

Mejorando la respuesta patológica completa con tres esquemas diferentes de antraciclinas en densidad de dosis como primera línea en el tratamiento preoperatorio del cáncer de mama localmente avanzado

The clinician and the breast cancer

Alarcón Rozas AE,¹ Venegas D,² Cueva R,³ Meléndez R,⁴ Castro D,⁴ Cárdenas R,⁵ Gálvez J⁶

RESUMEN

OBJETIVOS. Es un estudio prospectivo multiinstitucional que conlleva, a su vez, tres subestudios y luego se hace el metaanálisis de estos estudios piloto en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciben quimioterapia preoperatoria con antraciclinas en densidad de dosis seguido de tres esquemas diferentes, teniendo como objetivo llegar a la respuesta patológica completa (pCR). **MATERIAL Y MÉTODOS.** Participaron 150 pacientes, 28 pacientes en el primer grupo (4AC+4AT), 57 pacientes en el segundo grupo (4AC+4CptT) y 65 pacientes en el tercer grupo (4AC+12TXe), todos de inicio cánceres inoperables no metastásicos. **RESULTADOS.** En el primer grupo la RPC fue de 28 %, en el segundo grupo 20 % y en el tercer grupo 24 %, que se incrementó a 35 %, 19 % y 30 %, respectivamente, cuando solo se tabuló los datos de las pacientes que culminaron todo el tratamiento y que no presentaron progresión de enfermedad. **CONCLUSIONES.** En pacientes con tumores gigantes y en más de 90 % EC III, las respuestas obtenidas son muy significativas solo con uso de quimioterapia, además de un ahorro económico importante al no usar biológicos. Con esto no se pretende ignorar la gran ayuda de los biológicos, simplemente que, para la realidad peruana, se proponen nuevas alternativas.

PALABRAS CLAVE. CLAM (cáncer localmente avanzado de mama), respuesta patológica completa en CLAM, quimioterapia para CLAM.

ABSTRACT

OBJECTIVES. Is a prospective multi-institutional study involved three substudies in turn and then the meta-analysis of these pilot studies in patients with breast cancer with locally advanced receiving preoperative chemotherapy with anthracycline dose density followed by 3 different schemes, taking aim to reach the pCR. **MATERIAL AND PATIENTS METHODS.**

150 patients, 28 patients in the first group (4AC + 4AT), 57 patients in the second group (4CptT 4AC +) and 65 patients in the third group (4AC + 12TXe), all of them with inoperable cancers with nonmetastatic disease. **RESULTS.** The pCR in the first group was 28 %, in the second group 20% and in the third group 24 %, which increased to 35 %, 19 % and 30 % respectively when only the data of the patients culminating all treatment and no progression of disease was tabulated. **CONCLUSIONS.** Whereas these patients with giant tumors and in 90 % EC III responses obtained are significant only with use of chemotherapy, in addition to significant cost savings by not using biological agents. We not pretended ignore the evidence that the biological products help in excellent manner, but for our country this is an alternative good way.

KEY WORDS: LABC (locally advanced breast cancer), pathological complete response, chemotherapy in LABC.

1. Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI). Médico internista, oncólogo clínico.
2. Servicio de Oncohematología, Hospital Cayetano Heredia. Oncólogo clínico.
3. Servicio de Patología mamaria, HNGAI. Cirujano general y cirujano de mama.
4. Servicio de Anatomía Patológica, HNGAI. Anatomopatólogos.
6. Departamento de Oncohematología, Hospital Militar Central. Oncólogo clínico
7. Servicio de Oncología Clínica, San Felipe. Médico internista, oncólogo, hematólogo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye la primera causa de cáncer en la mujer a nivel mundial y la segunda causa de cáncer en Perú.¹ La mortalidad del cáncer de mama en países desarrollados como EE.UU. e Inglaterra va decreciendo posiblemente debido a los programas de *screening* y detección más temprana e información a la población, sin embargo, en países como Perú la mortalidad aún sigue con tendencia a incrementarse y ello debido a que la presentación inicial en 50 % es en estadios III y IV² esencialmente por desinformación³ mientras que en países como EEUU la presentación en 80 % es en estadios tempranos (I y II). El hecho de tener estadios de cánceres localmente avanzados (LABC) son un reto para un adecuado control. La supervivencia a cinco años de los LABC es menor de 20 %, a pesar de un adecuado tratamiento multidisciplinario. La mejor manera de evaluar la respuesta a un tratamiento es *in vivo*, por esto los tratamientos preoperatorios permiten evaluar la respuesta positiva o no de algún esquema de quimioterapia, hecho que lamentablemente no se puede hacer cuando el tratamiento es adyuvante, es decir, posterior a la mastectomía.

Para evaluar si el tratamiento preoperatorio o adyuvante es mejor en estos pacientes se realizaron los históricos estudios NSABP B-18⁴ y NSABP B27,⁵ en los cuales se demostró que era igual dar tratamiento antes o después de la cirugía, sin embargo, se pudo identificar a un grupo de pacientes que tenían una mejor supervivencia y eran aquellas pacientes que habían alcanzado la respuesta patológica completa (RPC) después de recibir el tratamiento preoperatorio, por tanto este es el objetivo principal cuando se administran tratamientos preoperatorios.

Desde entonces se han realizado múltiples estudios con esquemas de tratamiento y drogas diferentes teniendo RPC variables, de 7 % a 60 %, evidentemente en todo este tiempo se ha avanzado en el conocimiento del cáncer de mama así como en la terapéutica que cada vez es más dirigida. Está vigente la clasificación molecular del cáncer de mama, constituida por aquellos que tienen sobreexpresión de la proteína Her2, los que sobre expresan los receptores hormonales (Luminal A y Luminal B) y aquellos que no expresan ninguno de ellos llamados triple negativos que son los más agresivos, la incidencia de estos cánceres de mama triple negativos en la población peruana es alta, alrededor de 22 %, similar a la de poblaciones afroamericanas.⁶

Ciertamente para el tratamiento de cada uno de los diferentes tipos de cáncer de mama hay un esquema ideal que es estándar y ello implica el uso de anticuerpos monoclonales en alguno de ellos lo cual es de mucha dificultad el acceso por el costo que implican estas medicinas biológicas.

En el presente estudio, se plantean esquemas de tratamiento algo diferentes con drogas ya aprobadas para uso en cáncer de mama y que puedan dar mejores resultados en cuanto al incremento de las RPC, sin el uso de medicinas biológicas, ya que no están al alcance de la población general.

OBJETIVOS

El objetivo principal es llegar a la RPC después de culminar el tratamiento preoperatorio y evaluar cuál de los tres esquemas diferentes utilizados tiene una mejor RPC en cada subtipo molecular de cáncer de mama

Como objetivos secundarios:

- Identificar las características histológicas y biológicas de los tumores que progresan al tratamiento y son resistentes a la quimioterapia.
- Comparar las respuestas clínicas y patológicas con los estudios más importantes de neoadjuvancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo en tres etapas, cuyo objetivo principal es la respuesta patológica completa. Ingresaron al estudio pacientes con cáncer de mama no metastásico localmente avanzado (ECIII) y en menor proporción pacientes con cáncer de mama EC IIb con tumores grandes mayores de 5 cm.

Un primer grupo de 28 pacientes que ingresaron al estudio entre junio de 2009 y julio de 2010 recibieron el primer esquema de antraciclinas en densidad de dosis (doxorubicina, 60 mg/m², y ciclofosfamida, 600 mg/m² cada 14 días con soporte de factor estimulante de colonias (filgrastin, 300 mg/d, durante 5 días), es decir, AC por 4 cursos, seguido, de 4 cursos de AT/T (doxorubicina, 60 mg/m², día 1, y taxol, 80 mg/m², días 1 y 8, cada 21 días).

Un segundo grupo de 57 pacientes que ingresaron al estudio entre julio de 2010 y abril de 2012 recibiendo el mismo esquema de AC por cuatro cursos en densidad de dosis seguido de taxol/carboplatino, días 1 y 8, cada 3 semanas (taxol, 80 mg/m² y carboplatino 3AUC).



Finalmente, un tercer grupo de 65 pacientes que fueron admitidos entre mayo de 2012 y mayo de 2014, recibieron el esquema de AC por 4 cursos en densidad de dosis, seguido de taxol, 80 mg/m², semanal, durante 12 semanas, concurrente con capecitabina, oral, 700 mg/m², durante 14 días y 7 días de descanso.

Es decir, ingresaron al estudio 150 pacientes, todos tuvieron de inicio una biopsia que confirmaba el cáncer de mama infiltrante además de la inmunohistoquímica para receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y estudio del Her2, con el grado histológico y grado nuclear. En todas las pacientes se realizó la medición inicial del tumor así como el compromiso de ganglios.

Solo ingresaron aquellos pacientes que tuvieron cirugía posquimioterapia y se definió como RPC a aquellas pacientes en las cuales ya sea por mastectomía o por cirugía de conservación no se observó ninguna célula maligna en la mama ni en ninguno de los ganglios, y también aquellos que tenían hasta 1 mm de diámetro con células malignas en la mama, de acuerdo al RCB desarrollado por el MD Anderson, EE. UU., y disponible la tabla de cálculo en la Web; además, podían tener en la pieza operatoria solo cáncer *in situ* (CDIS), el cual como se sabe solo tiene manejo local y no requiere de quimioterapia.

La respuesta al tratamiento se informó de acuerdo al esquema Miller y Payne. Finalmente, para el análisis estadístico se usó el paquete SPSS versión de estadística descriptiva tomando la media, los promedios y finalmente los porcentajes de respuesta de acuerdo al tipo molecular de cáncer de mama.

RESULTADOS

En el primer estudio de 28 pacientes (AC+AT/T), se encontró 6 (21%) pacientes en estadio clínico II y 22 (79%) en estadio clínico III; 8 (28%) pacientes

tuvieron RPC, 50% de ellos fueron Her2/neu positivos y 7/8 (90%) fueron ER/PR negativos, además, 100% tuvieron grado nuclear III; 60% (5) presentaron tumores de más de 5 cm y 75% fueron posmenopáusicas. Ocho pacientes con enfermedad progresiva tuvieron 50% ER/PR positivos y 37% Her2/neu positivos y todos tuvieron tumores mayores de 5 cm.

En el segundo estudio de 57 pacientes (AC+Cpt/T), 100% fueron ECIII inoperables, rango de edades de 26 a 74 años; tumores entre 4 y 40 cm; 44 (85%) fueron más de 5 cm y 16 (31%) fueron tumores mayores de 10 cm; 18% tuvieron conservación de mama. La tasa de respuesta fue de 91%. La RPC fue 20% (11), 100% tuvo grado nuclear III; 5 (45%) fueron triple negativos; 5 (45%) fueron ER/PR negativos y Her2/neu positivos y 1 (9%) HR positivos y Her2/neu negativos. Seis pacientes con enfermedad progresiva 3 (50%) fueron triple negativos.

En el tercer estudio de 65 pacientes (AC+TXe), se analizaron 60 pacientes; 11 tuvieron enfermedad progresiva y 5 de ellos fallecieron. El rango de edades fue 23 a 72 años, 33% fueron premenopáusicas, 83% tumores mayores de 5 cm y 20% tumores mayores de 10 cm. La tasa de respuesta fue de 73%. La RPC fue 14 (24%), de ellos 5 (36%) fueron triple negativos; 3 (21%), Her2/neu positivos y 6 (43%), ER/PR positivos y 100% tuvieron grado nuclear III. Las pacientes quienes no alcanzaron una respuesta clínica mayor de 50% al final del tratamiento fueron 12%, y de ellos 85% fueron ER/PR positivos Her2/neu negativos con similares perfiles de aquellas pacientes con enfermedad progresiva. Casi 50% de todos los triple negativos tuvieron RPC, 33% de los Her2/neu positivos ER/PR negativos tuvieron RPC (no se usó trastuzumab) y, finalmente, 13% de los ER/PR positivos tuvieron RPC. La RPC de casi 30% es alta considerando que más de 80% de pacientes tenían tumores gigantes.

Tabla 1. Características de los pacientes con pCR

	N.º Pts	pCR n (%)	% GH- I	% GH- III	% HR (-)	% HR (+)	% Her2 (-)	% Her2 (+)	% KI67 <20	% KI67 (20)	% Pt
• AC/AT	28	8(28)	-	100	90	10	50	50	25	75	43
• AC/DT	57	11 (20)	-	100	90	10	54	46	18	82	25
• AC/XT	60	14 (24)	15	85	58	42	79	21	36	64	30

Tabla 2. Respuesta patológica completa (RPC)

	ASCO 2005 ^{1,8} AC-AT1	ASCO 2007 ^{1,8} AC-TCb	BSC 2010 AC-TX(WK12)
• HR (-)	90 %	90 %	60 %
• Cerb 2 (+)	50 %	50 %	21 %
• T (-)	45 %	45 %	35 %

Se realizó un metaanálisis de estos tres estudios pilotos, contando con 145 pacientes evaluables, 23 % tuvieron RPC, considerando que más de 90 % eran estadios clínicos III inoperables y el gran volumen tumoral en el primario de más de 5 cm en más de 80% y tumores hasta 44 cm de tamaño con gran agresividad como lo demuestra el grado nuclear y el Ki67 con más de 20 % en más de 50 % de ellos.

Como se muestra en la Tabla 1, la gran mayoría de las pacientes presentaban un grado nuclear III entre 80 % y 100 %.

Quizás por ser un dato sesgado, la positividad de tumores hormonopositivos varía entre 10 % y 42 % y del Her2, entre 21 % y 50 %, aunque en estudios mayores esta positividad esta alrededor de 12 % en general. La positividad de 64 % para el Ki67 y, finalmente, 30 % de

pacientes triple negativos que más semeja a la población negra o afroamericana.

Factores todos estos que dan como resultado la gran agresividad no solo por el tamaño de la lesión tumoral sino sobre todo por la biología del tumor.

En la Tabla 2, se observa que la RPC va entre 60 % y 90 % entre los tumores HR negativos, de lo cual se deduce que tienen una mayor sensibilidad. Tanto los tumores Cerb2 positivos como los triple negativos presentan una mayor sensibilidad a la quimioterapia, esencialmente cuando son expuestos a antraciclina en ambos casos y a taxanos.

Tal parece que la respuesta a las sales de platino sería mayor en los triple negativos y la respuesta para la combinación de taxanos con capecitabina sería mejor en los tumores hormonopositivos. Datos estos que ciertamente deben ser validados en estudios más grandes.

Adicionalmente, impresiona una menor respuesta en los tumores Cerb2 positivos cuando son expuestos a capecitabina o para decirlo en forma general a derivados del 5-FU, pues esta respuesta es menor de 50 % de lo que se obtendría con los otros dos esquemas diferentes.

De otro lado, en la Tabla 3, se observan algunas características de los estadios clínicos y de los tumores estudiados en Perú, frente a los históricos estudios NSABP B-18 y NSABP B-27 la diferencia es abismal

Tabla 3. Características de los pacientes con pCR: Perú, grupo alemán, grupo americano

	N.º	EC II (%)	ECIII (%)	ORR (%)	cCR (%)	RPC (%)	< 5 cm	5-10 cm	> 10 cm	< 4 cm	> 4 cm
• AC/AT	28	21	79	85	48	35	40	35	25		
• AC/Car-Tax	57	0	100	91	37	21	15	54	31		
• AC/Cap-Tax	60	0	100	85	50	30	14	66	20		
• NSABP 18	1523	88	12	90	36	9	77	13			
• NSABP 27	2411	92	8	85 AC 90 AC-T	40 56	13 22				44	66
• Gepar Duo	885	62	38	75 AT 80 AC-T	31 56	11 22	85	15			
• Gepar Trío	285	56	44	91 TACx6 72 TACx2/NX	53 48	22 6	25	75			
• Gepar Quattro	1509	60	40	72 EC-TH 68 EC-T	39 32	32	88	12			

**Tabla 4.** Respuestas y características. Grupo Perú, mama- NSABP

	AC-AT	AC-TCb	AC-TX	B18	B-27
• RPC	35 %	19 %	30 %	9 %	26 %
• EC II	21 %	0 %	0 %	60 %	50 %
• EC III	79 %	100 %	100 %	40 %	50 %
• T Max	35 cm	40 cm	44 cm		
• T min	4 cm	4 cm	5 cm		

comparando el EC que en este estudio casi todos fueron cánceres localmente avanzados hasta en 100 %, en dos estudios piloto, comparado con estadios más tempranos en los estudios alemanes Gepar y los americanos NSABP que contemplaron en más de 50 % de los casos estadios más tempranos II, lo cual por razones obvias debían demostrar respuestas patológicas completas más altas, sin embargo, a pesar de ello, esto no ocurrió, y esto quizás por la forma en densidad de dosis que se aplicó a los pacientes en el presente estudio, sin el uso de ningún medicamento biológico.

Por otro lado, los tamaños de los tumores que se apreciaron en el caso de Perú más de 50 % fueron de 5 a 10 cm mientras que en los estudios americanos no llegaban ni a 20 %, y en un solo estudio (GeparTrio) estos tumores llegaron a 75 %. Así mismo, en ninguno de los estudios americanos ni alemanes el tamaño de los tumores excedió los 10 cm que si lo hicieron en nuestro caso en 30 % aproximadamente de las pacientes del estudio.

En la Tabla 4, se puede apreciar que a pesar de tener tumores muchísimo más avanzados, es decir, en su mayoría estadios clínicos III y con un tamaño bulky (más de 10 cm) en el primario; en relación a los estudios NSABP nuestra tasa de respuestas (RPC) con los tres esquemas fue mayor, quizás, exceptuando cuando se utilizan sales de platino, esencialmente por que hoy en día, esta sales se prefieren solo para cánceres triple negativos.

En la Tabla 4, se observa que los tumores en los estudios presentados varían de 4 a 44 cm. En el primer estudio, 80 % fueron EC III, y en los otros 2, 100 % fueron ECIII, a diferencia de los estudios del NSABP, en que los EC II constituyeron 50 % y 60 %, respectivamente; aun así se logró con los esquemas propuestos tener un mayor porcentaje de RPC.

DISCUSIÓN

Indudablemente, los resultados de estos estudios piloto de manera multiinstitucional, esto ha permitido conocer de mejor manera como es el comportamiento en los cánceres de mama localmente avanzados en nuestro medio, pues difiere de la literatura en la forma de presentación por el tamaño básicamente y además por su particular biología que es muy agresiva. Hasta donde se revisó la data bibliográfica. Este metaanálisis constituye el mayor realizado en este tipo de cánceres localmente avanzados. Sencillamente, a pesar de la magnitud de sus lesiones, es grata la respuesta que se dio en las disciplinadas pacientes del presente estudio, pues bordea entre 20 % y 35 %, sin usar ningún medicamento biológico y solo con la optimización de drogas ya aprobadas en primera, segunda y tercera línea para quimioterapia en cáncer de mama. Comparativamente a las respuestas de 9 % y 26 % de los estudios NSABP B18 y NSABP B27, respectivamente. Pues en aquellos estudios también se usaron solo agentes quimioterápicos sin biológicos, Evidentemente hay varios estudios que avalan nuestros resultados pues la RPC depende del subtipo molecular del cáncer.⁷ Dentro de los más importantes estudios de tratamiento preoperatorio están los del grupo germano con los estudios Gepar. El estudio GeparDuo demostró que la RPC es mejor cuando se da en forma secuencial las antraciclinas seguidas de taxanos en comparación a si se dan de forma concurrente ambos, la RPC fue alrededor de 17 %. El estudio GeparTrio,⁹ demuestra que la combinación TAC es muy tóxica y no es mejor dar seis cursos que ocho cursos y que los respondedores tempranos, es decir, los respondedores a los primeros dos cursos tienen gran probabilidad de ir a la RPC, a diferencia de los que no responden así se les cambie posteriormente de drogas, y las RPC están alrededor de 22 %. El estudio inglés de Aberdeen¹⁰

demonstró que es mejor exponer a los respondedores tempranos a drogas diferentes para lograr una mejor RPC. En el estudio GeparQuattro¹¹ se administraron cuatro cursos de antraciclina seguidos de cuatro cursos de taxano solo o en combinación con capecitabina o secuencial con capecitabina, si sobre expresaban Her2 entonces recibían además trastuzumab, y si sobre expresaban receptores hormonales entonces recibían posteriormente tratamiento antihormonal, se demostró en los Her2 positivos una RPC de 32 % y en los Her2 negativos una RPC de 16 %, el agregar capecitabina de forma secuencial o concurrente no mejoró la RPC. Este es un diseño similar al del presente estudio, con la diferencia que en aquel se usan las antraciclina en densidad de dosis y en vez de docetaxel, se utiliza paclitaxel semanal con capecitabina y en el presente estudio el grupo que tuvo una mejor RPC fue el que tenía los receptores hormonales positivos. Aunque hay varios estudios en los que se demuestra que el docetaxel cada tres semanas es comparable al taxol semanal, la farmacocinética al juntar ambas drogas con la capecitabina quizás sea diferente y por ello la diferencia en nuestros resultados o quizás se deba al número de pacientes enrolados. El estudio GeparQuinto¹² se divide en dos grupos los Her2 negativos que reciben cuatro cursos de antraciclina con o sin bevacizumab con respuestas entre 14 % y 18 % para quienes reciben o no el antiangiogénico respectivamente, pero las respuestas RPC mejoran si son triple negativos de 27 % para los que no reciben bevacizumab a 39 % para quienes si reciben. Así mismo, el otro grupo está conformado por los cánceres de mama Her2 positivos que a su vez se subdividen en los que reciben antraciclina y taxanos concurrentes con trastuzumab o concurrente con lapatinib, en estos grupos se demostró que la mejor RPC fue para el grupo que recibió trastuzumab (30 %) vs. (22 %) para lapatinib. El estudio GeparSexto¹³ en el cual el agregar carboplatino a la combinación de taxanos y antraciclina mejoraba la RPC en 6% más en forma general vs. 19 % más en los pacientes triple negativas (RPC 58,2 %), este estudio también presenta un diseño similar al que utilizamos, sin embargo, la diferencia radica básicamente en que en el presente estudio los autores no dan la quimioterapia de forma semanal, sino en forma conjunta con el taxol, los días 1 y 8, cada 3 semanas, pero los resultados para RPC son alrededor de 50% tanto en triple negativos como en Her2 positivos, mientras que en el GeparSexto la respuesta de los Her2 positivos fue alrededor de 30 % utilizando doble

antiHer2 (trastuzumab más lapatinib) y con estadios más tempranos que los localmente avanzados como los del estudio que se presenta.

Los costos por quimioterapia bordean los 3 000 dólares para un tratamiento completo con antraciclina y taxanos. Sin embargo, si a ello se agrega el costo de los biológicos como trastuzumab, que dicho sea de paso es una excelente droga pero que por razones de toxicidad económica no son accesibles a los bolsillos de las pacientes, se estaría tratando al menos por un año adicional con esta medicación cuyo costo bordearía los 30 000 dólares. Entonces, haciendo números el ahorro es significativo para cada paciente. Hoy en día, la tasa de recurrencia solo en tumores tempranos como estadios I y II es de 30 % en los Her2¹⁴ y la resistencia de tumores Her2 positivos esta entre 10 % y 50%.¹⁵⁻¹⁷ La recurrencia locorregional a cinco años después de cirugía en estadios tempranos va de 2 % a 12%.¹⁸ Además, de factores que se están identificando que causan resistencia como el miR 21,¹⁹ las células tumorales circulantes (CTC)²⁰ y la mutación PI3K.²¹

Los patrones de recurrencia varían de acuerdo al tipo molecular y al estadio en cada caso, por ejemplo los menos recurrentes son los luminales A con 89 % de sobrevida a los 10 años para estadios I y II y una sobrevida de 75 % para estadios I y II de los tumores Her2 positivos,²² y para la recurrencia locorregional a cinco años es de 2,5 % globalmente hablando, y por subtipos es 1 % para HR+/HER2-, 6,5% para HR+/HER2+, 2 % para HR-/HER2+ y 10,9 % para HR-/HER2- (p < 0,01).²³

Es conocido que uno de las regiones predilectas para recurrencia es la metástasis del SNC para tumores Her2 y triple negativos, sin embargo, para los primeros llama la atención que la historia no haya cambiado respecto al uso de trastuzumab, puesto que en un análisis de más de 9 000 pacientes la incidencia de compromiso del SNC fue igual entre las pacientes que recibieron y las que no recibieron trastuzumab.^{24,25}

CONCLUSIONES

Si se analizan cada uno de los subtipos del cáncer de mama, se verá que cada uno de estos se van subdividiendo más y más, y es claro que en teoría debería existir un esquema ideal de tratamiento para cada tipo de cáncer de mama, y que por cierto quizás estemos más cerca de ello que tratando todos los cánceres de mama de la misma forma, el presente estudio no pretende desconocer los grandes avances que se están dando en este campo, muy por el



contrario el reconocimiento a todas las nuevas drogas biológicas, sin embargo, al mismo tiempo alertamos que este desarrollo no es la panacea ni significa la cura del cáncer, y como líneas arriba lo demostramos, muy a pesar de que se puedan recibir los modernos tratamientos con drogas biológicas no aseguran una eventual recurrencia de la enfermedad o más aun una resistencia de inicio a estas nuevas medicinas; sin embargo, la contribución del presente artículo con las limitaciones tecnológicas del caso es que para el medio peruano y, en general, para países en vías de desarrollo, los esquemas que se han diseñado han dado como resultados respuestas impresionantes a costos relativamente razonables y que toda mujer en Perú debería acceder a estos tratamientos y tener la esperanza de seguir avanzando en una enfermedad que es por lo demás letal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1997.
2. Prochazka R. Incidencia y prevalencia del cáncer de mama en el Perú. *Cancer*. 1998;83:1262-73.
3. Alarcón-Rozas A, Villacrés K, Cárdenas R. Perceptions of breast and cervix cancer prevention in two populations of women in Peru: impact of knowledge and access to health service. *Rev Med Hered*. 2002;13(4).
4. Fisher BI, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15:2483-93.
5. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21:4165-4174.
6. Alarcon-Rozas A, Cueva M, Galarreta J, Ramirez J, Torres J, Gonzales E, Gamarra L. Features of recurrence of triple negative (TN) non-metastatic breast cancer (NMBC) patients: A Single Institution Study. *Cancer Research*: December 15, 2009;69(24), Supplement 3.
7. Rouzier RI, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5678-85.
8. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, 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.
9. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. for the German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):552-562.
10. Eremin O, et al. Aberdeen Study Breast Cancer. *Res Treat*. 1999;57:29.
11. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. by American Society of Clinical Oncology Neoadjuvant Treatment with Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study. 2010.
12. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al.; German Breast Group (GBG); Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) Study Group. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):135-44.
13. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat Ch, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-756.
14. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2007;608:1-22.
15. Mayer EL, Gropper AB, Harris L, Gold JM, Parker L, et al. Long-term follow-up after preoperative trastuzumab and chemotherapy for HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014;15:24-30.
16. Campiglio MI, Bufalino R, Sasso M, Ferri E, Casalini P, Adamo V, et al. Effect of adjuvant trastuzumab treatment in conventional clinical setting: an observational retrospective multicenter Italian study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(1):101-10.
17. Vaz-Luis I, Ottosen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012;14(5).
18. Brollo JJ, Kneubil MC, Botteri E, Rotmensz N, Duso BA, Fumagalli L, et al. Locoregional recurrence in patients with HER2 positive breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):856-62.
19. Nielsen BSI, Balslev E2, Poulsen TS2, Nielsen D3, Moller T1, Mortensen CE3, Holmstrom KI, Høgdal E2. miR-21 Expression in Cancer cells may not predict resistance to adjuvant trastuzumab in primary breast cancer. *Front Oncol*. 2014;4:207. eCollection 2014.
20. Petersen ER, Sørensen PD, Jakobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(7):1483-92.
21. Rexer BN, Chanthaphaychith S, Dahlman K, Arteaga CL. Direct inhibition of PI3K in combination with dual HER2 inhibitors is required for optimal antitumor activity in HER2+ breast cancer cells. *Breast Cancer Res*. 2014 Jan 23;16(1):R9.
22. Metzger-Filho OI, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*. 2013;31:3083-90.
23. Dominici LSI, Mittendorf EA, Wang X, Liu J, Kuerer HM, Hunt KK, Brewster A, Babiera GV, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Bedrosian I. Implications of constructed biologic subtype and its relationship to locoregional recurrence following mastectomy. *Breast Cancer Res*. 2012;14(3).
24. Olson EMI, Abdel-Rasoul M, Maly J, Wu CS, Lin NU, Shapiro CL. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1526-33.
25. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol*. 2013;14(3):244-8.

Fecha de recepción del trabajo: 3 de junio de 2015.

Fecha de aceptación para publicación: 29 de junio de 2015.