Terapia neoadyuvante con Gemcitabina para el cáncer de mama

P. Sánchez / A. Jaén / R. Dueñas / I. Porras / E. Martínez / B. Medina / N. Mohedano / M. Fernández / A. Lozano

La quimioterapia neoadyuvante ha llegado a ser un tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado. Pacientes con una etapa precoz de la enfermedad también pueden beneficiarse de tratamientos neoadyuvantes en términos de un aumento en la tasa cirugía conservadora y así mejorar la calidad de vida. La Gemcitabina es un análogo de las pirimidinas que ha mostrado actividad en una gran variedad de tumores sólidos, un buen perfil de toxicidad y además su toxicidad no se solapa con la de otros agentes terapéuticos. Diversos estudios fase II/III se basan en el uso de la gemcitabina en combinación con antraciclinas, taxanos y/o vinorelbina en enfermedad neoadyuvante y metastásica. Este artículo revisa los avances en el uso neoadyuvante de la gemcitabina combinada con antraciclinas y taxanos. Se han llevado a cabo numerosos ensayos fase II de gemcitabina combinada con doxorubicina/epirubicina o con doxorubicina/paclitaxel. Descubrimientos preliminares demuestran el incremento de las tasas de respuesta completa y buena tolerancia de estos regímenes en pacientes con cáncer de mama.

Después de dos décadas de uso, la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (1), y además empieza a usarse en pacientes con tumores en estadios precoces, y tumores operables. La supervivencia es similar en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado tanto si la quimioterapia es administrada antes o después de la cirugía. Diversos ensayos randomizados han demostrado que los tratamientos neoadyuvantes dan resultados satisfactorios en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, a la vez que se incrementa el número de mujeres que experimentan prácticas de cirugía conservadora.

El ensayo B-18 del Proyecto Nacional Quirúrgico en la Adyuvancia de Mama e Intestino, el cual compara la quimioterapia preoperatoria y postoperatoria en 1523 mujeres, informó que no hay diferencia en la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global (2). Se han observado resultados similares en ensayos europeos de terapia neoadyuvante versus terapia adyuvante. Sin embargo, se ha observado una mayor tasa de supervivencia global con un incremento concomitante en la recurrencia local en pacientes que estaban recibiendo terapia neoadyuvante en el ensayo de MAURIAC et al (3). Este hallazgo puede ser explicado por el hecho de que sólo el 69,4% de las pacientes recibieron cirugía (3-5).

A pesar de que los resultados de supervivencia con quimioterapia preoperatoria y adyuvante han sido similares, hay numerosas razones para recomendar la quimioterapia preoperatoria. Primero, la posibilidad de una terapia conservadora de la

Palabras clave: Cáncer de mama. Terapia neoadyuvante. Gemcitabina

Fecha de recepción: Mayo 2003

mama se ha incrementado, y esto tiene importantes implicaciones en la calidad de vida. Diversos estudios han documentado la posibilidad y la seguridad de la conservación de la mama para las pacientes con cáncer localmente avanzado, lo cual da como resultado tasas de recurrencia local bajas (5%-10%) (2,6-10). Segundo, la pauta neoadyuvante da lugar a un tratamiento temprano de los tumores primarios y micrometástasis, la cual permite una evaluación directa de la respuesta y de la sensibilidad a la quimioterapia (11). Un importante hallazgo a este respecto, es el efecto potencial de la respuesta completa patológica (RCp) sobre la supervivencia. Datos del Instituto del Cáncer de Milán demostraron que el alcance de una RCp influía significativamente en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 9 años (histología, $P<0.002$, grado de remisión patológica, $P=0.034$). Similares resultados han sido aportados por otros investigadores, manteniendo la idea de que la respuesta a la quimioterapia preoperatoria es un potente factor pronóstico para la predicción de enfermedad libre y supervivencia global (2,13).

Basadas en estas observaciones, se están investigando numerosas estrategias terapéuticas que utilizan la respuesta del tumor primario y ensayos de quimiosensibilidad en vivo. Estos estudios deberían ayudar a determinar los regímenes de quimioterapia más efectivos sin tener que esperar obligatoriamente 5 años para el cumplimiento de los ensayos adyuvantes. Esta aproximación también permite la evaluación de nuevas drogas y regímenes, usados tanto secuencialmente como en combinación, con la intención de reducir la extensión del tratamiento local en el cáncer de mama.

Gemcitabina como agente antitumoral

La gemcitabina es un análogo de la pirimidina con un nuevo modo de acción que ha mostrado actividad en una gran variedad de tumores sólidos. Este agente tiene un bajo perfil de toxicidad las cuales no se solapan con las de otros agentes quimioterápicos (14). Hasta la fecha, la gemcitabina como agente único ha sido asociado con rangos de respuesta de 26%-46% en cáncer de mama avanzado, dependiendo de la dosis inicial y de si las pacientes han recibido previamente quimioterapia en metástasis o adyuvancia (15-18). Debido a estas favorables características, los regímenes quimioterápicos de la combinación de gemcitabina con otros fármacos, incluyendo antraciclinas, taxanos, y/o vinorelbina, empiezan a tenerse en cuenta en numerosos estudios fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico y en aquellas que han recibido tratamiento neoadyuvante (Tabla 1) (16,18-25). Esta comunicación discute brevemente los datos de los ensayos fase I/II y los hallazgos de los principales estudios que implican la combinación de la gemcitabina con otras dos drogas en pacientes con cáncer de mama.

Gemcitabina como terapia neoadyuvante para el cáncer de mama

La experiencia con gemcitabina en neoadyuvancia está todavía limitada a unos pocos grupos de investigación. El Grupo Latino Americano valora una combinación de antraciclinas y gemcitabina. CONTE y et al, en Italia, está llevando acabo numerosos estudios con una combinación de gemcitabina/epirubicina/paclitaxel (GET), y nosotros estamos estudiando la combinación de gemcitabina/doxorubicina/paclitaxel (GAT).

Tratamiento neoadyuvante con gemcitabina más antraciclinas

La combinación de gemcitabina y antraciclinas fue primeramente probada en pacientes con cáncer de mama metastásico. Estas combinaciones han mostrado ser activas en una gran variedad de esquemas en la enfermedad metástasica, incluyendo esquemas de 21 y 28 días con gemcitabina administrada los días 1, 8 y 15, y antraciclinas dadas tanto en bolo como en dosis

Tabla 1. Eficacia de estudios fase II seleccionados con gemcitabina en cáncer de mama avanzado.

ESTUDIO	DOSIS/ESQUEMA	N.º PACIENTES	TASA RESPUESTA
CARMICHAEL et al	Gemcitabina 800 mg/m², d 1, 8 y 15, cada 28 días.	44	25%
SPIELMANN et al	Gemcitabina 1.200 mg/m², d 1, 8 y 15, cada 28 días.	47	29%
LUFTENER et al	Gemcitabina 1.000 mg/m², d 1, 8 y 15 Epirubicina 20 mg/m²/semana cada 28 días	18	25%
RIVERA et al	Gemcitabina 800 mg/m², d 1, 8 y 15 Doxorubicina Liposomal 20 mg/m², d 1 Cada 21 días	27	33%
PÉREZ-MANGA et al	Gemcitabina 800 mg/m² (36 pac.) y 1.000 mg/m² (6 pac.), d 1, 8 y 15, d 1, 8 y 15. Doxorubicina 25 mg/m², d 1, 8 y 15 Cada 28 días	31	56%
FOUNTZILAS et al	Gemcitabina 1.000 mg/m², d 1y 8 Docetaxel 75 mg/m², d 1 Cada 21 días	40	30%
COLOMER et al	Gemcitabina 2.500 mg/m2, d 1 Paclitaxel 150 mg/m², d 1 Cada 14 días	42	69%
SÁNCHEZ et al	Paclitaxel 135 mg/m² Gemcitabina 2.500 mg/m², d 1 Cada 14 días	44	45%
CONTE et al	Gemcitabina 1.000 mg/m², d 1 y 4 Epirubicina 90 mg/m², d 1 Paclitaxel 175 mg/m², d 1 Cada 21 días	36	92%

fracionadas. LUFTERN et al estudió la administración de la gemcitabina a dosis de 1.000 mg/m² los días 1, 3 y 15 en ciclos de 28 días combinada con epirubicina semanal a 20 mg/m². La tasa de respuesta global fue del 25% en 18 pacientes pretratadas (19). En otro estudio de pacientes que han recibido una segunda línea de quimioterapia, DELACROIX et al informó de un 39% de tasa de respuesta global a gemcitabina y epirubicina cada 3 semanas (26). En estudios de fase I con doxorubicina liposomal en combinación con gemcitabina RIVERA et al observó una actividad antitumoral significativa en 27 pacientes pretratadas, con dos respuestas completas y 7 respuestas parciales (20). PÉREZ-MANGA et al usó un esquema de 28 días de gemcitabina con doxorubicina fraccionada en pacientes con cáncer de mama metastásica que habían recibido una terapia de primera línea, e informó de un 55% de tasa de respuesta global y un 7% de tasa de respuesta completa (21).

Grupo Latino Americano de Estudios de Gemcitabina y Antraciclinas

Basados en descubrimientos en pacientes con enfermedad metastásica, la combinación gemcitabina/antraciclinas fue también valorada en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Gómez *et al* aportó datos sobre la gemcitabina y antraciclinas en la pauta neoadyuvante (27). La combinación de doxorubicina 60 mg/m² día 1 y gemcitabina 1.200 mg/m² días 1 y 8 fue administrada cada 21 días durante 3 ciclos seguida de cirugía o radioterapia. El estudio incluyó 39 pacientes con cáncer de mama en estadío IIIB. La media de edad de las pacientes era de 54 años y todas tenían un PS de 0/1 (ECOG),

Tabla 2. *Toxicidades de la pauta neoadyuvante gemcitabina/doxorubicina* en 39 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. (17 ciclos).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hemoglobina	52 (45%)	11 (9%)	2 (2%)	0
Leucopenia	31 (27%)	35 (30%)	12 (10%)	9 (8%)
Neutropenia	27 (23%)	24 (21%)	17 (15%)	16 (14%)
Trombocitopenia	8 (7%)	5 (4%)	2 (2%)	0
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	**GRADO 1**	**GRADO 2**	**GRADO 3**	**GRADO 4**
Vómitos	23 (20%)	17 (15%)	7 (6%)	0
Mucositis	26 (22%)	10 (9%)	5 (4%)	1 (1%)
Diarrea	5 (4%)	6 (5%)	4 (3%)	0
Alopecia	10 (9%)	42 (36%)	55 (47%)	0

con tamaño medio del tumor de 7 cm. Se administró un total de 117 ciclos. En general la tolerancia fue buena. Según la OMS, se describieron toxicidades grado 3/4 de leucopenia en 21 ciclos (18%), neutropenia en 33 ciclos (29%), neutropenia febril en 11 ciclos (9%, sólo grado 4) y anemia en 3 ciclos (2%). Las toxicidades no hematológicas más importantes fueron mucositis grado ≥ 2 en 16 ciclos (14%) y diarrea grado 2/3 en 10 ciclos (8%) (Tabla 2). La tasa de respuesta global fue del 95%, con una RCc en un 18% de las pacientes. De las 23 pacientes a las que se les determinó la respuesta patológica, 3 (13%) tuvieron RCp.

Un estudio conducido por SILVA et al usaba un esquema de tratamiento similar con gemcitabina 1.200 mg/m² los días 1 y 8, y epirubicina 75 mg/m² el día 1, cada 21 días. Se observó respuesta clínica en 16 de las 17 pacientes evaluables (94%), dos de las cuales tuvieron RC (18%), con una tasa de RCp del 11%. El régimen fue bien tolerado, con neutropenia grado 3/4 solamente en un 8,2%, y anemia grado 3 en un 1,6% de las pacientes.

Gemcitabina en la combinación de tres drogas en el tratamiento del cáncer de mama

Se ha evaluado la gemcitabina como un componente de la combinación de tres drogas en primera línea de cáncer de mama metastásico, y más tarde en neoadyuvancia para tumores localmente avanzados (25,28,29). Estos ensayos determinaban la eficacia y la actividad de la combinación de gemcitabina y antraciclinas con otros agentes activos tales como taxanos. Por ejemplo, CONTE et al realizó un estudio fase II con régimen GET (gemcitabina 1.000 mg/m² días 1 y 4, epirubicina 90 mg/m² y paclitaxel 175 mg/m² día 1, cada 21 días) (25). Se incluyeron 36 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Después de 6 ciclos de tratamiento la tasa global de respuesta fue del 92%, con un 31% de RC. La mielosupresión fue la toxicidad más común, y se detectó neutropenia grado 4 en un 29% de las pacientes.

Gemcitabina/doxorubicina/paclitaxel (GAT) bisemanal

Hemos diseñado un estudio fase I/II utilizando el régimen GAT como quimioterapia de primera línea en cáncer de mama metastásico (28). Un total de 41 pacientes recibió doxorubicina 30 mg/m² el día 1, paclitaxel 135 mg/m² el día 2, y gemcitabina 2.500 mg/m² el día 2, cada dos semanas. La media de edad de las pacientes fue de 55 años (rango comprendido entre 33 y 68 años) y con un PS (ECOG) de 0/1. El nú-

mero de localizaciones metastásicas fue de 1 en 20 pacientes, 2 en 13 pacientes y ≥ 3 en 8 pacientes. Las metástasis eran óseas en 19 pacientes, pulmonares en 19, ganglionares y de tejidos blandos en 18 y hepáticas en 11 pacientes. La principal toxicidad fue neutropenia (15% de los ciclos), trombocitopenia (2% de los ciclos), mialgias (7% de los ciclos), mucositis (2% de los ciclos) y neurotoxicidad periférica (4% de los ciclos). No se observó ningún caso de fallo cardíaco durante el ensayo. De un total de 216 ciclos de tratamiento administrados 46 fueron retrasados debido a neutropenia o trombocitopenia. El análisis de la respuesta mostró un 83% de tasa de respuesta global, con un 44% de RC, un 39% de RP, un 5% de EE y un 10% de PE. La media de tiempo a la progresión y supervivencia fue de 13,9 y 26,2 meses, respectivamente.

Basados en los resultados de estudios fase II y en nuestra propia experiencia con GAT en enfermedad metastásica, hemos desarrollado un estudio fase II con el régimen GAT en neoadyuvancia para determinar la actividad antitumoral en términos de tasa de respuesta objetiva y patológica y tasa de tratamiento conservador de la mama. También se examinó el papel desempeñado por determinados marcadores moleculares en la respuesta al régimen GAT. El tratamiento consistió en 6 ciclos de esta combinación bisemanal. Inicialmente, 6 pacientes recibieron una dosis de gemcitabina de 2.500 mg/m², doxorubicina 30 mg/m² y paclitaxel 135 mg/m², pero debido a la presencia de trombocitopenia se modificaron las dosis de gemcitabina a 2.000 mg/m², doxorubicina 40 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², con G-CSF de soporte de acuerdo al protocolo. Después de la cirugía se administraban otros 3 ciclos de GAT seguidos de radioterapia con o sin hormonoterapia (Figura 1).

Respuesta

La tasa de respuesta global fue del 98%, con un 42% de RCc. Se dispuso de la respuesta patológica de todas las pacientes. Ocho de éstas (17,7%) tuvieron una RCp, todas ellas con enfermedad en estadío T2-3. Es decir, entre el subgrupo de pacientes T2-3, un 28,6% (8/28) tuvo una RCp. Por tanto, un 72% de las pacientes con estadío T2-3 eran susceptibles de cirugía conservadora.

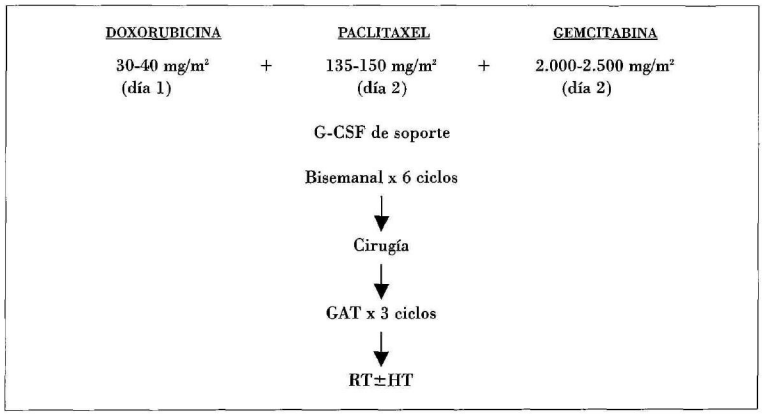

Figura 1.–Esquema de tratamiento del estudio fase II régimen GAT en neoadyuvancia.

Tabla 3. Estudio fase II de GAT en cáncer de mama neo-adyuvante. Características de las pacientes.

Nº Pacientes	45
Mediana de edad (años)	54
PS	
0	41
1	4
Histología	
Ductal	32
Lobular	9
Otro	4
Estatus tumoral	
T2	16
T3	12
T4	17
M1 (supraclavicular)	1
Estatus ganglionar	
Positivo	31
Negativo	14
Estatus hormonal	
Positivo	27
Negativo	14
Desconocido	4
HER2/neu	
Positivo	12%
Negativo	27%
Desconocido	6%

Características de las pacientes

Un total de 45 pacientes incluidas en el estudio tenían cáncer de mama invasivo confirmado histológicamente estadíos T2, (16 pac.) T3 (12 pac.), y T4 (17 pac.), así como estatus ganglionar N0-2 (14 pacientes con ganglios negativos, 31 pacientes con ganglios positivos). La media de edad de las pacientes era de 54 años, con un PS de 0/1 (ECOG) (Tabla 3). Se administró un total de 330 ciclos, 48 de los cuales fueron retrasados por neutropenia o trombocitopenia. Las principales toxicidades desarrolladas fueron neutropenia grado 3/4 (14% de los ciclos), neurotoxicidad grado 1/2 (18% de los ciclos) y mialgias grado 1/2 (23% de los ciclos) (Tabla 4). Un paciente sufrió una disminución de la FEVI grado 2.

Respuesta patológica y marcadores moleculares

Los datos de respuesta patológica de acuerdo a los marcadores moleculares son todavía preliminares debido al reducido número de pacientes. Sin embargo, hay una tendencia a alcanzar una mayor tasa de respuesta en pacientes con RE negativos, y particularmente en pacientes cuyos tumores sean Ki-67 positivo (Tabla 5). El tamaño del tumor en el diagnóstico era la única variable que mostraba una correlación consistente con la obtención de una respuesta completa a la quimioterapia (2,12). Por otra parte, pacientes cuyos tumores sobre-expresaban el gen HER2/neu también tendían a tener una mejor tasa de respuesta (29), aunque es un tema controvertido no confirmado por todos los estudios. Algunos ensayos con terapia preoperatoria han mostrado que la sobre-expresión de HER2/neu es un factor predictivo pobre. JARVINEN et al examinó 55 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con una combinación de epirubicina (30). La tasa de respuesta en todas aquellas pacientes que sobre-expresaban HER2/neu fue del 32%, comparado con el 65% en las pacientes que no sobre-expresaban este gen. MAKRIS et al llevó a cabo un estudio con 90 pacientes con cáncer de mama operable que recibieron un régimen de quimioterapia con mitoxantrona previa a la cirugía (31). Los resultados muestran tasas de respuesta del 93% en pacientes con HER2/neu negativo y un 57% en aquellas con HER2/neu positivo (30,31). En otros ensayos, sin embargo, se observó una RCp elevada en pacientes con tumores HER2/neu positivo. Por ejemplo, en un estudio realizado por STEGER et al, 117 pacientes con cáncer de mama primario recibieron una combinación de epirrubicina y docetaxel (32). La tasa de RCp fue del 4% en todas las pacientes con HER2/neu negativo, y de un 50% en las pacientes con HER2/neu positivo. Nuestros datos también muestran una tendencia hacia un incremento en la tasa de RCp en tumores HER2/neu positivos.

Tabla 4. Toxicidades presentes en las 45 pacientes del estudio de neoadyuvancia con régimen GAT.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (% pacientes)	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Anemia	26 (58%)	7 (16%)	0	0
Neutropenia	10 (22%)	6 (13%)	6 (13%)	4 (9%)
Trombocitopenia	10 (22%)	4 (9%)	0	0
% ciclos:				
Anemia	20 (15%)	11 (8%)	0	0
Neutropenia	25 (19%)	12 (9%)	11 (8%)	8 (6%)
Trombocitopenia	131 (23%)	14 (11%)	0	0
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA (% pacientes)	**GRADO 1**	**GRADO 2**	**GRADO 3**	**GRADO 4**
Náuseas	4 (9%)	13 (29%)	2 (4%)	0
Vómitos	7 (16%)	13 (29%)	4 (9%)	0
Neurológica	12 (27%)	13 (29%)	2 (4%)	0
Mialgia	7 (16%)	25 (56%)	1 (2%)	0
Edema	3 (7%)	4 (9%)	0	0
Dermatológica	2 (4%)	3 (7%)	0	0
Fiebre	4 (9%)	3 (7%)	0	0
Pulmonar	1 (2%)	0	0	0
Cardiotoxicidad	4 (9%)	1 (2%)	0	0

Tabla 5. Respuesta patológica y marcadores moleculares en un estudio fase II de 45 pacientes tratadas con GAT neoadyuvante.

	NÚMERO DE PACIENTES	pRP	pCR	P VALOR
RE:				
Positivo	27	24	3	P=0.23
Negativo	17	12	5	
p53:				
Positivo	19	15	4	P=0.34
Negativo	19	17	2	
HER2/neu:				
Positivo	12	8	4	P=0.22
Negativo	29	27	2	
Ki-67:				
Positivo	24	20	4	P=0.63
Negativo	10	10	0	
Invasión Vascular:				
Positivo	5	5	0	P=0.1
Negativo	33	29	4	
Invasión linfática:				
Positivo	28	27	1	P=0.07
Negativo	12	9	3	

La inclusión de taxanos en estos regímenes puede ayudar a explicar estas diferencias.

Conclusión

Basados en los resultados discutidos en este artículo, podríamos concluir que un considerable número de pacientes se podría beneficiar del tratamiento neoadyuvante con combinaciones activas que incluyan gemcitabina. Tales regímenes pueden dar lugar a unas tasas de respuesta altas en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Hay actualmente un estudio multicéntrico fase II que utiliza la combinación GAT que definirá el papel de esta combinación en el cáncer de mama. En nuestro grupo, se va a comparar en un estudio fase III la pauta GAT con una pauta que no contenga gemcitabina. ◀

Pedro Sánchez Rovira, Ana Jaén, Rosario Dueñas, Ignacio Porras, Esther Martínez, Begoña Medina, Nicolás Mohedano, Margarita Fernández, Ana Lozano, *Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario de Jaén*