

## Expertos Invitados

### DETECCION TEMPRANA DEL CANCER DE PULMON



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Gorka Bastarrika Alemañ**

Médico colaborador del Servicio de Radiología. Profesor asociado de la Universidad de Navarra, Pamplona, España

#### Epidemiología del cáncer de pulmón

A comienzos de este nuevo milenio, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente en todo el mundo. Constituye el 12.3% de todos los casos nuevos de cáncer al año.<sup>1,2</sup> Se estima que en 2005 en EE.UU. aparecerán 172 570 casos nuevos de cáncer de pulmón (93 010 en varones y 79 560 en mujeres).<sup>3</sup> En Europa se diagnostican alrededor de 400 000 casos nuevos al año.<sup>4</sup> En el año 2000, en Europa, se dieron 375 000 casos de cáncer de pulmón (303 000 en varones y 72 000 en mujeres).<sup>5</sup>

Dada la alta letalidad del cáncer de pulmón, las cifras de mortalidad se acercan a las de incidencia. Esta enfermedad provoca el mayor número de muertes por cáncer en adultos, en muchos países desarrollados es la segunda causa de fallecimiento, por detrás de las enfermedades cardiovasculares.<sup>3</sup> Se calcula que en el 2000 fallecieron más de 1.3 millones de personas en todo el mundo por cáncer de pulmón.<sup>6</sup> Se estima que en 2005 en EE.UU. fallecerán 163 510 personas por esta enfermedad (90 490 varones y 73 020 mujeres) constituyendo la primera causa de muerte por cáncer, tanto en varones como en mujeres.<sup>3</sup> El número de muertes por cáncer de pulmón en el año 2000 en Europa fue de 347 000 (280 000 varones y 67 000 mujeres),<sup>5</sup> lo que representa la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres.

El factor de riesgo más importante para contraer cáncer de pulmón es el tabaquismo. Otros factores de riesgo son la exposición a amianto (particularmente en sujetos fumadores),<sup>7</sup> determinados gases y metales como el radón<sup>8</sup> y el níquel I,<sup>9</sup> sustancias industriales (arsénico),<sup>10</sup> radiación,<sup>11</sup> contaminación del aire atmosférico (hidrocarburos aromáticos policíclicos), contaminación de ambientes interiores (humo de tabaco, materiales de construcción, productos domésticos, etc.).<sup>1</sup> Factores de riesgo menos conocidos son la dieta y la nutrición<sup>1</sup> y la contribución de factores genéticos (agregación familiar).<sup>12</sup> En el caso de algunos agentes como el amianto, el arsénico y el radón, la combinación de los factores multiplica (sinergismo) el riesgo de cáncer de pulmón.<sup>13-15</sup>

#### Manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón y pronóstico de la enfermedad

Actualmente, la gran mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en fases muy avanzadas de la enfermedad y sólo el 25% de los pacientes son candidatos a un tratamiento con intención curativa en el momento del diagnóstico. Únicamente un 14% de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostica en estadio I (asintomático) y más de dos tercios de los pacientes presenta afectación ganglionar o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.<sup>16</sup>

El cáncer de pulmón puede causar signos y síntomas por crecimiento local del tumor (crecimiento central o periférico), extensión intratorácica (tumor de Pancoast, síndrome de vena cava superior, disfagia, etc.), diseminación metastásica (cerebro, hígado, hueso, glándula suprarrenal) o síndromes paraneoplásicos (manifestaciones clínicas generales como anorexia, caquexia, pérdida de peso y fiebre o signos y síntomas en el contexto de síndromes específicos).<sup>17,18</sup> La presencia de manifestaciones clínicas indica enfermedad avanzada e implica un pronóstico desfavorable.

A pesar de los avances terapéuticos, la supervivencia global del cáncer de pulmón continúa siendo escasa. El pronóstico de los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico es mejor en

estadios tempranos y empeora en estadios avanzados de la enfermedad, con una supervivencia global del 10% al 15% a los 5 años.<sup>5</sup> El carcinoma microcítico se caracteriza por crecimiento rápido y diseminación a distancia, incluso en estadios evolutivos tempranos de la enfermedad. El pronóstico también es mejor en estadios tempranos pero la supervivencia media es inferior al 5% a los 5 años.<sup>19,20</sup> Los factores pronósticos más importantes dependen de aspectos clínicos (estado general del paciente, pérdida de peso, edad, sexo, datos analíticos), tumoral es (histología, extensión de la enfermedad, parámetros biológicos) y terapéuticos.<sup>21</sup>

### **Programas iniciales de detección temprana de cáncer de pulmón**

En las tres últimas décadas del siglo XX se realizaron varios proyectos dirigidos a evaluar la efectividad de la combinación de distintas pruebas para el tamizaje del cáncer de pulmón. En los años '50 y '60, diversos estudios no aleatorizados<sup>22-25</sup> analizaron la combinación de radiografías simples de tórax y citología de esputo en distintos intervalos de tiempo, sin resultados satisfactorios. Posteriormente, tras la optimización de ambas técnicas diagnósticas, el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense – *National Cancer Institute* (NCI)– subvencionó tres importantes estudios aleatorizados en los que se incluyeron 31 360 individuos: el estudio del centro Memorial Sloan-Kettering,<sup>26</sup> el estudio de la Universidad Johns Hopkins<sup>27</sup> y el estudio de la Clínica Mayo.<sup>28</sup> A su vez, en Checoslovaquia<sup>29</sup> y en la República Democrática Alemana<sup>30,31</sup> se realizaron otros estudios importantes. Las conclusiones de todos estos estudios fueron similar es: aunque se detectaron tumores en estadios tempranos y se llegó a observar mayor supervivencia en los individuos sujetos a cribado que en los sujetos del grupo control, el cribado por cáncer de pulmón mediante radiografía simple de tórax y citología de esputo no demostró un descenso significativo de la mortalidad relacionada con esta enfermedad. Desde entonces, la Sociedad Americana del Cáncer (*American Cancer Society* [ACS]),<sup>32</sup> el Colegio Americano de Radiología (*American College of Radiology* [ACR])<sup>33</sup> y el NCI<sup>34</sup> no recomiendan el cribado del cáncer de pulmón en la población general. Análisis posteriores de estos resultados demostraron que debido a diversos errores cometidos en el diseño de estos estudios es posible que los resultados observados no puedan ser utilizados para concluir que el cribado del cáncer de pulmón mediante radiografía simple de tórax y/o citología de esputo no reduce la mortalidad específica por esta enfermedad.<sup>35,36</sup>

### **Programas actuales de detección temprana de cáncer de pulmón**

La aparición de la tomografía computarizada (TC) helicoidal obliga a replantear la realidad actual de la detección temprana del cáncer de pulmón. La TC torácica de baja dosis de radiación (*low-dose CT* [LDCT]) puede detectar carcinomas de pulmón de menor tamaño, potencialmente más curables, que la radiografía simple de tórax.<sup>37</sup> Son varios los programas de detección temprana del cáncer de pulmón por TC helicoidal de baja dosis de radiación que se llevaron a cabo a lo largo de la última década.<sup>38-43</sup> Estos programas se basan en la detección y seguimiento de nódulos pulmonares no calcificados, considerando como potencialmente malignos los nódulos no calcificados de al menos 10 mm de diámetro o los nódulos que han sufrido crecimiento en controles sucesivos. Según la experiencia y disponibilidad de recursos de cada centro, en los distintos protocolos los nódulos pulmonares se caracterizan mediante técnicas no invasivas (estudios seriados de TC,<sup>44</sup> tomografía por emisión de positrones ([PET-FDG])<sup>43,45</sup> o invasivas (punción aspiración con aguja fina, toracoscopia).<sup>38-43</sup> Los resultados de prevalencia de estos programas indican que: a) el número de tumores detectados por TC es mayor que el número detectado mediante radiografía simple de tórax; b) en poblaciones con riesgo de cáncer de pulmón la prevalencia de esta enfermedad es alta (0.43%-2.7%); c) la proporción de tumores en estadio I es variable (63%-93%); d) el seguimiento del algoritmo de actuación propuesto por los distintos grupos de trabajo permite mantener en un mínimo el número de procedimientos invasivos realizados sobre lesiones histológicamente benignas (4%-21%)

En los estudios de incidencia la proporción de tumores que se detecta es muy inferior a la observada en los estudios de prevalencia (0.4%-1.6%), el porcentaje de tumores en estadio I es variable (63.6%-88%) y la proporción de procedimientos invasivos realizados sobre lesiones histológicamente benignas, al igual que en los estudios de prevalencia, es baja (20%). En los estudios de incidencia las exploraciones complementarias se realizan sobre nódulos pulmonares de nueva aparición o sobre nódulos que, una vez detectados en el estudio basal, han sufrido crecimiento.<sup>46-49</sup>

Además de los estudios prospectivos (observacionales) descritos, se propugnan los estudios aleatorizados, estudios en los que se compara la mortalidad en una población sobre la que se realizan procedimientos para detectar cáncer de pulmón en estadio temprano (grupo de cribado)

con respecto a la mortalidad en un grupo control. Clásicamente, los estudios aleatorizados se han considerado imprescindibles antes de realizar recomendaciones generales acerca de la implantación de programas de cribado,<sup>50,51</sup> aunque se demostró que este tipo de estudios también tiene sus limitaciones<sup>52,53</sup> y, de hecho, algunos autores subrayan que es posible llegar a conclusiones similares mediante estudios prospectivos bien diseñados. Existen dos grandes estudios aleatorizados de cribado de cáncer de pulmón: el National Lung Screening Trial (NLST), promovido por el NCI, y el estudio europeo.<sup>54</sup> No se obtendrán resultados definitivos hasta su conclusión, que se estima en torno del año 2009.<sup>55,56</sup>

### Programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la universidad de Navarra

Desde el año 2000 la Universidad de Navarra (UN) participa en un grupo multicéntrico internacional denominado I-ELCAP (*International Early Lung Cancer Action Project*), constituido a partir del proyecto inicial ELCAP.<sup>38</sup> Uno de los objetivos principales de este grupo de trabajo es conocer la actualidad clínica y los avances en investigación de la detección temprana de cáncer de pulmón y desarrollar programas centralizados en distintos países, con protocolos similares, como paso previo a recomendar la necesidad de implantar programas oficiales de detección temprana de cáncer de pulmón de forma generalizada.<sup>57</sup>

En un período aproximado de cuatro años, en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la UN se incluyeron 911 fumadores asintomáticos:<sup>58</sup> 674 (74%) varones y 237 (26%) mujeres. Los criterios de inclusión se describen en la tabla 1. La edad media de los sujetos estudiados fue de 54.7 años (desviación típica 8.6) y el consumo medio de tabaco de 42.55 paquetes/año.

**Tabla 1.** Criterios de inclusión del programa de detección precoz del cáncer de pulmón de la UN (43).

- Sujetos asintomáticos.
- Edad: 40 años o más.
- Antecedentes de tabaquismo: mínimo 10 paquetes/año (número de paquetes de cigarrillos fumados al día multiplicado por número de años de hábito tabáquico).
- Sin antecedentes de cáncer en los últimos 5 años (excepto carcinoma basocelular y carcinoma de cérvix *in situ* adecuadamente tratado - conización). El carcinoma de mama y el melanoma quedan excluidos de por vida.
- Capacidad de soportar una apnea de 20-25 segundos (tiempo de duración de un estudio de TC torácico de baja dosis de radiación).
- Capacidad de sobrellevar cualquier otra actitud médica necesaria (intervención quirúrgica, etc.).

El protocolo de estudio ya fue descrito con anterioridad.<sup>43</sup> Brevemente, el estudio basal de TC de baja dosis de radiación fue considerado negativo en los casos en que no se identificaron nódulos pulmonares no calcificados o se observaron más de seis nódulos pulmonares no calcificados, siendo el mayor de ellos menor de 5 mm. El estudio fue considerado positivo en los casos en que se identificaron entre uno y seis nódulos pulmonares no calcificados, o cuando se detectaron más de seis nódulos no calcificados y el mayor medía al menos 5 mm de diámetro. A los sujetos con un estudio basal negativo se les recomendó repetir el estudio de TC en un año, con el fin de detectar nódulos pulmonares de nueva aparición. En los sujetos con un resultado positivo, la pauta necesaria de seguimiento y/o caracterización de los nódulos pulmonares no calcificados se determinó en función del nódulo pulmonar de mayor diámetro: a) estudio de control mediante TC a los tres meses para determinar persistencia y/o crecimiento de los nódulos pulmonares no calcificados en los nódulos de un tamaño comprendido entre 5 y 10 mm, en los nódulos de al menos de 10 mm con características radiológicas de benignidad y en los nódulos PET-FDG

negativos; b) estudio complementario por PET-FDG en el resto de los nódulos pulmonares no calcificados de al menos 10 mm de diámetro, en los nódulos con características radiológicas de malignidad y en los que se observara crecimiento; c) biopsia en los nódulos PET-FDG positivos y en los que se detectara crecimiento en los controles sucesivos por TC tras un resultado inicial de PET-FDG negativo.

En el estudio basal se detectó al menos un nódulo pulmonar no calcificado en 291 sujetos (31.9%) (estudio basal positivo).<sup>58</sup> Se identificó un total de 973 nódulos pulmonares: 434 (44.6%) nódulos calcificados, compatibles con granulomas, y 539 (55.4%) nódulos pulmonares no calcificados. De estos 539 nódulos pulmonares no calcificados, 369 (68.5%) nódulos presentaron un tamaño inferior o igual a 5 mm; 136 (25.2%) nódulos, tamaño mayor de 5 mm y menor de 10 mm, y 34 (6.3%) nódulos, tamaño de al menos 10 mm. El 3.6% de los participantes presentó al menos un nódulo mayor o igual a 10 mm.

Se realizaron 24 estudios de PET-FDG en 23 sujetos (total de 25 nódulos pulmonares). Once nódulos fueron positivos por PET-FDG, de los cuales nueve resultaron histológicamente malignos, uno benigno y otro indeterminado. Catorce nódulos fueron negativos por PET-FDG, de los cuales cuatro resultaron malignos (adenocarcinoma) tras confirmarse crecimiento en los controles evolutivos. En la población estudiada en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la UN se detectó una prevalencia de cáncer de pulmón de 1.32% (12/911; once no microcíticos y uno microcítico) e incidencia de 0.47% (dos tumores no microcíticos entre los 424 sujetos en los que se realizó TC anual).<sup>58</sup>

Al tratarse de un estudio de una población muy concreta y con un tamaño de muestra pequeño no es posible obtener conclusiones definitivas acerca de este estudio aislado. Sin embargo, los resultados obtenidos son muy similares a los descritos por otros grupos de trabajo.<sup>38-42</sup>

Considerando todos los tumores, el 92.8% de los cánceres de pulmón diagnosticados en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la UN se detectaron en estadio I.

## Conclusión

La historia natural del cáncer de pulmón apoya la posibilidad de desarrollar programas de detección temprana de esta enfermedad. Los resultados de los actuales programas de cribado del cáncer de pulmón por TC helicoidal de baja dosis de radiación son muy esperanzadores. Se demostró que mediante esta técnica se pueden detectar tumores en estadios tempranos, potencialmente resecables, manteniendo en un mínimo el número de procedimientos invasivos realizados sobre lesiones histológicamente benignas. No obstante, se deberá esperar a los resultados de los distintos programas que acaban de comenzar (aleatorizados y no aleatorizados) antes de poder realizar recomendaciones acerca del empleo de la TC helicoidal de baja dosis de radiación como herramienta de cribado en los programas de detección temprana del cáncer de pulmón para la población general.

---

## **EFFECTIVIDAD, TOXICIDAD Y PRONOSTICO POTENCIAL DE LA QUIMIOTERAPIA CON VBM EN EL ESTADIO TEMPRANO DEL LINFOMA DE HODGKIN. EXPERIENCIA DEL GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI LINFOMI (GISL)**



**Columnista Experto de SIIC  
Dr. Paolo Gobbi**

Associate Professor of Internal Medicine, University of Pavia. Internal Medicine, Hematology, Pavia, Italia

## Introducción

El mejor tratamiento del estadio temprano del linfoma de Hodgkin (LH) todavía se encuentra en fases de investigación clínica aun cuando con las terapias disponibles se obtienen resultados satisfactorios. De hecho, en la actualidad, aproximadamente el 90% de los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad pueden curarse con tratamientos que combinan la quimioterapia de

bajo impacto con un régimen de radioterapia del campo afectado (34-40 Gy).<sup>1</sup>

Hasta hace 20 años, el consenso general era la utilización de la radioterapia de campo extendido con la condición de que la estadificación previa hubiera sido particularmente objetiva y posiblemente basada en la laparotomía exploratoria y esplenectomía. Posteriormente, los estudios que mostraron las desventajas de la estadificación mediante la laparotomía exploratoria, las tasas de recaídas relativamente elevadas luego de la radioterapia y la incidencia constante de tumores sólidos secundarios durante un lapso muy prolongado luego del tratamiento radiante indujeron a los médicos a disminuir el campo de irradiación y combinar la quimioterapia con el fin de contrarrestar, tanto las posibles infiltraciones microscópicas contiguas a las lesiones documentadas como lo inadecuado de una estadificación meramente clínica.

En este contexto, el régimen ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y metotrexato) se constituyó en el tratamiento de referencia, el cual se administra generalmente a través de un número variable de ciclos de acuerdo con la presentación clínica más o menos favorable, evaluada con la presencia o no de masas palpables, síntomas B, aumento de la tasa de eritrosedimentación, anemia e hipoalbuminemia.

Sin embargo, la utilización de una antracicilina combinada con la irradiación al mediastino – requerida frecuentemente en las presentaciones tempranas del LH– expone a los pacientes a un riesgo, documentado recientemente, de miocardiopatía isquémica tardía y muerte súbita cardíaca.<sup>3-5</sup> Si fuera posible limitar o evitar las antraciclinas, reducir el volumen y la dosis de la irradiación –sin perder la efectividad– se prevendría un porcentaje significativo de toxicidades potencialmente letales.

Un enfoque práctico para este problema ha sido la utilización de regímenes quimioterapéuticos con antraciclinas menos cardiopáticas que la doxorrubicina como la epidoxorrubicina (EBVD, EVE)<sup>6,7</sup> o esquemas que no incluyeran ni las primeras ni antracenedionas (VBM, MVP).<sup>8,9</sup>

El *Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfoma* (GISL) ha adquirido más de 15 años de experiencia con el régimen VBM combinado con radioterapia en los estadios tempranos del LH, desde que llevó exitosamente a cabo dos estudios multicéntricos no aleatorizados: el MH-1,<sup>10</sup> desde enero de 1988 a diciembre de 1995, y el MH-1b,<sup>11</sup> entre enero de 1996 y diciembre de 2001. Sin embargo, debido a una completa falta de acuerdo entre los miembros del GISL respecto de la política terapéutica a implementar luego de diciembre de 2001, muchos pacientes fueron tratados de acuerdo con el protocolo MH-1b y agrupados conjuntamente en esta actualización.

## Pacientes y métodos

Todos los pacientes no tratados tenían diagnóstico de LH probado mediante biopsia, con tipos histológicos diferentes de la esclerosis nodular con depleción linfocitaria o depleción linfocitaria propiamente dicha. Todos habían sido estadificados clínicamente como IA o IIA según los criterios del *Cotswolds Meeting*,<sup>12</sup> no tenían más de tres sitios afectados, una tasa de eritrosedimentación inferior a 40 mm en la primera hora y no presentaban masas palpables. En virtud de la intensificación determinada para dos de las tres drogas del régimen VBM, la inclusión en el ensayo MH-1b se restringió a individuos menores de 65 años y el límite inferior del estado general se fijó en 50 puntos de la escala de Karnofsky. Esta restricción fue anulada para los pacientes tratados luego de diciembre de 2001, debido a la baja toxicidad registrada en el estudio MH-1b.

Los pacientes con compromiso infradiafragmático no fueron excluidos.

La estadificación fue clínica y constó –además de los estudios de rutina– de ecografías abdominales, tomografías computadas de tórax y abdomen y una punción biopsia unilateral de la médula ósea. No se realizaron linfoangiografías. Los datos clínicos principales de ambos estudios se presentan en la tabla 1. Todos los procedimientos de estadificación llevados a cabo durante la evaluación inicial se repitieron luego del tratamiento, con excepción de la biopsia de médula ósea. La respuesta clínica fue analizada y clasificada en remisión completa (RC), remisión parcial (RP), sin respuesta (SR) y enfermedad progresiva (EP), según lo recomendado por el *Cotswolds Meeting*.<sup>12</sup>

### [Tabla 1](#)

Ciento dos pacientes fueron incluidos en el estudio MH-1.<sup>10</sup> Se excluyeron, por violación de protocolo, tres pacientes mal diagnosticados en el estadio IIIA de la enfermedad; dos, con masas mediastinales; tres, con tipos histológicos diferentes de los requeridos, y uno que previamente había recibido tratamiento. De los 87 pacientes con < 65 años, 43 recibieron radioterapia previa al VBM, 41 se sometieron a la secuencia inversa y tres fueron tratados con 3 ciclos de quimioterapia antes de la irradiación y otros 3 ciclos posteriores a ésta. La mediana de seguimiento alcanza hasta

el momento 11 meses (intervalo 15-189). Los resultados preliminares de los primeros 50 pacientes evaluables fueron comunicados en 1996,<sup>10</sup> cuando la mediana del seguimiento fue de hasta 38 meses.

Para el final de 2001, 57 pacientes había ingresado al estudio MH- 1b.<sup>11</sup> Otros 10 individuos de < 65 años recibieron posteriormente este régimen, de manera tal que un total de 67 pacientes pueden ahora ser evaluados en relación con la respuesta clínica y la toxicidad y fueron incluidos en esta actualización, luego de una mediana de seguimiento de 55 meses (intervalo: 8-88). Además de estos 67 pacientes, otros 15 –mayores de 65 años– fueron sometidos al mismo tratamiento que el especificado en el protocolo MH-1b.

### Quimioterapia

El régimen basado en VBM se combinó con la radioterapia en los dos protocolos. En el estudio MH-1 se empleó el esquema VBM original asociado con EF-IR, pero los médicos podían escoger la secuencia de quimioterapia y radioterapia para cada paciente. En el MH-1b se utilizó una variante del VBM al incrementar las dosis de vinblastina y metotrexato y reducir la de bleomicina y –en todos los casos– seguida de radioterapia limitada a los campos afectados.

Tanto el esquema VBM original como el modificado (VbMp) se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Esquemas de los dos regimenes VBM levemente diferentes utilizados en los protocolos GISL MH-1 y MH-1b.									
MH-1 Protocolo: VBM + EF-RT					MH-1b Protocolo: VbMp + IF-RT				
Drug	mg/m <sup>2</sup>	vía	día	reciclo/mg/m <sup>2</sup>	vía	día	reciclo		
VBL	6	i.v.	1, 8	28	6 i.v.	1, 8	21		
Bleo	10	i.v.	1, 8	28 4 (ciclos 3-6)	6 (ciclos 1-2)	i.v.	1, 8	21	
MTX	30	i.v.	1, 8	28	30	i.v.	1, 8	21	
Pred	–	–	–	–	25 (dosis fija)	p.o.	1-5, 8-12	21	
RT	Irradiación linfoide subtotal				Irradiación del campo afect				
	antes/después/interpuesta				25-40 días luego de				
	con VBM				VBM				
	(30-40 Gy)				(30 – 40 Gy)				

Se calculó la intensidad de dosis para cada droga y para el régimen completo de acuerdo con los criterios comunicados por Hryniuk<sup>13</sup> y los ejemplos publicados por DeVita y col.<sup>14</sup> De acuerdo con estos cálculos, la intensificación de dosis determinada en el esquema VbMp, en relación con el VBM, fue de 1.22 para la vinblastina, 1.25 para el metotrexato y 0.74 para la bleomicina, con una intensidad de dosis promedio para el régimen completo de 1.07 (pacientes < 65 años).

### Radioterapia

La terapia radiante se administró mediante equipos de megavoltaje en diferentes divisiones radioterapéuticas, pero con enfoques distintos en los dos estudios. En el MH-1, el tratamiento consistió en la irradiación linfoide subtotal (STLI) incluidos los campos del manto y pedículo paraaórtico-esplénico en el caso de presentación supradiaphragmática e irradiación de campo Y-invertida completa (incluido el bazo) en la enfermedad infradiaphragmática. En el estudio MH-1b, solamente se irradiaron los campos afectados. En los dos casos de presentación infradiaphragmática observados en el MH-1b, el bazo no estuvo afectado, por lo que no se lo irradió. Los límites de los campos de irradiación fueron prefijados a 5 cm de las áreas que clínicamente se consideraron afectadas. La irradiación mediastinal también incluyó los hilios con márgenes externos de 1-2 cm sobre el tejido pulmonar sano. En ambos estudios, las dosis recomendadas fueron de 36-40 Gy, aunque hubo diferencias inevitables respecto de la fuente, energía, fracción de dosis, dosis total y áreas de los campos entre las distintas instituciones.

### Evaluación de la toxicidad

La toxicidad fue medida de acuerdo con los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).<sup>15</sup> La prueba básica para evaluar y controlar la toxicidad pulmonar potencial de la bleomicina y la radioterapia fue la radiografía simple de tórax. En este sentido, se tomaron como grados progresivos de toxicidad, cuando se asociaron a los síntomas correspondientes: 1) un fino infiltrado reticular en la base de los pulmones; 2) infiltrado intersticial alveolar bibasal; 3) compromiso progresivo del lóbulo inferior y 4) consolidación lobular. Las pruebas de función pulmonar y la determinación de la difusión del monóxido de carbono se llevaron a cabo solamente a demanda, cuando los síntomas respiratorios (principalmente tos o disnea) no se correlacionaron con lesiones irrefutables en las radiografías simples de tórax.

### Estadística

Los grados de toxicidad fueron determinados estadísticamente como categorías de observaciones ordenadas según magnitudes crecientes y analizadas mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.<sup>16</sup> La supervivencia global (SG) se calculó a partir de la fecha del diagnóstico hasta la de la última observación o el óbito. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se midió desde el comienzo del tratamiento hasta la presentación de uno de los siguientes sucesos: progresión de la enfermedad durante el curso del tratamiento, la remisión incompleta al final de éste, recaída o muerte debida a la enfermedad.<sup>17</sup> Las respuestas parcial (RP) y nula (SR) fueron consideradas como sucesos ya que a menudo ocultan un componente tumoral resistente o refractario<sup>18</sup> y en realidad comparten la mayoría de los requerimientos terapéuticos<sup>19</sup> de las recaídas tempranas, las que actualmente se consideran eventos incuestionables para los propósitos estadísticos. Las curvas se calcularon de acuerdo con el método de Kaplan y Meier<sup>20</sup> y no fueron excluidas las muertes debidas a causas distintas del linfoma de Hodgkin.

### Resultados

La tabla 3 muestra que la eficacia de la combinación VbMp + IF-RT fue levemente inferior, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, que el esquema original VBM + EF-RT. Esto es verdadero en relación con el porcentaje de remisiones completas y recaídas, especialmente si estas últimas se asocian con los seguimientos diferentes de las dos series. VbMp + IF-RT pareció inducir una tasa de remisión más baja en los pacientes ancianos comparados a los más jóvenes, aunque las remisiones obtenidas parecen ser sorprendentemente estables a lo largo del tiempo.

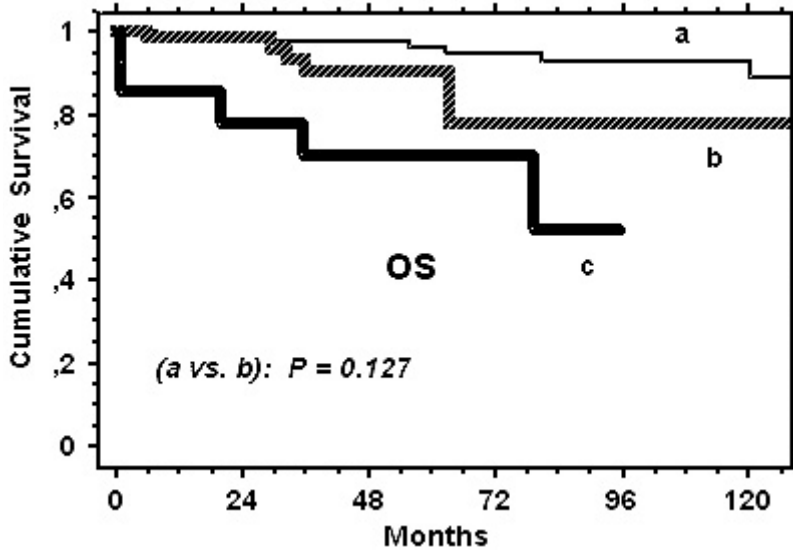
Tabla 3. Tasas de respuesta y recaída luego de las distintas combinaciones terapéuticas.

	Pacientes (n)	CR N (%)	PR	NR	PD	Recaída N (%)	Mediana del seguimiento (meses)
VBM + EF-RT (edad ≤ 65 años)	87	84 (96%)	2	0	1	10 (12%)	111
VbMp + IF-RT (edad ≤ 65 años)	67	61 (91%)	2	2	2	6 (9%)	55
VbMp + IF-RT (edad > 65 años)	15	12 (80%)	1	1	1	0 (0%)	49

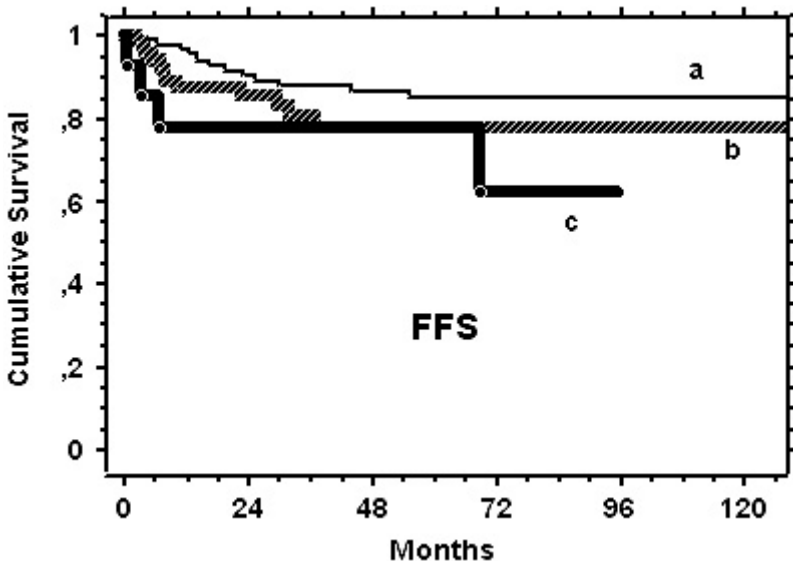
La figura 1 muestra que la supervivencia global de los pacientes tratados con VBM + EF-RT y VbMp + IF-RT no fue estadísticamente diferente, aun cuando la curva de supervivencia del último grupo de pacientes fue bastante menor. Ambas curvas resultaron, según lo esperado, superiores a la de los pacientes mayores, entre los que se incluyeron varias presentaciones con estadios avanzados y síntomas B. Las curvas de la supervivencia libre de enfermedad (figura 2) se disponen más cercanas que las de la supervivencia global, excepto la curva de los pacientes ancianos. La tabla 4 muestra los datos referidos al promedio de la intensidad de dosis real de cada droga administrada y de todo el régimen. Se obtuvieron la intensificación planeada para vinblastina y metotrexato y la disminución de la intensidad de bleomicina, las cuales fueron significativas. Esto también se demostró por la intensidad de dosis elevada de vinblastina, metotrexato y de todo el régimen VbMp que recibieron los pacientes ancianos, en comparación al esquema VBM original en los más jóvenes. Esta diferencia en la intensidad de dosis de los fármacos pueden ser considerado un buen control cruzado de la toxicidad aguda registrada. La tabla 5 muestra la toxicidad hematológica, la



cual es el principal determinante del tamaño de dosis e intervalos de administración de la droga.



**Figura 1.** Supervivencia global (OS) de los 87 pacientes < 65 años tratados con VBM + EF-RT (curva a) y de los 82 pacientes tratados con VbMp + IF-RT: 67 de estos pacientes (curva b) tenían edades comparables al grupo de la curva a, mientras que 15 (curva c) tenían más de 65 años y también presentaron estadios avanzados.



**Figura 2.** Supervivencia libre de enfermedad (FFS) de los 87 pacientes < 65 años tratados con VBM + EF-RT (curva a) y de los 82 tratados con VbMp + IF-RT: 67 de estos pacientes (curva b) tenían edades comparables con el grupo de la curva a, mientras que los 15 restantes (curva c) eran mayores de 65 años.



Tabla 4 Intensidades de dosis (promedios y desvíos estándar) de cada droga y de los regímenes completos realmente administrados (VBM y VbMp), normalizados a la dosis y posología del VBM original

Drogas ≤ 65 años	MH-1 (87 pts)	MH-1b VBM + EF-RT ≤ 65 años (67 pts)	MH-1b VbMp + IF-RT > 65 años (15 pts)	VbMp + IF-RT
VBL		0.80 ± 0.22	1.23 ± 0.19	0,93 ± 0.22
Bleo		0.82 ± 0.20	0.77 ± 0.11	0,72 ± 0.18
MTX		0.86 ± 0.17	1.26 ± 0.14	0,96 ± 0.19
Régimen cto.		0.82 ± 0.17	1.08 ± 0.13	0.87 ± 0.20

Abreviaciones: VBL, vinblastina; Bleo, bleomicina; MTX, metotrexato)

Tabla 5. Toxicidad hematológica registrada durante la administración de VBM o VbMp.

		Grados OMS				
		0	1	2	3	4
Hb	VBM + EF-RT (87 pts ≤ 65 y)	73	9	4	1	0
	VbMp + IF-RT (67 pts ≤ 65 y)	59	7	1	0	0
	VbMp + IF-RT (15 pts > 65 y)	10	2	2	1	0
Neu	VBM + EF-RT (87 pts ≤ 65 y)	47	21	11	7	1
	VbMp + IF-RT (67 pts ≤ 65 y)	44	10	11	2	0
	VbMp + IF-RT (15 pts > 65 y)	3	5	3	1	3
Pit	VBM + EF-RT (87 pts ≤ 65 y)	79	3	4	0	1
	VbMp + IF-RT (67 pts ≤ 65 y)	63	1	2	0	0
	VbMp + IF-RT (15 pts > 65 y)	9	3	2	1	0

Existieron diferencias significativas en los grados de neutropenia causados por VBM + EF-RT y VbMp + IF-RT y los observados con esta última combinación entre los pacientes ancianos y los más jóvenes (en ambos casos  $p < 0.001$ ).

Abreviaciones: Hb, hemoglobina; Neu, neutrófilos; Pit, plaquetas.

En los pacientes < 65 años no hubo diferencias significativas respecto del grado de anemia, neutropenia y trombocitopenia, mientras que la toxicidad fue manifiesta en los pacientes ancianos. De hecho, se registraron 3 muertes por sepsis en el grupo de 15 ancianos. Como se muestra en la tabla 6, hubo menos toxicidad pulmonar en el grupo tratado con VbMp + IF-RT, tanto en jóvenes como ancianos, quizá como consecuencia de un intervalo mayor entre la quimioterapia y la radioterapia y el empleo de dosis acumulativas menores de bleomicina.

Tabla 6. Toxicidad pulmonar observada luego de la administración de VBM o VbMp.

	Grados OMS				
	0	1	2	3	4
a) VBM + EF-RT (87 pts ≤ 65)	78	4	3	3	0
b) VbMp + IF-RT (67 pts ≤ 65)	64	2	1	0	0
c) VbMp + IF-RT (15 pts > 65)	14	0	1	0	0

a vs. (b + c): P = 0.019

## Discusión

La quimioterapia VBM fue diseñada por investigadores de la Universidad de Stanford<sup>8</sup> como un régimen con toxicidad a largo plazo para evaluar la posibilidad de disminuir la extensión de la radioterapia combinada en los pacientes laparotomizados. Los resultados preliminares fueron prometedores y el *British National Lymphoma Investigation* evaluó el régimen VBM asociado a la IF-RT en dos estudios con pacientes estadificados clínicamente.<sup>9,21</sup> Las conclusiones de estos estudios fueron que la VBM es un régimen efectivo en las fases tempranas del linfoma de Hodgkin, aunque, si bien la toxicidad registrada en el primer estudio había sido aceptable (principalmente pulmonar), la observada posteriormente (pulmonar y hematológica) fue considerada grave e intolerable.

El GISL evaluó la efectividad y toxicidad de la asociación entre la VBM y la irradiación en dos pasos consecutivos. En un principio,<sup>10</sup> el esquema original –no modificado– de VBM fue combinado con la EF-RT en pacientes estadificados clínicamente para contrarrestar la inexactitud forzosa de la estadificación del estadio clínico no quirúrgica. Este tratamiento demostró ser efectivo a pesar de un leve aumento de las toxicidades hematológica y pulmonar, especialmente cuando la irradiación precedió a la quimioterapia y no a la inversa.

En el estudio posterior,<sup>11</sup> el GISL mantuvo la secuencia terapéutica que probó ser menos tóxica –radioterapia luego de quimioterapia– e instrumentó las siguientes modificaciones: reducción de la dosis de bleomicina luego del segundo ciclo, disminución de los campos irradiados (IF-RT) y leve aumento del intervalo entre la quimioterapia y la radioterapia con el fin de minimizar la toxicidad pulmonar e incrementar la intensidad de dosis de la vinblastina y metotrexato para contrarrestar la disminución de la bleomicina y la radioterapia.

Disminuyeron las toxicidades hematológica y pulmonar y los resultados clínicos no fueron estadísticamente diferentes de los obtenidos en el estudio precedente. Esto, en el contexto general, fue un resultado de suma importancia, ya que en los estudios simultáneos realizados en Stanford<sup>22</sup> y Gran Bretaña,<sup>9</sup> los cuales interpusieron la radioterapia entre dos cursos de VBM (“sandwich”), mostraron la persistencia de una marcada toxicidad pulmonar, lo cual impidió a los médicos la utilización rutinaria de este tratamiento en la práctica clínica. Sin embargo, paralelamente al control adecuado de la toxicidad pulmonar, en el segundo estudio del GISL se observó una tasa de remisión levemente inferior y una tasa de recaídas ligeramente elevada (aunque las diferencias fueron estadísticamente no significativas), las cuales fueron adjudicadas a un aumento insuficiente de la intensidad de dosis promedio del régimen completo y a la inexactitud de la estadificación clínica. Estos resultados son manifiestos incluso en la actualidad, luego de 2 años más de seguimiento y tras haber incluido otros 17 pacientes respecto del último análisis, con lo que el GISL ha comenzado a mejorar la efectividad del VBM al mismo tiempo que se mantiene el control adecuado de la toxicidad pulmonar y se restringe la irradiación a los sitios afectados, solamente sobre la base de una estadificación inicial exclusivamente clínica. Se decidió mejorar el potencial citodestructor e implementar un estudio piloto que evaluará los resultados y efectos colaterales de una versión ulterior modificada del régimen VBM. Las modificaciones consistieron en el agregado de ciclofosfamida y el refuerzo de la actividad antitumoral del régimen completo, además de poder escoger un esquema de administración bisemanal de las cuatro drogas con el fin de distribuir mejor los intervalos entre las infusiones, en virtud del agregado de ciclofosfamida. Las dosis de los fármacos y los tiempos de administración del nuevo esquema se muestran en la tabla 7. Los primeros seis pacientes tratados con este régimen obtuvieron la remisión completa sin presentar toxicidad hematológica o pulmonar, aunque se pretende que el estudio piloto se

complete luego de tratar 20 pacientes sucesivos. Se espera que el nuevo régimen se pueda asociar de manera segura a la irradiación del mediastino, al no haber antraciclina y medidas que permitan disminuir los efectos colaterales pulmonares, que sea tan efectivo y posiblemente menos cardiotoxico que el régimen ABVB y reemplazar a éste cuando se lo utilice asociado a la radioterapia en pacientes en etapas tempranas (o "intermedias") desfavorables de la enfermedad de Hodgkin.

Tabla 7. Nueva versión propuesta para el refuerzo del régimen VBM original: el régimen CVbMp

Drogas	mg/m <sup>2</sup>	vía	día	reciclo (día)
Ciclofosfamida	650	i.v.	1, 15	28
Vinblastina	6	i.v.	1, 15	28
Bleomicina	6 *	i.v.	1, 15	28
	4 #	i.v.	1, 15	28
Metotrexato	30	i.v.	1,15	28
Prednisona	40	i.v.	1-3, 15-17	28

\* Solo en ciclos 1 y 2 con estas dosis  
# En ciclos 3-6 con estas dosis

RT: Irradiación del campo afectado, a comenzar 25-30 días luego de CvBmp a una dosis de 30-40 Gy.

En relación con los ancianos, la asociación terapéutica entre el VBM y la irradiación ya había mostrado ser efectiva en el estudio de Zinzani y col.<sup>33</sup> Estos investigadores trataron 19 pacientes con una edad promedio de 68 años (intervalo: 60-75), muchos de los cuales estaban en fases avanzadas de la enfermedad, y se registraron 15 respuestas completas y 3 parciales. Solamente en un paciente no se observó respuesta. La toxicidad fue insignificante. Cinco pacientes murieron por la enfermedad, pero en el contexto general los resultados fueron considerados como aceptables en el subgrupo de pacientes ancianos.

Nuestros resultados con VbMp + IF-RT en 15 individuos mayores (media: 74 años; intervalo: 68-77) en todos los estadios de la enfermedad son congruentes con los de Zinzani y col. Básicamente, no se observó toxicidad y solamente preocuparon 3 muertes debidas a infecciones graves. Por este motivo, el GISL decidió que los pacientes ancianos deben ser excluidos de aquí en más de los estudios de intensificación de esta combinación terapéutica.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dihel V, Stein H, Hammel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology, and treatment strategies for primary, refractory and relapsed disease. *Hematology* 2003 (Am Soc Hematol Educ Program): 225-47.
2. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*. 1999; 93:761-779.
3. Glanzman C, Kaufmann P, Jenni R, Hess OM, Huguenin P. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46:51-62.
4. Enrici RM, Anselmo AP, Donato V et al. Relapse and late complications in early-stage Hodgkin's disease patients with mediastinal involvement treated with radiotherapy alone or plus one cycle of ABVD. *Haematologica* 1999; 84:917-23.
5. Brusamolino E, Lunghi F, Orlandi E et al. Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy: analysis of efficacy and long-term toxicity. *Haematologica* 2000; 85:1032-9.
6. Nordijk E, Carde P, Mandard AM et al. Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Group Pierre-et-Marie-Curie. *Ann Oncol*. 1994; 5 (Suppl.

- 2):523-9.
7. Pavone V, Gobbi PG, Adamo F et al. Preliminary results of the Italian Lymphoma Intergroup randomized study ABVD versus EVE in unfavorable stage I A and II A Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86 (Suppl. to n 10): 107.
  8. Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL et al. Vinblastine, bleomycin, and methotrexate: an effective adjuvant chemotherapy in favorable Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1988; 6:1822-31.
  9. Moody AM, Pratt J, Vaughan Hudson G et al. British National Lymphoma Investigation: pilot studies of neoadjuvant chemotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease. *Clin Oncol.* 2001; 13:262-8.
  10. Gobbi PG, Pieresca C, Frassoldati A et al. Vinblastine, bleomycin, and methotrexate chemotherapy plus extended-field radiotherapy in early, favorably presenting, clinically staged Hodgkin's patients: the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi experience. *J Clin Oncol.* 1996; 14:527-533.
  11. Gobbi PG, Broglia C, Merli F et al. Vinblastine, bleomycin and methotrexate chemotherapy plus irradiation for early-stage, favorable Hodgkin's lymphoma. The experience of the Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL). *Cancer* 2003; 98:2393- 401.
  12. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1630-6.
  13. Hryniuk WM. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. *Semin Oncol.* 1987; 14:65-74.
  14. DeVita VT Jr, Hubbard SM, Longo DL. The chemotherapy of lymphoma: looking back, moving forward – The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1987; 47:5810-24.
  15. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:129-37.
  16. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research* (ed 2). Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific, 1987:296-357.
  17. Dixon DO, McLaughlin P, Hagemester FB et al. Reporting outcomes in Hodgkin's disease and lymphoma. *J Clin Oncol.* 1987; 5:1670-2.
  18. Carde P. Should poor risk patients with Hodgkin's disease be sorted out for intensive treatments? *Leuk Lymphoma.* 1995; 15:31-40.
  19. Longo DL, Duffey PL, Young RC et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol.* 1992; 10:210-8.
  20. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53:457-81.
  21. Bates NP, Williams MV, Bessell EM et al. Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved-field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: a British National Lymphoma Investigation pilot study. *J Clin Oncol.* 1994; 12:288-96.
  22. Horning SJ, Hoppe RT, Mason J et al. Stanford - Kaiser Permanente G1 study for clinical stage I to IIA Hodgkin's disease: subtotal lymphoid irradiation versus vinblastine, methotrexate and bleomycin chemotherapy and regional irradiation. *J Clin Oncol.* 1997; 15:1736-44.
  23. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M et al. Efficacy of the VBM regimen in the treatment of elderly patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2000; 85:729- 32.

---

## AVANCES EN LA UTILIZACION DE TAXANOS EN LA TERAPIA ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Jean-Marc Nabholz**

Professor of Medicine, Valojoux, Francia

### Introducción

Más de 1 000 000 de nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados en el mundo cada año; esta enfermedad será la causa de muerte de aproximadamente 350 000 de estas pacientes.<sup>1</sup> En las últimas cuatro décadas, la introducción clínica de nuevas quimioterapias adyuvantes progresó a través de dos períodos importantes.

El primer período (la década de 1970) se caracterizó por los regímenes de poliquimioterapia adyuvante, previos a las antraciclinas, con un impacto en la supervivencia libre de enfermedad, en combinación con una modesta mejoría de la supervivencia global, particularmente para las pacientes posmenopáusicas.

El segundo período, en los '80, corresponde al desarrollo de múltiples regímenes de quimioterapia combinados con antraciclinas. Por lo general, tal como fue confirmado por la actualización del metaanálisis realizado por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, con 15 años de seguimiento, la poliquimioterapia adyuvante sobre la base de antraciclinas demostró mejorar significativamente tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global, con un mayor impacto en las mujeres jóvenes.<sup>2</sup>

Entre las nuevas drogas quimioterapéuticas introducidas en los '90, los taxanos han surgido como los compuestos más potentes y los resultados disponibles sugieren que serán recordados en el futuro como la quimioterapia del cáncer de mama de la década. El impacto de los taxanos sobre la historia natural del cáncer de mama, parece ser al menos similar o superior al de las antraciclinas.

### Resultados de los taxanos en el cáncer de mama avanzado: las razones para el desarrollo de la terapia adyuvante

En la actualidad, se utilizan dos taxanos en la práctica clínica: paclitaxel y docetaxel.

El paclitaxel fue extraído inicialmente del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, aislado y caracterizado en 1971 por Wani, Taylor y col.<sup>3</sup> Investigaciones posteriores demostraron que el paclitaxel posee actividad contra el cáncer de mama y otras neoplasias.<sup>4</sup>

Hace varios años (1986), con la idea de aportar una fuente renovable de taxano, el docetaxel fue sintetizado a partir de un precursor extraído de las hojas del tejo europeo, *Taxus baccata*,<sup>5</sup> por lo que representa un análogo semisintético del paclitaxel. Al diferenciarse del paclitaxel sólo por dos modificaciones mínimas en la estructura química, las características preclínicas *in vitro* e *in vivo* del docetaxel impulsaron su evolución clínica (tabla1).<sup>6</sup>

**Tabla 1. Diferencias de desarrollo preclínicas y clínicas precoces entre docetaxel y paclitaxel**

Propiedad	Docetaxel	Paclitaxel
Afinidad por Beta tubulina	1.9	1
Especificidad por el ciclo celular	S/G2/M	G2/M
Captación vs. Eliminación	1 vs 1.6	1 vs 1
Depuración plasmática	Lineal	No-lineal
Interacción con Antraciclinas	Sin efectos cardiotoxicos Efectos independentientes de la secuencia	Toxicidad cardiaca aumentada Efectos dependientes de la secuencia
Hipersensibilidad	Ninguna	Atribuida to Cremophor EL
Retención de líquidos	Evitable con tratamiento profiláctico	No
Esquema y dosis	2 regimenes posibles <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 infusiones semanales de 100 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora</li> <li>• régimen semanal de 35-40 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora</li> </ul>	Diferentes esquemas y dosis posibles <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 infusiones semanales de 175-225 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas</li> <li>• 3 infusiones semanales de 135-250 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas</li> <li>• regimen semanal de 80-100 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora</li> </ul>

Aunque estructuralmente ambos compuestos son muy similares, presentan algunas diferencias farmacocinéticas y clínicas significativas, que impactaron en su respectivo perfil de desarrollo clínico para el cáncer de mama. Es importante integrar las conclusiones de los primeros estudios de fase I de los taxanos, de los estudios de fase III en la enfermedad metastásica y los de neoadyuvancia para comprender los diseños e interpretar los resultados de los estudios de fase III de adyuvancia con taxanos.<sup>7</sup>

#### Paclitaxel

Algunos aspectos perjudicaron significativamente el desarrollo del paclitaxel en el marco de la adyuvancia.

El primero se relaciona con el hecho de que inicialmente no surgió un esquema o una dosis particular como la manera óptima de utilizar este agente, para su posterior desarrollo en estudios de fases II y III. Si bien a través de los años la cuestión del esquema y la dosis óptimos de paclitaxel fue ampliamente respondida, la mayoría de los estudios de adyuvancia utilizaron dosis y esquemas definidos tempranamente, como las dosis bajas-intermedias (175 a 225 mg/m<sup>2</sup>), administradas en 3 horas<sup>8-18</sup> El paclitaxel puede ser muy activo si se lo administra en altas dosis (250 mg/m<sup>2</sup>) en esquemas prolongados (24 horas): en este contexto, las tasas de respuesta alcanzan el 50%, pero con un alto perfil de toxicidad (neutropenia, fatiga) y escasa practicabilidad. Debido a esto se prefirieron las dosis más bajas (175-200 mg/m<sup>2</sup>) administradas en 3 horas, pero

con una eficacia menor (tasas de respuesta entre 25%-30%). Las infusiones más frecuentes (semanales, de 80 mg/m<sup>2</sup>), demuestran ventajas significativas tanto en términos de la eficacia como del perfil de seguridad. Los datos coinciden con el hecho de que los esquemas semanales parecen ser óptimos para la administración de paclitaxel,<sup>16-18</sup> tal como lo demostró un estudio aleatorizado, realizado en el *MD Anderson Cancer Centre*, que compara el paclitaxel semanal y trisemanal, seguido de 5-fluorouracilo-doxorrubicina-ciclofosfamida (FAC) en el marco de la neoadyuvancia. La repuesta patológica completa (RPC) (probablemente el factor pronóstico de supervivencia global más importante), disponible en 236 pacientes, demostró un aumento estadísticamente significativo en las mujeres tratadas con el régimen semanal (28%) *versus* aquellas que recibieron el esquema trisemanal de 24 horas (14%).<sup>17</sup>

Si bien esta hipótesis ha sido probada en el estudio de adyuvancia 1199 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), que compara la utilización de docetaxel y paclitaxel semanal o trisemanal, luego de 4 ciclos de doxorrubicina- ciclofosfamida (AC) (aún se aguardan los resultados), la mayoría de los estudios de adyuvancia con paclitaxel utilizaron dosis moderadas (175-225 mg/m<sup>2</sup>) y esquemas de infusión breve trisemanales.

El segundo aspecto que perjudicó su desarrollo en el cáncer de mama temprano es la interacción farmacológica observada entre las antraciclinas y el paclitaxel. Esta condujo a un aumento del riesgo de toxicidad cardiológica, al administrar el paclitaxel en infusiones breves, en combinación con doxorrubicina.<sup>19-20</sup> A pesar de los interesantes resultados de los estudios de fase III en la enfermedad avanzada, que presentan datos de eficacia alentadores respecto del paclitaxel y la doxorrubicina,<sup>21-24</sup> esta observación limitó el desarrollo de estrategias de adyuvancia que utilicen la combinación paclitaxel- antraciclinas y explica el hecho de que la gran mayoría de los estudios de adyuvancia tengan un diseño de administración secuencial.

Sólo dos estudios en pacientes con cáncer de mama temprano utilizaron una combinación con paclitaxel. El primero es el *European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer* (ECTO); los investigadores optaron por un régimen que combinaba paclitaxel y doxorrubicina para neoadyuvancia y adyuvancia, y compararon 4 ciclos de doxorrubicina (A) (75 mg/m<sup>2</sup>) seguidos de 4 ciclos de ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo (CMF) intravenoso (IV) (una rama control), con 4 ciclos de AP (doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>), seguidos de 4 ciclos de CMF-IV (1 rama adyuvante y 1 neoadyuvante).<sup>25</sup> La combinación de 4 ciclos del régimen AP neoadyuvante, seguido de 4 ciclos de CMF-IV, demostró una RPC del 23%, sin impacto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), en comparación con el mismo régimen adyuvante o el régimen adyuvante sin paclitaxel.<sup>25</sup> Sin embargo, se requiere precaución en la interpretación de estos datos, en particular debido a que la muestra de este estudio de cáncer de mama temprano de 3 ramas es pequeña.

El segundo estudio, publicado recientemente, evaluó el empleo de la combinación de paclitaxel y doxorrubicina en el marco de la neoadyuvancia. Este estudio de fase II asignó a 200 pacientes con enfermedad en estadios II y III a recibir 4 cursos de quimioterapia preoperatoria con AP (paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) o AC (doxorrubicina-ciclofosfamida). La respuesta patológica completa, comunicada por los patólogos de cada centro de estudio, fue del 16% y del 10% para las pacientes de los grupos AP y AC, respectivamente. Sin embargo, esta tasa de RPC disminuyó al 8% (AP) y al 6% (AC), respectivamente, cuando fue determinada por un patólogo independiente. A una mediana de 31 meses de seguimiento, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en términos de la supervivencia libre de enfermedad entre ambos brazos.<sup>26</sup>

Además, por razones prácticas se decidió no proseguir con el desarrollo de los programas adyuvantes sobre la base de la combinación de paclitaxel y doxorrubicina administrados en 24 hs. Todas estas observaciones explican el hecho de que en Norteamérica el desarrollo de la adyuvancia con paclitaxel haya continuado exclusivamente con esquemas secuenciales, sobre la base del modelo AC (doxorrubicina, ciclofosfamida), seguido de paclitaxel.

### *Docetaxel*

A diferencia del paclitaxel, el esquema y la dosis recomendados para la monoterapia con docetaxel fueron establecidos claramente en 100 mg/m<sup>2</sup>, en infusión durante 1 hora cada 3 semanas, y fueron utilizados subsiguientemente para su desarrollo posterior.<sup>27-30</sup> Datos recientes también infirieron acerca de la posibilidad de utilizarlo semanalmente, con un umbral de toxicidad de aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>/semana.<sup>31</sup> Los resultados del docetaxel como neoadyuvancia están disponibles para el esquema trisemanal<sup>32,33</sup> o semanal,<sup>34</sup> con una RPC del 36%<sup>33</sup> al 16%.<sup>34</sup> A diferencia del paclitaxel, no se descubrió una interacción farmacocinética con las combinaciones de antraciclina-docetaxel, lo que explica la ausencia de una cardiotoxicidad mayor a la esperable

para el tratamiento con antraciclinas.<sup>35-41</sup> En consecuencia, el desarrollo de las combinaciones de docetaxel-doxorrubicina fue relativamente sencillo.

En términos de la seguridad, la neutropenia de grados 3-4 y la neutropenia febril fueron las toxicidades más comunes; sin embargo, ésta en general fue breve y las infecciones fueron infrecuentes. Las toxicidades no hematológicas y las específicas del docetaxel fueron leves. Además, no hubo pruebas de toxicidad cardíaca significativa (incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva entre 0 y 4%). Estos estudios demuestran firmemente una mejoría en las tasas de respuesta y en TTP con las combinaciones de docetaxel-antraciclina, pero hasta el momento no surgieron pruebas definitivas de una ventaja en la supervivencia, aunque un estudio que comparó AT (doxorrubicina, docetaxel) con el régimen FAC, fue positivo.<sup>41</sup>

Varios estudios pequeños aleatorizados de neoadyuvancia compararon las combinaciones de docetaxel-antraciclina con las poliquimioterapias a base de antraciclinas. En primer lugar, un estudio que comparó AC con AT (doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>), comunicó tasas de RPC comparables entre ambas ramas (24% y 21%, respectivamente).<sup>42</sup> En un estudio francés se hallaron resultados similares, con un régimen de ET (epirrubicina 100 mg/m<sup>2</sup> y docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>) que logró una tasa de RPC del 24%, comparable a la observada en el grupo control del FEC100.<sup>43</sup> Sin embargo, estos estudios carecieron de poder o no administraron suficientes ciclos de quimioterapia antes de la cirugía como para develar una diferencia clínica entre las ramas de tratamiento (4 ciclos). También se encuentran disponibles datos importantes de 3 estudios de neoadyuvancia que evalúan el impacto de la combinación docetaxel-antraciclina o de los tratamientos secuenciales: el *National Surgical Adjuvant Breast Project B 27* (NSABP) el estudio *Aberdeen* y el GEPARDUO.

El estudio NSABP-B27 de neoadyuvancia, aleatorizado, de tres ramas, compara el efecto de agregar 4 ciclos de docetaxel secuencial (100 mg/m<sup>2</sup>), en el preoperatorio o en el posoperatorio, a 4 ciclos de neoadyuvancia con AC.<sup>44</sup> Los resultados obtenidos de 2 411 pacientes, con una mediana de seguimiento de 69 meses, fueron presentados en el simposio *San Antonio Breast Cancer 2004*. El brazo de tratamiento neoadyuvante secuencial con 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de docetaxel tuvo una tasa de RPC del doble (26.1% vs. 12.8%), en comparación con los 4 ciclos de AC, pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG para las pacientes categorizadas por brazo de tratamiento. Sin embargo, en general, las pacientes del estudio que alcanzaron una RPC tuvieron un aumento estadísticamente significativo de la SG. La ausencia de un beneficio agregado con el esquema secuencial en el estudio NSABP-B27, puede ser explicada parcialmente por la administración de tamoxifeno en forma concomitante con la quimioterapia, lo que podría haber disminuido su eficacia y descartado la hipótesis del estudio. Además, otro hecho está relacionado con la población de pacientes, cuya mayoría presentaba tumores pequeños, lo que quizás explique la mayor dificultad para demostrar el impacto de los tratamientos neoadyuvantes. Otro informe importante acerca de la utilización de un régimen secuencial de docetaxel-antraciclina *versus* poliquimioterapia a base de antraciclina, es el estudio escocés conocido como *Aberdeen*.<sup>45</sup> Este pequeño estudio aleatorizado que incluyó 162 pacientes tuvo un diseño de dos pasos. Las pacientes recibieron 4 ciclos de un régimen de antraciclinas trisemanal. La originalidad de este estudio reside en el hecho de que las pacientes que respondían a la terapia con ciclofosfamida-vincristina-doxorrubicina-prednisolona (CVAP) (la respuesta fue clínicamente y radiológicamente evaluada), fueron asignadas a recibir 4 ciclos del mismo régimen o 4 ciclos de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel. Esto permitió comparar 8 ciclos de un régimen que contenía antraciclina con un régimen secuencial de la misma droga, seguida por docetaxel, en pacientes seleccionadas como quimiosensibles. En caso de que no respondieran luego de la primera evaluación, las pacientes recibían 4 ciclos del mismo régimen de docetaxel. El tamaño medio del tumor fue 7 cm y las pacientes con tumores localmente avanzados inoperables (T2-4, N0-N2) fueron incluidas. En las pacientes que respondieron a la terapia, la RPC fue significativamente mayor para aquellas que recibieron el tratamiento secuencial con antraciclina seguida de docetaxel, *versus* 8 ciclos del régimen de antraciclina (34% vs. 16%, respectivamente). En las pacientes que no respondieron al régimen inicial, los 4 ciclos de docetaxel sólo lograron una RPC del 2%.

Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la SG, el régimen secuencial la mejoró, en comparación con los 8 ciclos de poliquimioterapia con antraciclina en las pacientes quimiosensibles.<sup>45</sup>

Por último, datos del estudio GEPARDUO del *German Breast Group* publicados recientemente, concluyeron que el régimen secuencial AC-T (8 ciclos) es más efectivo para inducir la RPC que los 4 ciclos de AT a dosis intensas, como tratamiento preoperatorio para las pacientes con cáncer de mama operable.<sup>46</sup> Sin embargo, estos resultados deberían ser interpretados con cautela, debido a



que el grupo experimental recibió 4 ciclos de AT, en comparación con el grupo control, lo que por cierto constituye una subexposición al régimen de poliquimioterapia sobre la base de taxanos. Estos resultados llevaron al posterior desarrollo del docetaxel para la adyuvancia, con el empleo de estrategias tanto secuenciales como de poliquimioterapia.

Al considerar todos estos datos, disponibles a partir de estudios de metástasis y de neoadyuvancia, claramente se nota que:

- ambos taxanos poseen un perfil de eficacia y toxicidad diferente, lo que explica las distintas estrategias de desarrollo en el marco de la adyuvancia (una mayoría de estudios de tipo secuencial para el paclitaxel y estudios secuenciales o de combinación para el docetaxel).
- existe un claro impacto en la supervivencia con la utilización de taxanos en el cáncer de mama metastásico, sin problemas de toxicidad acumulativos o irreversibles, relacionados con las drogas o con el esquema de elección.<sup>47</sup>
- sólo una comparación directa en la enfermedad metastásica demostró una superioridad del docetaxel trisemanal (100 mg/m<sup>2</sup>) sobre el régimen trisemanal de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas), pero con la limitación de que el esquema y la dosis del paclitaxel eran subóptimos.<sup>48</sup>

### **Los taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama**

Se siguieron dos estrategias en la valoración del papel potencial de los taxanos en el marco de la adyuvancia (tablas 2, 3 y 4):

- régimen secuencial para el que ambos taxanos fueron investigados.
- régimen combinado mayormente desarrollado con docetaxel.

Tabla 2. Resultados de los estudios de adyuvancia con taxanos

	Diseño	Nº Pacientes y características	Beneficios SLE	Beneficios SG	Análisis de subgrupo
<b>Paclitaxel</b>					
Henderson et al. CALGB 9344 [40]	4 AC (60 vs 75 vs 90) Seguido por 4 Paclitaxel vs nada	n= 3170 G+ 47% 1-3 G+ 42% 4-9 G+ 12% +10 G+ 69 meses S	17% disminución relativa (p=0,0023)	18% disminución relativa (p=0,0064)	Beneficio sólo para las pacientes con receptores hormonales negativos
Mamounas et al. NSABP B-28 [41] Citron et al. CALGB 9741 [43]	4 AC 60 + 4 Paclitaxel vs nada 4A +4C+ 4P vs 4AC + 4T <u>aleatorización</u> <u>+ dosis intensas</u> <u>(c/ 2 sem vs c/ 3</u> <u>sem)</u>	n= 3060 G+ 70% 1-3 G+ 26% 4-9 G+ 4% +10 G+ 64 meses S n= 2005 G+ 60% 1-3 G+ 29% 4-9 G+ 11% +10 G+ 36 meses S	17% disminución relativa (p=0,008) Estudio	NS 31% disminución relativa (p=0,013)	NS No hubo diferencia entre el secuencial y la combinación
Gianni et al. ECTO [26]	4AP + 4 CMF (neoady o ady) vs 4 A+ 4 CMF	n= 1355 G+ y G-	34% disminución relativa (p=0,01)	NS	No hubo diferencias entre los brazos neoadyuvante y adyuvante
<b>Docetaxel</b>					
Nabholtz et al. Martin et al. BCIRG 001/TAX 316 [51, 52]	6 FAC 50 vs 6 TAC	n= 1491 G+ 62% 1-3 G+ 38% +4 G+ 55 meses S	38% disminución relativa (p=0,001)	30% disminución relativa (p=0,008)	Beneficio independiente de HER 2 y de la condición de los receptores hormonales Beneficio estadísticamente significativo para pN1 Beneficio estadísticamente significativo para pN1 y mujeres mayores de 50 años Sin beneficios
Roche et al. PACS 01 [53]	6 FEC 100 vs 3FEC100 + 3 T100	n= 1491 G+ 62% 1-3 G+ 38% +4 G+ 60 meses S	17% disminución relativa (p=0,041)	23% disminución relativa (p=0,05)	
Goldstein et al. ECOG 2197	4 AC vs 4AT	n= 2889 35% G+ 53 meses S	NS	NS	

P= Paclitaxel ; T= Docetaxel ; S= Seguimiento;

**Tabla 3. Estudios Completos no Comunicados o En Curso, Diseñados para Evaluar Docetaxel en la Terapia Adyuvante**

Study	Design
<b>Estudios de Primera Generación:</b>	
<i>Breast InterGroup (BIG)</i>	Doxorrubicina x 4 → CMF x 3 Doxorrubicina x 3 → Docetaxel x 3 → CMF x 3 Doxorrubicina + docetaxel (AT) x 4 → CMF x 3 Doxorrubicina + ciclofosfamida (AC) x 4 → CMF x 3
<i>International Collaborative Cancer Group (ICCG)</i>	Epírrubicina (días 1 y 8) x 6 Epírrubicina (días 1 y 8) x 3 → Docetaxel x 3
Italian Adjuvant Group	Epírrubicina x 4 → CMF x 4 Epírrubicina x 4 → Docetaxel x 4 → CMF x 4
<b>Estudios de Segunda Generación:</b>	
North American Intergroup E1199	AC x 4 → Docetaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Paclitaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Docetaxel c/ sem x 12 AC x 4 → Paclitaxel c/ sem x 12
<i>Breast Cancer International Research Group (BCIRG 005)</i>	AC x 4 → Docetaxel x 4 TAC x 6
<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-30</i>	AC x 4 → Docetaxel x 4 AT x 4 TAC x 4

AC = Doxorrubicina y ciclofosfamida; CMF = ciclofosfamida, metotrexate, y 5-fluorouracilo; TAC = docetaxel, doxorrubicina, ciclofosfamida

**Tabla 4. Estudios Completos no Comunicados o en Curso, Diseñados para Evaluar Paclitaxel en la Terapia Adyuvante**

Grupo Cooperativo	Regímenes
<b>Estudios de Primera Generación</b>	
<i>Italian Cooperative Group (Gono-MIG)</i>	Ciclofosfamida, epírrubicina, + fluorouracilo (CEF) x 6 Epírrubicina + paclitaxel x 4
<b>Estudios de Segunda Generación</b>	
North American Intergroup E1199	AC x 4 → Docetaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Paclitaxel c/ 3 sem x 4 AC x 4 → Docetaxel c/ sem x 12 AC x 4 → Paclitaxel c/ sem x 12

AC = Doxorrubicina y ciclofosfamida; CEF = ciclofosfamida, epírrubicina, y 5 fluorouracilo.

Se llevaron a cabo dos generaciones de estudios con taxanos en el marco de la adyuvancia:

- Los estudios de primera generación evaluaron el impacto de la utilización de los regímenes a base de taxanos *versus* los de quimioterapia con antraciclinas, con el objetivo de evaluar el impacto potencial de los taxanos en el resultado de las pacientes.
- El objetivo de los estudios de segunda generación con taxanos en todas las ramas, fue optimizar la estrategia adyuvante, y comprendieron desde el abordaje farmacocinético con dosis intensas de paclitaxel (CALGB 9741) hasta la comparación entre el docetaxel secuencial y combinado (BCIRG 005, NSABP B30) o la comparación entre paclitaxel y docetaxel secuencial y entre la infusión semanal y la trisemanal de los taxanos en el estudio ECOG 1199.

#### *Estudios de adyuvancia con paclitaxel*

Estudios de primera generación con paclitaxel

Todos los estudios de paclitaxel de primera generación publicados o presentados,<sup>49-51</sup> excepto uno,<sup>25</sup> utilizaron el esquema secuencial (AC seguido por paclitaxel).

Hasta el momento, se informaron dos estudios conceptualmente idénticos: el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB-9344)<sup>49</sup> y el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-28).<sup>50</sup> Ambos se concentran en la utilización del régimen convencional de 4 ciclos de AC, *versus* el mismo esquema seguido del agregado de 4 ciclos de paclitaxel administrados en 3 horas (175 mg/m<sup>2</sup>, en el estudio CALGB, y 225 mg/m<sup>2</sup>, en el estudio NSABP). Con un seguimiento de más de 5 años, los resultados del CALGB- 9344,<sup>49</sup> revelaron una mejoría significativa de los resultados en las pacientes expuestas a la quimioterapia con paclitaxel. Las disminuciones del riesgo con el agregado de paclitaxel a AC fueron del 17% para la recidiva (p = 0.023) y del 18% para el óbito (p

= 0.0064). Esto se manifestó como una mejoría absoluta de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global a los 5 años, del 5% y del 3%, respectivamente, sin mayor toxicidad por el agregado de cuatro ciclos de paclitaxel. Los efectos de la adición de paclitaxel no fueron significativamente diferentes en los subgrupos definidos por el protocolo. En un análisis de subgrupos no planificado, la relación de riesgo de la supervivencia libre de enfermedad para AC más paclitaxel *versus* AC solo, fue de 0.72 (intervalo de confianza 95%, 0.59-0.86) para las que tenían tumores negativos para receptores de estrógeno y sólo de 0.91 (intervalo de confianza 95%, 0.78- 1.07) para aquellas que tenían tumores positivos para receptores de estrógeno. Los resultados del estudio NSABP B28,<sup>50</sup> fueron comunicados luego de un seguimiento promedio de 5 años. Las disminuciones del riesgo con el agregado de paclitaxel a AC fueron del 17% para la recidiva ( $p = 0.006$ ) y del 7% para la SG ( $p = 0.46$ ). Además, al realizar un análisis de la SLE y del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT), de acuerdo con la condición de los receptores hormonales (RH), no se observó una diferencia significativa entre los subgrupos RH positivos y RH negativos. Estos datos sugieren un beneficio potencial de la adición de paclitaxel al AC y lo confirman, aunque en menor medida si se los compara con los resultados del estudio CALGB 9344. Sin embargo, los resultados más modestos del estudio NSABP deberían ser interpretados con la consideración de dos aspectos que pueden haber alterado parcialmente la capacidad de observar diferencias entre las dos ramas de quimioterapia del B27. La primera razón se relaciona con la población de estudio de esta investigación, que parecía tener un pronóstico relativamente bueno, con más pacientes posmenopáusicas, más tumores hormonosensibles y menor compromiso de los ganglios axilares que en el estudio CALGB 9344. La segunda razón, y probablemente la más importante, es la utilización de tamoxifeno en el 84% de la población de pacientes, y el hecho de que fue administrado en forma concomitante con la quimioterapia, a diferencia del estudio CALGB (tamoxifeno secuencial luego de la finalización de la quimioterapia).

Este factor puede ser decisivo para la interpretación del estudio NSABP, según los resultados del estudio Intergroup 0100, que demuestra claramente que la quimioterapia-tamoxifeno concomitante es significativamente perjudicial, a diferencia del uso secuencial de ambos tratamientos ( $p = 0.045$ ), y podría disminuir la eficacia de la quimioterapia hasta un 50%.<sup>52</sup> En este contexto, los resultados del NSABP deberían ser interpretados como potencialmente incapaces para demostrar un amplio beneficio, cuando el AC es seguido de paclitaxel, ya administrado en forma insuficiente (infusión breve). En general, la mejoría de la SLE comunicada en el estudio NSABP B27, confirma el hecho de que el paclitaxel parece mejorar el resultado de las pacientes con metástasis ganglionares y sustenta los resultados positivos del estudio CALGB 9344.

El pequeño estudio de fase III de primera generación del MD Anderson, fue publicado con un seguimiento promedio de 60 meses.<sup>51</sup> Quinientos veinticuatro pacientes fueron aleatorizadas entre dos grupos de tratamiento para recibir 8 ciclos de FAC50 o 4 ciclos de 250 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel (infusión continua de 24 hs), seguida de 4 ciclos de FAC50. Si bien el esquema y la dosis de administración de paclitaxel probablemente fueron más adecuados que en los estudios CALGB y NSABP, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento en términos de la SLE y la SG. Sin embargo, se observó una tendencia a favor del brazo paclitaxel-FAC50 en la población de pacientes RE negativas, pero sin alcanzar el nivel de significación. En general, este estudio tuvo escaso poder y no demostró un impacto del paclitaxel en el marco de la adyuvancia.

Recientemente se presentaron los resultados preliminares del único estudio de fase III de adyuvancia que evalúa un régimen de paclitaxel-doxorrubicina combinado (estudio ECTO), en la reunión de ASCO de 2005. Este estudio de tres ramas compara la doxorrubicina (A) seguida de CMF-IV (brazo de adyuvancia control) con 4 ciclos de AT (doxorrubicina, paclitaxel) seguido de CMF-IV en adyuvancia o en neoadyuvancia.<sup>25</sup> La población de estudio fue dirigida a pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y de alto riesgo sin compromiso ganglionar. Luego de un seguimiento promedio de 43 meses, la libertad de progresión (LDP) fue significativamente mejor para las mujeres que recibieron adyuvancia con AT → CMF-IV que para las que recibieron A → CMF-IV (HR 0.65, 0.48-0.90,  $p = 0.01$ ). En un análisis multivariado, la exposición al paclitaxel estuvo significativamente asociada a la LDP (HR 0.66,  $p = 0.012$ ), además del diámetro clínico < 4 cm, la PgR positiva y los ganglios negativos. No hubo diferencias en términos de la supervivencia global entre los 3 grupos, ni se produjo un aumento de la toxicidad cardíaca sintomática en los grupos de AT.<sup>25</sup>

Todos estos estudios demuestran claramente que el agregado de paclitaxel a un régimen de antraciclina mejora el resultado de las pacientes, en el marco de la adyuvancia. El agregado de paclitaxel a 4 ciclos de AC mejora la SLE y posiblemente ejerza un impacto en la SG. Sin embargo,

varios comentarios generales acerca de estos estudios secuenciales deberían ser tenidos en cuenta al considerar esta conclusión:

- El primer comentario se relaciona con el potencial escaso uso de las antraciclinas observado en el grupo control de estos estudios, así como actualmente existe un fuerte indicio de que 4 ciclos de AC pueden representar una subexposición a las antraciclinas. De este modo, la comparación de un grupo control de bajo poder (4 AC) con un esquema de 8 ciclos de AC seguido de un grupo de paclitaxel puede sobreestimar el beneficio adicional del paclitaxel respecto de lo que podría observarse con una adyuvancia óptima compuesta por antraciclinas.

- El segundo comentario se relaciona con el taxano: el paclitaxel administrado en una infusión breve (3 horas) a una dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> o 225 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, en la actualidad es claramente insuficiente.

En consecuencia, una pregunta fundamental persiste sin respuesta en estos estudios: ¿cuál es el papel del paclitaxel, en primer lugar, en la paliación de la potencial subutilización de las antraciclinas (4 AC) y, además, en el agregado de un efecto específico del taxano a las antraciclinas en el marco de la adyuvancia? Esta subutilización del paclitaxel, puede ser una de las razones que explican el hecho de que el agregado del taxano al AC fuera mayormente beneficioso en la población más quimiosensible de estos estudios.

#### Estudios de paclitaxel de segunda generación

El primer estudio de fase III de adyuvancia con paclitaxel secuencial, de segunda generación, recientemente publicado, es el CALGB 9741.<sup>53</sup> Este programa factorial de 2x2 comparó:

- Una secuencia de monoterapia (A → T → C: doxorrubicina seguida por paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas, seguido por ciclofosfamida), con la secuencia clásica de AC seguida por paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas).

- La administración de estos esquemas de quimioterapia cada 2 semanas (la llamada dosis intensa) o cada 3 semanas según el esquema convencional.

Con un seguimiento promedio de 3 años, el esquema bisemanal (dosis intensa) pareció ser superior al esquema trisemanal convencional, en términos de la SLE (RR = 0.74, p = 0.010) y la SG (RR = 0.69, p = 0.013). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa para la SLE o la SG entre el grupo de monoquimioterapia secuencial A → T → C y el clásico AC seguido de paclitaxel. Aunque estos resultados parecen sustentar el concepto de la dosis intensa, deben ser interpretados con precaución. Tal como sabemos a partir de estudios previos de fase III, no existen pruebas que sustenten el papel del aumento de la intensidad de dosis de las antraciclinas y de la ciclofosfamida, más allá de las dosis convencionales óptimas de 60 mg/m<sup>2</sup> (20 mg/m<sup>2</sup> por semana) y 600 mg/m<sup>2</sup> (200 mg/m<sup>2</sup> por semana), respectivamente.<sup>49,54,55</sup> La diferencia observada entre los esquemas de 2 y 3 semanas en el estudio CALGB 9741, puede estar relacionada exclusivamente con el esquema y la dosis de paclitaxel. En este estudio, el paclitaxel fue administrado en 3 horas a 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (aproximadamente 58 mg/m<sup>2</sup>/semana) o 175 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas (aproximadamente 87 mg/m<sup>2</sup>/semana). A partir de estudios aleatorizados previos<sup>17,18</sup> sabemos que el paclitaxel administrado semanalmente a una dosis entre 80 mg/m<sup>2</sup>/semana y 112 mg/m<sup>2</sup>/semana es más eficiente que las infusiones trisemanales, ya que se capitaliza en la farmacocinética de la droga así como en un posible efecto de dosis regular, con una mejoría en los efectos antiangiogénicos y citotóxicos.<sup>56</sup> En general, creemos que la superioridad del esquema bisemanal (muy similar al semanal en términos de la dosis administrada por semana), parece ser más una consecuencia de la optimización del empleo subóptimo del paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas cada 3 semanas), más que una prueba neta del concepto de dosis intensa.

El *US Oncology Network* realizó un estudio de adyuvancia de fase III, de segunda generación, que consistió en la comparación de 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), administrados cada 3 semanas, con 4 ciclos de doxorrubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) más paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) administrados cada 3 semanas y seguidos por 80 mg/m<sup>2</sup>/semana de paclitaxel por 12 semanas. Los resultados, con un seguimiento promedio de 3 años, fueron presentados en la reunión de San Antonio de 2004. Mil ochocientos treinta pacientes fueron alistadas. La SLE a los 2 años fue del 88% con AP seguido de paclitaxel semanal, en comparación con el 85% con AC seguido de paclitaxel trisemanal (HR 0.74; p = 0.05), y la SG a los 3 años fue del 95% y 92% (HR 0.65; p = 0.005), respectivamente. Aunque interesantes, estos resultados necesitan ser confirmados con un seguimiento más prolongado antes de arribar a conclusiones definitivas.<sup>57</sup>

#### *Estudios de adyuvancia con docetaxel*

En la actualidad sólo se encuentran disponibles los datos de tres estudios de primera generación con docetaxel. Dos de ellos son estudios de combinación con antraciclinas (TAC, AT)<sup>58-60</sup> y uno evalúa la estrategia secuencial (FEC seguido de docetaxel)<sup>61</sup> (tabla 2).

El primer estudio es el de registro de docetaxel en adyuvancia, realizado por el *Breast Cancer International Research Group* (BCI

RG 001). Este estudio compara TAC (75/50/500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) y FAC (500/50/500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) en 1 491 mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos.<sup>58,59</sup>

Tras un seguimiento medio de 55 meses, las pacientes asignadas a recibir TAC tuvieron una disminución del riesgo de recidiva del 28% (p = 0.001). Las tasas de supervivencia global a los cinco años para TAC y FAC fueron del 87% y del 81%, respectivamente, y el tratamiento con TAC disminuyó el riesgo de muerte en un 30% (p = 0.008).

Además, en análisis prospectivos, el TAC pareció aportar beneficios independientemente de la condición de los receptores hormonales del tumor o de la amplificación del gen HER2. La eficacia observada en el subgrupo positivo para receptores hormonales podría estar relacionada parcialmente con el hecho de que más pacientes premenopáusicas fueron esterilizadas en TAC, en comparación con FAC (51.4% vs. 32.8%, p < 0.05, con una mediana de seguimiento de 33 meses, y 61.7% vs. 52% a los 55 meses, respectivamente). También fue interesante el hecho de que la magnitud del efecto de eficacia diferencial entre TAC y FAC pareció estar inversamente relacionada con el número de ganglios axilares positivos: a menor número de ganglios positivos, mayor el beneficio de TAC sobre FAC con una relación de riesgo (HR) TAC/FAC de 0.61 por 1-3 ganglios comprometidos (p = 0.0009) (categorización definida prospectivamente). Por el contrario, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos para las pacientes con 4 o más ganglios positivos. Sin embargo, al categorizar retrospectivamente el grupo con 4 o más ganglios positivos en 2 subgrupos: 4 a 9 y 10 o más ganglios comprometidos, hubo un beneficio significativo a favor de TAC sobre FAC, en el subgrupo de 4 a 9 ganglios positivos (aunque en menor medida que en el grupo de 1 a 3 ganglios positivos), pero no se observó una diferencia entre TAC y FAC en el de 10 o más ganglios comprometidos.

Tal como fue comunicado previamente, en la enfermedad avanzada la toxicidad principal fue hematológica, con una incidencia de neutropenia de grados 3 o 4 del 65.5% en el grupo TAC y del 49.3% en el grupo FAC (p < 0.001). Las tasas de neutropenia febril fueron del 24.7% y del 2.5%, respectivamente (p < 0.001). Las infecciones de grados 3 o 4 se presentaron en el 3.9% de las pacientes que recibieron TAC y en el 2.2% de las que utilizaron FAC (p = 0.05) y no se comunicaron casos de muerte por sepsis. Sin embargo, esta información acerca de la seguridad debería tener en cuenta el hecho de que este estudio no incorporó el uso profiláctico de citoquinas (factor estimulante de la colonias granulocíticas [G-CSF]). El uso profiláctico del G-CSF luego de TAC fue investigado en un estudio prospectivo controlado, realizado en pacientes con cáncer de mama avanzado (mayor riesgo de mielosupresión que en la adyuvancia): los resultados demostraron una incidencia de neutropenia febril del 6.7%, con infecciones documentadas en sólo el 1% de los casos y sin muertes por sepsis.<sup>60</sup>

Otras toxicidades no hematológicas fueron leves en ambos grupos. En menos del 2% de las pacientes de ambos grupos se produjo insuficiencia cardíaca congestiva.

Los resultados del segundo estudio de combinación, de primera generación (ECOG 2197), fueron presentados en la reunión de ASCO de 2005. Este extenso estudio de fase III comparó 4 ciclos de AT (60 mg/m<sup>2</sup>/60 mg/m<sup>2</sup>) con AC (60 mg/m<sup>2</sup>/600 mg/m<sup>2</sup>), administrados cada 3 semanas en 2 889 pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, o con alto riesgo y ganglios negativos. Con un seguimiento promedio de 53 meses, no hubo diferencia entre los dos grupos de tratamiento en términos de la SLE o la SG, aunque hubo menos acontecimientos en el grupo AT.<sup>61</sup> Estos resultados negativos justifican algunos comentarios:

- El primero se relaciona con el hecho de que 4 ciclos de AC y 4 de AT, posiblemente representen una subutilización de antraciclinas y de docetaxel. En consecuencia, una mayor exposición al docetaxel puede haber develado un efecto diferencial entre ambos grupos de tratamiento.
- El segundo comentario es extraído de la población de pacientes. En este estudio que agrupó pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos y con alto riesgo y ganglios negativos, la gran mayoría de las mujeres tuvo ganglios negativos y, en consecuencia, un mejor pronóstico con menos acontecimientos que registrar. Este hecho puede explicar la desacreditación de una hipótesis científica, y la ausencia de una diferencia significativa entre ambas ramas de tratamiento. Están claramente justificados los análisis adicionales con un seguimiento más prolongado. El único estudio secuencial con información disponible es el PACS01 del *French Cooperative Group*. Este comparó 6 ciclos de FEC100 (500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo, 100 mg/m<sup>2</sup> de epidoxorrubicina y

500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida) con 3 ciclos de FEC100 seguidos por 3 ciclos de docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>), en 1 999 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con metástasis axilares de cáncer de mama.<sup>61</sup> El estudio fue categorizado por el nivel de compromiso ganglionar, la edad de las pacientes y los centros. Con un seguimiento medio de 60 meses, los resultados demostraron una mejoría absoluta de la SLE del 5% para las pacientes tratadas con el esquema secuencial que contenía docetaxel, respecto del FEC100 (78.3% vs. 73.2%; p = 0.014). Estos beneficios se transformaron en una mejoría absoluta de la SG del 4% (90.7% vs. 86.7%; p = 0.017).

Tal como sucedió en el estudio BCIRG 001, la magnitud del efecto de eficacia diferencial pareció estar inversamente relacionada con el número de ganglios axilares positivos: a menor número de ganglios, mayor el beneficio del FEC100 seguido de docetaxel, en comparación con FEC100. No se comunicaron problemas de seguridad inesperados. Las pacientes que recibieron docetaxel seguido de 3 ciclos de FEC100, experimentaron una tasa 2.8% mayor de neutropenia febril (11.2% vs. 8.4%) y más toxicidades específicas del docetaxel (trastornos ungueales), en comparación con las que fueron tratadas con 6 ciclos de FEC100. Sin embargo, las pacientes que sólo recibieron FEC100, tuvieron mayores tasas de neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, así como una mayor incidencia de LVEF disminuida o subnormal al final de la quimioterapia.

Como un comentario general podemos agregar que la población de pacientes no estaba adecuadamente equilibrada entre los dos grupos de tratamiento, en términos de la condición de los receptores hormonales del tumor (significativamente más pacientes con receptores hormonales positivos en el brazo docetaxel). En teoría, esto debería haber jugado en contra de una diferencia en la eficacia entre las dos ramas (pacientes con receptores hormonales positivos pueden ser menos quimiosensibles). Sin embargo, esta observación puede confirmar la eficacia del docetaxel en la población con receptores hormonales positivos, como se observó prospectivamente en el estudio BCIRG 001. Además, y sorprendentemente, un análisis de subgrupos que comparó el impacto de ambos tratamientos en pacientes más jóvenes o mayores de 50 años sugirió un beneficio significativo para el grupo que contiene docetaxel, sólo para las pacientes mayores de 50 años. En general, estos estudios confirman el impacto del docetaxel tanto en combinación como en esquema secuencial, sobre el resultado de las pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, en el marco de la adyuvancia. En términos de la seguridad, el estudio BCIRG 001 demostró la posibilidad de utilizar AT o TAC sin el empleo sistemático de citoquinas profilácticas; sin embargo, los niveles de G-CSF, disminuyen marcadamente el riesgo de granulocitopenia, de neutropenia febril y de complicaciones infecciosas relacionadas a un nivel cercano al esperado con las poli-quimioterapias que contienen antraciclinas. En consecuencia, la utilización de G-CSF, si se encuentra disponible, asociada a las combinaciones de taxanos y antraciclinas, constituye una conducta razonable y recomendable para el tratamiento adyuvante de las pacientes. Los resultados del estudio PACS01 confirman la eficacia, la baja tasa de toxicidad y la practicabilidad del abordaje secuencial con docetaxel.

Sólo los estudios de segunda generación (BCIRG 005, NSABP B30) aportarán respuestas prospectivas al interrogante relacionado con la elección de la estrategia entre el abordaje combinado o secuencial de doxorrubicina- docetaxel.<sup>63</sup>

## **Conclusiones**

Entre las nuevas drogas quimioterapéuticas, los taxanos han surgido como los compuestos más potentes, y los resultados disponibles hasta el momento confirman su capacidad de mejorar el resultado de las pacientes con cáncer de mama, incluso en la adyuvancia. Está claro que en el cáncer de mama temprano, el paclitaxel o el docetaxel inducen beneficios sustanciales en términos de la SLE y de la SG. El paclitaxel secuencial (AC seguido de P) y el docetaxel tanto en combinación (TAC) como secuencial (FEC seguido de D) están demostrando resultados superiores a los de los regímenes que contienen antraciclinas en las pacientes con ganglios comprometidos. Pero los dos miembros de la familia de los taxanos (paclitaxel y docetaxel) comparten algunas características diferentes en términos del perfil preclínico y, aun más importante, en términos del perfil clínico y los resultados. Están surgiendo dos diferencias clínicas principales. La primera está relacionada con su distinta relación eficacia-toxicidad, según la dosis y el esquema: con ambos agentes se puede obtener una eficacia comparable (paclitaxel administrado semanalmente o 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora), pero la practicabilidad y la toxicidad deben ser consideradas apropiadamente, al enfrentarse a la decisión clínica. La segunda diferencia clínica se relaciona con la integrabilidad de los taxanos en los regímenes que contienen antraciclinas-taxanos, secundaria a las distintas interacciones farmacocinéticas entre ambos tipos de drogas. Las estrategias sobre la base de la combinación entre taxanos y otros agentes quimioterapéuticos



y terapias dirigidas, probablemente ejercerán un impacto no sólo sobre la selección del taxano sino también en la elección y el esquema de administración de nuevas combinaciones. Este tipo de abordaje fue seguido en el diseño del estudio de adyuvancia BCIRG 006, en el que una rama incluyó un régimen que no contenía antraciclinas (docetaxel, carboplatino y trastuzumab o TCH). Las razones se debieron a dos hechos: 1. datos preclínicos sumamente sinérgicos entre docetaxel, trastuzumab y carboplatino; 2. la observación de cardiotoxicidad inaceptable al combinar doxorubicina y trastuzumab. Al considerar el papel y la eficacia emergentes de las terapias dirigidas, los taxanos constituyen en la actualidad la familia de quimioterapéuticos más potentes para el cáncer de mama, y sin duda serán incorporados en la mayoría de los programas de desarrollo de nuevas drogas.

En conclusión, todos los resultados disponibles confirman la capacidad de los taxanos de ejercer un impacto en la historia natural del cáncer de mama. En la actualidad, deberían ser considerados en la práctica clínica como parte de la estrategia terapéutica para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama temprano. En general, se llevó a cabo un gran número de estudios de adyuvancia con taxanos y se aguardan resultados adicionales, con el objetivo de aprovechar las ventajas de estos compuestos en el abordaje de las pacientes con cáncer de mama.

El autor manifiesta haber recibido “subsidijs para investigación de *Aventis y Bristol-Myers Squibb*”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* (2001); 51:15-36.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365:1687-717.
3. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* (1971); 93:2325-2327.
4. Rowinsky EK, Donehower RC. Drug therapy: paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* (1995); 332:1004-1014.
5. Lavelle F, Gueritte-Voegelein F, Guenard D. Le taxotere: des aiguilles d'if a la clinique. *Bull Cancer* (1993); 80:326-338.
6. Gligorov J, Lotz JP. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 2):3-8.
7. Nabholz JM, Tonkin K, Smylie M, et al. Chemotherapy of breast cancer: are the taxanes going to change the natural history of breast cancer? *Expert Opin Pharmacother*. 2000; 1:187-206.
8. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (1996); 14:1858-1867.
9. Peretz T, Sulkes A, Chollet P, et al. A multicenter, randomized study of two schedules of paclitaxel (PTX) in patients with advanced breast cancer (ABC). *Eur J Cancer* (1995); 31 (Suppl 5):S75a.
10. Winer EP, Berry DA, Woolf S, et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol*. (2004); 22: 2061-8.
11. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol*. (1999); 17: 3403-11.
12. Holmes FA, Valero V, Buzdar AU, et al. Final results: Randomized phase III trial of paclitaxel by 3-hr versus 96-hr infusion in patient (pt) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* (1998); 17: 110a.
13. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol*. (2000); 18: 724-33.
14. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. (2003); 21: 588-92.
15. Bishop J, Dewar J, Toner G, et al. Initial Paclitaxel Improves Outcome Compared With CMFP Combination Chemotherapy as Front-Line Therapy in Untreated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* (1999); 17: 2355-2364
16. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. (2001); 19: 4216- 23.
17. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC—final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2002); 21: 35a.
18. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2004); 22: 512a.

19. Gianni L, Viganò L, Locatelli A, et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* (1997); 15: 1906-15.
20. Gianni L, Munzone E, Capri G et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-sequence-finding study. *J. Clin. Oncol.* (1995); 13: 2688-2699.
21. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* (2001); 19:1707-1715.
22. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* (2002); 20: 3114-3121.
23. Luck HJ, Thomssen C, Untch M, et al. Multicentric Phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC). Epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC). A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2000);19: 280a.
24. Carmichael J. UKCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs. epirubicin and Taxol (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2001); 20: 22a (abstract 84).
25. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2005), 24: 513a.
26. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G ET AL. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4958-65.
27. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* (1999) 17(8): 2341-2354.
28. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin C plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* (1999) 17(5): 1413-1424.
29. Sjöström J, Blomqvist C, Mouridsen H et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer.* 1999; 35(8):1194- 201.
30. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer.* (2002); 87(11):1210-5.
31. Loffler TM. Is there a place for "dose-dense" weekly schedules of the taxoids? *Semin Oncol* (1998); 25 (Suppl 12): 32-34.
32. Gradishar WJ. Docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III breast cancer. *Oncology* 1997;11 Suppl 8: 5-18.
33. Amat S, Bougnoux P, Penault-Llorca F, et al. Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast- conservation rate. *Br J Cancer* 2003;88:1339-45.
34. Estevez LG, Cuevas JM, Anton A, et al. Weekly docetaxel is effective 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.
35. Nabholz JM. Docetaxel (taxotere) plus doxorubicin-based combinations: the evidence of activity in breast cancer. *Semin. Oncol.* 1999; 26 (Suppl 9): 7-13.
36. Rudek MA, Sparreboom A, Garrett-Mayer ES et al. Factors affecting pharmacokinetic variability following doxorubicin and docetaxel-based therapy. *Eur J Cancer.* (2004); 40: 1170-8.
37. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin (AT) compared to doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* (2003); 21: 968-975.
38. Nabholz J, Paterson A, Dirix L, et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2001); 20:22a.
- 39.
40. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY, et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2002), 21: 35a.
41. Bontenbal M, Braun JJ, Creemers GJ, et al. Phase III study comparing AT (adriamycin, docetaxel) to FAC (fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide) as first-line chemotherapy (CT) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer* (2003); 1: S201 (abstr 671).
42. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Et AL. Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* (2004); 91: 1466-71.
43. Evans TR, Yellowlees A, Foster E et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2988-95.
44. Luporsi L, Vanlemmens L, Coudert B et al. Six cycles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin-docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19: 92a.
45. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* (2004); 88 (suppl 1): 26a.
46. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1456-66.
47. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the

- GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2676-85.
48. Nabholz JM, Gligorov J. The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* (2005); 6: 1073-94.
  49. Ravdin P, Erban J, Overmoyer B, et al. Phase III comparison of docetaxel (D) and paclitaxel (P) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer Suppl.* (2003); 1: S201. 670a.
  50. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* (2003); 21: 976-83.
  51. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* (2005); 23: 3686-96.
  52. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res.* (2002); 8: 1073-9.
  53. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2002); 21: 143A.
  54. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* (2003); 21: 1431-9. Erratum in: *J Clin Oncol.* (2003); 21: 2226.
  55. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* (1997); 15: 1858-1869.
  56. Fisher B, Anderson S, Decillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: Findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-25. *J Clin Oncol* (1999); 17: 3374-3388.
  57. Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol* (2001); 2: 733-740.
  58. Loesch D, Greco FA, O'Shaughnessy J, et al. A randomized, multicenter phase III trial comparing regimens of doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for patients with high risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2004); 88 (suppl 1): 28a.
  59. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2002); 21: 141a.
  60. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* (2005); 352: 2302-13.
  61. Nabholz JM, Cantin J, Chang J, et al. Phase III trial comparing granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to leridistim in the prevention of neutropenic complications in breast cancer patients treated with docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC): results of the BCIRG 004 trial. *Clin Breast Cancer* (2002); 3(4): 268-75.
  62. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; abs 512.
  63. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five Years Analysis of the PACS 01 trial: 6 Cycles of FEC100 Vs. 3 Cycles of FEC100 Followed by 3 Cycles of Docetaxel (D) for the Adjuvant Treatment of Node Positive Breast Cancer. *Br Cancer Res Treat* (2004); 83: 27a.
  64. Nabholz JM, Riva A. The choice of adjuvant combination therapies with taxanes: rationale and issues addressed in ongoing studies. *Clin Breast Cancer.* (2001); 2 Suppl 1: S7-14.