente otros factores tales como la expresión de receptores hormonales y HER2 han ganado relevancia, ya que predicen la respuesta a tratamientos específicos y también la evolución de la enfermedad. De hecho, se está desarrollando una nueva clasificación molecular que en los próximos años permitirá establecer un pronóstico más preciso y un tratamiento más individualizado. Además, en la última década se han logrado adelantos en el diagnóstico y el tratamiento de este tumor; de hecho, se han incorporado nuevos fármacos con mayor actividad y un perfil más favorable de seguridad.*

**Palabras clave:** Cáncer de mama – Tratamiento – Novedades – Quimioterapia – Hormonoterapia – Nuevas dianas.

---

## Introducción

---

En las últimas décadas, el cáncer de mama ha constituido uno de los problemas más importantes de salud. En España se diagnostican 16.000 nuevos casos al año y fallecen 6000 mujeres por esta enfermedad. Se sitúa justo detrás de las enfermedades cardiovasculares como la segunda causa de muerte, y es la primera si se considera el número de años de vida potenciales perdidos.<sup>1</sup> Desde hace unos años, la mortalidad ha descendido gracias a los programas de detección precoz y a la mejora de los tratamientos. Es una enfermedad de países desarrollados y la mayoría de los ca-

sos se diagnostican entre los 35 y los 80 años de edad, con la máxima incidencia entre los 45 y los 65 años.

Cuando una paciente acude al hospital con la sospecha de padecer un cáncer de mama, bien porque se nota una tumoración o porque se realiza una mamografía dentro del programa de detección precoz, es fundamental tomar una biopsia. Este procedimiento permite determinar no sólo el subtipo histológico del cáncer (ductal, lobulillar u otros) sino también ciertos marcadores moleculares (receptores hormonales, HER2, índice de proliferación...) que serán fundamentales en el enfoque pronóstico y terapéutico. Por otra parte, se requiere una correc-

ta estadificación. La clasificación más utilizada es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC), que permite seleccionar el tratamiento, estimar el pronóstico individual y comparar los resultados de diferentes programas terapéuticos al disponer de una clasificación común. Se basa en las características clínicas y patológicas del sistema TNM:

- T: tamaño tumoral.
- N: ganglios linfáticos.
- M: presencia o no de metástasis a distancia.

La realización de un estudio de extensión más o menos exhaustivo depende del riesgo de presentar metástasis a distancia. En las mujeres con tumores de bajo riesgo, en muchas ocasiones se realizará un estudio básico sin necesidad de exploraciones adicionales. Este estudio incluye anamnesis y examen físico, mamografía bilateral, análisis y estudio cardiológico. Otras pruebas, como marcadores tumorales séricos, radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea, tomografía computarizada torácica y abdominal, tomografía por emisión de positrones, etc., se deben individualizar para evitar estudios innecesarios.

**¿Quién debe recibir tratamiento y cuál?**

Los factores pronósticos son aquellos parámetros que, en ausencia de tratamiento, predicen qué pacientes tienen más probabilidad de

recaída y muerte. Proporcionan información sobre la evolución clínica (por ejemplo, la afectación ganglionar se correlaciona con una menor supervivencia). Los factores predictores son aquellos que informan sobre la posible respuesta a un tratamiento (por ejemplo, la sobreexpresión de la proteína HER2 en un tumor predice una buena respuesta al trastuzumab). La Tabla I resume los principales factores pronósticos y predictores utilizados en la práctica clínica. La identificación de estos factores permite saber qué pacientes requieren tratamiento por su peor pronóstico, y qué tratamientos son los más eficaces para cada caso. Una serie de guías, consensos y programas informáticos son de ayuda para el clínico en el momento de decidir la mejor opción terapéutica.

El objetivo de los tratamientos individualizados en el cáncer de mama es ofrecer tratamiento a quien realmente lo necesita, con fármacos no sólo eficaces sino también con pocos efectos secundarios. Hasta ahora, las decisiones clínicas se han guiado por factores “clásicos”, como el tamaño, la afectación ganglionar, la hormonosensibilidad o la sobreexpresión de HER2, pero a pesar de que definen una población con mayor riesgo de recaída, o con mayor sensibilidad a un determinado tratamiento, la predicción no es exacta. De hecho, numerosas pacientes con criterios “favorables” terminan recidivando, mientras que otras con criterios “desfavorables” nunca lo hacen. En este sentido se han desarrollado métodos cuyo objetivo es afinar la predicción de recaída o de respuesta a un

TABLA I. Factores pronósticos y predictores utilizados en la práctica clínica.

Factores pronósticos	Factores predictores
Tamaño tumoral	HER2
Afectación ganglionar	Receptores hormonales
Grado histológico	
Tipo histológico	
Invasión vascular	
Índice de proliferación	
HER2	
Receptores hormonales	

determinado tratamiento. Un ejemplo son los perfiles de expresión génica, que surgen con la intención de reclasificar los tumores e identificar aquellos que realmente se beneficiarán del tratamiento. Se han desarrollado *microarrays* que permiten analizar miles de genes y clasificar el cáncer de mama según su expresión. Se han identificado varios subtipos:<sup>2</sup>

- Luminal A y B (75%): el luminal A se caracteriza por su gran hormonosensibilidad y su quimiorresistencia, y tiene buen pronóstico; el luminal B es menos hormonosensible y por ello tiene peor pronóstico.
- HER2+ (15% a 20%): aproximadamente un 20% de los cánceres de mama sobreexpresan la proteína HER-2 o amplifican su gen. Confiere un estímulo proliferativo a la célula que se asocia a peor pronóstico.
- Basal (15%): conocido como triple negativo (RE-/RP-/HER2-), aunque estos conceptos no son totalmente equiparables.

Ello revela que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea: los diferentes fenotipos comportan una evolución y una respuesta diferentes.

### **Tratamiento del cáncer de mama**

El tratamiento del cáncer de mama se basa en la combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y nuevas dianas. La selección del tratamiento depende del estadio, de las características del tumor y de factores individuales (edad, menopausia...).

Para entender el tratamiento del cáncer de mama es necesario comprender la historia natural del tumor. En el siglo XIX se creía que el cáncer de mama era una enfermedad local y que se extendía por contigüidad, primero localmente, luego a la axila y finalmente a otros órganos. Por este motivo se defendían cirugías agresivas con extirpación de la mama y los músculos pectorales, y extensas linfadenectomías, incluso con extirpación de los ganglios supraclaviculares o de la cadena

mamaria interna. Pero estas cirugías mutilantes no consiguieron mejorar la supervivencia. Un siglo más tarde nació la concepción de “enfermedad micrometastásica precoz” y se instauraron tratamientos sistémicos en la enfermedad “aparentemente localizada”, lo cual permitió optimizar los resultados con cirugías menos agresivas.

Se distinguen dos tipos de tratamiento:

- Locales: cirugía y radioterapia sobre la mama y las cadenas ganglionares.
- Sistémicos: quimioterapia, hormonoterapia y nuevas dianas. Van encaminados a erradicar la enfermedad metastásica o micrometastásica.

A lo largo de este capítulo se desarrollarán todos estos enfoques en dos grandes bloques: enfermedad localizada (aquella que en el momento del diagnóstico se encuentra exclusivamente en la mama o a lo sumo en los ganglios regionales) y enfermedad avanzada (cuando la enfermedad se manifiesta con metástasis en otros órganos o cuando recae).

### **Enfermedad localizada**

En estas circunstancias siempre se consideran las maniobras locales, como la cirugía y la radioterapia, pero también los tratamientos sistémicos son necesarios para la erradicación de una posible enfermedad no visible.

#### *Cirugía*

La evolución quirúrgica del cáncer de mama ha pasado de una cirugía radical a una cirugía “minimalista” (cirugía conservadora y ganglio centinela en la mayoría de los casos), gracias al cambio conceptual ya comentado. Varios ensayos clínicos constatan que la cirugía conservadora junto con radioterapia consigue la misma supervivencia que la mastectomía.<sup>3</sup>

Los principales avances que se han producido en este campo son la técnica del ganglio centinela y las cirugías de reconstrucción mamaria.

#### TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA

Durante muchos años, la linfadenectomía ha constituido un estándar en el tratamiento del cáncer de mama localizado. Se trata de una técnica que permite una estadificación correcta, pero a costa de efectos secundarios tan importantes como el linfedema, por lo cual se ha desarrollado la técnica del ganglio centinela, que consiste en la inyección de un colorante vital o un radiotrazador alrededor del tumor para detectar con una gammacámara el primer ganglio de drenaje axilar. Si el ganglio centinela es negativo, el resto de la axila también lo es en el 95% de los casos; si está afectado, se recomienda completar la linfadenectomía. Esta técnica está indicada en los tumores  $\leq 3$  cm.<sup>4</sup>

#### TÉCNICAS ONCOPLÁSTICAS

Las pacientes candidatas a cirugía deben recibir información acerca de las distintas opciones, considerando la relación entre el tamaño del tumor y la mama, la localización, la necesidad de radioterapia, las posibles complicaciones, etc. No todas las intervenciones son factibles en todas las pacientes. Globalmente, estas técnicas persiguen ofrecer una cirugía oncológica correcta con un resultado estético favorable. El objetivo es la reconstrucción del volumen mamario y de la simetría. Pueden realizarse de forma inmediata (a la vez que la mastectomía) o de forma diferida. Hay varias técnicas para recuperar el volumen mamario: la colocación de un expansor-prótesis, implantes miocutáneos (colgajo del músculo dorsal ancho o del recto anterior), técnicas mixtas, y colgajos microquirúrgicos constituidos por piel y tejido celular subcutáneo. Entre las técnicas que intentan conseguir la simetría mamaria destacan la cirugía de la mama contralateral y la reconstrucción del complejo areola-pezón.

#### *Radioterapia*

La indicación de radioterapia tras la cirugía conservadora es un estándar. Además de los ensayos aleatorizados que confirman esta actuación, disponemos de un metaanálisis que

demuestra un beneficio en la supervivencia de las pacientes tratadas con radioterapia.<sup>5</sup> El esquema más utilizado es 46-50 Gy a toda la mama en fracciones de 2 Gy, durante 4,5 a 5,5 semanas, con o sin sobreimpresión de 10 a 16 Gy. Cabe la posibilidad de obviar la radioterapia en las mujeres mayores de 70 años con tumores de muy buen pronóstico ( $< 2$  cm y hormonosensibles).<sup>6</sup>

Tras la mastectomía también puede estar indicada la radioterapia complementaria, fundamentalmente en los tumores  $> 5$  cm, con infiltración de la piel o de la pared torácica, o en tumores inflamatorios, con afectación de márgenes o afectación ganglionar.

En este campo también se están produciendo importantes avances, algunos de ellos todavía no consolidados. Algunas técnicas intentan acortar la duración de la radioterapia (irradiación acelerada, irradiar menos mama (irradiación parcial, limitando el tratamiento al lecho tumoral y al tejido mamario adyacente) o irradiar menos tejidos sanos (radioterapia con modulación de intensidad).

#### *Quimioterapia*

En la enfermedad localizada se considera la administración de quimioterapia en dos modalidades: adyuvancia y neoadyuvancia.

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Una vez que la paciente ha sido intervenida, se deben considerar factores de riesgo para ver las posibilidades de recaída. De hecho, algunas mujeres (sobre todo aquellas con tumores con fenotipo luminal A) no precisarán quimioterapia.

La indicación de quimioterapia adyuvante y del tipo de fármaco se basa en los datos del metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group<sup>7</sup> y en la información obtenida de ensayos clínicos más recientes. Atendiendo al metaanálisis, la quimioterapia adyuvante muestra una reducción en las tasas de recurrencia y muerte en todos los grupos de edad ( $< 70$  años). Los mayores beneficios se obtienen en las mujeres jóvenes sin depen-

dencia hormonal, y esta reducción del riesgo se produce independientemente de la afectación ganglionar. Además del metaanálisis, otros estudios, como el del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), muestran la superioridad de las antraciclinas frente a regímenes tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo).<sup>8</sup>

Recientemente, numerosos estudios han confirmado la incorporación de otro grupo de quimioterápicos, los taxanos,<sup>9</sup> en la adyuvancia del cáncer de mama, pero no sólo en las pacientes con afectación axilar sino también en aquellas con axila negativa.<sup>10</sup> Aún no se han establecido el mejor esquema (secuencial o concomitante) ni qué taxano (paclitaxel o docetaxel) utilizar, por lo que las posibilidades son enormes. La balanza se inclinará atendiendo a las características individuales o las preferencias de la paciente.

En determinadas mujeres (>65 años, con hipertensión arterial, cardiopatía o radioterapia torácica previa) puede ser preferible no utilizar antraciclinas por la temida cardiotoxicidad. Se dispone de tratamientos, como las antraciclinas liposomales o los nuevos esquemas sin antraciclinas, igualmente efectivos.<sup>11</sup>

Otro de los grandes avances en la quimioterapia, además de los nuevos fármacos incorporados y las nuevas combinaciones, es el tratamiento de soporte. La utilización de factores estimulantes de colonias de formas sistemática evita toxicidad en los esquemas con alta probabilidad de producir neutropenia.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El tratamiento preoperatorio o neoadyuvante empezó a utilizarse exclusivamente en tumores localmente avanzados irreseccables, pero luego se ha utilizado incluso en tumores operables de inicio, por diferentes razones:

- Constituye un test de quimiosensibilidad *in vivo*.
- Se pueden evaluar las respuestas completas patológicas, que se correlacionan con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

- Permite la identificación de otros factores pronósticos y predictores de respuesta.
- Incrementa el número de cirugías conservadoras.

Los primeros ensayos en la era pretaxanos, evaluados en un metaanálisis publicado en el año 2005,<sup>12</sup> no encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global entre las pacientes que recibían la quimioterapia antes o después de la cirugía, aunque sí aumentaba el número de cirugías conservadoras. Por otro lado, las mujeres cuyos tumores alcanzan una respuesta completa patológica sufren menos recidivas y viven más.

Como en el tratamiento adyuvante, los taxanos también se han incorporado a la neoadyuvancia. Administrados tras las antraciclinas permiten duplicar la tasa de respuesta completa patológica.<sup>13</sup> En general, el tratamiento preoperatorio se mantiene durante 6 meses, y tras una evaluación clínica y radiológica se programa la cirugía.

Recientemente se ha evaluado la tasa de respuesta completa patológica atendiendo a los fenotipos moleculares. Los tumores que menos se benefician de la quimioterapia son los de bajo grado y los hormonossensibles.<sup>14</sup> En los que sobreexpresan la proteína HER2 y reciben trastuzumab, la tasa de respuesta completa patológica alcanza casi el 50%.<sup>15</sup>

#### Hormonoterapia

Casi tres cuartas partes de los cánceres de mama tienen receptores hormonales positivos, y esta hormonodependencia se puede bloquear. La hormonoterapia surge como el primer tratamiento dirigido frente a una diana molecular concreta, el receptor de estrógenos (RE). De hecho, el tratamiento no es eficaz en los tumores RE negativos. Hay diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción:

- Eliminación de la fuente de estrógenos mediante supresión ovárica en las pacientes premenopáusicas y con inhibidores de la aromatasa en las menopáusicas.

- Bloqueo de la unión de los estrógenos a su receptor con moduladores selectivos (SERM, *selective estrogen receptor modulators*), como el tamoxifeno.
- Agentes antiestrógenos puros o degradadores selectivos del RE, como el fulvestrant.

Merece la pena dividir este apartado en dos grandes bloques: la mujer premenopáusica cuya principal fuente hormonal son los ovarios, y la mujer menopáusica, en quien la síntesis de estrógenos proviene de la conversión periférica, gracias a la enzima aromatasa, de los andrógenos de origen suprarrenal.

#### MUJER PREMENOPÁUSICA

El tamoxifeno a dosis de 20 mg diarios durante 5 años continúa siendo el tratamiento estándar en las pacientes premenopáusicas con tumores RE positivos. Consigue reducir el riesgo de recidiva y de muerte en las mujeres menores de 50 años,<sup>7</sup> y tiene un efecto beneficioso óseo y cardiovascular (por su efecto agonista), pero incrementa el riesgo de cáncer de endometrio (1%) y presenta complicaciones tromboembólicas (1%).

Otra opción de bloqueo hormonal en la mujer premenopáusica es la supresión ovárica (quirúrgica, radioterápica o farmacológica). Habitualmente se utilizan los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*) con o sin tamoxifeno. Se recomienda en las mujeres menores de 40 años que no han quedado amenorreicas tras la quimioterapia. Los inhibidores de la aromatasa no son fármacos útiles en las pacientes con una función ovárica conservada; sólo se podrían utilizar junto con análogos de la LHRH.

#### MUJER MENOPÁUSICA

El gran avance que se ha producido en este ámbito es la aparición de los inhibidores de la aromatasa, como el anastrozol, el letrozol y el exemestano. Entre sus principales efectos secundarios destaca la osteoporosis y el mayor riesgo de fracturas, por lo que se recomiendan

controles densitométricos. También aparecen artralgias, mialgias e hipercolesterolemia.

#### 1) Adyuvancia

Clásicamente, el tratamiento adyuvante de la mujer menopáusica era el tamoxifeno durante 5 años. El metaanálisis de estudios que comparaban el tamoxifeno frente a un control publicado en 2005 demostró una reducción de las recaídas y de las muertes, independientemente de la edad, del uso o no de quimioterapia y de la afectación ganglionar.<sup>7</sup> Asimismo, se reducía la incidencia de cáncer contralateral.

En los últimos años se han publicado varios ensayos con los diferentes inhibidores de la aromatasa. Todos ellos demuestran que el tratamiento hormonal adyuvante debe incluir uno de estos fármacos, ya que siempre se demuestra superior al tamoxifeno solo, en términos de supervivencia libre de enfermedad.<sup>16</sup> Se han desarrollado tres estrategias (Tabla II):

- Cinco años con inhibidores de la aromatasa: ensayos que comparan 5 años con tamoxifeno frente a 5 años con un inhibidor de la aromatasa.
- Tratamiento secuencial: estudios que comparan 5 años con tamoxifeno frente a la secuencia de tamoxifeno (2 a 3 años) → inhibidores de la aromatasa (2 a 3 años), o a la inversa.
- Tratamiento extendido con inhibidores de la aromatasa: estudios en que, tras 5 años con tamoxifeno, las pacientes se aleatorizaban para recibir un inhibidor de la aromatasa o nada.

Todavía no se ha establecido cuál es la mejor estrategia, la duración ideal de los inhibidores de la aromatasa y si todos son iguales.

#### 2) Neoadyuvancia

Es una opción a considerar en las pacientes con tumores hormonossensibles. De nuevo, varios estudios confirman la superioridad

TABLA II. Estudios con inhibidores de la aromatasa en adyuvancia.

Estudio	Nº pacientes	Diseño
ATAC	9366	Tamoxifeno 5 años Anastrozol 5 años
BIG 1-98	8028	Tamoxifeno 5 años Letrozol 5 años Tamoxifeno → Letrozol Letrozol → Tamoxifeno
IES	4742	Tamoxifeno 5 años Tamoxifeno → Exemestano
ABCSG8/ARNO 95	3224	Tamoxifeno 5 años Tamoxifeno → Anastrozol
ITA	448	Tamoxifeno 5 años Tamoxifeno → Anastrozol
TEAM	9775	Tamoxifeno → Exemestano Exemestano
MA17 Tras tamoxifeno	5187	Letrozol Observación

de los inhibidores de la aromatasa frente al tamoxifeno. Se recomienda efectuar el tratamiento preoperatorio durante al menos 6 meses.

#### *Trastuzumab*

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al dominio extracelular del receptor HER2 que bloquea las vías de señalización mediadas por él. Su amplificación/sobreexpresión confiere un mal pronóstico a las pacientes. Más de 13.000 pacientes con cáncer de mama localizado y con sobreexpresión de HER2 han sido incluidas en ensayos clínicos. Los datos se comunicaron en 2005 y supusieron una revolución en el tratamiento complementario. Las pacientes que recibían este agente durante 1 año mostraban una supervivencia libre de enfermedad claramente superior. Desde entonces, su introducción en la práctica clínica es una realidad. La toxicidad más relevante es la cardíaca (2% a 4%), pero a diferencia de la cardiotoxicidad de las antraciclinas, ésta es reversible, no acumulativa y responde a tratamiento médico.

#### **Enfermedad avanzada**

Los objetivos en el cáncer de mama metastásico son mejorar los síntomas y la calidad de vida, prolongar la supervivencia<sup>17</sup> y excepcionalmente lograr la curación. El tratamiento tiene carácter paliativo y la supervivencia mediana es de 2 a 3 años, aunque hay una gran variabilidad, desde pacientes que viven meses hasta las que conviven con la enfermedad durante muchos años.

La selección del tratamiento en la enfermedad avanzada debe ser individualizada considerando las características de la pacientes y el comportamiento del tumor. Así, la extensión de la enfermedad (no es lo mismo una recaída con afectación ósea exclusiva que otra con afectación hepática y cerebral), el estado de los receptores hormonales y de la expresión de HER2, el intervalo libre de enfermedad, y la presencia o ausencia de síntomas (urgencia terapéutica), ayudan a seleccionar el mejor tratamiento en cada situación (mayor eficacia y menor toxicidad) (Tabla III). Afortunadamente, no sólo la quimioterapia y la hormonoterapia se presen-

TABLA III. Criterios de selección del tratamiento en el cáncer de mama avanzado.

	Bajo riesgo Considerar hormonoterapia	Alto riesgo Considerar quimioterapia
Receptores hormonales	Positivo	Negativo
HER2	Positivo	Negativo
Localización	Hueso, ganglios, partes blandas	Vísceral
Urgencia	No	Sí
Intervalo libre enfermedad	>1-2 años	<1-2 años
Número de metástasis	Pocas	Muchas
Estado general	Bueno	Malo

tan como posibilidades, sino que la aparición de otras opciones terapéuticas (dianas moleculares) permite su utilización en combinación, monoterapia, en primera línea o sucesivas.

### *Quimioterapia*

Muchos son los agentes activos disponibles, cada uno con distintos efectos secundarios, coste, vías de administración, metabolismo, eliminación, etc. Es necesario plantear a las pacientes las distintas posibilidades para seleccionar de forma consensuada el mejor tratamiento según la distancia al hospital, el acceso venoso, las respuestas y toxicidades previas, los síntomas y la extensión de la enfermedad. En general, es preferible utilizar fármacos en monoterapia de forma secuencial, ya que la combinación, aunque consigue más respuestas, no mejora la supervivencia y sí empeora la toxicidad.<sup>18</sup> La combinación quedaría relegada a aquellas mujeres con enfermedad rápidamente progresiva.

Los fármacos “clásicos” en la enfermedad avanzada son las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) y los taxanos (paclitaxel y docetaxel). Muchos trabajos han mostrado su actividad en monoterapia y en combinación. Una de las toxicidades limitantes de dosis más reconocida de las antraciclinas es la cardiotoxicidad, y por ello se han desarrollado formulaciones liposomales que permiten utilizarlas por encima de las dosis acumuladas de las antraciclinas clásicas.

En la última década han surgido otros fármacos y se han incorporado a la práctica clí-

nica, bien en monoterapia o en combinación: capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, epotilonas... Merece la pena mencionar alguna de las combinaciones que han mostrado ventajas en cuanto a la supervivencia global en la enfermedad metastásica: docetaxel y capecitabina, paclitaxel y gemcitabina, y combinaciones con trastuzumab (ver más adelante).

### *Hormonoterapia*

La hormonoterapia se considera de elección en las pacientes con tumores hormonosensibles y oligosintomáticas, gracias a su eficacia y buena tolerabilidad. En las mujeres menopáusicas, las opciones de tratamiento incluyen inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano), fulvestrant, tamoxifeno y acetato de megestrol. La secuencia óptima depende de varias consideraciones, como el tratamiento previo, su duración, el tiempo hasta la progresión desde el último agente administrado y el perfil de toxicidad. Si la paciente es premenopáusica, se considera la combinación de tamoxifeno y un análogo de la LHRH.<sup>19</sup> Si la paciente progresa, se puede considerar la administración de un inhibidor de la aromatasa combinado con ablación ovárica.

### *Nuevas dianas*

El primer estudio aleatorizado sobre la adición de trastuzumab en primera línea en la enfermedad avanzada demostró su superioridad en cuanto a respuesta, tiempo hasta la progre-



sión y supervivencia. También aclaró que la combinación de antraciclinas y trastuzumab provoca una cardiotoxicidad inaceptable. Desde entonces, han sido muchos los estudios realizados con varios regímenes de quimioterapia (docetaxel, vinorelbina, platinos y otros), y todos demuestran que el trastuzumab es necesario en los tumores que sobrepresan HER2, y que debe mantenerse hasta la progresión o hasta que aparezca toxicidad. Cuando una paciente progresa se puede considerar cambiar la quimioterapia manteniendo el trastuzumab,<sup>20</sup> o sustituir el trastuzumab por lapatinib.<sup>21</sup> También hay estudios que avalan la combinación de trastuzumab con hormonoterapia (fundamentalmente con inhibidores de la aromatasas).

El lapatinib es un inhibidor dual de la actividad tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) y de HER2. Un estudio de fase III muestra que la asociación de lapatinib y capecitabina consigue más respuestas y mejora la supervivencia libre de progresión en las pacientes resistentes al trastuzumab, las antraciclinas y los taxanos.<sup>21</sup>

Otro de los fármacos que se han introducido en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) e inhibe la angiogénesis. Se han comunicado resultados favorables en combinación con taxanos como primera línea.<sup>22</sup> Otra gran cantidad de fármacos se encuentran en fase de desarrollo.

### *Tratamientos locales en enfermedad avanzada*

#### CIRUGÍA

Se pueden hacer dos consideraciones:

- Cirugía del tumor primario: hay que valorar la mastectomía en aquellos tumores ulcerados o con problemas locales, con carácter paliativo.
- Cirugía de las metástasis:
  - Cirugía con intención curativa: no hay estudios prospectivos y los únicos datos

proviene de estudios retrospectivos con pocas pacientes. Parece que la cirugía podría aumentar la supervivencia en casos seleccionados (sesgo de selección), como metástasis aisladas cerebrales o pulmonares.

- Cirugía paliativa de las metástasis: fracturas patológicas o cirugía profiláctica de metástasis óseas (M1), descompresión quirúrgica medular...

#### *Radioterapia*

La radioterapia en la enfermedad avanzada tiene una indicación fundamentalmente paliativa, con intención antiálgica o en situaciones de compresión medular.

### **Conclusiones**

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente, en la cual afortunadamente se han producido importantes avances no sólo en el diagnóstico sino también en la clasificación y el tratamiento. El diagnóstico precoz ha permitido incrementar el número de curaciones, y el conocimiento molecular de este tumor tan heterogéneo ha llevado al desarrollo de agentes dirigidos contra dianas específicas. De esta forma disponemos de fármacos más eficaces y con menos efectos secundarios, que permiten un tratamiento más individualizado.

### **Bibliografía**

1. Díaz Rubio E, coordinador. Situación del cáncer en España. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. pp. 24-62.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.

4. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-53.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366:2087-106.
6. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:971-7.
7. Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
8. Martín M, Villar A, Solé-Calvo A, González R, Massuti B, Lizón J, et al.; GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group). 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.
9. Estévez LG, Muñoz M, Álvarez I, Fernández Y, García-Mata J, Ruiz-Borrego M, et al. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:474-83.
10. Martín M, Lluch A, Seguí M, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al.; GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group). 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;26(suppl): 542.
11. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27:1177-83.
12. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188-94.
13. Tusquets I, Estévez LG, Álvarez I, Muñoz M, Adrover E, Albanell J, et al. The use of taxanes in the neoadjuvant treatment of breast cancer: a review of randomized phase II/III trials. *Clin Breast Cancer.* 2007;7:764-74.
14. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678-85.
15. 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.
16. Kesisis G, Makris A, Miles D. Update on the use of aromatase inhibitors in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11:211.
17. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2006;33(1 Suppl 2):S2-5.
18. Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al.; Spanish Breast Cancer Research Group. 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.
19. 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 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:343-53.
20. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1999-2006.

21. 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.
22. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Pérez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666-76.

## DISCUSIÓN

**C. PUIGGRÒS:** Muchas pacientes con cáncer de mama consultan a las unidades nutricionales por un aumento de peso durante el tratamiento a largo plazo tras la cirugía. Muchas son posmenopáusicas y están recibiendo tamoxifeno, indicado para inhibir la secreción de estrógenos ováricos. ¿Qué sentido tiene aplicar tamoxifeno en estas pacientes?

**A. DE JUAN:** En primer lugar, el tamoxifeno es válido en las pacientes tanto premenopáusicas como menopáusicas, porque ejerce su efecto sobre el receptor en la célula tumoral. Da igual dónde se produzcan los estrógenos (ovario en las premenopáusicas, tejido graso por conversión periférica en las menopáusicas), ya que el bloqueo hormonal se produce en el destino, en la célula tumoral. Desde este punto de vista, el tamoxifeno es activo tanto en la mujer premenopáusica como en la menopáusica, lo que ocurre es que los inhibidores de la aromatasas han superado al tamoxifeno en la mujer menopáusica. En segundo lugar, la ganancia ponderal en las pacientes con cáncer de mama es una realidad. Durante la quimioterapia utilizamos esteroides como antieméticos, que a la vez producen una estimulación del apetito, y además, las pacientes se preocupan de comer más. En muchas ocasiones se cree que la quimioterapia provoca pérdida de peso, pero lo más frecuente en el tratamiento complementario del cáncer de mama es la ganancia ponderal. Y no hay que olvidar que el tamoxifeno tiene efecto *per se* en este sentido.

**N. GADEA:** Puesto que no lo has comentado, ¿nos podrías hablar del papel de la enfermera en los comités multidisciplinares?

**A. DE JUAN:** El papel de la enfermera es muy importante, tanto que sin ella la paciente no

podría recibir su tratamiento. En nuestro comité multidisciplinario participan enfermeras, además de radioterapeutas, ginecólogos, psicólogos, profesionales de rehabilitación, patólogos, oncólogos médicos... Hay una interacción de todos los profesionales que permite una visión más global, porque no cabe duda de que muchos factores se pueden pasar por alto de manera individual. Hoy día no tiene sentido el tratamiento del cáncer por un solo profesional; el enfoque debe ser horizontal y ha de haber una comunicación continuada entre todos los estamentos.

**R. GÁLVEZ:** En el cáncer, casi todos los tratamientos hormonales provocan, como mínimo, osteopenia, si no llegan a osteoporosis, y muchos dolores a los pacientes. En el tratamiento de cáncer de próstata se aplica calcio, zoledronato, etc. ¿Utilizáis soporte de calcio en las pacientes que reciben tratamientos hormonales?

**A. DE JUAN:** Si nos centramos en el cáncer de mama localizado, por ejemplo una mujer de 50 años que ha recibido quimioterapia complementaria y se ha indicado un bloqueo hormonal con inhibidores de aromatasas, esta paciente teóricamente tiene un pronóstico vital prolongado y nos interesa que su salud ósea sea adecuada. Como sabemos, la mujer menopáusica, al perder el efecto estrogénico en el hueso, tiene un riesgo de osteopenia/osteoporosis, y el inhibidor de la aromatasas potencia este efecto. Para evitar este tipo de problemas se recomienda hacer un control densitométrico para comprobar la salud ósea; en caso de presentar osteopenia se recomienda añadir calcio y vitamina D, y si hay osteoporosis se añade además un bisfosfonato. Actualmente, en las pacientes con cáncer de mama menopáusicas y en adyuvancia

hacemos controles más o menos periódicos para detectar y evitar la osteoporosis. Estos controles son clave para evitar efectos tan deletéreos como fracturas patológicas derivadas de un hueso frágil. Por otra parte, la utilización de bifosfonatos en el cáncer de mama con metástasis óseas es una realidad, ya que previene complicaciones como las fracturas, la necesidad de radioterapia, la hipercalcemia, etc.

**J. PIULATS:** ¿En el tratamiento concreto con fármacos antiangiogénesis y anticuerpos monoclonales, habéis observado la aparición de resistencias?

**A. DE JUAN:** Sí, con casi todos los tratamientos que hemos utilizado en oncología hemos observado la aparición de resistencias, tanto primarias como secundarias. Se han descrito con la quimioterapia y con la hormonoterapia. Con el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína HER2, al cabo de los años también han aparecido resistencias. Y no creo que el bevacizumab sea una excepción; llevamos menos tiempo trabajando con él, pero de nuevo las vías de escape del tumor y de su entorno son las “culpables” de la aparición de resistencias.

**J. PIULATS:** En el caso concreto de la terapia antiangiogénesis, la hipótesis es que no aparecerían resistencias porque el anticuerpo ataca la célula endotelial y no la célula tumoral. Sin embargo, en el último año se están publicando trabajos sobre resistencias no esperadas. ¿Habéis tenido esa experiencia?

**A. DE JUAN:** Sí, los tumores acaban progresando en las pacientes tratadas con bevacizumab. Las enfermas que reciben bevacizumab, bien con un taxano u otro agente quimioterápico, tarde o temprano requieren una nueva

línea de tratamiento. Pero aun así, hay quien defiende el mantenimiento del bevacizumab a la progresión, modificando exclusivamente la línea de quimioterapia. Todavía queda mucho por conocer a escala molecular, no sólo acerca de los posibles mecanismos de resistencia sino también sobre los factores predictores con este fármaco.

**M. CÒNSUL:** A fin de evitar la flebitis y la necrosis secundarias a la quimioterapia, ¿en qué momento se decide iniciar el tratamiento por una vía central en lugar de por una vía periférica? Por otro lado, ¿hay controversia en cuanto a la periodicidad en realizar la mamografía?

**A. DE JUAN:** El uso de las distintas vías depende de cada hospital. En el nuestro, en una enferma que va a ser sometida a un tratamiento prolongado, de años, casi siempre optamos por poner un reservorio. En el tratamiento adyuvante, que dura unos 5 o 6 meses, depende del acceso venoso, de la utilización de antraciclina y de si va a recibir trastuzumab durante 1 año. En este último caso, que sabemos que las pacientes van a recibir administraciones durante más de 1 año, preferimos utilizar directamente reservorios o bien otros sistemas como los catéteres PICC (*peripherally inserted central catheter*), que utilizan vías del antebrazo y no de la subclavia. Respecto a tu segunda pregunta, aparecen variaciones según las comunidades autónomas, pero los programas de cribado se centran en la población de entre 50 y 65 años de edad.

**T. FERRO:** Me gustaría aclarar que, en Cataluña, el cribado del cáncer de mama se realiza desde los 50 hasta los 69 años con una periodicidad de 2 años, que también es lo más frecuente en el resto de las comunidades autónomas.