



Volumen 17, Número 1, Marzo 2006

Expertos Invitados

PERSPECTIVAS ACTUALES SOBRE UN ESQUEMA DE DOSIFICACION SEMANAL DE DOCETAXEL PARA EL CANCER DE MAMA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Katsumasa Kuroi

MD, PhD, Associate Professor, Tokio, Japón

Introducción

El docetaxel, un taxano semisintético, es un nuevo agente antineoplásico para el tratamiento del cáncer de mama. Su actividad es significativa cuando se lo utiliza como terapia de primera o segunda línea en pacientes que han sido tratados previamente con antraciclinas y se lo emplea tanto como quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.¹ La dosis recomendada en los Estados Unidos y en Europa es de 75 a 100 mg/m² en infusión intravenosa de una hora y cada tres semanas. En Japón, la dosis recomendada es de 60 mg/m² (dosis máxima de 70 mg/m²). En el cáncer de mama metastásico, el índice de respuesta que se alcanza con estos esquemas convencionales va del 23% al 68%.²⁻⁵ Sin embargo, en algunas pacientes esta dosis no es posible, en particular si el tratamiento previo fue significativo, debido a que el uso de docetaxel puede asociarse con resultados hematológicos adversos, en particular con mielosupresión y neutropenia de grado 4.⁶

Por esta razón, numerosos estudios evaluaron una variedad de esquemas de dosificación semanal, entre los que se incluyen la administración continua sin interrupción y el esquema intermitente de una administración cada 3 o 4 semanas, o dos veces cada 8 semanas, fuera de tratamiento.⁷⁻¹³ En este informe revisamos los estudios acerca de los efectos de un esquema semanal con docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama. Para la identificación de los artículos publicados sobre este tema realizamos una búsqueda computarizada en Medline y encontramos referencias adicionales en la bibliografía de los artículos hallados. Para el análisis no se seleccionaron resúmenes de presentaciones de conferencias y simposios.

Marco teórico para el uso del esquema de dosificación semanal de docetaxel

Los regímenes de quimioterapia convencionales se diseñan habitualmente para destruir la mayor cantidad de células tumorales, para lo cual se emplean las dosis máximas toleradas (DMT) de los agentes citotóxicos para tratar a las pacientes.

Estos agentes se administran en forma de pulsos, con descansos entre los ciclos, para lograr la recuperación de los tejidos normales y de esta manera limitar la toxicidad de estos agentes. Estos regímenes convencionales se asocian frecuentemente con efectos adversos displacenteros o graves, que comprometen la calidad de vida de la paciente que recibe el tratamiento.

Se demostró que la dosificación semanal con paclitaxel es efectiva para el tratamiento

del cáncer de mama avanzado.¹⁴ A pesar que la dosis es más baja, la frecuencia de administración es mayor en comparación con los regímenes convencionales y esto se denomina terapia de dosis densa. Cuando el paclitaxel se administra en una dosis semanal, la neuropatía se convierte en la toxicidad limitante de la dosis (TLD) y la incidencia de mielosupresión es baja. Por esta razón, la administración de dosis individuales menores pero más frecuentes de paclitaxel incrementa la intensidad de la dosis (ID) y altera el perfil toxicológico.

Esta exposición más frecuente puede afectar las células tumorales más sensibles y disminuir el surgimiento de clones celulares resistentes a las drogas y su crecimiento posterior, con una mayor probabilidad de destrucción logarítmica de células tumorales.¹⁵

Además, existen indicios recientes que señalan que los agentes citotóxicos podrían inhibir el crecimiento tumoral mediante un mecanismo antiangiogénico.¹⁶⁻²⁰ La administración metronómica o el empleo continuo y frecuente de los mismos agentes en dosis más bajas (de un décimo a un tercio de la DMT) podría optimizar sus propiedades antiangiogénicas. Este esquema también podría reducir el riesgo de resistencia adquirida a las drogas.¹⁸ La observación de que el daño orgánico o funcional de las células endoteliales se manifiesta con dosis muy bajas de docetaxel es congruente con la actividad antiangiogénica de estos esquemas de dosificación de alta frecuencia.²¹ Sin embargo, la actividad antiangiogénica del docetaxel administrado semanalmente no fue evaluada completamente en el contexto clínico.

Estudios de fase I sobre docetaxel semanal como único agente

A pesar de que la mielosupresión es el problema más significativo con el esquema trisemanal del docetaxel, la evaluación de los resultados de diversos estudios de fase I sugiere que el perfil toxicológico, en el tratamiento de pacientes con distintas enfermedades malignas avanzadas, puede ser alterado de manera significativa con la dosificación semanal a una frecuencia menor.²²⁻²⁵ En el estudio de Hainsworth y col.,²²⁻²³ con dosis menores de 43 mg/m² se observó toxicidad de grado 3 a 4 en forma infrecuente, mientras que la fatiga y la astenia fueron las TLD con esta dosificación. Sin embargo, en otros estudios^{24,25} se halló que la mielosupresión fue la principal TLD con dosis de 45 o 50 mg/m². Debido a que el esquema de dosificación semanal de docetaxel es bien tolerado con dosis de hasta 45 mg/m², la dosis recomendada para estudios futuros de fase II varía entre 35 y 40 mg/m².

Estudios del docetaxel semanal como único agente en el cáncer de mama avanzado o metastásico

Es cada vez mayor el número de informes acerca de los estudios que investigaron la dosificación semanal de docetaxel en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico^{7,26-36} (tabla 1). En la mayoría de estos trabajos, las ID planeadas fueron similares a las empleadas en el esquema trisemanal de docetaxel en los Estados Unidos y Europa (25.0 a 33.3 mg/m²/semana) o en Japón (20 a 23.3 mg/m²/semana). Cuando se administraron de 25 a 40 mg/m² una vez por semana, los índices de respuesta obtenidos (del 21% al 41%) fueron comparables con aquellos del esquema trisemanal.²⁻⁵ Esta respuesta fue uniforme más allá de la quimioterapia previa con antraciclinas, y del 8% al 31% de las pacientes tratados con una dosis semanal estabilizaron su enfermedad por al menos 6 meses.^{7,26-28,30} Es interesante destacar que algunas pacientes que no habían presentado respuesta efectiva previa con el esquema trisemanal podrían obtener algunos beneficios con la dosificación semanal.³⁵ El docetaxel semanal también fue efectivo como quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico.³⁶

[Tabla 1](#)

Con este régimen, la mielosupresión es habitualmente leve y existe baja incidencia de

toxicidad de grado.⁴ Sin embargo, la prevalencia de fatiga, cambios ungueales, retención de líquidos y lagrimeo excesivo se incrementan con la repetición de las dosis, y éstos constituyen la indicación más frecuente para reducir la dosis o interrumpir el tratamiento^{7,22,24,26} (tabla 2). La seguridad y la eficacia del docetaxel semanal en el tratamiento del cáncer de mama avanzado fueron también confirmadas en pacientes de edad avanzada (de 65 años o más) y en aquellos con estado clínico desfavorable.^{26,34,36} Además, el docetaxel en dosis semanal parece ser un tratamiento seguro y efectivo en personas con citopenia secundaria a metástasis en médula ósea.³⁷

[Tabla 2](#)

Es interesante destacar que en un reciente estudio de fase II aleatorizado se haya demostrado que la incidencia y que el número total de efectos adversos de grado 3 a 4 fueron más altos en el grupo que recibió el esquema trisemanal en comparación con el semanal, a pesar de presentar índices de respuesta total y de supervivencia comparables³⁸ (tabla 3). El esquema semanal puede asociarse con costos mensuales más altos en las drogas y en su distribución, pero esto se compensa, en parte, por la reducción de la toxicidad. Por esta razón, los estudios aleatorizados de fase III futuros deberán investigar si el esquema semanal mejorará el índice de respuesta, la supervivencia, la calidad de vida y la rentabilidad económica en relación con la salud.

[Tabla 3](#)

Terapia combinada con docetaxel semanal para el cáncer de mama avanzado o metastásico

La baja incidencia de efectos colaterales graves asociados con el esquema semanal podría facilitar la combinación del docetaxel con otros agentes como trastuzumab, paclitaxel, epirrubicina, doxorubicina liposomal pegilada, vinorelbina, capecitabina o Bcl-2 complementario.

Cuatro estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2 (receptores hormonales para estrógenos de tipo 2) evaluaron la combinación del docetaxel semanal con trastuzumab.^{35,39-41} Se detectó que esta combinación es un régimen efectivo y bien tolerado, como se demuestra en las tablas 1 y 2. El perfil de toxicidad global no fue sustancialmente diferente del esperado con docetaxel como único agente.^{35,39-41} No obstante, en pacientes con función cardíaca limitada o con exposición previa a antraciclinas^{35,41} existe el riesgo de que el trastuzumab participe en la disfunción cardíaca, debido a que uno de los efectos tóxicos más graves de la terapia basada en trastuzumab es la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, el tamaño de las muestras fue pequeño y se requieren nuevos estudios para determinar si el docetaxel aporta alguna ventaja en el cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2, cuando se emplea aislado o junto con trastuzumab.

En el estudio piloto realiado por Gennari y col.⁴² se detectó que la combinación de docetaxel semanal con paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama metastásico y tratamiento intensivo previo, era viable y efectiva (tabla 4).

En este estudio, el 61% de las pacientes tratadas previamente con taxano pudo lograr una respuesta. De manera similar, en cuatro estudios se investigó la combinación de docetaxel semanal con gemcitabina, vinorelbina, epirrubicina o doxorubicina liposomal pegilada y se demostró que estas asociaciones son viables y efectivas.⁴³⁻⁴⁶ Las TLD de estas últimas fueron la neutropenia y la neutropenia febril.⁴³⁻⁴⁶

[Tabla 4](#)

La eritrodisestesia palmoplantar también fue TLD en la combinación del docetaxel semanal combinado con doxorubicina liposomal pegilada.⁴⁵ En el estudio de Frasci y col.,⁴³ se informó que la combinación de docetaxel semanal con gemcitabina o

vinorelbina fue bien tolerada y que en algunos casos la respuesta al tratamiento fue mayor, a pesar de que persisten dudas acerca de la neurotoxicidad en los pacientes que reciben docetaxel junto con vinorelbina, en especial en aquellos que recibieron tratamiento previo con paclitaxel o cisplatino. A su vez, se esperó una eficacia mínima o nula en las pacientes con exposición previa al paclitaxel semanal. Por el contrario, en un estudio de Cals y col.⁴⁶ se demostró que la combinación del docetaxel semanal con vinorelbina provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión sin mejorar el índice de respuesta, al ser comparado con el docetaxel en forma aislada.

En una investigación de Mackey y col.,⁴⁷ se detectó que la combinación del docetaxel con capecitabina fue efectiva, a pesar de que la pérdida ungueal, la astenia y el síndrome mano-pie fueron efectos colaterales adversos frecuentes que no pudieron tratarse con facilidad mediante la reducción en la dosis y que provocaron, con frecuencia, la interrupción del estudio. Estos resultados se contradicen con los de un estudio de fase II en el que el régimen combinado de docetaxel trisemanal convencional y capecitabina, en pacientes con tratamiento previo con antraciclinas con cáncer de mama metastásico, arrojó ventajas en términos de la supervivencia al ser comparado con el docetaxel en forma aislada.⁴⁸ Es por esta razón que existen dudas acerca de la conveniencia de la combinación de la dosificación semanal de docetaxel con capecitabina.

Además, se llevó adelante un estudio de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados positivos Bcl-2, que incluyó 10 pacientes con cáncer de mama y que evaluó la combinación del docetaxel semanal con Bcl-2 complementario; G3139, un 18-mero-oligodeoxinucleótido fosforilado que es complementario a los seis primeros codones del ARN mensajero del Bcl-2.⁴⁹ En este estudio, no se alcanzó la DMT y el régimen fue bien tolerado. Sin embargo, se prefirió un esquema de administración más corto e intermitente de G3139 debido a que las dosis escalonadas adicionales de G3139 en administración continua se vieron limitada por fatiga y por elevación de las transaminasas.

Docetaxel semanal en el contexto adyuvante y neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante, también conocida como quimioterapia sistémica primaria o preoperatoria, puede provocar una reducción significativa del tamaño tumoral, y de esta forma asegurar que se pueda llevar a cabo la cirugía de mama conservadora (CCM), con mejoría potencial en el resultado estético. También existen datos nuevos de que la inducción de la respuesta patológica completa (RPC) permite predecir la supervivencia. En un estudio de fase II de docetaxel semanal en el cáncer de mama en estadios II o III, Estévez y col.⁵⁰ informaron un índice de RPC alto (es decir, sin indicios de tumor invasivo residual en la mama o en los ganglios linfáticos) con toxicidad tolerable (tabla 5). En este estudio se observó enfermedad progresiva en el 5% de las pacientes y finalmente el 29% fue sometido a CCM, a pesar de que antes del tratamiento con quimioterapia sólo el 20% de estas pacientes habían sido elegidas para esta intervención. Con respecto a los efectos adversos, la alopecia, astenia, cambios ungueales y eritema acral fueron frecuentes y el lagrimeo excesivo se observó en el 48% de las pacientes.

Tabla 5

En relación con la quimioterapia combinada, el análisis por subgrupos de un estudio de fases I y II llevado a cabo por Wenzel y col.⁴⁴ sobre el uso de docetaxel semanal y epirrubicina en 20 pacientes con cáncer de mama avanzado, demostró un 10% de RPC (sin signos de tumor invasivo residual) y, en 85% de las pacientes, que previamente no presentaban indicaciones para la CCM de acuerdo con los criterios convencionales, este procedimiento fue posible. En otro estudio de Wenzel y col.,⁵¹ sobre el tratamiento neoadyuvante con administración ambulatoria de epirrubicina, docetaxel y trastuzumab en pacientes con cáncer de mama y sobreexpresión de HER-2, se detectó

que este régimen era seguro y provocó CCM en el 79% de los casos, los cuales hubiesen requerido mastectomía radical modificada si se hubiesen aplicado los criterios convencionales antes de la quimioterapia prequirúrgica. En este estudio la RPC (sin indicios de tumor invasivo residual) fue del 7%. Además, Hurley y col.⁵² evaluaron la combinación de docetaxel semanal con carboplatino como quimioterapia prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama inflamatorio o avanzado localmente y negativo para HER-2. El único efecto colateral hematológico adverso y significativo fue neutropenia de grado 3, mientras que los acontecimientos adversos no hematológicos más comunes fueron la fatiga de grado 1 o 2 o la alopecia. En el 14% de las pacientes se logró RPC (sin señales de tumor invasivo residual en la mama o en los ganglios linfáticos).

Es interesante destacar que un estudio de fase II aleatorizado evaluó el potencial antiangiogénico de la administración secuencial de doxorubicina bisemanal y docetaxel semanal en el cáncer de mama de estadios II y III.⁵³ En este estudio, la administración secuencial de doxorubicina y docetaxel fue, en general, bien tolerada y sumamente efectiva y la concentración básica del factor de crecimiento fibroblástico en el momento del diagnóstico predijo mayor probabilidad de RPC. Sin embargo, otros factores séricos angiogénicos como la molécula sérica de adhesión de las células vasculares-1, la metaloproteasa-2 de la matriz, la metaloproteasa-9 de la matriz y los parámetros de la ecografía Doppler color y de la tomografía por emisión de positrones variaron con frecuencia a lo largo del tratamiento pero no se relacionaron con la densidad de la microvasculatura ni predijeron la respuesta de manera convincente. Con respecto al tratamiento adyuvante, un estudio de fase II realizado por Dang y col.⁵⁴ evaluó la viabilidad de seis ciclos de 5-fluorouracilo de dosis densa, epirrubicina y ciclofosfamida (500/100/500 mg/m², respectivamente) con factor estimulante de colonias granulocíticas, seguido de 18 dosis semanales de paclitaxel (80 mg/m²) alternado con docetaxel (35 mg/m²) para el cáncer de mama de alto riesgo con cuatro o más ganglios linfáticos positivos. Este estudio concluyó en forma prematura cuando 2 de 17 pacientes padecieron derrames pericárdicos de grado 4 y pleurales de grado 3 que requirieron tratamiento quirúrgico.

Efectos colaterales asociados con la administración semanal de docetaxel

Como se mencionó previamente, cuando el docetaxel se emplea como agente único se puede evitar la neutropenia si la dosis semanal se mantiene por debajo de 40 mg/m². Un estudio farmacocinético que comparó el esquema de dosificación semanal del docetaxel con el trisemanal indicó que la mediana del área bajo la curva de la concentración plasmática fue más pequeña en el esquema semanal que en el trisemanal.⁵⁵ Esto podría explicar por qué la mielosupresión de grado 3 a 4 es menor con el esquema semanal de empleo. Por otra parte, la farmacocinética de la dosificación semanal de docetaxel indica que la actividad de la enzima CYP3A4, una enzima de gran variabilidad entre individuos, y la función hepática influyen en la depuración del agente (40 mg/m²), lo cual es similar a lo observado con la dosificación trisemanal de esta droga (100 mg/m²).⁵⁶ Estos datos sugieren que estos factores también tienen impacto en la farmacocinética de la dosificación semanal de docetaxel. Es por esta razón que se requieren nuevos estudios para identificar un área bajo la curva segura y efectiva para la dosificación semanal de este agente.

Sin embargo, la baja incidencia de toxicidad hematológica con el esquema semanal permite que los pacientes sean expuestos a dosis acumulativas más elevadas que las posibles con el esquema trisemanal. Como resultado, la necesidad de reducir la dosis difiere de la observada con el esquema trisemanal y la fatiga, la astenia, los cambios ungueales, la retención hídrica y el aumento de la secreción lagrimal se vuelven más frecuentes con la administración prolongada de docetaxel. Por ejemplo, en un estudio de Burstein y col.,⁷ la frecuencia de estos efectos tóxicos se incrementó con la repetición de las dosis y se necesitó la disminución de la dosis en el 28% de las pacientes luego de un promedio de 16 infusiones, y cuya causa más frecuente fue el

cansancio. El promedio de la dosis acumulada para que se manifieste la retención de líquidos fue de 480 mg/m², y con aproximadamente 720 mg/m² se detectó un riesgo actuarial del 50% con la administración de 8 mg de dexametasona por vía oral la noche anterior al empleo de docetaxel, durante la mañana y por la tarde del día del tratamiento (24 mg en total). La secreción lagrimal excesiva se evidenció con un promedio de dosis acumulativa de 400 mg/m² (120 a 960 mg/m²). Al igual que en este estudio, en nuestras investigaciones previas,^{27,28} el lagrimeo de grados 1 a 2, los cambios ungueales de grado 2 y los derrames pleurales de grado 3 aparecieron con un promedio de dosis acumulativa de 520 mg/m², de 500 mg/m² y de 670 mg/m², respectivamente. En contraste, la fatiga fue leve. Una menor ID podría ser mucho mejor tolerada. Como alternativa, un esquema de administración semanal por 3 semanas seguido de una semana de descanso podría disminuir al mínimo la toxicidad.^{26,29} De acuerdo con esto, la gravedad de la fatiga aumentó con dosis crecientes de docetaxel semanal,^{22,24,26} mientras que la reducción en la dosis de 40 mg/m² a 36 mg/m² en el estudio de Ramos y col.³³ disminuyó la astenia de grado 3-4, la fatiga y la neutropenia de grado 3-4.³³ De igual manera, en un estudio de Raff y col.,³⁵ la administración continua sin descanso provocó el aumento de la fatiga, los cambios ungueales y la secreción lagrimal excesiva. Cuando la fatiga es grave, el descenso leve de la dosis semanal o la interrupción del esquema podrían ser probablemente mejor tolerados y podrían minimizar su toxicidad.^{26,35}

Además, debido a que es habitual que los pacientes sean medicados previamente con corticoides para evitar las reacciones alérgicas, retrasar la retención de líquidos y disminuir la frecuencia y la gravedad de la toxicidad cutánea,^{57,58} debería controlarse la toxicidad relacionada con el empleo de corticoides en aquellas personas que reciben estos agentes en dosis altas y por períodos prolongados.^{9,59} En un trabajo de Stemmler y col.²⁹ la administración semanal de una dosis de 8 mg de dexametasona provocó la aparición de efectos adversos como sofocos, retención de líquidos e insomnio, y estos efectos no deseados se redujeron con la disminución de la dosis de dexametasona a 4 mg. A su vez, se informó el caso de un paciente que presentó hepatitis letal por el virus herpes simplex como complicación de una dosis baja de docetaxel semanal combinada con dexametasona.⁶⁰ En algunos estudios se detectó que la retención de líquidos fue significativamente menos frecuente en los pacientes bajo tratamiento con docetaxel semanal,^{26,29,30} mientras se utilizó una dosis más baja de dexametasona (8 mg).^{29,30} Por el contrario, en el estudio de diseño prospectivo de Massacesi y col.⁶¹ se demostró que la medicación previa con dosis bajas y abreviada (dexametasona 4 mg dos veces por día durante dos días) fue un factor de riesgo independiente para la aparición de astenia. En este estudio, el esquema trisemanal, la duración prolongada, la dosis acumulada de docetaxel y el cáncer de mama también fueron factores de predicción de la astenia.

Por ello, no existe acuerdo acerca de la dosis ideal de corticoides y se requieren estudios adicionales para determinar si un esquema diferente de corticoides podría alterar la incidencia y gravedad de dichas reacciones tóxicas, como la fatiga y la retención de líquidos.

La toxicidad ocular con la quimioterapia es un efecto adverso informado con escasa frecuencia. Sin embargo, la conjuntivitis y el aumento de la secreción lagrimal se manifiestan con frecuencia y habitualmente se relacionan con la dosis acumulada del docetaxel semanal.^{12,62} El aumento de la secreción lagrimal se manifiesta con una promedio de dosis acumulada de 300 a 520 mg/m².^{2,7,24,28} De igual forma, Esmaeli y col.^{63,64} informaron en su estudio con 14 pacientes con cáncer de mama metastásico que el aumento de la secreción lagrimal y la estenosis canalicular aparecieron luego de un promedio de 20 infusiones semanales. La dosis acumulativa correspondiente fue de 690 mg/m². El docetaxel es secretado en las lágrimas y produce inflamación crónica con eventual fibrosis. En general, la administración semanal de este agente se asocia con mayor frecuencia con el estrechamiento anatómico de los canaliculos y conductos lacrimonasales, y el aumento de la secreción lagrimal es más grave en comparación

con la administración trisemanal.^{62,65} En consecuencia, sería ideal que los pacientes que reciben docetaxel sean evaluados por el oftalmólogo en etapas iniciales del tratamiento o en cuanto la hipersecreción lacrimal se vuelve sintomática.^{62,65} Se puede considerar el empleo de pulsos cortos de esteroides tópicos en las personas que reciben docetaxel semanal, y en quienes se planifica que continúen con este régimen podría ser importante la intubación precoz de los canalículos con siliconas durante el curso del tratamiento.⁶⁵ En casos avanzados este efecto adverso puede ser irreversible y si la fibrosis canalicular es completa podría ser necesaria la dacrocistorinostomía o el reemplazo con un tubo de vidrio Pirex permanente.^{62,65}

El docetaxel también se asoció con toxicidad cutánea que incluye la aparición de hipersensibilidad, cambios ungueales, eritrodisestesia y esclerodermia. Además, se informó un caso de eritema multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson) luego de la administración semanal de docetaxel.⁶⁶ Debido a que no existe un tratamiento efectivo para los cambios ungueales inducidos por la quimioterapia, excepto su interrupción,⁶⁷ se podría aconsejar a los pacientes que se protejan de la exposición solar mediante el uso de guantes, cintas adhesivas opacas, uñas artificiales y pantalla solar, mantener las uñas cortas y evitar los irritantes locales.^{67,68} En este sentido, es interesante destacar que un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 mejoró los cambios ungueales que aparecieron en una paciente tratada con docetaxel semanal.^{69,70} Dicha paciente presentaba cáncer de mama con infiltración del plexo braquial y la onicolisis respetó la mano comprometida. Los exámenes neurofisiológicos detectaron desnervación extensa de fibras grandes y pequeñas del miembro parético. Sobre la base de estos hallazgos, se sugirió que los nervios periféricos intactos parecen ser necesarios para la aparición de cambios ungueales secundarios al empleo de docetaxel y que esta droga puede agravar los procesos inflamatorios mediante la liberación de prostaglandinas desde las terminales simpáticas posganglionares.^{69,70} Aparte de esto, el docetaxel podría activar las fibras nociceptivas C que producen inflamación neurogénica y que contribuyen a la onicolisis. En este caso los bloqueantes de los canales de sodio podrían mejorar la onicolisis mediante la inhibición de la descarga ectópica de las fibras C.^{69,70}

En el estudio de Aihara y col.³⁰ se observó un efecto tóxico inesperado, un trastorno de la audición, en el 16% de los pacientes, el cual se manifestó en un promedio de 5 ciclos. Además, en el estudio de Maisiano y col.,³¹ se observó epistaxis de grado 1 en el 23% de las pacientes y hemorragia vaginal de grado 1 en el 10%. Los autores de este estudio concluyeron que estos síntomas podrían indicar una mucositis diseminada y provocada por la absorción sistémica del docetaxel.

De manera alternativa, la epistaxis podría ser consecuencia de la ulceración de la mucosa nasal que se produce porque el docetaxel se secreta en las lágrimas.^{62,65}

Con respecto a la toxicidad gastrointestinal, el docetaxel empleado semanalmente presenta un potencial emético bajo, por lo que no es habitual que se requiera la administración profiláctica de los antagonistas 5-HT₃. No obstante, se observó disgeusia en algunos pacientes^{29,32} y la administración semanal puede asociarse con enterocolitis por neutropenia.⁷¹ A pesar de que ésta es una complicación rara, puede ser letal, por lo que los síntomas como dolor abdominal, dolor a la palpación, fiebre, diarrea y mucositis, con neutropenia febril o sin ésta, deben alertar al facultativo sobre la necesidad de realizar cuidados intensivos inmediatos y enérgicos.

Conclusiones

Diversos estudios de fase II –entre los cuales se incluye un estudio de fase II controlado y aleatorizado– indican que el docetaxel semanal es viable y efectivo en el contexto de los cuidados paliativos. El esquema de dosificación semanal es el tratamiento de elección tanto para los médicos como para las pacientes, en particular debido a que evita los efectos colaterales agudos como la mielosupresión en pacientes con estado clínico desfavorable o de edad avanzada. Además, el docetaxel se puede administrar con el trastuzumab. Sin embargo, debido a que la incidencia de la

toxicidad limitante del tratamiento se incrementa con dosis repetidas de docetaxel semanal se debe prestar especial atención a la toxicidad relacionada con la dosis acumulada, como fatiga, astenia, cambios ungueales, retención de líquidos y lagrimeo excesivo.

La información acerca del papel de la dosificación semanal en la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante y en combinación con otras modalidades de tratamiento como la radiación y los agentes citotóxicos es aún insuficiente. El esquema semanal parece tener un perfil toxicológico favorable, tanto como agente único o combinado con otras modalidades de tratamiento, que los ensayos aleatorizados y controlados a gran escala podrían confirmar. Además, es probable que este esquema de dosificación presente ventajas en términos de respuesta clínica, supervivencia, calidad de vida y costos en salud superiores a los que se alcanzan con la dosificación trisemanal. El valor del docetaxel semanal en la simulación de la actividad antiangiogénica debe ser analizado completamente en el contexto clínico.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Crown J, O'Leary M, Ooi WS. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. *Oncologist* 2004; 9 Suppl 2:24-32.
2. Bonnetterre J, Spielman M, Guastalla JP, et al. Efficacy and safety of docetaxel (Taxotere) in heavily pretreated advanced breast cancer patients: the French compassionate use programme experience. *Eur J Cancer* 1999; 35:1431-9.
3. Adachi I, Watanabe T, Takashima S, et al. A late phase II study of RP56976 (docetaxel) in patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:210-6.
4. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, et al. A multicentre phase II study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the Clinical Screening Group of the EORTC. *Ann Oncol* 1996; 7:165-71.
5. O'Brien ME, Leonard RC, Barrett-Lee PJ, et al. Docetaxel in the community setting: an analysis of 377 breast cancer patients treated with docetaxel (Taxotere) in the UK. UK Study Group. *Ann Oncol* 1999; 10:205-10.
6. Salminen E, Bergman M, Huhtala S, et al. Docetaxel: standard recommended dose of 100 mg/m² is effective but not feasible for some metastatic breast cancer patients heavily pretreated with chemotherapy-A phase II single-center study. *J Clin Oncol* 1999; 17:1127-31.
7. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1212-9.
8. Greco FA. Docetaxel (Taxotere) administered in weekly schedules. *Semin Oncol* 1999; 26:28-31.
9. Bunnell C. Current perspectives for treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7:380-8.
10. Baselga J, Tabernero JM. Weekly docetaxel in breast cancer: applying clinical data to patient therapy. *Oncologist* 2001; 6 Suppl 3:26-9.
11. Löffler TM. Is there a place for "dose-dense" weekly schedules of the taxoids? *Semin Oncol* 1998; 25:32-4.
12. Kuroi K, Bando H, Saji S, et al. Weekly schedule of docetaxel in breast cancer: evaluation of response and toxicity. *Breast Cancer* 2003; 10:10-4.
13. Wildiers H, Paridaens R. Taxanes in elderly breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:333-42.
14. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3353-61.
15. Norton L. Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *Oncologist* 2001; 6 Suppl 3:30-5.
16. Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol* 2001; 2:733-40.
17. Hahnfeldt P, Folkman J, Hlatky L. Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis. *J Theor Biol* 2003; 220:545-54.
18. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60:1878-86.
19. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:423-36.
20. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105:1045-7.

21. Vacca A, Ribatti D, Iurlaro M, et al. Docetaxel versus Paclitaxel for antiangiogenesis. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11:103-18.
22. Hainsworth JD, Burris HAI, Erland JB, et al. Phase I trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2164-8.
23. Hainsworth JD, Burris HAI, Greco FA. Weekly administration of docetaxel (Taxotere): summary of clinical data. *Semin Oncol* 1999; 26:19-24.
24. Briasoulis E, Karavasilis V, Anastasopoulos D, et al. Weekly docetaxel in minimally pretreated cancer patients: a dose-escalation study focused on feasibility and cumulative toxicity of long-term administration. *Ann Oncol* 1999; 10:701-6.
25. Kouroussis C, Agelaki S, Mavroudis D, et al. A dose escalation study of weekly docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46:488-92.
26. Hainsworth JD, Burris HAI, Yardley DA, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3500-5.
27. Kuroi K, Bando H, Nagai S, et al. Efficacy of weekly docetaxel therapy for advanced or recurrent breast cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 2001; 28:797-802.
28. Kuroi K, Bando H, Saji S, et al. Protracted administration of weekly docetaxel in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2003; 10:1479-84.
29. Stemmler HJ, Gutschow K, Sommer H, et al. Weekly docetaxel (Taxotere) in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1393-8.
30. Aihara T, Kim Y, Takatsuka Y. Phase II study of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:286-92.
31. Maisano R, Mare M, Zavettieri M, et al. Is weekly docetaxel an active and gentle chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer? *Anticancer Res* 2003; 23:1923-6.
32. Mey U, Gorschluter M, Ziske C, et al. Weekly docetaxel in patients with pretreated metastatic breast cancer: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2003; 14:233-8.
33. Ramos M, Gonzalez-Ageitos A, Amenedo M, et al. Weekly docetaxel as second-line therapy for patients with advanced breast cancer resistant to previous anthracycline treatment. *J Chemother* 2003; 15:192-7.
34. D'Hondt R, Paridaens R, Wildiers H, et al. Safety and efficacy of weekly docetaxel in frail and/or elderly patients with metastatic breast cancer: a phase II study. *Anticancer Drugs* 2004; 15:341-6.
35. Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 4:420-7.
36. Stemmler J, Mair W, Stauch M, et al. High efficacy and low toxicity of weekly docetaxel given as first-line treatment for metastatic breast cancer. *Oncology* 2005; 68:71-8.
37. Ballot J, McDonnell D, Crown J. Successful treatment of thrombocytopenia due to marrow metastases of breast cancer with weekly docetaxel. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:831-2.
38. Tabernero J, Climent MA, Lluch A, et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1358-65.
39. Meden H, Beneke A, Hesse T, et al. Weekly intravenous recombinant humanized anti-P185HER2 monoclonal antibody (herceptin) plus docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a pilot study. *Anticancer Res* 2001; 21:1301-5.
40. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1800-8.
41. Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1071-7.
42. Gennari A, Guarneri V, Landucci E, et al. Weekly docetaxel/paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3:346-52.
43. Frasci G, Comella P, D'Aiuto G, et al. Weekly docetaxel plus gemcitabine or vinorelbine in refractory advanced breast cancer patients: a parallel dose-finding study. Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG). *Ann Oncol* 2000; 11:367-71.
44. Wenzel C, Locker GJ, Pluschnig U, et al. Phase I/II trial of weekly epidoxorubicin and docetaxel (wED) in the neoadjuvant and palliative treatment of patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50:155-9.
45. Morabito A, Gattuso D, Stani SC, et al. Safety and activity of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and weekly docetaxel in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:249-57.
46. Cals L, Nouyrigat P, Valenza B, et al. Weekly combination of docetaxel and vinorelbine in metastatic breast cancer: a phase I/II study. *Oncology* 2004; 67:257-61.
47. Mackey JR, Tonkin KS, Koski SL, et al. Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel in combination with capecitabine in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:287-92.
48. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812-23.
49. Marshall J, Chen H, Yang D, et al. A phase I trial of a Bcl-2 antisense (G3139) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors. *Ann Oncol* 2004; 15:1274-83.

50. Estévez LG, Cuevas JM, Anton A, et al. Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2003; 9:686- 92.
51. Wenzel C, Hussian D, Bartsch R, 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.
52. Hurley J, Reis I, Silva O, et al. Weekly Docetaxel/Carboplatin as Primary Systemic Therapy for HER2-Negative Locally Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 5:447-54.
53. Miller KD, Soule SE, Calley C, et al. Randomized phase II trial of the anti- angiogenic potential of doxorubicin and docetaxel; primary chemotherapy as Biomarker Discovery Laboratory. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89:187-97.
54. Dang CT, D'Andrea GM, Moynahan ME, et al. Phase II study of feasibility of dose-dense FEC followed by alternating weekly taxanes in high-risk, four or more node-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5754-61.
55. Kim Y, Takatsuka Y, Gotoh K, et al. Pharmacological study of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1999; 26:1437- 41.
56. Slaviero KA, Clarke SJ, McLachlan AJ, et al. Population pharmacokinetics of weekly docetaxel in patients with advanced cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:44-53.
57. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, et al. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3149-55.
58. Brink HM, Beex LV. Punctal and canalicular stenosis associated with systemic fluorouracil therapy. Report of five cases and review of the literature. *Doc Ophthalmol* 1995; 90:1-6.
59. Stemmler HJ, Gutschow K, Sommer H, et al. Weekly docetaxel (Taxotere) in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1393-8.
60. Hofer S, Hunziker S, Tornillo L, et al. Fatal herpes simplex virus hepatitis complicating chemotherapy with weekly docetaxel. *Ann Oncol* 2003; 14:340.
61. Massacesi C, Marcucci F, Rocchi MB, et al. Factors predicting docetaxel-related toxicity: experience at a single institution. *J Chemother.* 2004;16:86-93.
62. Esmaeli B. Management of excessive tearing as a side effect of docetaxel. *Clin Breast Cancer* 2005; 5:455-7.
63. Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, et al. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 2001; 108:994-5.
64. Esmaeli B, Hortobagyi G, Esteve F, et al. Canalicular stenosis secondary to weekly docetaxel: a potentially preventable side effect. *Ann Oncol* 2002; 13:218- 21.
65. Esmaeli B, Ahmadi MA, Rivera E, et al. Docetaxel secretion in tears: association with lacrimal drainage obstruction. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1180-2.
66. Moisisidis C, Mobus V. Erythema multiforme major following docetaxel. *Arch Gynecol Obstet* 2004.
67. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 2000; 88:2367-71.
68. Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders: incidence, management and prognosis. *Drug Saf* 1999; 21:187-201.
69. Wasner G, Hilpert F, Baron R, et al. Clinical picture: nail changes secondary to docetaxel. *Lancet* 2001; 357:910.
70. Wasner G, Hilpert F, Schattschneider J, et al. Docetaxel-induced nail changes-- a neurogenic mechanism: a case report. *J Neurooncol* 2002; 58:167-74.
71. Stemmler HJ, Kenngotte S, Diepolder H, et al. Gastrointestinal toxicity associated with weekly docetaxel treatment. *Ann Oncol* 2002; 13:978-81.

COMPARACIONES Y RESULTADOS CLINICOS EN EL CANCER DE MAMA: TAMOXIFENO E INHIBIDORES DE LA AROMATASA ADYUVANTES



Columnista Experto de SIIC
Dr. J. Michael Dixon

Consultant Surgeon. Breast Surgery., Edimburgo, Reino Unido

Introducción

Hasta hace poco el tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama consistía principalmente en la quimioterapia citotóxica.¹⁻⁴ El tratamiento endocrino actualmente en auge es una alternativa atractiva para las mujeres posmenopáusicas con cánceres mamarios positivos para los receptores hormonales, muchas de las cuales no podrían tolerar la toxicidad del tratamiento quimioterapéutico. Un estudio ruso reciente comparó el uso de quimioterapia neoadyuvante con anastrozol, y encontró en el grupo medicado con este fármaco tasas de respuestas objetivas similares y mayor conversión a la cirugía mamaria conservadora. Estos resultados confirman que la terapia hormonal neoadyuvante es segura, que es efectiva como quimioterapia neoadyuvante en los cánceres positivos para receptores hormonales y que se asocia con baja toxicidad.⁵ Recientemente se llevaron a cabo algunos estudios controlados de terapia endocrina neoadyuvante que compararon el tamoxifeno con los inhibidores de la aromatasa.⁶⁻⁸ Los estudios preliminares utilizaron tamoxifeno pero no seleccionaron las pacientes sobre la base de sus receptores estrogénicos (ER) o progestagénicos (PgR) a fin de determinar la mayor probabilidad de respuesta.⁹

Estudios con tamoxifeno

La mayoría de los estudios con tamoxifeno como tratamiento primario fue realizada en pacientes ancianas, y compararon la utilización de cirugía con tamoxifeno y sin tamoxifeno con esta droga sola. Dichos estudios no fueron diseñados para evaluar el uso del tamoxifeno en el contexto neoadyuvante luego de la cirugía. Se llevaron a cabo tres grandes estudios aleatorizados que compararon el uso de tamoxifeno en monoterapia con cirugía.¹⁰⁻¹² Las pacientes de estos estudios se seleccionaron en virtud de la presencia de cánceres de mama positivos para ER o PgR. Un estudio no mostró diferencias entre los dos tratamientos a los dos años,¹² pero el estudio Nottingham encontró en el grupo medicado con tamoxifeno un aumento significativo de la progresión local;¹¹ esto fue confirmado por un estudio multicéntrico europeo¹² en el que se observó también un tiempo inferior hacia la progresión y de la supervivencia libre de enfermedad, así como un control locorregional modesto en las pacientes que recibieron dicho fármaco. En estos dos últimos estudios, la mediana del seguimiento fue de 145 y 120 meses, respectivamente. Tres estudios aleatorizados compararon tamoxifeno en monoterapia con la cirugía seguida de tamoxifeno con un seguimiento de 6 años¹³ y 12 años,^{14,15} en los que hubo un aumento significativo de las recurrencias locales en el grupo que recibió este fármaco únicamente. En dos de los estudios se observaron mortalidad global y por cáncer de mama significativamente superiores en los grupos que recibieron solamente tamoxifeno,^{14,15} aunque en un estudio el aumento de la mortalidad fue evidente luego de transcurridos tres años.¹⁴ Estos hallazgos sugieren que el tratamiento hormonal por largo plazo con tamoxifeno sin cirugía debería reservarse para las pacientes cuya esperanza de vida es limitada. Todavía es prematuro afirmar si esto también se aplica a los inhibidores de la aromatasa. En Edimburgo se han tratado muchas pacientes con tamoxifeno neoadyuvante y las tres generaciones de inhibidores de la aromatasa, letrozol, anastrozol y exemestano. Aunque las pacientes no fueron aleatorizadas y las muestras eran pequeñas se han obtenido resultados extraordinarios con los inhibidores de la aromatasa. La tabla 1 muestra el número de pacientes que presentaron disminución de más del 50% en el tamaño del tumor a través del control ecográfico. Se observó que el 46% de las pacientes tratadas con tamoxifeno, el 88% de las medicadas con letrozol y el 78% de las que recibieron anastrozol redujeron el tamaño tumoral en más del 50%. Con relación a todo el grupo, solamente dos pacientes tuvieron progresión durante el tratamiento.

Tabla 1. Mediana porcentual del tamaño tumoral obtenido ecográficamente

Droga	Total	reducción >50%	reducción <50% e incremento <25%	incremento >25%
Tamoxifeno	65	30	34	1
Letrozol	36	32	3	1
Anastrozol	23	18	5	0
Exemestano	12	10	2	0

Posteriormente se realizaron grandes estudios aleatorizados del tratamiento neoadyuvante con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas⁶⁻⁸ tras la publicación de estos resultados preliminares favorables, los que se discutirán a continuación.

Estudios con letrozol

Los primeros estudios llevados a cabo en Edimburgo con este fármaco, un inhibidor de la aromatasas altamente selectivo, sugirieron que podrían obtenerse más beneficios con el letrozol en las pacientes posmenopáusicas positivas para los ER que con el tamoxifeno.¹⁶ Esto motivó la realización del estudio aleatorizado PO24 en el cual se compararon 4 meses de terapia neoadyuvante con letrozol con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer mamario grande que requirieron mastectomía o con enfermedad local avanzada, ya fueran ER o PgR positivas.⁸ Este estudio demostró que con el letrozol se obtuvieron tasas de respuesta clínica significativamente superiores a través de la palpación respecto del tamoxifeno (55% vs. 36%; $p < 0.001$), lo que permitió que fueran sometidas a cirugía conservadora de mama más pacientes medicadas con letrozol que con tamoxifeno (45% vs. 35%, tabla 2). La mediana del tiempo a la respuesta fue de 66 días en el grupo letrozol y de 70 días para los que recibieron tamoxifeno. Se utilizaron criterios modificados de la OMS para cuantificar la respuesta del tumor en el marco de la terapia neoadyuvante.

Tabla 2. Criterios de valoración primarios y secundarios del estudio P024, en los que se comparó 4 meses de letrozol neoadyuvante con el tamoxifeno en todos los pacientes. BCS= Cirugía conservadora de mama

Criterios de valoración de eficacia	Letrozol (%) (n=154)	Tamoxifeno (%) (n=170)	valor de P
<i>Criterio de valoración principal</i>			
Respuesta Clínica (palpación)	55	36	< 0.001
Completa	10	4	
Parcial	45	32	
<i>Criterios de valoración secundarios</i>			
Ecografía:	35	25	0.042
Completa	3	1	
Parcial	32	24	
Respuesta mamográfica:	34	16	<0.001
Completa	4	0	
Parcial	30	16	
Cirugía Conservadora de Mama	45	35	0.022

Las pacientes con tumores T2 fueron las candidatas más probables para la cirugía conservadora comparadas con las que presentaron tumores grandes (p = 0.0001).

En este estudio aleatorizado el letrozol fue tan bien tolerado como el tamoxifeno.

Además, la respuesta del tumor se relacionó con el estado ER o PgR.⁹ Hubo más respuestas significativas en los pacientes en los que posteriormente se confirmó el carácter ER positivo de los tumores en comparación a los que presentaron tumores ER negativos (tabla 3). Para cada categoría ER, las tasas de respuesta fueron superiores para el letrozol respecto del tamoxifeno.

Tabla 3. respuestas obtenidas en el estudio P024 en el que se compararon 4 meses de letrozol neoadyuvante con el tamoxifeno con relación a la condición confirmada para los ER o PgR.

Agente	Condición del marcador	Tasa de respuesta (%)	Valor de p
Letrozol	ER positivo	60	0.005
	ER negativo	19	
	PgR positivo	63	0.018
	PgR negativo	41	
Tamoxifeno	ER positivo	40	0.031
	PgR negativo	28	

ER receptor de estrógeno; PgR, receptor de progesterona.

Los tumores ricos en receptores estrogénicos pueden ser caracterizados según distintos criterios. En el estudio aleatorizado P024 de letrozol prequirúrgico comparado con tamoxifeno, las respuestas clínicas se relacionaron con el nivel de expresión de los ER determinados por inmunohistoquímica a través del puntaje de Allred semicuantitativo (0-8 puntos). No hubo respuestas inducidas por el tamoxifeno a niveles de ER por debajo de 6 puntos, en contraste con las respuestas mayores al 30% inducidas por el letrozol aun a niveles tan bajos como los de 3-5 puntos.

Estudios con anastrozol

Se publicaron dos grandes estudios aleatorizados multicéntricos, a doble ciego y con doble simulación en los que se comparó la eficacia de la utilización prequirúrgica del anastrozol y el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con tumores positivos para los receptores hormonales.^{6,7} El estudio *Immediate Preoperative Arimidex, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT)* seleccionó 292 pacientes del Reino Unido y de Alemania aleatorizadas para recibir anastrozol, tamoxifeno o ambos durante 3 meses previos a la cirugía.⁶ Las pacientes fueron sometidas a una evaluación prequirúrgica para mastectomía o cirugía conservadora de mama. El criterio de valoración principal fue la respuesta clínica objetiva medida a través de calibres. Se midió la respuesta ecográfica como criterio de valoración secundario. El estudio mostró que no existieron diferencias significativas de las respuestas objetivas entre los tres tratamientos, según lo cuantificado a través de calibres y ecografías, aunque no para las pacientes con tumores HER2+ o las que recibieron la combinación, en las que se observaron mayores tasas de respuesta clínica con anastrozol que con tamoxifeno ($p = 0.09$). También se encontró que el anastrozol permitió acceder significativamente a la cirugía mamaria conservadora en aquellas pacientes en las que inicialmente se planteó la mastectomía, en comparación con el tamoxifeno o la combinación (anastrozol 46%, tamoxifeno 22%, $p = 0.03$). El ensayo *Preoperative Arimidex Compared with Tamoxifen (PROACT)* fue un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa y EE.UU. que incluyó mujeres posmenopáusicas con criterios similares a los del IMPACT aunque también aquellas inoperables y las que estaban medicadas con quimioterapia.⁷ Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 1 mg de anastrozol ($n = 202$) o 20 mg de tamoxifeno ($n = 201$), ambos grupos con placebo, por un período de 3 meses. El criterio de valoración principal fue la respuesta objetiva del tumor controlado ecográficamente. La medición con calibres fue incluida como criterio de valoración secundario desde la evaluación prequirúrgica hasta finalizar el período de 3 meses.

No se observaron diferencias significativas en las tasas de respuesta objetiva (ORR) entre los distintos grupos de tratamiento, aunque se constató una leve tendencia a favor de anastrozol en aquellas pacientes que recibieron solamente la terapia hormonal (36.2 vs. 26.4 según ecografía; $p = 0.07$ y 49.7 vs.

39.7% con calibre; $p = 0.08$). Sin embargo, se observaron cifras más altas de ORR a favor del anastrozol en aquellas pacientes a las que en la evaluación inicial se les había indicado mastectomía (36.6 vs. 24.2% con ecografía; $p = 0.03$; y 48.6 vs. 35.8% vs. 35.8% con calibre, $p = 0.04$).

Esto se tradujo, además, en una mejoría quirúrgica significativa para aquellas pacientes que inicialmente hubiesen requerido mastectomía, de las cuales el 43% de las tratadas con anastrozol fueron sometidas a cirugía conservadora de mama, comparadas con el 30% de las que recibieron tamoxifeno ($p = 0.04$), así como un mayor número de pacientes que inicialmente presentaron tumores inoperables se beneficiaron de un procedimiento quirúrgico al ser medicadas con anastrozol. No se observaron eventos adversos significativos.

Posteriormente se realizó un análisis combinado de estos dos estudios, lo que representó un total de 535 pacientes, en los que se estudió la ORR y la mejoría quirúrgica.¹⁷ Se encontró una tendencia a favor del anastrozol cuando se analizó la ORR a través de calibres y ecografía en todo el grupo, aunque no significativa. Sin embargo, se observó una ORR significativamente superior para el anastrozol en el subgrupo de pacientes que hubiesen requerido mastectomía o con tumores inoperables (47 vs. 35%; $p = 0.026$, con calibres y 36% vs. 26% con ecografía; $p = 0.048$).

Hubo una mejoría quirúrgica significativa (anastrozol 43% vs. tamoxifeno 31%; $p = 0.019$) en aquellas pacientes con tumores que hubiesen requerido mastectomía o aquellos inoperables en la evaluación inicial. Por lo tanto, parece que el anastrozol es significativamente superior con respecto al tamoxifeno en la capacidad para retrogradar los estadios tumorales (tabla 4).

Tabla 4: Comparación de los resultados de los estudios PO24, IMPACT y PROACT¹⁷

ORR (%)	L	T	L v T	A	T	A v T
Ecografía (criterio de valoración común)	35	25	$P= 0.042$	36	26	$P=0.048$
Calibre / Palpación	55	36	$P=0.001$	47	35	$P=0.026$
Mamografía	34	16	$P=0.001$			

Estudios con exemestano

Los estudios iniciales de terapia neoadyuvante realizados con esta droga en Edimburgo mostraron que 10 de 12 pacientes presentaron reducción de más del 50% del tamaño tumoral, resultados considerados prometedores (tabla 1).

En Rusia se realizó un estudio pequeño en el que se comparó el uso neoadyuvante de exemestano con tamoxifeno¹⁸ y en donde 73 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales fueron aleatorizadas para recibir exemestano o tamoxifeno por un período de 3 meses. El criterio de valoración primario fue la respuesta objetiva a través de la palpación, y como criterios secundarios la OR cuantificada a través de mamografías y ecografías y el número de pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama.

La tasa de respuesta objetiva clínica fue superior para el exemestano (88.6%) comparada con la del tamoxifeno (57.3%; $p < 0.05$) aunque no resultó significativamente superior cuando se la evaluó a través de las mamografías o ecografías. Hubo significativamente más mujeres medicadas con exemestano (38.7%) que fueron sometidas a cirugía conservadora de la mama que las del grupo tratadas con tamoxifeno (10.8%; $p < 0.05$).

Selección de pacientes para la terapia neoadyuvante

Los resultados publicados indican que la selección para la terapia neoadyuvante endocrina debe basarse fundamentalmente en el estado ER y en grado menor al de los PgR.⁹ Aunque el ensayo PO24 sugirió que una de las diferencias entre el tamoxifeno y el letrozol se debía a que las pacientes con niveles más bajos de ER tenían más posibilidades de responder al segundo que al primero, dichas diferencias resultaron demasiado pequeñas, por lo que mantenemos la estrategia de tratar con terapia neoadyuvante a las pacientes candidatas a la cirugía con puntaje de Allred

igual o mayor a 6, debido a que estas mujeres son las que probablemente mejor respondan y obtengan más beneficios clínicos en virtud de la reducción del tamaño tumoral. En Edimburgo, series de 24 mujeres posmenopáusicas con grandes tumores operables, ricos en receptores de estrógenos, recibieron tratamiento neoadyuvante con anastrozol por 3 meses.¹⁹ Veintidós pacientes tenían tumores lo suficientemente extensos para evaluar el estado erbB2 previo al tratamiento y estudiar los cambios en la proliferación a través del anticuerpo Ki67 y el PgR con el anticuerpo DAKO.²⁰ Hubo 6 tumores erbB2 3+ y otros 16 tumores resultaron negativos o 1+. No hubo diferencias en la respuesta clínica entre los dos grupos (tabla 5), así como en la proliferación inicial, los cambios en la proliferación o el PgR. Estos resultados muestran que el anastrozol es clínicamente y biológicamente efectivo tanto en los tumores erbB2 positivos como negativos. En series con mayor número de pacientes se observaron resultados similares con el uso de letrozol neoadyuvante.²¹

Tabla 5 Tasas de respuesta y cambios en el Ki67 y PgR en 22 pacientes tratados con anastrozol prequirúrgico subdivididos de acuerdo al estatus HER2

ErbB2	Total	Clínica		Ecografía		Mediana de Ki67		Caída de los PgR
		CR/PR	SD	CR/PR	SD	Pre	Post	
0 / >1	16	15	1	10	6	23.5	>5	13 / 13*
>3	6	6	0	5	1	22.5	~7.5	3 / 4 *

* Cinco pacientes PgR en la primera biopsia: (a) $P=0.017$ and (b) $P<0.0001$

En el estudio PO24 con letrozol se observó una diferencia particular en las tasas de respuesta de los tumores ER positivos que sobreexpresaban los erbB1 o los erbB2 (HER1 o HER2), con una tasa del 88% en el grupo medicado con letrozol comparada con el 21% de las que recibieron tamoxifeno ($p = 0.0004$).⁹

Aunque el tamoxifeno ha sido el tratamiento endocrino de referencia para el cáncer de mama por casi 30 años, habiendo demostrado buena eficacia y tolerabilidad tanto en el marco adyuvante como en la enfermedad avanzada, los datos clínicos indican que los tumores erbB2 positivos pueden ser resistentes a este fármaco, si bien no todos los estudios concuerdan al respecto.²⁰ Los inhibidores de la aromatasa son los agentes neoadyuvantes de elección debido a su mejor eficacia general, particularmente para los tumores erbB1 y erbB2 positivos.

Duración de la terapia neoadyuvante

La práctica estándar con quimioterapia adyuvante consiste en la administración de 3 a 6 ciclos previos a la cirugía, lapso considerado adecuado para distinguir las que responden al tratamiento de las que no lo hacen.²² En un estudio llevado a cabo en la *Edinburgh Breast Unit* se administró tamoxifeno neoadyuvante a 100 pacientes mayores de 70 años con cáncer de mama enriquecido con ER (> 20 fmol/mg de proteínas citosólicas).²³ Luego de 3 meses, en 72 pacientes los tumores habían respondido (sobre la base de una reducción del 25% en el tamaño del tumor según ecografía) y en una paciente se constató la progresión de la enfermedad. Las 27 mujeres restantes continuaron recibiendo tamoxifeno por 3 meses adicionales, en los cuales 18 pacientes no modificaron el curso de su enfermedad, 4 respondieron y 5 progresaron. Teniendo en cuenta estos resultados puede concluirse que si las pacientes no responden en 3 meses, es poco probable que lo hagan y preocupa el hecho de que si son medicadas solamente con tamoxifeno la enfermedad progresa.

Por lo tanto, 3 meses parecen ser suficientes para demostrar si el tumor responde o no. Sin embargo, las respuestas máximas pueden insumir mucho más de 3 meses, la duración óptima del tratamiento depende del tamaño inicial del tumor y de los objetivos de la terapia neoadyuvante. Si dichos objetivos consisten en la retrogradación del tumor para permitir la cirugía conservadora de mama, para la mayoría de los pacientes esto puede lograrse con 3 a 4 meses de tratamiento. Casi todos los estudios de neoadyuvancia realizados con inhibidores de la aromatasa trataron las

pacientes por 3 a 4 meses, período en el cual muchos tumores respondieron lo suficiente para retrogradar el procedimiento quirúrgico requerido para remover el tumor. Sin embargo, algunos permanecen inoperables o requieren mastectomía. Un estudio prospectivo de 142 mujeres posmenopáusicas con grandes tumores de mama o enfermedad local avanzada (con ER Allred > 6) analizó en Edimburgo la respuesta clínica al letrozol.²⁴ Transcurridos 3 meses, 100 pacientes respondieron lo suficiente para permitir la cirugía conservadora de mama, a la que se procedió. Las 42 pacientes restantes continuaron recibiendo el fármaco por al menos tres meses adicionales. A los 12 meses, 22 continuaban recibiendo el letrozol. La reducción porcentual mediana del tamaño del tumor fue del 52% en el periodo de 0 a 3 meses, 57% en el de 3 a 6 meses y del 66% entre los meses 6 y 12, mostrando que el tamaño del tumor continuó reduciéndose en el período de estudio de 12 meses. La tasa de respuesta completa también se incrementó a lo largo del tiempo, observándose 9.5% a los 3 meses, 29% a los 6 meses y 36% a los 12 meses. Estos resultados muestran que el letrozol puede ser utilizado con seguridad hasta los 12 meses.

Respuestas y retrogradación en el cáncer de mama

Las tasas de respuesta a la quimioterapia prequirúrgica oscilan generalmente alrededor del 80%, más allá del régimen utilizado.²⁵ En pacientes apropiadamente seleccionadas, la terapia endocrina neoadyuvante también produce resultados similares (tabla 5). En series de pacientes con cáncer de mama local avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía, el 62.5% de las pacientes mostró focos múltiples del tumor remanentes tras la escisión.²⁶ Esto contrasta con nuestra experiencia preliminar con 47 pacientes tratadas con cirugía de mama conservadora luego de la neoadyuvancia con tamoxifeno y en la cual en un solo caso se realizó una escisión incompleta en una paciente con cáncer lobular invasivo.²⁷

Tabla 5 Tasas de respuesta y cambios en el Ki67 y PgR en 22 pacientes tratados con anastrozol prequirúrgico subdivididos de acuerdo al estatus HER2

ErbB2	Total	Clínica		Ecografía		Mediana de Ki67		Caída de los PgR
		CR/PR	SD	CR/PR	SD	Pre	Post	
0 / >1	16	15	1	10	6	23.5	>5	13 / 13*
>3	6	6	0	5	1	22.5	~7.5	3 / 4 *

* Cinco pacientes PgR en la primera biopsia: (a) $P=0.017$ and (b) $P<0.0001$

Una revisión reciente llevada a cabo en Edimburgo analizó diversas series de escisiones locales ampliadas realizadas en pacientes que recibieron o no tratamiento prequirúrgico y mostraron buenos resultados con la terapia neoadyuvante. De 1 374 pacientes sometidas a dicho procedimiento sin tratamiento previo, 156 (11.4%) requirieron una nueva escisión sobre los márgenes y 78 (5.7%) requirieron mastectomía. En las pacientes que habían recibido la terapia neoadyuvante, un número significativamente menor ($n = 6$ (4.1%); $p = 0.007$) requirió nueva escisión y otras 6 pacientes (4.1%) fueron sometidas a mastectomía. No hubo una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo neoadyuvante que haya conservado la mama exitosamente en un único procedimiento en comparación con aquellas que no habían recibido tratamiento prequirúrgico (92% vs. 83 %; $p = 0.006$).

Recurrencia local tras terapia endocrina neoadyuvante seguida de terapia conservadora de mama

Muchos estudios evaluaron las tasas de recurrencia del tumor tras la terapia neoadyuvante seguida de cirugía. Veronesi y col. comunicaron 12 casos de recurrencia local en 203 pacientes a través de un periodo de seguimiento promedio de hasta 3 años posteriores a la quimioterapia prequirúrgica.²⁸ Esto resultó considerablemente mejor que la tasa de recurrencia del 22% observada en pacientes sometidas a mastectomía, ya que luego de la quimioterapia no eran candidatas para la cirugía conservadora de mama. En otro estudio, las tasas de recurrencia

resultaron similares para las pacientes que habían recibido quimioterapia endocrina inicial con valores del 3.5% comparados con las tratadas en forma convencional (cirugía seguida de terapia sistémica), en donde la tasa de recurrencia fue del 2.7%.²⁹ Los únicos datos disponibles en cuanto a la recurrencia local tras la cirugía conservadora en pacientes que recibieron terapia endocrina neoadyuvante se presentan en la tabla 6. Estos datos de estudios realizados en Edimburgo resaltan la importancia de que las pacientes reciban radioterapia posquirúrgica. Más del 25% de las pacientes desarrolló recurrencias locales luego de la terapia endocrina neoadyuvante y escisiones amplias sin radioterapia a los 5 años,²⁷ pero solamente 2 pacientes de un total de 85 que fueron sometidas a radioterapia desarrollaron recurrencias locales con una mediana de seguimiento de 5 años. Estos resultados indican que la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia brinda un control satisfactorio de la enfermedad local que puede ser obtenido por las pacientes que retrogradaron con la terapia endocrina neoadyuvante.

Tabla 6 Recurrencias locales tras la terapia endocrina neoadyuvante seguida de cirugía con o sin radioterapia en series de pacientes con cáncer de mama en la *Edinburgh Breast Unit*

Agente	Número de pacientes	Sin XRT ^a	Con recurrencias locales	Con XRT ^b	Con recurrencias	Mediana del seguimiento (meses)
Tamoxifeno	43	13	2	30	0	78
Letrozol	33	12	2	21	0	61
Anastrozol	22	1	0	21	1	37
Exemestano	10	3	0	7	0	24
Total	108	29	4	79	1	48

La población de pacientes tratada con terapia endocrina neoadyuvante tiende a ser de ancianas, las cuales presentan comorbilidades significativas, es decir que muchas pacientes morirán por causas distintas del cáncer de mama. Debido a esto, es difícil comparar la supervivencia a largo plazo de las series de pacientes tratadas con este tipo de terapia.

Se ha comunicado que tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia general han sido similares en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica o en aquellas tratadas con terapia sistémica posquirúrgica.³⁰⁻³³ Un estudio recientemente presentado comparó el uso de neoadyuvancia prequirúrgica dirigida contra los ER con la terapia adyuvante, sin que se observaran diferencias de supervivencia en las pacientes tratadas con terapia endocrina o con quimioterapia comparadas con las que fueron sometidas inicialmente a cirugía seguida de terapia sistémica.³⁴

Conclusión

La terapia endocrina neoadyuvante es efectiva en pacientes apropiadamente seleccionadas. Las reducciones del tamaño tumoral que se obtienen con la terapia endocrina primaria son similares a las comunicadas para la quimioterapia neoadyuvante en mujeres jóvenes. Por el contrario, la toxicidad es más baja con la terapia endocrina, un tratamiento muy bien tolerado con pocas pacientes que se vean en la necesidad de discontinuarlo en virtud de sus efectos colaterales. Desde una perspectiva quirúrgica, la capacidad de llevar a cabo cirugías menos extensas con la terapia endocrina constituye una ventaja, sobre todo teniendo en cuenta las comorbilidades y el estado general de muchas de las pacientes que la reciben. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia resulta en bajas tasas de recurrencia en pacientes que retrogradaron su estadio tumoral con la terapia endocrina neoadyuvante. Las pacientes que tienen más probabilidades de responder a este tratamiento son aquellas cuyos tumores poseen niveles aumentados de ER (Allred \geq 6).

Las tasas de respuesta a la terapia neoadyuvante en las mujeres posmenopáusicas mostraron ser superiores cuando se utilizan inhibidores de la aromatasa, en comparación con tamoxifeno. Esto

quizá se deba a que los inhibidores de la aromatasa son efectivos tanto para los tumores erBB2 positivos como los negativos y a que el tamoxifeno es menos efectivo en los erBB2; en segundo lugar, los inhibidores de la aromatasa producen respuestas en aquellos tumores con menores niveles de ER, mientras que el tamoxifeno no lo hace.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Bear H. Indications for neoadjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 Suppl 3:3-12.
2. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg* 1982;117:879-881.
3. Schick P, Goodstein J, Moor J, Butler J, Senter KL. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 1983; 22:278-282.
4. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of 3 cm or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1539-1545.
5. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer. *J Clin Onc* 2004; 22 (14s):519.
6. Smith I, Dowsett M, on behalf of the IMPACT Trialists. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract 1 Presented Dec 3, 2003.
7. Cataliotti L on behalf of the PROACT trialists. Efficacy of PreOperative Anastrozole Compared with Tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Eur J Ca* 2004; in press.
8. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al., Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532.
9. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al., Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erBB-1- and/or erBB-2-positive, oestrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816.
10. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, et al., Prospective randomized trial of tamoxifen vs. surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(3):207-14.
11. Kenny FS, Robertson JFR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Long-term follow-up of elderly patients randomised to primary tamoxifen or wedge mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *The Breast* 1998; 7:335-339.
12. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al., Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Ca* 2003; 39:306-316.
13. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al., Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14(3):414-20.
14. Fennessy, M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M, on behalf of the Closed Trials Working Party of the Cancer Research UK Breast Cancer Trials Group. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91(6):699-704.
15. Bates T, Fennessy M, Riley DL, Baum M, Houghton J, MacRae K. On behalf of the CRC Breast Cancer Trails Group UK. Breast Cancer in the Elderly: Surgery improves survival. The results of a Cancer Research Campaign Trial. *Eur J Ca* 2001; 37 (supp 5):0-19.
16. Dixon JM, Love CDB, Bellamy COC et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66 (3):191-199.
17. Smith I. Anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy for oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: Combined analysis of the IMPACT and PROACT trials. Presented at 4th European Breast Cancer Conference 2004, Hamburg, Germany.
18. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4N1-2MO) 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2003; Abs 111.
19. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hochtin-Boes G and Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2229-2235.
20. Dixon JM, Jackson J, Hills M, Renshaw L, Cameron DA, Anderson TJ, Miller WR, Dowsett M. Anastrozole demonstrates clinical and biological effectiveness in erBB2 ER positive breast cancers. *Eur J Ca*, in press.
21. Young O, Murray J, Renshaw L et al. Neoadjuvant letrozole is equally effective in HER2 positive and negative breast cancers. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2004 Abstract to be presented.
22. Goldie JH. Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Semin Oncol* 1987;14:1.
23. Dixon JM. Neoadjuvant therapy: surgical perspectives, in: W.R. Miller, J.N. Ingle (Eds.), *Endocrine Therapy in Breast Cancer*, Marcel Dekker, New York, 2002, pp. 197-212.
24. Dixon JM, Renshaw L, Murray J et al. Is there an optimal duration of neoadjuvant letrozole therapy? 27th Annual San

- Antonio Breast Cancer Symposium 2004 Abstract to be presented.
25. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al., Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. *Semin Oncol* 1991; 15:515-524.
 26. Moneer M, El-Didi M, Khaled H. Breast conservation surgery: is it appropriate for locally advanced breast cancer following downstaging by neoadjuvant chemotherapy—a pathological assessment. *The Breast* 1999; 8:315-319.
 27. Dixon JM, Anderson TJ, Miller WR. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. *Eur J Cancer*, in press.
 28. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S et al., Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg* 1995; 222:612-618.
 29. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al., A reduction in the requirements for mastectomy in a randomised trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:1179-1184.
 30. Kurtz JM. Should surgery remain the initial treatment of operable breast cancer? *Eur J Cancer* 1991; 27(12): 1539-1542.
 31. Fisher B, Bryant J, Womark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2672- 2678.
 32. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumours larger than 3 cm. Results of a randomised trial in a single centre. *Ann Oncol* 1991;2(5):347- 354.
 33. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL et al., Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb–IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (7):591-595.
 34. Cameron DA, Jack W, Forouhi P, Keen J, Dixon JM, Leonard RCF, Chetty U. Oestrogen receptor directed primary systemic therapy: a randomised trial compared with conventional therapy in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76 Suppl. S5 Abstract 157.

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología, integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica Continuada