

## TRATANDO PACIENTES JÓVENES CON CÁNCER DE MAMA CON IXABEPILONA EXPERIENCIA LATINO AMERICANA

ANDRÉS F CARDONA, ADRIANA TOMADONI, JUAN LACAVA, HENRY GÓMEZ, MAURICIO LEMA, FRANCISCO A. MEDINA SOTO, MARÍA BELÉN FUENTES

CLINICAL AND TRANSLATIONAL ONCOLOGY GROUP, INSTITUTE OF ONCOLOGY, FUNDACIÓN SANTA FE DE BOGOTÁ, BOGOTÁ, COLOMBIA, HOSPITAL NATIONAL "PROF. A. POSADAS," BUENOS AIRES, ARGENTINA CENTRO ONCOLOGÍA SAN PEREGRINO, NEUQUÉN, ARGENTINA INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - INEN, LIMA, PERÚ, ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA, ASTORGA CLÍNICA DE ONCOLOGÍA, MEDELLÍN, COLOMBIA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL (IMSS), MONTERREY, MÉXICO, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. "LUIS RAZETTI," CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

La ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B se une directamente a las subunidades de  $\beta$ -tubulina en los micro túbulos, lo que conduce a la muerte celular. Aunque los resultados de ensayos clínicos de ixabepilona han sido alentadores, la edad media de los pacientes en estos estudios fue de alrededor de 52 años. El cáncer de mama en mujeres más jóvenes (<40 años) tiene una fisiopatología más agresiva, con mayor riesgo de recurrencia y resultados inferiores. Hay poca información disponible sobre el tratamiento del cáncer de mama en América Latina, que puede ser especialmente difícil debido a consideraciones financieras y problemas con el acceso a los servicios de salud. Esta serie de estudios de casos y revisión proporciona información sobre el uso de ixabepilona para el tratamiento de mujeres jóvenes con cáncer de mama en América Central y del Sur.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, mujeres, jóvenes, América Central, América del Sur, tratamiento, quimioterapia, ixabepilona

### SUMMARY

The ixabepilona is a semi-synthetic analog of the epotilona B it has a directly union of sub unity of  $\beta$ -tubuline in the micro tubules, it mechanism conduce to the cellular death. The results of the clinical studies of ixabepilona were encouraging; the middle age of the patients in these studies was of 52 years old. The breast cancer in young women less than (<40 years) has a physiopathology more aggressive with mayor risk of recurrence and we obtain inferior results. There is little available information about the breast cancer in Latin America; it has been especially difficult for the financial considerations and problems with the access to the health services. In these series of clinical cases and revision let us information about the use of ixabepilona for the treatment of young women with breast cancer in Central America and in the Sur.

**KEY WORDS:** Cancer, breast, women, young, Central America, South America, treatment, chemotherapy, ixabepilona.

### INTRODUCCIÓN

Los avances en el tratamiento del cáncer de mama se han venido produciendo a un ritmo rápido en los últimos años, e incluyen la promoción de nuestra comprensión del proceso de la enfermedad y la introducción de nuevos tratamientos.

---

Recibido: 04/02/2013 Revisado: 27/02/2013

Aceptado para publicación: 25/03/2013

---

Correspondencia: Andrés F. Cardona, Clinical and Translational Oncology Group,

Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá,

Bogotá, Colombia Tel: +571 6030303 ext. 5227

E-mail: a\_cardonaz@yahoo.com

---

Ixabepilona, un inhibidor de micro-túbulos, fue aprobado en EE.UU en 2007, y en toda América Latina entre 2008 y 2009 <sup>(1)</sup>. Ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B que se une directamente a subunidades de  $\beta$ -tubulina sobre los micro-túbulos, que conducen a la supresión de la dinámica de estos <sup>(1)</sup>. El efecto resultante es la obstrucción de las células en la fase mitótica del ciclo de división celular, lo que resulta en la muerte celular. Uno de los beneficios de las epotilonas, e ixabepilona en particular, es la baja susceptibilidad a una serie de mecanismos de resistencia a fármacos que impiden la actividad de otros agentes de quimioterapia tales como los taxanos <sup>(2)</sup>. De hecho, el fracaso del tratamiento se atribuye a la resistencia a las drogas en más 90 % de todos los pacientes con metástasis <sup>(3)</sup>. Ixabepilona está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado después de un fallo de una antraciclina y un taxano, y como monoterapia en pacientes que han fracasado con un tratamiento adicional con capecitabina <sup>(1)</sup>. En el ensayo para el registro, ixabepilona más capecitabina, resultó en mejorías estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y mayores tasas de respuesta objetiva en comparación con capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama metastásico refractario <sup>(4)</sup>. En un estudio en pacientes altamente pre-tratados, la monoterapia con ixabepilona también demostró actividad significativa y duradera <sup>(5)</sup>. Ixabepilona ha demostrado que tiene un perfil de seguridad manejable, incluso en pacientes fuertemente pre-tratadas. En el ensayo con combinación (Estudio 046) y con monoterapia (Estudio 081), neuropatía sensorial y neutropenia grado 3/4 fueron asociados con ixabepilona, otros eventos adversos comunes (EA) incluyeron fatiga/astenia, mialgias y mioartralgia, sin embargo, la incidencia de la neutropenia febril es baja (3 % -5 %) <sup>(1,4,5)</sup>.

Aunque estos resultados de los ensayos clínicos son alentadores, la edad media de las

pacientes incluidas en estos estudios fue de 51 a 53 años de edad. Es bien reconocido, que el cáncer de mama en pacientes más jóvenes (<40 años) tiene una fisiopatología más agresiva que resulta en un mayor riesgo de recurrencia y resultados inferiores en comparación con pacientes mayores <sup>(6-9)</sup>. Los tumores en las pacientes más jóvenes tienden a ser de mayor grado y de mayor tamaño, con invasión vascular asociada y de los ganglios linfáticos, generalmente proliferan rápidamente, y son estrógeno y progesterona-receptor negativos <sup>(6,10,11)</sup>. En un estudio reciente realizado por Anders y col., la expresión diferencial de genes relacionados con la señalización celular, la supervivencia, la función inmune y otros correlatos de la patogénesis del tumor se observó entre los tumores de las mujeres menores de 45 años frente a los de las mujeres mayores de 65 años <sup>(12)</sup>. Ixabepilona puede ser una opción particularmente atractiva en las pacientes más jóvenes, debido a estas diferencias. Algunos de los datos han indicado expresión superior de  $\beta$ III-tubulina en pacientes con cáncer de mama triple negativo, que es un subtipo frecuentemente encontrado en las pacientes más jóvenes y particularmente difícil de tratar, así como asociados con resistencia a taxano <sup>(13-15)</sup>. En un análisis retrospectivo de los cinco estudios de fase II y dos estudios de fase III con ixabepilona, se descubrió que tenía actividad en pacientes con enfermedad triple negativa <sup>(11)</sup>. Además, estudios previos han identificado la proteína asociada a los micro-túbulos Tau, como un marcador predictivo para la respuesta completa patológica a ixabepilona cuando es usada como terapia neoadyuvante <sup>(16)</sup>. A pesar de estas diferencias en la biología tumoral y los resultados clínicos, los estudios sobre las opciones de tratamiento en las mujeres más jóvenes son limitados. Por otra parte, el tratamiento del cáncer de mama en las diversas regiones del mundo es de manera diferente debido al acceso a medicamentos, antecedentes culturales e históricos, así como la disponibilidad de la atención, entre otros. Más del 90 % de los países de América Latina no

tienen leyes o directrices nacionales relativas a la discriminación por mamografía<sup>(17)</sup>. El acceso a servicios de salud es un problema particular en los países de América Central y del Sur. Un estudio en Brasil encontró que, aunque las redes de servicios de salud se extienden por todo el país, el tratamiento para el cáncer de mama se da principalmente en las ciudades más grandes<sup>(18)</sup>. El acceso geográfico puede ser un factor en donde la atención se administra, este estudio también encontró que una gran proporción de los pacientes viven a más de 150 km de los proveedores apropiados de salud<sup>(18)</sup>. Estas barreras para recibir atención médica retrasan el diagnóstico y tratamiento, lo que puede influir negativamente en los resultados. Este artículo trata de arrojar luz sobre las modalidades de tratamiento utilizadas en las pacientes más jóvenes con cáncer de mama en América Latina, con un enfoque en la ixabepilona, y los efectos posteriores sobre los resultados. Casos de pacientes fueron seleccionados de una serie de países de América Latina para ofrecer una visión más amplia de la atención del cáncer de mama en las mujeres más jóvenes (<40 años) en esta región. El uso de los siguientes casos de pacientes ha sido aprobado por los comités de ética apropiados relacionados con las instituciones en las que los datos fueron obtenidos y las pacientes dieron su consentimiento informado para revelar información y en este documento de trabajo.

## CASOS CLÍNICOS

### PACIENTE 1

Una mujer caucásica de Argentina de 34 años de edad se presentó en mayo de 2005 con un nódulo en la mama derecha, sin embargo, la paciente no pudo regresar a la clínica hasta enero de 2009 cuando el nódulo era de 150 mm. Le diagnosticaron en estadio IIIB (T3N2M0), de cáncer de mama triple-negativo. Inicialmente recibió tratamiento neoadyuvante con doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 ciclos, seguido de una

mastectomía, disección de ganglios axilares, y la quimioterapia adyuvante con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas durante 4 ciclos. En septiembre de 2010, se le diagnosticó metástasis pulmonares, y comenzó ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días más capecitabina (200 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1 a 14 de un ciclo de 3 semanas durante 6 ciclos. La paciente exhibió una respuesta completa sin toxicidad significativa o inesperada.

### PACIENTE 2

Una mujer caucásica de 39 años de edad, de Argentina fue tratada inicialmente en marzo de 2009 por una tumoración de 100 mm diagnosticado en estadio IIIB (T4N1M0), de cáncer de mama triple-negativo. La paciente recibió tratamiento neoadyuvante con doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 ciclos antes de someterse a una mastectomía con disección de los ganglios axilares. Luego recibió doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) como tratamiento adyuvante por 4 ciclos, seguido de radioterapia, y luego de 6 ciclos de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administrados en un esquema de cada 3 semanas. En el verano de 2010, le diagnosticaron metástasis óseas y en el sistema nervioso central. A la paciente se le administraron ciclos adicionales de radioterapia holocraneal seguido de 6 ciclos de ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días, más capecitabina (2 000 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas, experimentando una respuesta parcial mayor. En la actualidad es capaz de llevar una actividad normal con síntomas leves de la enfermedad y está siendo supervisada por progresión de la enfermedad.

### PACIENTE 3

En octubre de 2003, una mujer de 35 años de edad, descendiente de españoles en Argentina presenta una tumoración en su mama derecha. Una mastectomía con disección ganglionar axilar se realizó, en cuyo caso, se le diagnosticó un tumor de mama de 55 mm, HER-2 negativo, ER/PR-positivos, estadio IIIA (T3N2M0). La

paciente recibió tratamiento adyuvante con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>), docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos, experimentó neutropenia febril a pesar de recibir el apoyo de factor estimulante de colonias de granulocitos después del segundo ciclo. Se sometió a un tratamiento de radioterapia local seguido de tamoxifeno. En julio de 2008, se presenta con metástasis en el hígado y ósea por lo cual recibió paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>) y bevacizumab (15 mg/kg), el tratamiento se interrumpió después de un año debido a la progresión de la enfermedad. Luego recibió ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días, más capecitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas durante un año antes de que fuera observada progresión de la enfermedad. La tercera línea de tratamiento consistió en carboplatino (300 mg/m<sup>2</sup>) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>), sin embargo, presentó neutropenia, trombocitopenia y problemas en el hígado, la terapia se cambió a vinorelbina. En la actualidad tiene algunos de los síntomas y tiene limitación en la realización de sus actividades normales.

#### **PACIENTE 4**

Una mujer de 34 años de edad, mestiza de Perú se presentó con una tumoración en su mama derecha, en junio de 2002. La paciente fue diagnosticada con un tumor de 60 mm, estadio IV (T4N3MX), que se determinó que era HER-2 negativo y ER/PR-positivo. Las metástasis óseas se encontraron al momento del diagnóstico. Recibió tratamiento con 5-fluorouracilo (500 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>) durante 5 ciclos antes de la progresión de la enfermedad (metástasis de hueso y piel/ tejidos blandos). La paciente recibió paclitaxel semanal (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos, seguido de ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días más capecitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas durante 18 ciclos, lo que dio una respuesta clínica completa. La paciente experimentó astenia grado 1, dolor osteomuscular grado 1-2, neuropatía periférica grado 1,

síndrome mano-pie grado 1, e hiperchromía de la cara y mano de grado 1. La paciente continuó con tamoxifeno como terapia hormonal de mantenimiento hasta su muerte en octubre de 2005, por la progresión de la enfermedad.

#### **PACIENTE 5**

Una mujer mestiza de 29 años de edad natural de Colombia se presentó en julio de 2008 con un cáncer de mama de 60 mm clasificado como estadio IV (T4N2M1), HER-2 negativo, ER/PR-positivo con metástasis en el hígado, los huesos, y piel/tejidos blandos. La paciente fue tratada por primera vez con fluoruracilo (500 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>) por solo 2 ciclos debido a la falta de respuesta y la neutropenia febril. Se cambió el esquema a paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) antes de someterse a una mastectomía con disección de los ganglios axilares y una ooforectomía. A la paciente se le administró radioterapia y se trató con una combinación de ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), metotrexato (40 mg/m<sup>2</sup>), y fluoruracilo (600 mg/m<sup>2</sup>), pero solo recibió 2 ciclos debido a la progresión de la enfermedad. Posteriormente ha recibido ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) más capecitabina (2 000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas) más ibandronato (6 mg) durante 6 ciclos. La quimioterapia se detuvo, para que pudiera recibir radioterapia adicional en la pelvis y la columna vertebral debido a lesiones blásticas extensas del hueso y lesiones líticas. Se reanudó el tratamiento con ixabepilona e ibandronato, que ha continuado hasta la actualidad. Su enfermedad está actualmente estable y es capaz de ejercer una actividad normal con síntomas menores relacionados con su enfermedad.

#### **PACIENTE 6**

En abril de 2007, una mujer mestiza de 28 años de edad, natural de Colombia se presentó con un tumor en su mama izquierda, que fue diagnosticada como enfermedad en estadio II (T2N0 M0), triple-negativo. Se sometió a una

lumpectomía seguida de quimioterapia con doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 ciclos, seguido de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) durante 12 semanas, y radioterapia. En febrero de 2008, fue diagnosticada con metástasis pulmonares y recibió ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) más capecitabina (2 000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas) durante 10 ciclos. Después del tercer ciclo, experimentó neuropatía grado 2, astenia leve grado 3 y síndrome mano-pie (motivo de suspensión del curso de la terapia). Recibió tratamiento con paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) más bevacizumab (10 mg/kg) y carboplatino recibido (AUC) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos.

Actualmente está llevando bien su tratamiento y tiene enfermedad estable.

#### **PACIENTE 7**

En noviembre de 1999, una mujer mestiza de 26 años de edad, natural de México, se presentó con un tumor de 40 mm en su mama derecha, que fue clasificada como un cáncer de mama en estadio IIB (T2N1M0), HER-negativo, ER-positivo, PR negativo. Inicialmente, recibió doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 12 ciclos y tamoxifeno (20 mg/m<sup>2</sup>) en el tratamiento adyuvante. Se presentó con metástasis pulmonar y ósea en 2009. La paciente primero recibió anastrozol más terapia hormonal con goserelina seguido de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) y bevacizumab (15 mg/kg) durante 9 ciclos. Como resultado de la evolución de la enfermedad, fue tratada con ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) más capecitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas), y el tratamiento está en curso. La paciente tiene una respuesta parcial mantenida con poca discapacidad.

#### **PACIENTE 8**

Una mujer mestiza de 38 años de edad, con domicilio en Venezuela se presentó en abril de 2006 con un tumor de 250 mm en la mama

izquierda. La paciente fue diagnosticada como un cáncer de mama estadio IIB (T2N1M0), HER-negativo, ER/PR-positivo. Después de una mastectomía, recibió terapia adyuvante con doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 ciclos; se cambió a paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 ciclos, después de lo cual recibió tamoxifeno (20 mg) durante 5 años. Además, recibió radioterapia locoregional. En febrero de 2010, se le diagnosticó metástasis pulmonares. Fue tratada inicialmente con gemcitabina (1 200 mg/m<sup>2</sup>) más vinorelbina (30 mg/m<sup>2</sup>) durante 5 ciclos, pero tuvo una toxicidad significativa, incluyendo toxicidad hepática. A la paciente se le cambió el esquema a ixabepilona (40 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) más capecitabina (2 000 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-14 de un ciclo de 3 semanas) durante 10 ciclos y contando. En la actualidad tiene estabilización de la enfermedad por completo y sin toxicidad hepática.

## **DISCUSIÓN**

Estas pacientes más jóvenes representan una gama de edades, desde muy jóvenes (26-28 años) a cerca del rango estándar (39 años) para el diagnóstico de cáncer de mama<sup>(19)</sup>. En este ejemplo, la mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de mama en estadio III, pero puede deberse a un sesgo de selección en las pacientes que desarrollaron la enfermedad metastásica. Sin embargo, se ha encontrado que en el Perú y Brasil, 33 % y 53 %, respectivamente, de las mujeres son diagnosticadas con enfermedad en estadio III y 16 % y 14 %, respectivamente, con la enfermedad en estadio IV<sup>(20)</sup>. En contraste, en EE.UU, 61 % de los pacientes son diagnosticadas con la enfermedad localizada y solamente el 5 % son diagnosticadas con metástasis<sup>(19)</sup>. Así, las pacientes incluidas en esta revisión, fueron diagnosticadas en estadios avanzados, que no son inusuales encontrar en América Latina. Sin embargo, mientras la enfermedad triple negativo es más común en pacientes niñas y jóvenes<sup>(14)</sup>

y todas las pacientes fueron HER2-negativo, solo tres de estos casos fueron también ER/PR-negativo.

Todas las pacientes seleccionadas para esta revisión recibieron ixabepilona más capecitabina, pero difieren en que este enfoque se puso en práctica en el esquema de manejo de cada paciente. Dos pacientes recibieron este tratamiento como primera línea para la enfermedad metastásica, tres de ellas como tratamiento de segunda línea, tres de tratamiento de tercera línea, y una paciente con tratamiento de cuarta línea. Independientemente de cuando las pacientes recibieron ixabepilona más capecitabina, esta fue la última modalidad utilizada como terapia para la enfermedad metastásica. Ixabepilona con capecitabina está indicado para pacientes con cáncer de mama metastásico refractario/resistentes a antraciclinas o taxanos.

Todas las pacientes, incluso las que fueron tratadas con ixabepilona como tratamiento de primera línea en enfermedad metastásica, habían recibido inicialmente una antraciclina y/o taxanos, ya sea como terapia adyuvante o para la enfermedad metastásica. En este grupo, la ixabepilona más capecitabina fue eficaz, lo que retrasa la progresión de la enfermedad. Los resultados presentados aquí son consistentes con estudios previos que han demostrado que ixabepilona es eficaz cuando se administra como primera, segunda, o tercera línea de tratamiento en cáncer metastásico, así como en el tratamiento neoadyuvante; no se han completado estudios con ixabepilona como terapia adyuvante<sup>(21,22)</sup>, a la luz de la edad de las pacientes, lo que sugiere una enfermedad más agresiva que en la paciente promedio, los resultados observados en estos casos son importantes.

Quizás igualmente importante, el tratamiento fue bien tolerado, incluso en pacientes muy pre-tratadas. No hay señales de seguridad inesperadas que fueran detectadas y la mayoría de las pacientes experimentaron solo eventos adversos leves o moderados que no requieren

ninguna reducción de dosis o interrupciones a excepción de una paciente, que interrumpió tratamiento después de experimentar neuropatía grado 2, astenia leve, y síndrome mano-pie de grado 3 durante el tercer ciclo.

Un estudio previo en una población similar de pacientes fuertemente pre-tratadas mostraron que la combinación de ixabepilona más capecitabina fue generalmente bien tolerada, pero con una mayor tasa de neuropatía sensorial grado 3 o 4, fatiga y neutropenia, vista en el grupo de combinación en comparación con capecitabina sola<sup>(4)</sup>. Estos efectos secundarios son similares a los observados con sagopilona, otro miembro de la clase de agentes de epotilona actualmente bajo investigación, así como otros agentes dirigidos a los micro-túbulos, tales como alcaloides de la vinca y taxanos<sup>(23, 24)</sup>. Sin embargo, son generalmente manejables con reducción de la dosis o retardo de la misma<sup>(24)</sup>.

La mayoría de las pacientes en la presente serie han recibido ixabepilona más capecitabina durante al menos 6 ciclos, con algunas pacientes tratadas durante 10 ciclos y una paciente tratada durante 18 ciclos. Aunque los efectos secundarios a menudo limitan el uso de fármacos en el tratamiento del cáncer metastásico, es importante administrar la quimioterapia hasta que se logra el mejor resultado o la respuesta, mientras se manejan los EA. Además, las pacientes más jóvenes pueden ser más afectadas que las pacientes mayores con efectos secundarios a largo plazo, tales como la toxicidad cardiovascular y problemas óseos, así como la pérdida potencial de fertilidad<sup>(25,26)</sup>.

Hasta la fecha, estos acontecimientos adversos no se han asociado con el uso de ixabepilona; el seguimiento extendido de las pacientes jóvenes es necesario antes de que esta pregunta se pueda responder definitivamente.

Los cursos de tratamiento utilizados en estas pacientes fueron diferentes en los distintos países y centros, lo que puede ser un reflejo del tamaño pequeño de la muestra y/o el marco

de tiempo de examen amplio y su cambio asociado a agentes antineoplásicos disponibles y recomendaciones de las guías existentes en cada sitio. Directrices para el diagnóstico y tratamiento han evolucionado con los nuevos avances, sin embargo, las directrices y recomendaciones solo son eficaces si se aplican.

En un estudio de encuestas de 100 expertos de 12 países de Latinoamérica/Caribe, los estándares de cuidado médico se dispusieron a través de todos los países investigados<sup>(17)</sup>. Las directrices utilizadas provenían de una variedad de fuentes, incluidas las autoridades gubernamentales, las asociaciones profesionales nacionales/científicas y las instituciones de cáncer, así como las normas internacionales, como las de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Sin embargo, este estudio encontró que, al menos con respecto a la detección y la educación, no todos los centros médicos siguen estos lineamientos<sup>(17)</sup>. Los autores sugirieron que los recursos adicionales deben ser dirigidos a mejorar la aplicación y el cumplimiento de los lineamientos actuales<sup>(17)</sup>. Sin embargo, esto puede no ser fácil. La misma encuesta encontró que casi el 94 % y el 83 % de los expertos en cáncer creen que la clínica y epidemiología respectivamente, en el desarrollo de la investigación del cáncer de mama incluida la investigación básica de este, no fue suficiente en sus respectivos países<sup>(17)</sup>.

Las principales razones dadas incluyen la falta de apoyo económico (79 %) y la falta de tiempo disponible para llevar a cabo la investigación (62 %). Por otra parte, las grandes diferencias en el gasto en salud se consideran: en los países desarrollados que utilizan alrededor del 10 % de su producto interno bruto (PIB) en salud, y en los países más pobres, que solo el 5 % y el 6 % de su PIB es para inversión en salud<sup>(27)</sup>. Para complicar las decisiones del cuidado de pacientes en países de bajos ingresos, también está la disponibilidad o la falta de ella en ciertas modalidades de tratamiento<sup>(28)</sup>. La cirugía es un problema particular por una variedad

de razones, incluyendo las habilidades de los cirujanos inexpertos que pueden dejar material neoplásico durante la mastectomía y la disección del nódulo. Servicios de patología pueden ser sub-óptimos, lo que restringe la capacidad de establecer el estado de los receptores hormonales, lo que afecta las decisiones de tratamiento. Además, los medicamentos de quimioterapia son de alto costo, y pueden exceder los presupuestos de salud de los países de bajos recursos, e incluso en países de recursos medios, lo que limita el acceso a la atención sanitaria.

Lamentablemente, los datos específicos relativos a la disponibilidad y uso de los tratamientos para el cáncer de mama en América Latina son limitados. Pero hay que señalar, que varios ensayos clínicos de ixabepilona se llevaron a cabo en esta región<sup>(4,5)</sup>. La combinación de ixabepilona más capecitabina en América Latina es particularmente atractiva para las pacientes más jóvenes, porque es eficaz, bien tolerado, y no está asociada con la misma resistencia que impide el uso prolongado de otros agentes quimioterapéuticos. Ser eficaz reduce los costos indirectos por la prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad y mantener la capacidad de los pacientes para continuar con las actividades diarias, como el trabajo y el cuidado de las familias.

Los EA asociados con algunos efectos secundarios requieren gastos adicionales (por ejemplo, hidratación, antieméticos, inmuno estimulantes), por lo que si estos acontecimientos adversos se pueden minimizar, los costos directos pueden ser reducidos. La disminución del riesgo de resistencia permite que la terapia pueda ser administrada a largo plazo, lo cual es especialmente importante para las pacientes jóvenes, que pueden requerir tratamiento durante diez años o más. Esta revisión ofrece una visión del tratamiento en las pacientes más jóvenes, que incluye ixabepilona más capecitabina en una serie de países de América Latina, se necesitan

más investigaciones sobre la quimioterapia en estas pacientes y el uso de los esquemas de quimioterapia en América Latina.

**Agradecimientos:** Los autores desean agradecer a Meredith Rogers, EM, y Michelle A. Adams, BSJ, MAIA, que proporcionaron asistencia para escrito y editorial.

#### **Declaración del Autor y declaraciones de conflicto de intereses**

Queremos llamar la atención del Editor a los siguientes hechos que pueden ser considerados como posibles conflictos de intereses y contribuciones significativas a este trabajo.

Las siguientes declaraciones son las declaraciones de interés de conflicto de los autores

1. Andrés F. Cardona, MD, MSc, PhD no tiene conflictos a revelar.
2. Adriana Tomadoni, MD, PhD no tiene conflictos a revelar.
3. Juan Lacava, MD, PhD no tiene conflictos a revelar.
4. Henry Gómez, MD, PhD no tiene conflictos a revelar.
5. Mauricio Lema, MD ha recibido honorarios por conferencias de Hoffmann-La Roche Ltd. y Bristol Myers-Squibb.
6. Francisco A. Medina Soto, MD no tiene conflictos a revelar.
7. María Belén Fuentes, MD, MSc no tiene

conflictos a revelar.

8. Los fondos para el desarrollo de este manuscrito fueron suministrados por Bristol-Myers Squibb Co<sup>®</sup>.

Confirmamos que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores citados más arriba y que no hay otras personas que cumplan con los criterios de autoría, pero no están en la lista. Además, confirmamos que el orden de los autores que figuran en el manuscrito ha sido aprobado por todos nosotros. Confirmamos que se han dado las debidas consideraciones a la protección de la propiedad intelectual relacionada con este trabajo y que no existen impedimentos para la publicación, incluidos los plazos de publicación, con respecto a la propiedad intelectual. De este modo se confirma que se han seguido las normas de las instituciones en materia de propiedad intelectual. Confirmamos que cualquier aspecto del trabajo cubierto en este manuscrito que ha involucrado a pacientes humanos se ha llevado a cabo con la aprobación ética de todos los organismos pertinentes y que tales aprobaciones son reconocidas en el manuscrito.

#### **Declaración de consentimiento ético**

El uso de los siguientes casos de pacientes ha sido aprobado por los comités de ética apropiados relacionados con las instituciones en las que los datos fueron obtenidos y los pacientes dieron su consentimiento informado para revelar información y en este documento de trabajo.

---



---

## **REFERENCIAS**

1. Ixabepilone (Ixempra<sup>®</sup>) package insert. Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New Jersey.
2. Vahdat L. Ixabepilone: A novel antineoplastic agent with low susceptibility to multiple tumor resistance mechanisms. *Oncologist*. 2008;13(3):214-221.
3. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol*. 2005;205:275-292.
4. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5210-5217.
5. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin*

- Oncol. 2007;25(23):3407-3414.
6. Castiglione M, Aebi S. The enigma of young age. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1475-1477.
  7. Dubsky PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2002;3(1):65-72.
  8. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer.* 1996;77:97-103.
  9. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathological and biologic features. *Int J Cancer.* 1995;62(2):138-144.
  10. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: Features of disease at presentation. *Ann Oncol.* 2002;13:273-279.
  11. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:261-271.
  12. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3324-3330.
  13. Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A, Manikhas G, Kubista E, Steger GG, et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):526-534.
  14. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;109:1721-1728.
  15. Paradiso A, Mangia A, Chiratti A, Tommasi S, Zito A, Latorre A, et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(Supl 4):iv14-19.
  16. Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A, Manikhas G, Kubista E, Steger GG, et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):526-534.
  17. Cazap E, Buzaid A, Garbino C, de la Garza J, Orlandi F, Schwartzmann G, et al. Breast cancer in Latin America: Results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation Expert Survey. *Cancer.* 2008;113(Suppl):2359-2365.
  18. Oliveira EX, Melo EC, Pinheiro RS, Noronha CP, Carvalho MS. Access to cancer care: Mapping hospital admissions and high-complexity outpatient care flows. The case of breast cancer. *Cad Saude Publica.* 2011;27:317-326.
  19. [No authors list] SEER. Stage distribution. Disponible en: URL: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?>
  20. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: Challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol.* 2001;19:118s-124s.
  21. Gradishar W. Management of advanced breast cancer with the epothilone B analog, ixabepilone. *Drug Des Devel Ther.* 2009;21(3):163-171.
  22. Ibrahim NK. Ixabepilone development across the breast cancer continuum: Paradigm shift. *Cancer Manage Res.* 2010;2:169-179.
  23. Carlson K, Ocean AJ. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: Occurrence and management approach. *Clin Breast Cancer.* 2011;11:73-81.
  24. Morrow PK, Divers S, Provencher L, Luoh SW, Petrella TM, Giurescu M, et al. Phase II study evaluating the efficacy and safety of sagopilone (ZK-EPO) in patients with metastatic breast cancer that has progressed following chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):837-842.
  25. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer: The need for vigilance. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1096-1097.
  26. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast.* 2011;20:297-302.
  27. Gottret P, Schieber G. *Health Financing Revisited: A Practitioner's Guide.* Washington, DC: World Bank Publishers; 2006.
  28. Anderson BO, Cazap E, El Saghir NS, Yip CH, Khaled HM, Otero IV, et al. Optimisation of breast cancer management in low-resource and middle-resource countries: Executive summary of the breast health global initiative consensus, 2010. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):387-398.