

## **MONOGRAFÍA**

---

# **HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA**

**Matías A. Grichener**

---

### **RESUMEN**

La historia de la hormonoterapia en cáncer de mama comienza hace más de un siglo, cuando Beatson realizó la primera ooforectomía en una paciente con cáncer de mama avanzado, obteniendo una respuesta favorable. La existencia de receptores de estrógeno fue descripta recién 70 años después.

Hormonoterapia en cáncer de mama se refiere al uso de fármacos o procedimientos que interfieran con la acción hormonal (a nivel de producción o efecto de hormonas consideradas promotoras de la lesión maligna). La supresión de estrógeno endógeno puede lograrse a través de la ooforectomía, la irradiación ovárica o con drogas, teniendo esta última la ventaja de ser reversible. El tamoxifeno ha sido el fármaco de primera línea en adyuvancia y cáncer de mama avanzado desde 1971. El uso actual de los inhibidores de aromatasa está cambiando este concepto, si bien también se basan en el mismo objetivo, el receptor de estrógeno. Distintas opciones con efectividad similar hacen que los efectos adversos y los costos económicos sean factores cada vez más importantes a la hora de elegir el tratamiento.

La profundización en el conocimiento del funcionamiento de las redes de señalización intracelular ha llevado a estudiar mecanismos de resistencia a drogas conocidas y a desarrollar nuevas alternativas de tratamiento. El receptor de estrógeno continúa siendo el factor aislado más importante para predecir respuesta a la hormonoterapia. El desarrollo de nuevos marcadores de predicción de respuesta, permitiría elegir la mejor terapéutica para cada paciente, personalizando el tratamiento.

### **Palabras clave**

Hormonoterapia. Endocrinoterapia. Receptor de estrógeno. Terapia adyuvante. Terapia neoadyuvante. Quimioprevención. Cáncer avanzado. Tamoxifeno. Anastrozol. Letrozol. Exemestano. Raloxifeno.

### **SUMMARY**

The history of hormone therapy in breast cancer began more than a century ago, when Beatson made the first oophorectomy in a patient with advanced breast cancer, getting a favorable response. The existence of estrogen receptors was described about 70 years later.

Hormone therapy in breast cancer involves the use of drugs or procedures that interfere with hormonal action (at the production or effect of hormones considered to promote the malignant lesion). The suppression of endogenous estrogen can be achieved by oophorectomy, ovarian irradiation or drugs. This last option having the advantage of being reversible. Tamoxifen has been the drug of choice in adjuvant treatment and advanced breast cancer since 1971. The current use of aromatase inhibitors is changing the concept, but also based on the same target, the estrogen receptor. Options with similar effectiveness make adverse effects and economic costs increasingly important factors to consider when choosing a treatment.

A deeper knowledge of the functioning of intracellular signaling networks is leading to study drug resistance mechanisms and to develop new treatment alternatives. The estrogen receptor remains the single most important factor for predicting response to hormone therapy. In the future the development of new predictive markers of response, would allow to choose the best therapy for each patient, personalizing the treatment.

**Key words**

Hormonotherapy. Endocrinotherapy. Estrogen receptor. Adjuvant therapy. Neoadjuvant therapy. Quimio prevention. Advanced cancer. Tamoxifen. Anastrozole. Letrozole. Exemestane. Raloxifen.

---

## INTRODUCCIÓN

La historia de la hormonoterapia en el cáncer de mama comienza hace más de un siglo, cuando el cirujano Británico George Beatson realizó la primera ooforectomía en una paciente con cáncer de mama avanzado, obteniendo una respuesta favorable. Para él, era cuestión de realizar la ooforectomía y luego esperar a ver si el tumor respondía al tratamiento realizado. Para entonces, no había conocimiento sobre los receptores de estrógeno (que recién fueron descritos más de 70 años después).<sup>1</sup>

La endocrinoterapia es la utilización de fármacos o procedimientos que por distintos mecanismos interfieren en la producción o el efecto de determinadas hormonas a las que se considera promotoras de la lesión maligna. Estos fármacos pueden a su vez ser hormonas o no, por lo que el término endocrinoterapia es más adecuado que hormonoterapia, que es utilizado más a menudo.<sup>2</sup>

Previo a la introducción de agentes farmacológicos, la endocrinoterapia para el cáncer de mama consistía básicamente en la ablación de

tejidos (ovarios, suprarrenales o hipófisis), ya sea por cirugía o por radioterapia, para así remover la fuente de estrógeno endógeno. La ooforectomía o la irradiación de los ovarios aún se realizan hoy en día. Sin embargo, la supresión ovárica puede lograrse también farmacológicamente, con la ventaja de ser un procedimiento reversible, a diferencia de la cirugía o la radioterapia.<sup>1</sup>

El tamoxifeno, desde su introducción en la práctica clínica en 1971, ha revolucionado la endocrinoterapia en el cáncer de mama. Hasta hace poco tiempo ha sido el agente estándar para la endocrinoterapia adyuvante, así como el fármaco de primera línea en el tratamiento endocrino del cáncer de mama avanzado.<sup>1</sup>

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, como los inhibidores de aromatasa, está cambiando estos conceptos, si bien aún deben realizarse más estudios y contar con más datos a largo plazo, para poder analizar con mayor detalle el impacto en la sobrevida y las consecuencias de los potenciales efectos adversos.

Así mismo, el descubrimiento de nuevos elementos en las redes de señalización intracelular,

han llevado a estudiar mecanismos de resistencia a las drogas conocidas, como así también a fomentar el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento.

La endocrinoterapia en el cáncer de mama puede utilizarse en distintos escenarios, algunos con extensa evidencia que apoya su uso, producto de años de estudio, y otros más modernos, pero no menos promisorios. Se dividirá entonces este trabajo en capítulos, para poder abordar cada uno de estos escenarios en mayor detalle: a) tratamiento adyuvante; b) tratamiento del cáncer de mama metastásico; c) tratamiento neoadyuvante; y d) quimioprevención; todos ellos en mujeres. Y se hará una breve reseña del uso de la endocrinoterapia en el cáncer de mama en el hombre. Se abordará también la importancia de la determinación de receptores hormonales, mencionando los distintos métodos disponibles para realizarla.

No es propósito de esta monografía analizar en detalle las drogas utilizadas en la endocrinoterapia del cáncer de mama desde un punto de vista netamente farmacológico. Por lo tanto, cada una de ellas será desarrollada dentro de su contexto de utilización en cada capítulo, mencionando sus mecanismos de acción, vías de administración y dosis utilizadas, pero poniendo énfasis principalmente en la efectividad y efectos adversos de cada fármaco, comparándolos con las demás drogas.

## **DETERMINACIÓN Y UTILIDAD CLÍNICA DE LOS RECEPTORES HORMONALES EN EL CÁNCER DE MAMA**

### **INTRODUCCIÓN**

La importancia de los receptores hormonales en la biología del cáncer de mama fue descubierta hace más de 40 años, cuando se observó que el estrógeno marcado radioactivamente se concentraba en órganos estrógeno depen-

dientes de animales, y también en tumores de mama humanos. Este hallazgo dio lugar al concepto de receptor de estrógeno, y se descubrió luego que las células tumorales del cáncer de mama dependen de estrógeno y progesterona para su crecimiento, y que los efectos de estas hormonas son mediados por receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP). El posterior estudio de la biología de los receptores y de otras moléculas implicadas en la transducción de señales, dio lugar al desarrollo de drogas diseñadas para interferir en este proceso y así ser útiles en el tratamiento y prevención del cáncer de mama. La respuesta de un tumor a la endocrinoterapia es un parámetro muy importante en el manejo del cáncer de mama.

Los RE y RP son miembros de la familia de los receptores nucleares, que incluye también los receptores de andrógenos y los receptores de retinoides. Estos receptores se localizan en el citoplasma celular y funcionan como factores de transcripción dependiente de ligando. La unión de la hormona con el receptor genera un cambio de conformación en éste, desenmascarando la zona de unión al ADN del receptor. A continuación, se trasloca al núcleo celular, uniéndose al ADN en zonas promotoras específicas cercanas a los genes que son responsables de las funciones fisiológicas de la hormona mediante la síntesis de proteínas. Existen dos isoformas conocidas del receptor de estrógeno: RE alfa y RE beta. Si bien son similares en muchos aspectos, las propiedades de transcripción de ambos receptores son diferentes.<sup>3</sup>

### **DETERMINACIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA**

Existen dos grandes métodos para la determinación de receptores hormonales en la práctica clínica. Uno emplea la unión competitiva con el receptor de un ligando marcado radioactivamente. El otro utiliza el reconocimiento del receptor por un anticuerpo específico. A su vez

ambos pueden reconocer al receptor de forma directa o indirecta.

### **Método basado en la unión de ligando marcado**

En este caso debe obtenerse un homogeneizado del tejido tumoral, que luego es incubado con estradiol o progesterona marcados (dependiendo del receptor que se busca evidenciar), para permitir la unión a los receptores disponibles. Luego se expone la muestra a carbón para permitir la adsorción de los ligandos marcados que no se han unido al receptor y ambas partes se separan por centrifugación. A continuación se cuantifica la cantidad de ligando marcado presente en ambas partes (en la parte unida a receptor y en la parte libre), pudiendo determinarse la concentración total del receptor en la muestra tumoral. Este valor se expresa habitualmente en femtomoles de receptor por miligramo de proteína citoplasmática total.

Los laboratorios usualmente utilizan distintas concentraciones de receptor como valor de corte para determinar si un tumor es positivo o negativo para receptores hormonales. Esto puede llevar a que un mismo tumor sea considerado positivo por un laboratorio y negativo por otro, y también podría explicar por qué ciertos tumores clasificados como negativos igualmente responden a la endocrinoterapia.

La principal ventaja de este método de determinación radica en la baja variabilidad interobservador, ya que el receptor es objetivamente cuantificado.

Las principales desventajas de este método son las siguientes. Se requiere la fijación inmediata de la pieza tumoral en nitrógeno líquido a  $-70^{\circ}\text{C}$  para evitar su degradación. Por otro lado, los tumores no son habitualmente homogéneos en toda su extensión, pudiendo contener zonas necróticas o incluso zonas con mayor o menor expresión de receptores. Al homogeneizar la muestra, los receptores de la zona con cé-

lulas malignas podrían diluirse entre el tejido inflamatorio o necrótico, llevando a resultados falsamente bajos o negativos. Además, este método no puede utilizarse en tejidos previamente fijados y archivados, ni tampoco en muestras obtenidas por punción (se necesita una pieza de al menos 0,5 a 1,0 cm de diámetro). Por último, si la paciente está embarazada o se encuentra recibiendo tamoxifeno, todos los receptores pueden encontrarse saturados con hormona (o droga) y el resultado ser falsamente bajo o negativo.

### **Métodos basados en utilización de anticuerpos**

Dentro de este grupo existen dos métodos disponibles: inmunohistoquímica y enzimoimmunoensayo (EIA).

La determinación por inmunohistoquímica implica el reconocimiento de los receptores por un anticuerpo específico anti RE o anti RP. Luego se agrega a la muestra otro anticuerpo que reconoce al anterior y que se encuentra unido a una enzima que permite una reacción cromática, al agregar una sustancia reveladora. Los receptores son determinados en forma semicuantitativa de acuerdo a la tinción nuclear de las muestras. La gran ventaja de este método radica en el hecho de poder realizarse en tejidos fijados en parafina o congelados, en muestras obtenidas por punción, en tumores pequeños, e incluso en colgajos celulares obtenidos de muestras de fluidos corporales. No se ve afectado por el estrógeno endógeno o exógeno, y no requiere un laboratorio sofisticado para poder realizarse. Por estos motivos, se ha convertido en el método más utilizado en la práctica clínica. Su mayor desventaja es la variabilidad interobservador, ya que la interpretación de los resultados es más subjetiva.

El enzimoimmunoensayo (EIA) es un método similar en procedimiento a las técnicas que utilizan ligandos marcados, pero en vez de estrógeno y progesterona, utilizan un anticuerpo espe-

cífico contra el receptor. Se debe obtener un homogeneizado del tumor, que se incuba con anticuerpos monoclonales anti RE o anti RP, para formar complejos anticuerpo/receptor. Luego se centrifuga la muestra y se separa el anticuerpo suelto sobrante. A continuación se expone la muestra a otro anticuerpo que reconoce otro epítipo del receptor y que se encuentra unido a una enzima que produce una reacción cromática al utilizar una sustancia reveladora. La intensidad de la coloración es cuantificada por espectrofotometría para determinar la concentración del receptor. La ventaja de este método radica en la objetividad de los resultados (por ser cuantitativo), pero al igual que el primer método descrito, sólo puede realizarse en muestras frescas de tumor de más de 1 cm de diámetro.

La expresividad de receptores hormonales es un valor continuo y de ello depende a su vez la respuesta a la endocrinoterapia. Sin embargo, existen valores de corte por debajo de los cuales la posibilidad de respuesta es muy baja o incluso nula. Teniendo esto en cuenta, se busca definir valores de corte para decidir cuándo un tumor es considerado positivo y cuándo negativo para receptores hormonales. Debido a que tumores con valores de receptores muy bajos pueden incluso tener respuesta a endocrinoterapia, actualmente se recomienda adoptar valores de corte bajos: 3 femtomoles/mg para los estudios cuantitativos y 1% de tinción nuclear para la inmunohistoquímica.<sup>3</sup>

#### **VALOR DE PREDICCIÓN DE LOS RECEPTORES HORMONALES**

Un factor de predicción indica la posibilidad de responder o no a un tratamiento, de acuerdo al carácter positivo o no de dicho factor. El valor de predicción de los receptores hormonales se aplica para mujeres con cáncer de mama avanzado y para las que reciben tratamiento adyuvante.

En el caso del cáncer de mama avanzado,

las pacientes con receptores positivos tienen una tasa de respuesta a la endocrinoterapia de 75% a 85%, mientras que aquéllas con receptores negativos sólo responden en un 5% a 10% de los casos. El estado de los receptores también predice la respuesta a líneas subsecuentes de terapia endocrina, y si bien la respuesta disminuye progresivamente con el tiempo, permanece en el rango de 20% a 40% con receptores positivos. La expresión de receptores hormonales en las metástasis no siempre es igual a la del tumor primario. El estado en los sitios de metástasis sería más útil para predecir respuesta.

En el cáncer de mama inicial, el estado de los receptores hormonales predice la eficacia de la endocrinoterapia adyuvante. Los datos más relevantes que apoyan este concepto surgen del estudio EBCTCG, que comparó el uso de tamoxifeno por 5 años con tratamiento adyuvante, con la no utilización de dicho tratamiento. La magnitud del beneficio del tamoxifeno estuvo directamente relacionada con la concentración de RE.<sup>4</sup>

El estado del receptor de progesterona (RP) puede servir como factor de predicción adicional de respuesta a endocrinoterapia. Los tumores con RE+/RP+ comparados con los RE+/RP- están asociados a mayor tasa de respuesta en cáncer de mama metastásico y posiblemente a mayor sobrevida global en casos de tratamiento adyuvante. Los tumores RE+/RP- son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas ancianas, y al compararlos con los tumores doble negativo, se asociaron a menor tamaño, menor grado histológico y mayor sobrevida libre de enfermedad. Por otro lado, al compararlos con los tumores doble positivo, tanto los RE+/RP- como los RE-/RP+ tuvieron peores resultados. El valor de predicción del RP ha sido atribuido a su dependencia del RE. Ya que la síntesis del RP está regulada por el RE, su carácter negativo se debería a la existencia de una vía no funcional en la cascada de transducción de señales del RE. Sin embargo, la información más actual sugiere

re que habría otros mecanismos involucrados. La falta de expresión de RP podría deberse a la sobreexpresión de las vías de señalización de otros factores de crecimiento. Los tumores con RP- son particularmente más resistentes a los SERMS, pero no tan resistentes a los inhibidores de aromataza, y esto no se explica totalmente con la teoría de la vía no funcional. Menos del 5% de los tumores son RE-/RP+, y si bien esto podría deberse a un resultado falso negativo para los RE, también podría deberse a la existencia de vías independientes del RE que inducen la expresión del RP.

Todos estos datos reflejan la importancia del conocimiento del estado de los receptores hormonales en el manejo del cáncer de mama, por lo cual debería realizarse en forma rutinaria en todos los casos.<sup>3</sup>

#### **VALOR PRONÓSTICO DE LOS RECEPTORES HORMONALES**

Los factores de pronóstico, a diferencia de los de predicción, sirven para estimar resultados independientemente del tratamiento utilizado, y generalmente reflejan la agresividad biológica del tumor. Mientras que el valor de predicción de los receptores hormonales está bien establecido, su valor pronóstico ha sido objeto de debate por mucho tiempo.

Las mujeres con cáncer de mama estadio I con RE+ que no reciben tratamiento adyuvante luego de la cirugía tienen un 5% a 10% menos de riesgo de recurrencia a 5 años que aquellas con RE-. Sin embargo, a medida que aumenta el tiempo de seguimiento, esta ventaja en términos de recurrencia y sobrevida va disminuyendo hasta eventualmente desaparecer. La expresión de receptores hormonales está a menudo asociada a otros factores de pronóstico. Los tumores RE+ son generalmente bien diferenciados, diploides y con bajo índice de proliferación, y habitualmente menos asociados a mutaciones genéticas (como p53 y Her2). Por otro lado, el

estado de los receptores no está asociado con el compromiso ganglionar, por lo cual podrían ser mejores marcadores de crecimiento que de potencial metastásico. Sin embargo, por razones desconocidas, los sitios de metástasis no suelen ser los mismos. Los tumores RE+ suelen dar metástasis en hueso, tejidos blandos y aparato genital, mientras que los RE- generalmente metastatizan en cerebro e hígado, sitios asociados con peor sobrevida.<sup>3</sup>

### **TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES**

#### **INTRODUCCIÓN**

El tratamiento adyuvante sistémico luego de la cirugía primaria del cáncer de mama diagnosticado en estadio inicial, tiene como objetivo prevenir la recurrencia y mejorar la sobrevida global. Las micrometástasis subclínicas podrían ser las responsables de las recurrencias observadas en pacientes que han recibido tratamiento local del cáncer de mama. Se considera que la posibilidad de presentar clones tumorales resistentes en un tumor es menor cuanto más pequeño sea el tamaño de este tumor. Las células neoplásicas son genéticamente inestables, y con el incremento de las divisiones celulares, se acumularían mutaciones genéticas aleatoriamente, que podrían generar resistencia a los fármacos. Las pacientes con metástasis clínicamente evidentes, podrían ya haber adquirido resistencia a las drogas, al menos parcialmente. Por lo tanto, cuanto más precozmente sean atacadas las células tumorales metastásicas, mayor posibilidad de respuesta al tratamiento. El fundamento del tratamiento adyuvante se basa en esta teoría.

#### **ENDOCRINOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA**

Comparada con la quimioterapia, la endocrinoterapia se asocia a menores efectos adver-

sos. La velocidad de respuesta a los agentes endocrinos es generalmente menor que a la quimioterapia; sin embargo, una vez que esta respuesta es alcanzada, tiende a perdurar más en el tiempo y producir un mayor beneficio en términos de sobrevida. Por otro lado, ambos tipos de drogas suelen utilizarse en distintos grupos de pacientes, y este sesgo de selección podría interferir con la interpretación de esta diferencia en la sobrevida. La endocrinoterapia es más útil en tumores con receptores hormonales positivos, que generalmente dan metástasis en tejidos blandos y hueso. La quimioterapia es generalmente preferida para casos de enfermedad rápidamente progresiva y/o situaciones con riesgo potencial de muerte (por ejemplo, linfangitis carcinomatosa o metástasis hepáticas extensas), así como en caso de tumores con receptores negativos u hormonorresistentes.<sup>1</sup>

El metaanálisis del EBCTCG sobre tratamiento adyuvante ha demostrado una significativa reducción de las recurrencias y de la mortalidad a 15 años en las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (tanto quimioterapia como hormonoterapia) comparadas con las que no recibieron ningún tratamiento.<sup>4</sup>

En mujeres menores de 50 años, 6 meses de tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en antraciclinas, independientemente del estado de los receptores hormonales, reduce la probabilidad de recurrencia a 15 años (de 54% a 41%) y la mortalidad (de 42% a 32%). En mujeres mayores de 50 años, este beneficio fue menor. El beneficio absoluto de la quimioterapia es tres veces superior en las mujeres jóvenes que en las mujeres mayores.

Por otro lado, no todas las pacientes obtienen beneficio con el tratamiento adyuvante. Las mujeres con factores de buen pronóstico, ganglios negativos y receptores hormonales positivos, no obtienen gran beneficio con el agregado de quimioterapia a la hormonoterapia adyuvante. En contraste, las pacientes con peor pronóstico son las más beneficiadas. Por lo tanto, al

considerar el uso de tratamiento adyuvante sistémico se deben considerar los riesgos de recurrencia, la probabilidad de obtener beneficio con el tratamiento, los potenciales riesgos y las preferencias de las pacientes.<sup>5</sup>

### ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA

Para estimar el riesgo de recurrencia de la paciente existen varias herramientas. Los factores clínico-patológicos, los calculadores de riesgo y los perfiles moleculares.

#### Factores clínico-patológicos

##### HISTOLOGÍA

Tamaño tumoral, grado histológico, estado ganglionar e invasión linfovascular son los elementos histológicos más utilizados para estimar el riesgo de recurrencia.

##### EDAD

También es uno de los factores más usados para calcular el riesgo de recurrencia. Sin embargo, no se sabe aún con certeza si una edad joven, luego de ajustar todos los demás factores, es realmente un factor de pronóstico de recurrencia y sobrevida.

##### RECEPTORES HORMONALES

Los tumores con receptores de estrógeno y progesterona negativos tienen peor pronóstico si no reciben tratamiento adyuvante, al menos durante los primeros 5 a 10 años posteriores al tratamiento primario.

##### HER2

La sobreexpresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano 2 está asociada a peor pronóstico.

##### Ki67

Es un marcador de proliferación y todavía no existe evidencia que respalde su uso rutinario

como factor de pronóstico. Sin embargo, el Ki67 podría ser un reflejo del índice mitótico determinado histológicamente. A mayor índice mitótico, peor pronóstico.

### Calculadores de riesgo

Los modelos o calculadores de riesgo son herramientas que fueron desarrolladas para ayudar a determinar el riesgo de recurrencia y mortalidad de una paciente con cáncer de mama en estadio inicial, basados en factores clínico-patológicos.

#### ADJUVANT!

Es una herramienta para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial. Se basa en información obtenida de las bases de datos del programa SEER del National Cancer Institute (Estados Unidos) y del análisis de ensayos realizado por el EBCTCG. Se encuentra disponible *on line*.

#### FINPROG

Este programa compara los datos de una paciente determinada con la información de la base de datos nacional de cáncer de mama de Finlandia.

### Perfiles moleculares

Existen distintas herramientas que identifican "firmas moleculares" del cáncer de mama, producto de la expresión de distintos genes. Según la expresión de estos genes, se puede estimar el riesgo de recurrencia. Algunas de estas herramientas que han sido validadas para su uso son el 21-gene recurrence score (RS, Oncotype DX) y el Amsterdam 70-gene prognostic profile (Mammaprint).<sup>5</sup>

#### INDICACIONES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

Dos grupos de expertos, NCCN (National

Comprehensive Cancer Network) y el Grupo internacional de estudio del cáncer de mama (St. Gallen, International Breast Cancer Study Group), publican guías bien reconocidas para el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial.

La guía de NCCN divide las recomendaciones de tratamiento según grupos de pacientes definidos por el estado de los receptores hormonales y del Her2, que luego son subdivididos según tamaño tumoral, estado ganglionar y factores de pronóstico patológicos. En general, recomiendan terapia adyuvante endocrina (ET) para mujeres con receptores hormonales positivos, con un tamaño tumoral entre 0,6 y 1,0 cm, y factores desfavorables (invasión linfovascular, alto grado nuclear y alto grado histológico), para todos los tumores mayores de 1 cm con receptores positivos y para todos los casos de ganglios linfáticos positivos. Se recomienda quimioterapia adyuvante (QT) para todos los tumores mayores de 1 cm y para pacientes con ganglios positivos. Terapia específica anti Her2 (trastuzumab) para los casos con Her2 positivo. Para pacientes con tumores muy pequeños o microinvasores, sin factores de mal pronóstico ni compromiso ganglionar, la indicación de tratamiento adyuvante es menos absoluta y podría incluso omitirse en casos seleccionados (Tabla I).<sup>6</sup>

Las recomendaciones de St. Gallen abordan la toma de decisiones sobre tratamiento adyuvante dividiendo las pacientes en grupos de acuerdo a las terapias indicadas para cada uno. Endocrinoterapia para pacientes con receptores hormonales positivos, terapia dirigida contra Her2 para pacientes con sobreexpresión del Her2, y quimioterapia para pacientes con Her2 positivo y para la mayoría de los tumores triple negativo. Para el resto de las pacientes, es decir, aquellas con receptores positivos y Her2 negativo, donde la necesidad de utilizar o no quimioterapia es más controvertida, recomiendan una decisión basada en factores de riesgo. Estos factores, cuya presencia indicaría la utilización de

	<b>Her2 positivo</b>	<b>Her2 negativo</b>
<b>RE positivo/ RP positivo</b>	Ganglios positivos o negativos; tumor >1 cm: ET, QT y trastuzumab.	Ganglios positivos: ET y QT.
	Ganglios negativos, tumor 0,6 a 1,0 cm; factores histológicos adversos: ET ± QT ± trastuzumab.	Ganglios negativos o pN1mi; tumor >1 cm o entre 0,6 y 1,0 cm, con factores histológicos adversos: Realizar firma molecular (21-gene RS), o si no se hace: ET ± QT.
	Ganglios negativos o pN1mi; tumor 0,5 cm o microinvasor o entre 0,6 y 1,0 cm bien diferenciado: ± ET.	Ganglios negativos o pN1mi; tumor 0,5 cm, microinvasor o tumor entre 0,6 y 1,0 cm bien diferenciado: ± ET.
<b>RE negativo/ RP negativo</b>	Ganglios negativos o positivos; tumor >1 cm: QT y trastuzumab.	Ganglios negativos o positivos; tumor >1 cm: QT
	Ganglios negativos o pN1mi; tumor entre 0,6 y 1,0 cm: Considerar QT ± trastuzumab.	Ganglios negativos o pN1mi; tumor entre 0,6 y 1,0 cm: Considerar QT.
	pN1mi; tumor 0,5 cm o microinvasor: Considerar QT ± trastuzumab.	pN1mi; tumor 0,5cm o microinvasor: Considerar QT.
	Ganglios negativos; tumor 0,5 cm o microinvasor: No terapia adyuvante.	Ganglios negativos; tumor 0,5 cm o microinvasor: No terapia adyuvante.

Tabla I

quimioterapia, incluyen baja expresión de RE, grado histológico 3, altos marcadores de proliferación (Ki67), 4 ganglios linfáticos o más comprometidos, invasión vascular peritumoral, tumores mayores a 5 cm, y también la preferencia de la paciente (Tabla II).<sup>7</sup>

Si bien ambas guías coinciden en muchos aspectos, también existen diferencias importantes. Ambas sugieren que las "firmas moleculares" pueden ayudar en la toma de decisiones en caso de tumores RE positivos, Her2 negativo con ganglios linfáticos negativos. La guía NCCN recomienda quimioterapia para todos los tumores mayores a 1 cm, mientras que la guía de St. Gallen considera a los tumores mayores de 5 cm como una indicación relativa de quimioterapia, mientras que los menores de 2 cm podrían ser candidatas a recibir solamente endocrinoterapia. NCCN define como enfermedad con ganglios positivos, y por lo tanto candidata a quimioterapia, a todo caso con al menos un ganglio lin-

fático positivo con metástasis mayor a 2 mm, mientras que St. Gallen considera como indicación de quimioterapia 4 ganglios o más afectados. Por último, St. Gallen considera candidatos a endocrinoterapia más terapia anti Her2, sin quimioterapia, a los tumores con RE altamente positivos y Her2 positivo.<sup>7,6</sup>

## **ENDOCRINOTERAPIA ADYUVANTE EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES**

### **TAMOXIFENO**

El tamoxifeno es una droga incluida dentro de los fármacos conocidos como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMS), que también comprende otras drogas como raloxifeno, toremifeno y droloxifeno. Los SERMS se caracterizan por tener efectos ago-

	Indicación relativa de quimioterapia	Factores no útiles para la decisión	Indicación relativa de endocrinoterapia sola
<b>RE y RP</b>	Bajo valor		Alto valor
<b>Grado histológico</b>	Grado 3	Grado 2	Grado 1
<b>Proliferación</b>	Índice mitótico alto y/o Ki67 >30%	Índice mitótico intermedio y/o Ki67 16-30%	Índice mitótico bajo y/o Ki67 <15%
<b>Ganglios linfáticos</b>	Positivos ( 4 ganglios)	Positivos (1 a 3 ganglios)	Negativos
<b>Invasión vascular peritumoral</b>	Presencia de invasión extensa		Ausencia de invasión extensa
<b>Tamaño pT</b>	>5 cm	2,1-5,0 cm	2 cm
<b>Preferencia de la paciente</b>	Usar todos los tratamientos disponibles		Evitar efectos adversos de la quimioterapia
<b>Firma molecular</b>	Alto puntaje	Puntaje intermedio	Bajo puntaje

Tabla II

nistas, parcialmente agonistas o antagonistas, según el tipo de tejido en el que actúan, y fundamentalmente los genes regulados por los receptores de estrógeno. Inhiben competitivamente la unión del estrógeno con su receptor específico, modulando los genes regulados por el estrógeno, que influyen en el crecimiento o apoptosis de la célula mamaria.

El tamoxifeno, un transisómero de un derivado trifeniletilénico, se utiliza desde hace más de treinta años en el tratamiento del cáncer de mama debido a su efecto antagonista en este órgano. Su principal mecanismo de acción es el efecto competitivo en la ligadura del estradiol a los receptores de estrógeno, pero además tiene otros efectos: a) aumenta la fase G1 del ciclo celular, con lo que disminuye su crecimiento (sería tumorostático más que tumorocida); b) inhibe la liberación del factor de crecimiento transformador alfa (TGF alfa) y del factor de crecimiento epidérmico (EGF); c) estimula la liberación del factor de crecimiento transformador beta (TGF beta) con lo que inhibe el proceso de carcinogénesis; d) inhibe la proteínasa C; f) se liga a la calmodulina, una proteína que participa en la síntesis del ADN e impide por lo tanto el crecimiento celular; y g) produciría además una inhi-

bición de la angiogénesis peritumoral. Excepto la acción competitiva (unión con el receptor de estrógeno), todas las demás acciones son independientes del receptor, lo que puede explicar la eficacia del fármaco en algunas pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno negativos.<sup>8</sup>

### Tratamiento adyuvante con tamoxifeno

En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (RE+), el tratamiento adyuvante con 5 años de tamoxifeno 20 mg/día ha sido hasta hace poco tiempo el tratamiento de elección.

La revisión y metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), evalúa 194 ensayos *randomizados* de quimioterapia y endocrinoterapia adyuvante, y actualmente con más de 15 años de seguimiento provee valiosa información sobre el rol del tamoxifeno adyuvante en la recurrencia del cáncer de mama y en la supervivencia. En este análisis, se observó que 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, comparado con ningún tratamiento, redujo la probabilidad de recurrencia a 15 años de un 45% a un 33% (41% de re-

ducción en la tasa anual de recurrencia), y la mortalidad por cáncer de mama en mujeres con RE+ de 35% a 26% (31% de reducción en la tasa anual de mortalidad), independientemente de la edad, uso de quimioterapia adyuvante, estado del receptor de progesterona (RP) y otras características del tumor.<sup>4</sup>

La reducción del riesgo relativo de recurrencia con tamoxifeno adyuvante fue similar en las mujeres mayores y en las jóvenes, y aparentemente independiente del uso de quimioterapia. En menores de 50 años la probabilidad de recurrencia a 5 años se redujo de 26% a 16%, y en mayores de 50 años de 27% a 15%. La reducción de riesgo de recurrencia con el uso de tamoxifeno por 5 años comparado con ningún tratamiento adyuvante fue mayor en aquellas pacientes con ganglios positivos (25% frente a 41%), que en pacientes con ganglios negativos (11% frente a 20%).<sup>4</sup>

Además de reducir la recurrencia y la mortalidad del cáncer de mama, el tamoxifeno también reduce el riesgo global de cáncer de mama contralateral. El análisis del EBCTCG observó que con 5 años de tamoxifeno adyuvante en mujeres con enfermedad con RE+ (o RE desconocido) hubo una reducción del riesgo anual de desarrollar cáncer de mama contralateral de 6 a 4 por mil (39% menos).<sup>4</sup>

Con respecto al momento de inicio del tratamiento adyuvante, ocurre comúnmente luego de finalizar la quimioterapia y radioterapia.

Esta preferencia por el tratamiento secuencial fue sugerida por el EBCTCG, al analizar sobrevida libre enfermedad y sobrevida global.<sup>4</sup>

No hay mucha información respecto al uso concurrente o secuencial del tamoxifeno y la radioterapia. Si bien podría haber eficacia similar con ambos esquemas, la administración simultánea podría aumentar los efectos adversos, en particular fibrosis pulmonar y mamaria.<sup>9-11</sup>

## Dosis y duración del tratamiento

En cuanto a la duración del tratamiento, se han demostrado resultados significativamente mejores con 5 años comparado con 2 años de tamoxifeno adyuvante. También se han estudiado tratamientos más prolongados (10 años o indefinido), y aunque algunos datos sugieren que podría reducir aun más la probabilidad de recurrencia, también aumentaría la incidencia de cáncer de endometrio.<sup>12</sup>

La elección de una duración de 5 años como tratamiento estándar se basó en estudios que compararon este esquema con otros de duración mayor, como ATOM (Adjuvant Tamoxifen or More) y ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter), incluidos en el análisis del EBCTCG, y otros estudios más pequeños. El ensayo *randomizado* TAM-01 comparó adyuvancia de corta duración con tamoxifeno (2 o 3 años) y de larga duración (10 años). La sobrevida global no difirió entre ambas ramas. También observó que la tasa anual de recaída luego de 5 años de tamoxifeno no variaba, concluyendo que no había beneficio en prolongar el tratamiento adyuvante por más de 5 años.<sup>13</sup>

El ensayo del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14, incluyó 1.172 mujeres que habían completado 5 años de tamoxifeno, *randomizándolas* en 2 ramas, una para recibir 5 años más de tamoxifeno y otra placebo. Luego de 7 años de la *randomización*, no se demostró beneficio adicional con el tratamiento adyuvante extendido.<sup>14</sup>

Como resultado de estos estudios, se considera 5 años de tamoxifeno adyuvante como tratamiento estándar.<sup>12</sup>

Dosis de 20 mg/día, 30 mg/día y 40 mg/día, demostraron ser similares en efectividad según el análisis del EBCTCG.<sup>4</sup> La dosis estándar utilizada en la práctica clínica es de 20 mg/día.

## Efectos adversos

Con respecto a los efectos adversos, el análisis del EBCTCG demostró un riesgo pequeño pero real asociado al tratamiento adyuvante con tamoxifeno, principalmente atribuible a fenómenos tromboembólicos y cáncer de endometrio. A pesar que el tamoxifeno contribuyó al aumento de las muertes no relacionadas al cáncer de mama por tromboembolismo y cáncer de endometrio, esto es poco significativo comparado con los beneficios que se obtienen con el tratamiento adyuvante.<sup>4</sup>

Se incluirá más información sobre los efectos adversos del tamoxifeno en otros capítulos de este trabajo al describir el uso del tamoxifeno en otros escenarios clínicos, y también al comparar esta droga con otros fármacos.

## Metabolismo e interacciones farmacológicas

El tamoxifeno es transformado en el hígado a su metabolito activo endoxifeno por medio del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Las pacientes que tienen reducida la actividad de esta enzima producen menos endoxifeno, ya sea por su genotipo o por la coadministración de drogas inhibitoras del CYP2D6, como por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), quinidina, bupropion, difenhidramina y cimetidina. Dentro de los ISRS, no todos tienen igual potencia inhibitoria, siendo la paroxetina y la fluoxetina inhibidores fuertes, mientras que la sertralina y la duloxetina son inhibidores moderados.

Sin embargo, no está claro aún si esta menor actividad enzimática, y por lo tanto menor conversión del tamoxifeno en endoxifeno, genera alguna repercusión en el éxito del tratamiento. Hoy en día, la genotipificación del CYP2D6 del paciente no se considera una práctica estándar para seleccionar opciones terapéuticas. Algunos estudios sugieren que el uso concomitan-

te de paroxetina podría afectar los resultados del tratamiento con tamoxifeno, pero esto no ocurriría con otros ISRS.<sup>12</sup>

La guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) del 2010 recomienda no utilizar los genotipos CYP2D6 para seleccionar la endocrinoterapia adyuvante, pero sugiere precaución en el uso concomitante de inhibidores como bupropion, paroxetina o fluoxetina. Pacientes que obtienen un claro beneficio con el tratamiento con alguna droga inhibidora del CYP2D6 deberían evitar el uso de tamoxifeno debido a potenciales interacciones farmacológicas. A su vez, las mujeres que utilizan tamoxifeno deberían evitar el uso de drogas inhibitoras, si existen otras alternativas igualmente efectivas.<sup>15</sup>

## Resistencia al tamoxifeno

La endocrinoterapia con tamoxifeno ha salvado miles de vidas y ha sido el tratamiento más difundido para el cáncer de mama en estadios iniciales. Sin embargo, a pesar de la mejora en la sobrevida observada con el tamoxifeno, al menos dos tercios de las mujeres elegibles para el tratamiento no parecen obtener beneficio. Más del 50% de las recaídas y más de dos tercios de las muertes ocurren pasados los primeros 5 años desde la cirugía. Pacientes tratadas con tamoxifeno por 5 años, también experimentan altas tasas de nuevos tumores primarios y de recaídas, y todos estos eventos influyen en la mortalidad.<sup>14</sup>

En los últimos años se han hecho grandes avances en la comprensión de los mecanismos moleculares que pueden llevar a la resistencia primaria o adquirida al tamoxifeno. Interacciones entre la vía clásica de transducción de señales del receptor de estrógeno (RE) y otras vías no genómicas de promotores del crecimiento, han sido implicadas como posibles mecanismos por los cuales el tumor podría obviar el bloqueo del RE producido por el tamoxifeno. Por ejem-

Generación	Esteroides (tipo I)	No esteroides (tipo II)
Primera (no selectivo)	–	Aminoglutetimida
Segunda (selectivo)	Formestano	Fadrozol
Tercera (superselectivo)	Exemestano (Aromasin ®)	Anastrozol (Arimidex ®). Letrozol (Femara ®)

Tabla III

plo, tumores con gran expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (Her2), podrían ser resistentes al tamoxifeno, posiblemente por interacción entre las vías del RE y del Her2. La resistencia adquirida podría explicarse, al menos en parte, por el hecho que el tamoxifeno tiene acción agonista del estrógeno parcial, pero también podría ser el resultado de la deprivación crónica de estrógeno sobre el tumor.<sup>14</sup>

Estos mecanismos de resistencia podrían ayudar a explicar las observaciones que afirman que no hay beneficio adicional en prolongar el tratamiento adyuvante con tamoxifeno por más de 5 años.<sup>14</sup>

### INHIBIDORES DE AROMATASA

Los IA actúan bloqueando la enzima aromatasa, que interviene en el paso final de la síntesis de estrógeno a partir de andrógenos en tejidos periféricos. Así, por lo tanto, disminuyen la concentración circulante de estrógeno, dejando a los receptores sin sustrato. En mujeres posmenopáusicas, donde la fuente principal de estrógeno es la conversión periférica a partir de los andrógenos, la disminución del estrógeno circulante producida por los IA es muy marcada (aproximadamente 95-98% con todos los IA de tercera generación).<sup>14</sup>

Se clasifica a los IA según su mecanismo de acción en: esteroides (irreversibles, tipo I) y no esteroides (reversibles, tipo II). A su vez se los divide en tres generaciones según el grado de especificidad en la inhibición selectiva de la enzima aromatasa (Tabla III).<sup>14</sup>

Los IA utilizados en la práctica clínica actual son principalmente exemestano (esteroide),

anastrozol y letrozol (ambos no esteroides), todos de tercera generación.<sup>14</sup>

Partiendo de la necesidad de mejorar el terapia adyuvante endocrina para el cáncer de mama RE+, y sumado al conocimiento de la existencia de resistencia al tamoxifeno, las principales preguntas que buscaron responder los ensayos de tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa (IA) fueron: si éstos podrían reemplazar al tamoxifeno o si podrían combinarse con él para así mejorar la eficacia, con toxicidad aceptable.<sup>14</sup>

Varios ensayos *randomizados* compararon a los IA con el tamoxifeno como terapia endocrina adyuvante, en dos modalidades: esquemas de inicio con IA o esquemas secuenciales con tamoxifeno. A su vez, también se evaluó a los IA como tratamiento adyuvante extendido luego de 5 años de tamoxifeno, comparándolos con placebo. Todos ellos en mujeres posmenopáusicas. El análisis de los datos obtenidos ha sido fundamental para establecer la eficacia, duración y efectos adversos del tratamiento con inhibidores de aromatasa, si bien aún quedan muchas dudas y preguntas por responder.<sup>12</sup>

### Estudios que evaluaron el uso de inhibidores de aromatasa

Los ensayos más importantes evaluados en los trabajos de revisión y guías de recomendaciones, son los siguientes (divididos según el esquema de IA utilizado) (Tabla IV).

ARIMIDEX, TAMOXIFEN, ALONE  
OR IN COMBINATION (ATAC)

El ATAC es hasta la fecha el ensayo más grande que se haya realizado sobre endocrino-

Terapia adyuvante con IA de inicio	ATAC BIG 1-98
Terapia adyuvante secuencial luego de 2-3 años de tamoxifeno	IES ITA ABCSG-8/ ARNO 95 BIG 1-98 (ramas secuenciales)
Terapia adyuvante extendida luego de 5 años de tamoxifeno	MA.17

Tabla IV

terapia adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano. Fue diseñado como un estudio internacional, *randomizado*, multicéntrico y doble ciego para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasor operable, confirmado histológicamente, que habían completado su tratamiento primario y que eran candidatas a endocrinoterapia adyuvante. Las pacientes fueron *randomizadas* en una relación 1:1:1 en tres ramas: a) anastrozol más placebo; b) tamoxifeno más placebo; o c) anastrozol más tamoxifeno. Luego del primer análisis a los 33 meses se vio que la combinación de ambas drogas no era superior al tamoxifeno solo, y se cerró la rama combinada, continuando solamente las ramas a) y b).<sup>16</sup>

#### BREAST INTERNATIONAL GROUP (BIG) 1-98

El BIG 1-98 es un ensayo multinacional, fase III, doble ciego y *randomizado*, que fue inicialmente diseñado para comparar: a) 5 años de tamoxifeno con b) 5 años de letrozol como terapia adyuvante. Luego de reclutar 1.835 pacientes, el estudio fue enmendado para agregar dos ramas adicionales: c) 2 años de tamoxifeno seguidos de 3 años de letrozol y d) 2 años de letrozol seguidos de 3 años de tamoxifeno. Fueron incluidas un total de 8.010 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales en estadio inicial. El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad (SLE). La edad media de las pacientes fue de 61 años, y aproximadamente la mitad tenía ganglios negativos. En aproximadamente 40% de las pacientes el tu-

mor era menor a 2 cm, y un 25% había recibido quimioterapia. Aproximadamente 63% de los cánceres eran positivos para ambos receptores hormonales (RE y RP), y un 20% sólo positivos para RE.<sup>16</sup>

#### INTERGROUP EXEMESTANE STUDY (IES)

El IES es un ensayo doble ciego *randomizado*, diseñado para comparar tratamiento adyuvante con a) 5 años de tamoxifeno y b) 2-3 años de tamoxifeno seguido de 2-3 años de exemestano. Se incluyó un total de 4.742 pacientes. De ellas 2.362 fueron designadas aleatoriamente para realizar la terapia secuencial, mientras que el resto realizó 5 años de tamoxifeno.<sup>16</sup>

#### ITALIAN TAMOXIFEN AND ANASTROZOLE TRIAL (ITA)

El ensayo ITA *randomizó* 448 pacientes que se encontraban recibiendo tamoxifeno (20 mg por día) en dos ramas: a) recibir anastrozol luego de 2-3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno y b) continuar tamoxifeno por un total de 5 años. El objetivo primario fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) o recurrencia. Objetivos secundarios fueron supervivencia global y seguridad. Una diferencia con respecto a los criterios de inclusión entre éste y otros ensayos similares, es que sólo se incluyeron en el ITA pacientes con ganglios linfáticos positivos.<sup>13,16</sup>

#### AUSTRIAN BREAST CANCER STUDY GROUP (ABCSG) 8 Y ARIMIDEX-NOLVADEX (ARNO) 95

Los ensayos ABCSG 8 y ARNO 95 son similares en diseño y los dos fueron realizados para

determinar si la terapia secuencial con anastrozol luego de 2 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno era mejor que continuar con tamoxifeno hasta completar los 5 años de tratamiento. Se incluyeron en total entre ambos ensayos 3.224 mujeres, edad media de 63 años, posmenopáusicas, con cáncer de mama operable y receptores hormonales positivos. Ninguna de las pacientes había recibido quimioterapia. Un 27% tenía ganglios linfáticos positivos. Luego de completar 2 años de tamoxifeno, las pacientes fueron seleccionadas aleatoriamente para a) continuar con tamoxifeno (n=1.606) o b) recibir anastrozol (n=1.618), en ambos casos por 3 años.<sup>16</sup>

#### ESTUDIO MA.17

El estudio canadiense MA.17 incluyó un total de 5.147 pacientes que habían completado 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, y las dividió aleatoriamente en 2 ramas: a) letrozol por 5 años y b) placebo por 5 años. El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad de la hormonoterapia adyuvante extendida, considerando el hecho que muchas pacientes presentan recurrencias del cáncer de mama entre 6 a 15 años luego de la cirugía primaria, y que más de la mitad de las recurrencias y muertes ocurren en mujeres que ya habían completado 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El riesgo de recurrencia luego de 5 años de tamoxifeno es aproximadamente 4% anual para pacientes con ganglios positivos y de 2% anual para aquéllas con ganglios negativos, sugiriendo que podría ser beneficioso continuar el tratamiento adyuvante por más de 5 años.<sup>13,16</sup>

El objetivo primario fue evaluar la sobrevida libre de enfermedad (SLE), definiéndola como el tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad primaria en la mama o pared torácica, ganglios linfáticos, metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral. El estudio fue potenciado para mostrar un 2,5% de diferencia en la SLE a 4 años. Mientras otros estudios incluyeron cau-

sas de muerte no relacionadas al cáncer de mama, el MA.17 optó por no incluirlas en su definición de SLE. Objetivos secundarios incluyeron sobrevida global, calidad de vida y seguridad a largo plazo. Al momento del primer análisis, se observó que el letrozol mejoró considerablemente la SLE con respecto al placebo, por lo que se les ofreció a las pacientes en la rama placebo la posibilidad de pasar a letrozol.<sup>13,16</sup>

#### Resultados obtenidos con distintos esquemas de inhibidores de aromatasas

##### TRATAMIENTO ADYUVANTE CON IA DE INICIO

Principalmente dos ensayos, ATAC y BIG 1-98, han establecido que el tratamiento inicial con IA es superior al tamoxifeno para reducir la recurrencia del cáncer de mama.

En el primer análisis del ensayo ATAC, realizado con 33 meses de seguimiento, la SLE estimada a 3 años fue de 89,4%, 87,4% y 87,2%, para las ramas a) anastrozol, b) tamoxifeno y c) anastrozol y tamoxifeno combinados, respectivamente. Con un seguimiento promedio de 100 meses, continuó observándose una SLE significativamente mayor con anastrozol que con tamoxifeno solo, sin observarse una ventaja de la rama combinada por sobre el tamoxifeno solo. Por ese motivo se discontinuó la rama combinada.<sup>17</sup>

Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre anastrozol y tamoxifeno en la sobrevida global (HR: 0,97; IC 95%: 0,86-1,11) ni en las muertes posrecurrencia.

Un beneficio similar del letrozol sobre tamoxifeno fue observado en el ensayo BIG 1-98.<sup>18</sup> Con 71 meses de seguimiento se evidenció una mejoría en la sobrevida global con letrozol, pero estadísticamente no significativa.<sup>19</sup>

Un metaanálisis de los datos obtenidos de los estudios ATAC y BIG 1-98 mostró que el tratamiento adyuvante con 5 años de IA tuvo una tasa de recurrencia 2,7% menor que 5 años de tamoxifeno.<sup>20</sup>

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE SECUENCIAL LUEGO DE 2-3 AÑOS DE TAMOXIFENO

Varios ensayos han demostrado mejores resultados con el uso secuencial de IA luego del tamoxifeno, comparado con tamoxifeno solo.

El estudio IES, luego de un seguimiento medio de 56 meses, mostró una mejoría significativa del 24% en la SLE en aquellas mujeres que habían cambiado de tamoxifeno a exemestano, y una tendencia hacia un aumento en la supervivencia global.<sup>12</sup>

Un metaanálisis de tres ensayos (ITA, ARNO 95 y ABCSG-8) mostró que el cambio a anastrozol (1 mg/día) luego de 2 o 3 años de tamoxifeno, resultó en una mejor SLE (HR: 0,59), mejor supervivencia libre de recurrencia a distancia (HR: 0,61) y mejor supervivencia global (HR: 0,71, IC 95%: 0,52-0,98).<sup>21,22</sup>

Existen datos limitados acerca de la utilidad del uso secuencial del tamoxifeno luego de los IA. El ensayo BIG 1-98 no demostró beneficio adicional del uso de tamoxifeno luego del letrozol, comparado con el letrozol solo. Sin embargo, podría ser seguro para aquellas mujeres que no toleran los IA, cambiar a tamoxifeno luego de 2 o 3 años de IA. Todos los esquemas que incluyeron IA fueron superiores al tamoxifeno solo en términos de SLE.<sup>19</sup>

Aún no se sabe si existe algún beneficio adicional con el uso de tamoxifeno luego de 5 años de tratamiento adyuvante con IA.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE EXTENDIDO LUEGO DE 5 AÑOS DE TAMOXIFENO

En el análisis del ensayo MA.17 se observó una supervivencia global similar en ambos grupos a 4 años (95%). Sin embargo, un análisis por subgrupos mostró una supervivencia global significativamente mayor con letrozol en las pacientes con enfermedad con ganglios positivos (HR: 0,61; IC 95%: 0,38-0,98).

También se observó que aquellas pacientes que habían sido *randomizadas* a placebo, y que decidieron cambiar a letrozol luego que el estu-

dio fue abierto (al demostrarse beneficio significativo con letrozol en el primer análisis), también tuvieron mejoría en la SLE y supervivencia libre de enfermedad a distancia. Se demostró así un beneficio del tratamiento con letrozol luego del tratamiento previo con tamoxifeno, aun luego de haber transcurrido un tiempo considerable sin ningún tratamiento (media 2,8 años).<sup>12</sup>

Como resultado de estos estudios, varias guías de recomendaciones sugieren tratamiento adyuvante con IA para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, ya sea como tratamiento de inicio, o bien incluidos en esquemas secuenciales luego del tamoxifeno.<sup>6,7,15</sup>

En comparación con 5 años de tamoxifeno solo, el uso de un IA, tanto de inicio o como terapia secuencial o extendida, mejora la SLE y reduce el riesgo de eventos relacionados al cáncer de mama, incluyendo recurrencia a distancia, recurrencia local/regional y cáncer de mama contralateral. En términos absolutos, la reducción del riesgo de recurrencia con IA comparado con tamoxifeno solo es modesta, generalmente menor al 5% con varios años de seguimiento, y ambas estrategias son equivalentes en términos de supervivencia global. Sólo dos ensayos (ARNO 95 y ABCSG-8) con estrategia secuencial observaron una diferencia en la supervivencia global estadísticamente significativa a favor de los IA, a pesar que la diferencia absoluta es modesta.<sup>15</sup>

Eventos como recurrencia local/regional, recurrencia a distancia y cáncer de mama contralateral, son clínicamente importantes para las pacientes, y es por esto que las guías recomiendan el uso de IA en algún momento del tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas, a pesar que pocos ensayos demostraron alguna ventaja significativa en la supervivencia.<sup>15</sup>

En cuanto a la duración del tratamiento con IA, no debería exceder 5 años, ya sea como parte de un esquema secuencial o extendido, o como terapia de inicio. Tratamientos más prolon-

gados están siendo considerados como parte de ensayos clínicos. El comité de actualización de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda para aquellas pacientes que hubieran recibido 2 o 3 años de tamoxifeno, completar el tratamiento con IA hasta un total de 5 años de terapia adyuvante endocrina. Para aquellas que hubieran iniciado con IA, pero por algún motivo no pudieron completar 5 años con estas drogas, cambiar a tamoxifeno y completar con éste los 5 años de tratamiento adyuvante. Las mujeres que reciben tratamiento adyuvante extendido, deberían completar un total de 8 a 10 años de tratamiento (5 años de tamoxifeno y 3 a 5 años de IA). Ningún ensayo ha comparado esquemas secuenciales y extendidos entre sí, ni tampoco esquemas de inicio con IA con esquemas extendidos entre sí. Los estudios han utilizado distintas duraciones totales de terapia adyuvante endocrina, como así también distintas duraciones de IA y de tamoxifeno. No se sabe aún si estas diferencias pueden tener o no alguna implicancia clínica. No hay datos acerca de posibles beneficios de continuar los IA por más de 2 o 3 años en los ensayos secuenciales.<sup>15</sup>

Con respecto al momento para cambiar a IA si la paciente ha comenzado el tratamiento adyuvante con tamoxifeno, aún se desconoce cuál es el esquema que aporta mejores resultados. En base a la evidencia obtenida de los ensayos analizados, el comité de actualización de la ASCO recomienda ofrecer el cambio a IA luego de 2 o 3 años (secuencial) o luego de 5 años (extendido). Tres ensayos de tratamiento adyuvante extendido con IA demostraron que esta estrategia puede disminuir el riesgo de recurrencia y cáncer de mama contralateral, pero no mejora la sobrevida global, por lo que la ASCO recomienda terapia extendida con IA en pacientes que hayan completado 5 años de tamoxifeno.

Para pacientes recién diagnosticadas o que hubieran recibido tamoxifeno por un tiempo de entre 2 a 5 años, aún no se sabe qué mo-

mento (precoz o tardío) para el cambio a IA es más efectivo a largo plazo, en términos de SLE. El comité de ASCO recomienda el cambio a IA luego de 2 o 3 años de tamoxifeno, basados en los hallazgos de los ensayos ARNO 95, ABCSG-8 y BIG 1-98, que demuestran que la terapia secuencial es mejor que el tamoxifeno solo por 5 años, si bien no existen comparaciones directas entre esquemas secuenciales y extendidos.<sup>15</sup>

### **Efectos adversos de los inhibidores de aromatasa**

Es importante al considerar el uso de IA, evaluar el impacto de la inhibición de síntesis de estrógeno sobre la calidad de vida y los efectos adversos sobre la densidad mineral ósea, el metabolismo lipídico, la función urogenital y los eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Al evaluar los efectos adversos y toxicidad asociados a los IA, es importante recordar que los ensayos realizados sobre tratamiento adyuvante con IA comparan estas drogas con el tamoxifeno, o utilizan estas drogas luego de haber utilizado tamoxifeno por varios años. Incluso en el caso del tratamiento adyuvante extendido, los IA se comparan con placebo, pero las pacientes habían recibido tratamiento previo con tamoxifeno, hecho que puede influir en los resultados también.<sup>14</sup>

#### **DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y RIESGO DE FRACTURAS**

Tanto las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas con cáncer de mama, tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Esto aumenta el riesgo de fracturas y a su vez dolor, incapacidad, pérdida de la autonomía y mortalidad. En todas las mujeres, la enfermedad en sí misma puede aumentar la actividad osteoclástica, causando osteoporosis y los eventos asociados, incluso en ausencia de metástasis. Por otro lado, las metástasis óseas se asocian a fracturas, dolor e hipercalcemia. En mujeres pre-

menopáusicas la falla ovárica causada por quimioterapia o la ablación ovárica (quirúrgica o química) pueden causar menopausia precoz y pérdida de masa ósea. La deficiencia de vitamina D causada por escasa exposición al sol o mala absorción, sumada a otros factores de riesgo de osteoporosis como tabaquismo y alcoholismo, pueden también influir sobre la pérdida de masa ósea asociada al tratamiento del cáncer de mama.<sup>23</sup>

Mientras que el tamoxifeno, debido a su acción como agonista de estrógeno sobre el hueso, tiene un efecto beneficioso sobre la masa ósea, todos los IA parecen incrementar la pérdida de masa ósea y por lo tanto, aumentar el riesgo de fracturas a largo plazo.<sup>23</sup>

Según resultados del ensayo ATAC, el anastrozol causa pérdida de densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, mientras que el tamoxifeno no. Sin embargo, la tasa de pérdida de masa ósea entre los años 2 y 5 de tratamiento, fue más baja que al comienzo y ninguna paciente con densidad ósea normal al inicio del tratamiento desarrolló osteoporosis en los 5 años de tratamiento con anastrozol. La incidencia de dolor articular y fracturas fue mayor con anastrozol que con tamoxifeno. Esto también se observó en los estudios ARNO 95 y ABCSG-8.<sup>23</sup>

El ensayo BIG 1-98 observó un incremento en la pérdida de masa ósea y mayor incidencia de fracturas con letrozol que con tamoxifeno. En el estudio MA.17 se vio mayor aparición de osteoporosis con letrozol que con placebo; sin embargo, la diferencia de fracturas entre ambos grupos no fue significativa. Mientras que los dolores articulares y musculares son mayores con letrozol, esto no parece causar detrimento en la calidad de vida. La disminución de la densidad mineral ósea asociada al letrozol, puede estar influenciada por los efectos beneficiosos del tamoxifeno utilizado previamente por 5 años.<sup>14,18,19,23</sup>

En el estudio IES, a 30 meses de seguimien-

to, las pacientes tomando exemestano tenían más incidencia de osteoporosis y artralgia que aquellas tomando tamoxifeno (7,4% contra 5,7%, y 5,4% contra 3,6%, respectivamente). No había diferencia significativa en la tasa de fracturas. A los 55,7 meses de seguimiento, se observó, sin embargo, una diferencia significativa en la tasa de fracturas entre ambas ramas: 7,0% para exemestano y 4,9% para tamoxifeno ( $p=0,003$ ).<sup>23</sup>

El estudio Z-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) observó que sólo 8% de las pacientes cumplían los criterios para iniciar tratamiento con bifosfonatos luego de 12 meses de seguimiento y el 15% a los 36 meses de seguimiento, sugiriendo que si bien el uso de ácido zoledrónico es útil para combatir la pérdida de masa ósea causada por el tratamiento del cáncer de mama en mujeres medicadas con letrozol, la mayoría de las pacientes no necesitarían dicha intervención.<sup>23,24</sup>

La pérdida de masa ósea es un tema importante a considerar con el uso de IA a largo plazo. Los ensayos hasta ahora han demostrado disminución de la densidad mineral ósea, pero los resultados sobre fracturas son variables. Al seleccionar el tratamiento con IA, tanto médicos como pacientes deberían ponderar el mayor riesgo de efectos adversos óseos de los IA, con la mayor incidencia de eventos tromboembólicos asociados al tamoxifeno.<sup>23</sup>

Además de incentivar medidas no farmacológicas para contrarrestar la pérdida de masa ósea, como aumentar la actividad física, no fumar y mejorar los aportes de calcio y vitamina D, varias guías de recomendación especifican las circunstancias en las que estaría indicado el tratamiento con bifosfonatos. La ASCO recomienda terapia con bifosfonatos en pacientes con T-score  $\leq -2,5$  en la densitometría. En pacientes con T-score mayor, recomienda densitometría anual y comenzar bifosfonatos si cae por debajo de ese valor de corte.<sup>23-25</sup>

#### ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y METABOLISMO LIPÍDICO

La enfermedad cardiovascular es una patología muy prevalente. Es la principal causa de muerte en mujeres de Estados Unidos y Europa, y es la segunda causa de muerte en mujeres con cáncer de mama. La enfermedad coronaria es 2 o 3 veces más frecuente en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas. Las mujeres con cáncer de mama tienen una tasa de hipertensión algo mayor que las mujeres con otros tipos de cáncer.<sup>14,23</sup>

El tamoxifeno, como también otros SERMS, ha demostrado tener efectos cardioprotectores debido a una modesta pero consistente reducción de lípidos séricos de entre 6% y 28%. Además, modula la producción de óxido nítrico. Dos grandes metaanálisis han demostrado el efecto cardioprotector del tamoxifeno comparado con controles. El metaanálisis del EBCTCG a 15 años reportó menor mortalidad por enfermedad coronaria en pacientes tratadas con tamoxifeno que en el grupo control.<sup>14,23</sup>

Con respecto a los IA en el tratamiento adyuvante, el análisis de datos del ensayo ATAC a 59 meses de seguimiento revela más hipercolesterolemia en las pacientes tratadas con anastrozol (9,0%) que en las tratadas con tamoxifeno (3,5%). Sin embargo, es difícil interpretar estos datos, ya que no fueron recolectados de manera sistemática en este ensayo. También se observó un incremento de lípidos séricos con anastrozol comparado con tamoxifeno en el estudio ITA. En cuanto a los eventos cardiovasculares, con 59 meses de seguimiento del estudio ATAC, se reportó mayor número de episodios de angina de pecho con anastrozol que con tamoxifeno (2,3% contra 1,2%), mientras que el número de infartos de miocardio fue similar en ambos grupos. A 68 meses el número de eventos isquémicos fue ligeramente mayor con anastrozol (diferencia estadísticamente no significativa). Tampoco hubo diferencia en los estudios ARNO 95 y ABCSG-1.<sup>14,23</sup>

En cuanto al letrozol, los resultados del estudio BIG 1-98 indican menos eventos tromboembólicos, pero más eventos cardíacos de grado 3, 4 o 5, comparado con tamoxifeno. Se observó mayor hipercolesterolemia con letrozol. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de estos datos se obtuvo sin ayuno previo. A su vez, estos resultados comparativos podrían estar influenciados por los efectos de hipocolesterolemia del tamoxifeno y deberse más al efecto beneficioso del tamoxifeno que a un efecto perjudicial del letrozol. En el estudio MA.17 los valores de colesterol sérico y los eventos cardiovasculares fueron similares en las pacientes que recibieron tanto letrozol como placebo.<sup>14,18,19,23</sup>

Según algunos estudios, el tratamiento adyuvante con exemestano por 2 años no causa cambios significativos en los valores de colesterol total y triglicéridos séricos, comparado con placebo. En el estudio IES los valores de colesterol no fueron registrados sistemáticamente, pero sí se recolectó información sobre eventos cardiovasculares. El número de infartos de miocardio fue ligeramente mayor en el grupo tratado con exemestano que en el que recibió tamoxifeno.<sup>14,23</sup>

Un metaanálisis de siete estudios que compararon IA con tamoxifeno, tanto en esquemas de inicio como secuenciales, demostró un aumento de riesgo pequeño pero significativo de eventos cardiovasculares de grado 3, 4 y 5 (RR: 1,31; IC 95%: 1,07-1,60).<sup>12</sup>

Los factores de riesgo cardiovascular están presentes en las pacientes con cáncer de mama y esto es reflejo de su alta prevalencia en la población general. La comparación de datos entre ensayos siempre debe hacerse con precaución, y en este caso, el hecho que los datos hayan sido recolectados de forma no sistemática y diferente entre los distintos estudios, hace que la comparación sea aún más difícil. El MA.17 fue el único que comparó los IA con placebo, y no se observó diferencia entre ambos grupos. Si bien no es posible conocer aún el riesgo preciso del uso

de IA, todas las pacientes, y fundamentalmente aquellas con riesgo cardiovascular elevado, deberían ser monitoreadas cuidadosamente para enfermedad cardiovascular y tratadas en forma oportuna.<sup>14,23</sup>

#### EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

El tamoxifeno comparado con placebo se asocia a un mayor número de eventos tromboembólicos. En el ensayo NSABP-P1 los tromboembolismos pulmonares y venosos fueron mayores con tamoxifeno que con placebo. El tratamiento con anastrozol en el estudio ATAC estuvo asociado con una menor incidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos y tromboembólicos comparado con tamoxifeno. En el estudio BIG 1-98 las pacientes tratadas con letrozol tuvieron menos eventos tromboembólicos que las tratadas con tamoxifeno (1,5% contra 3,5%;  $p < 0,001$ ). En el estudio IES hubo menos tromboembolismos con exemestano que con tamoxifeno. Y en los estudios ABCG-8 y ARNO 95 se observó lo mismo, pero con anastrozol y tamoxifeno.

Por otro lado, en el estudio MA.17 que comparó letrozol con placebo, los eventos tromboembólicos y los eventos isquémicos transitorios fueron similares en ambos grupos.<sup>14</sup>

#### EFFECTOS UROGENITALES Y VASOMOTORES

Según resultados del estudio ATAC, el anastrozol se asoció a una menor incidencia de cáncer de endometrio (0,2% con anastrozol y 0,8% con tamoxifeno;  $p = 0,02$ ), ginecorragia, sofocos y flujo vaginal, comparado con tamoxifeno. En el estudio BIG 1-98, comparado con tamoxifeno, el letrozol se asoció a menor incidencia de ginecorragia, menos biopsias endometriales (2,3% contra 9,1%;  $p = 0,001$ ), menor incidencia de cáncer de endometrio y menos sofocos y sudoración nocturna. En el estudio IES la ginecorragia y los sofocos fueron similares en ambos grupos. En el estudio MA.17 los sofocos fueron más frecuentes en las pacientes recibiendo letro-

zol que en las que recibían placebo.<sup>14</sup>

#### TOLERABILIDAD GENERAL

Según datos del estudio ATAC, el abandono del tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente menor con anastrozol que con tamoxifeno (11,1% y 14,3%, respectivamente;  $p = 0,0002$ ). En el estudio BIG 1-98 más pacientes tratadas con letrozol reportaron al menos un efecto adverso de cualquier grado especificado en el protocolo, pero un número similar de pacientes sufrieron efectos adversos graves en ambos grupos. En el estudio IES la tasa de abandono del tratamiento fue ligeramente superior en el grupo asignado a exemestano que en el grupo de tamoxifeno. En cuanto a la calidad de vida, según el estudio MA.17, ésta no fue afectada por el letrozol. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos del estudio IES en cuanto a la calidad de vida.<sup>14</sup>

#### OTROS EFECTOS ADVERSOS

El exemestano ha sido asociado con mayor incidencia de disturbios visuales y diarrea, y podría causar efectos androgénicos como aumento de peso y reacciones cutáneas. El anastrozol parece producir menos aumento de peso que el tamoxifeno. El letrozol se ha asociado en algunas mujeres con adelgazamiento del cabello. En un estudio que comparó pacientes del ensayo ATAC con controles sanos, se asoció al anastrozol con un deterioro en las tareas que requieren velocidad y en la memoria verbal inmediata. Otro estudio también asoció al anastrozol con mayor alteración de funciones cognitivas que el tamoxifeno.<sup>14</sup>

Ambos tipos de drogas, tamoxifeno e IA, tienen distintos perfiles de efectos adversos, y éstos son relevantes al individualizar el tratamiento en cada paciente. Los efectos adversos a largo plazo del tamoxifeno han sido establecidos en la literatura. Por el contrario, los efectos adversos a largo plazo de la terapia con IA aún deben ser completamente caracterizados. En su guía de

recomendaciones del 2010, la ASCO sugiere considerar los distintos efectos adversos, las preferencias de las pacientes y las condiciones preexistentes a la hora de elegir la mejor estrategia adyuvante en mujeres posmenopáusicas. También sugiere que los médicos tratantes recomienden a sus pacientes cambiar el tratamiento si los efectos adversos son intolerables o si éstas no lo cumplen en forma persistente.<sup>15</sup>

### **ENDOCRINOTERAPIA ADYUVANTE EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES**

La endocrinoterapia adyuvante se recomienda para la mayoría de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales en estadios iniciales. Todavía es controversial si todas las mujeres premenopáusicas necesitan o no quimioterapia. También aún se debate cuál es el mejor esquema de endocrinoterapia adyuvante para estas pacientes.

Las mujeres con tumores pequeños (menor a 1,0 cm), bien diferenciados, ganglios negativos y sin otros factores de alto riesgo, tienen excelente pronóstico y podrían evitar la endocrinoterapia adyuvante. Sin embargo, el potencial beneficio de recibirla, aunque pequeño, podría ser mayor que los riesgos asociados al tratamiento.<sup>26</sup>

#### **TAMOXIFENO**

Como fue demostrado por el metaanálisis del EBCTCG, el tamoxifeno adyuvante por 5 años comparado con ningún tratamiento adyuvante, reduce la tasa anual de recurrencia un 41% y la mortalidad en un 34%. Este tratamiento es efectivo tanto en mujeres mayores como en mujeres menores, y también en casos de ganglios positivos o negativos, e independiente del uso de quimioterapia.<sup>4</sup>

La mayoría de los expertos recomienda una dosis de 20 mg/día por un total de 5 años, co-

menzando luego de completar la quimioterapia y radioterapia. La eficacia del tratamiento adyuvante dependerá a su vez de la adherencia al tratamiento y las potenciales interacciones medicamentosas y resistencia a la droga.

El uso de SERMS como el tamoxifeno no se recomienda durante el embarazo y lactancia. El tamoxifeno no causa infertilidad, incluso en presencia de irregularidad menstrual, y podría inducir la ovulación. Es por esto que las mujeres premenopáusicas deben evitar buscar embarazo y utilizar algún método anticonceptivo efectivo no hormonal durante el tratamiento y hasta pasados 2 meses de finalizada la utilización de la droga.<sup>26</sup>

#### **ABLACIÓN O SUPRESIÓN OVÁRICA**

La ablación o supresión ovárica (por sí sola o combinada con tamoxifeno) es también una estrategia efectiva de terapia adyuvante endocrina utilizada en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

La supresión o ablación ovárica puede lograrse de forma quirúrgica, con radioterapia o farmacológicamente.

La ooforectomía quirúrgica causa una supresión inmediata y permanente de la función ovárica, con la consecuente caída de la producción de esteroides. En mujeres con mutación del gen BRCA, la ooforectomía quirúrgica puede utilizarse como terapia adyuvante endocrina y como método para disminuir el riesgo de cáncer de ovario.

La ablación ovárica por radioterapia puede lograrse con distintos esquemas de radiación. Se recomienda verificar por laboratorio la supresión de la función ovárica, ya que ésta puede ser incompleta o ser retardada en algunas mujeres.

La supresión ovárica farmacológica se realiza con agonistas GnRH. La diferencia fundamental con la cirugía y la radiación radica en que la supresión en este caso es reversible.<sup>27</sup>

### **Ablación o supresión como única terapia adyuvante endocrina**

El metaanálisis EBCTCG comparó la ablación o supresión ovárica contra ninguna otra terapia ovárica, independientemente del uso de quimioterapia. Se observó que las mujeres asignadas aleatoriamente a ablación o supresión ovárica comparadas con el grupo de pacientes que no recibió tratamiento, tuvieron una reducción significativa tanto en la probabilidad de recurrencia a 15 años (51,6% contra 47,3%), como en la mortalidad por cáncer de mama (43,5% contra 40,3%).<sup>4</sup>

Distintos ensayos clínicos han demostrado que la ablación o supresión ovárica es efectiva cuando se utiliza como única terapia adyuvante, y que es igualmente efectiva que algunos esquemas de quimioterapia, como por ejemplo CMF.<sup>4</sup> Sin embargo, cabe destacar que el esquema de quimioterapia utilizado en la mayoría de los ensayos fue CMF, un esquema considerado actualmente menos efectivo que los basados en antraciclinas o taxanos. Por lo tanto, no se sabe realmente si la ablación o supresión ovárica tendría una efectividad similar a la quimioterapia, si fuera comparada con estos esquemas más actuales.<sup>26</sup>

### **Ablación o supresión ovárica combinada con tamoxifeno y/o quimioterapia**

Se ha sugerido que al menos parte de los beneficios de la quimioterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas se debe a la supresión ovárica inducida por la quimioterapia. La adición de ablación o supresión ovárica a los esquemas de quimioterapia con antraciclinas, no ha demostrado ser superior a la quimioterapia sola en varios estudios. Sin embargo, en un análisis retrospectivo del estudio INT 0101, la combinación de goserelin y FAC parecería ser más efectiva en mujeres menores de 40 años. La explicación posible a este hallazgo sería que la su-

presión ovárica sumada a la quimioterapia sería beneficiosa en las mujeres que menos probablemente entren en menopausia por efecto de la quimioterapia. De todas formas, este concepto aún no ha sido validado por ensayos con selección aleatoria prospectivos.<sup>26-28</sup>

El uso de tamoxifeno en combinación con ablación o supresión ovárica fue comparado con ningún tratamiento adyuvante en un ensayo, demostrando mejores SLE y sobrevida global en los casos de tratamiento adyuvante combinado. Un metaanálisis demostró que la adición de agonistas GnRH a la terapia adyuvante con tamoxifeno, quimioterapia o ambos, genera una pequeña pero significativa mejoría en las tasas de recurrencia y mortalidad, comparado con la misma terapia pero sin el agonista GnRH.<sup>29</sup>

La combinación de tamoxifeno con ablación o supresión ovárica, parece ser igualmente efectiva que la quimioterapia para cáncer de mama de riesgo bajo e intermedio, incluso comparado con los esquemas actuales basados en antraciclinas. Las tasas de SLE a 7 años y de sobrevida global fueron similares en pacientes que recibieron tamoxifeno combinado con triptorelin (agonista GnRH) y en pacientes que recibieron quimioterapia con FEC, en un estudio *randomizado* que incluyó 333 pacientes. Sin bien no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas, muchos opinan que la combinación de tamoxifeno y agonistas GnRH es más tolerable que la quimioterapia.<sup>26</sup>

Algunos expertos sugieren la utilización de tamoxifeno combinado con ablación o supresión ovárica a continuación de la quimioterapia en mujeres jóvenes que continúan siendo premenopáusicas luego de la quimioterapia o que tienen ganglios positivos, o factores de alto riesgo, ya que esto mejoraría la SLE. Sin embargo, ningún estudio demostró mejoría de la sobrevida global.<sup>7</sup>

Asimismo, también sugieren que el uso combinado de tamoxifeno con ablación o supresión ovárica sería un tratamiento adyuvante suficien-

te en mujeres premenopáusicas con riesgo bajo o intermedio, sin necesidad de realizar quimioterapia.<sup>7</sup>

La duración óptima de la supresión ovárica aún se desconoce, si bien los ensayos han estudiado esquemas de entre 2 y 5 años.<sup>28</sup>

### INHIBIDORES DE AROMATASA

Los IA generalmente no se utilizan en mujeres premenopáusicas debido a que la disminución del estrógeno, al producir menos retroalimentación en el hipotálamo y la hipófisis, puede generar un aumento en la liberación de gonadotropinas, y estimular la función ovárica y la síntesis de nuevos esteroides y aromatasa. Sin embargo, está en estudio el uso combinado de IA y supresión de la función ovárica, particularmente con agonistas GnRH. La evidencia disponible hasta ahora sugiere que esta combinación no sería superior a la combinación de tamoxifeno y supresión o ablación ovárica.<sup>26</sup>

La utilización secuencial de IA podría considerarse en mujeres que entran en menopausia luego de 2 a 5 años de tamoxifeno. Pero hay que considerar que la amenorrea inducida por quimioterapia puede no ser permanente.<sup>26</sup>

La falta de menstruación por un año es considerado marcador de menopausia. Sin embargo, este concepto se aplica a mujeres en buen estado de salud y sin cirugías o fármacos que contribuyan a la amenorrea; y por lo tanto, no sería extrapolable a las pacientes con cáncer de mama. Por lo tanto, en estas pacientes, la menopausia es difícil de definir.<sup>15</sup>

El estudio SOFT (Suppression of Ovarian Function) se encuentra comparando: a) tamoxifeno; b) tamoxifeno con supresión ovárica; y c) exemestano con supresión ovárica. Los resultados de este estudio ayudarán a definir la mejor terapia adyuvante para mujeres premenopáusicas, así como para las pacientes con menopausia inducida por el tratamiento oncológico.<sup>15</sup>

La ASCO en su guía de recomendaciones

de 2010, aconseja que las mujeres pre- o perimenopáusicas al momento del diagnóstico del cáncer de mama, sean tratadas con 5 años de tamoxifeno. Algunas mujeres pre- o perimenopáusicas al momento del diagnóstico, pueden entrar en menopausia de forma inequívoca en los años subsecuentes. Para estas pacientes, la ASCO recomienda incorporar IA en un esquema secuencial o extendido. Sin embargo, la magnitud del beneficio potencial para estas pacientes no está aún bien definida.<sup>15</sup>

## ENDOCRINOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

### INTRODUCCIÓN

La sobrevida media de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) es de entre 2 y 3 años a partir de su presentación. La enfermedad metastásica es incurable y el objetivo del tratamiento es paliativo, optimizando la calidad de vida. La sobrevida puede prolongarse en aquellas pacientes que responden a la terapia sistémica y la mayor sobrevida se observa casi invariablemente en pacientes con tumores sensibles a endocrinoterapia. Al evaluar un agente terapéutico debe tenerse en cuenta la tasa de respuesta y la duración de la respuesta. Cualquier duración de respuesta menor a 6 meses difícilmente se traduce en una prolongación de la sobrevida. Las pacientes con enfermedad estable a 6 meses tienen la misma sobrevida que aquellas que tuvieron respuesta completa o respuesta parcial. Sólo las pacientes que presentan progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses de tratamiento, tienen una peor sobrevida. Este concepto se aplica para terapias endocrinas de primera, segunda y tercera línea, para tres tipos de agentes: antiestrógeno, inhibidores de aromatasa y progestágeno. Por lo tanto, se recomienda continuar con un tratamiento endocrino hasta que se observe progresión de la enfermedad, antes de pasar a otra línea de tra-

tamiento.<sup>1</sup>

La historia del tratamiento endocrino del cáncer de mama metastásico comienza con técnicas quirúrgicas ablativas, como ooforectomía y resección de las glándulas suprarrenales o hipófisis. Luego éstas fueron reemplazadas por el tratamiento con altas dosis de estrógeno y otros esteroides sexuales, como andrógeno y progestágeno. Durante los últimos 35 años el tamoxifeno se convirtió en el tratamiento estándar del CMM, tanto en mujeres pre- y posmenopáusicas. Estudios más recientes sugieren que la depleción de estrógeno podría ser mejor que el tamoxifeno como tratamiento de primera línea, al menos en mujeres posmenopáusicas, mediante los inhibidores selectivos de la aromataasa (IA).<sup>30</sup>

El tratamiento endocrino del CMM ofrece una relación toxicidad/beneficio más favorable que la quimioterapia, y es por esto que generalmente se sugiere un intento de endocrinoterapia previo al uso de quimioterapia sistémica en aquellas pacientes con CMM de lenta evolución, sin compromiso visceral y con mínimos síntomas. Además de la expresión de receptores hormonales, otros factores de predicción de respuesta favorable a endocrinoterapia son: tiempo libre de enfermedad prolongado, respuesta previa a endocrinoterapia, y afectación limitada a hueso y tejidos blandos, sin compromiso visceral (aunque el uso de IA podría a futuro cambiar este concepto). Muchas pacientes reciben varias líneas consecutivas de tratamiento endocrino, pasando a quimioterapia sólo cuando todas estas opciones han sido agotadas.<sup>30</sup>

El uso de distintos agentes endocrinos difiere según el estado hormonal de las pacientes, pudiendo dividir las a grandes rasgos en pos- y premenopáusicas.

### Mujeres posmenopáusicas

La mayoría de los expertos recomienda utilizar IA como primera línea de tratamiento en CMM, si la mujer ha recaído durante el trata-

miento con tamoxifeno, si no ha recibido ningún tratamiento endocrino adyuvante o si ha recaído habiendo transcurrido más de 1 año desde la finalización del tratamiento adyuvante con IA o tamoxifeno. Si ha recaído dentro de los 12 meses de finalizado el tratamiento con IA o durante el uso de IA, se recomienda como primera línea un SERM como tamoxifeno o toremifeno, o el uso de fulvestrant. Para pacientes con progresión luego de haber utilizado IA y SERMS, se pueden utilizar como agentes de tercera línea fulvestrant, acetato de megestrol o estrógeno en altas dosis.<sup>30,31</sup>

### Mujeres premenopáusicas

En estas pacientes son alternativas válidas como primera línea de endocrinoterapia los SERMS (tamoxifeno o toremifeno), la supresión o ablación ovárica o una combinación de ambos (SERM más supresión o ablación ovárica). La terapia combinada es preferida por muchos expertos, ya que aparentemente tendría impacto favorable en el tiempo transcurrido hasta la progresión e incluso en la sobrevida global.<sup>32</sup> El uso de IA luego de la ooforectomía o asociado al uso de agonistas GnRH, debe ser más estudiado en ensayos *randomizados*.<sup>30</sup>

### TAMOXIFENO

El tamoxifeno es efectivo tanto en el tratamiento de mujeres pre- como posmenopáusicas con CMM, con receptores hormonales positivos. Las pacientes con RE y/o RP positivos tienen una posibilidad de aproximadamente 50% de responder favorablemente, mientras que cuando los receptores son negativos ésta cae al 5-10%. La duración de la respuesta (tiempo libre de progresión) es de aproximadamente 12 a 18 meses y en algunas pacientes puede incluso persistir varios años. Se recomienda una dosis diaria de 20 mg. Dosis mayores son más tóxicas y no son más efectivas.<sup>30</sup>

En mujeres posmenopáusicas, los últimos estudios han mostrado mejores resultados con los IA como primera línea de tratamiento del CMM, pero de todos modos el tamoxifeno continúa siendo el agente estándar de primera línea para pacientes premenopáusicas que nunca recibieron tamoxifeno o que han recaído luego de transcurridos 12 meses de finalizado, y para las mujeres posmenopáusicas que han recaído durante el tratamiento o antes de transcurridos 12 meses de finalizados los IA.<sup>30</sup>

La resistencia a la droga constituye la mayor limitación para el uso de tamoxifeno en el CMM. Esta resistencia puede ser primaria o secundaria (adquirida al progresar la enfermedad luego de un tiempo de respuesta favorable al tratamiento). Aproximadamente 33% de las pacientes con resistencia secundaria y un 15% de las pacientes posmenopáusicas con resistencia primaria al tamoxifeno, obtienen beneficios con una segunda línea de tratamiento endocrino. Este hallazgo sugiere que las células tumorales que adquieren resistencia al tamoxifeno, seguirían siendo dependientes del estrógeno y que por lo tanto se podría interferir con la transducción de señales de los RE por otras vías. La complejidad de la función de los receptores de estrógeno explica al menos en parte, porqué no todas las pacientes con receptores positivos responden al tamoxifeno u otras terapias endocrinas. Si bien las células tumorales que expresan receptores hormonales suelen tener una alta dependencia de la señalización de los RE para regular el crecimiento y además, suelen ser bien diferenciadas, de bajo grado histológico y con bajo índice de proliferación, incluso en estas células serían necesarios otros factores de crecimiento con señalización cruzada para regular la proliferación. Hay modelos que implican estas vías cruzadas de señalización como responsables de la resistencia tanto primaria como adquirida.<sup>30,33</sup>

### **TOREMIFENO**

El toremifeno es un SERM 40 veces menor, respecto al estrógeno, que el tamoxifeno. Varios ensayos y metaanálisis compararon el uso de toremifeno y tamoxifeno en CMM, y demostraron que son similares tanto en actividad como en toxicidad. Por lo tanto, el toremifeno constituye una alternativa válida al tamoxifeno en el tratamiento del CMM, aunque no provee ninguna ventaja ni es válido como alternativa en casos de resistencia al tamoxifeno.<sup>30</sup>

### **FULVESTRANT**

El fulvestrant es una droga antiestrógeno pura con una estructura esteroide que actúa como antagonista competitivo del estrógeno sobre el RE. Se aplica en forma intramuscular, con una dosis mensual de 250 mg. Su uso está limitado a mujeres posmenopáusicas. Un ensayo comparó en forma directa el uso de fulvestrant y tamoxifeno como drogas de primera línea en CMM. No se observaron diferencias significativas en cuanto a tasas de respuesta, tiempo hasta la progresión o tolerancia al tratamiento. Dos ensayos han comparado el fulvestrant con anastrozol como drogas de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con CMM resistente al tamoxifeno, concluyendo que es al menos tan efectivo como el anastrozol e igualmente tolerado.<sup>34</sup> Ningún estudio ha comparado al fulvestrant con los IA como drogas de primera línea en el tratamiento del CMM.<sup>30</sup>

### **SUPRESIÓN O ABLACIÓN OVÁRICA**

La deprivación de estrógeno es una alternativa al tamoxifeno como tratamiento de primera línea del CMM en mujeres premenopáusicas, y es el tratamiento de elección en premenopáusi-

cas en los casos de recaída antes de transcurridos 12 meses de finalizado el tamoxifeno adyuvante. Puede lograrse de manera permanente mediante la ooforectomía, o temporaria mediante agonistas GnRH.<sup>30</sup>

Si bien la ooforectomía tiene una eficacia similar al tamoxifeno, generalmente se prefiere tamoxifeno como primera línea de tratamiento. En caso de progresión luego del tamoxifeno, puede haber respuesta a la ooforectomía, especialmente si hubo respuesta inicial al tamoxifeno. Los agonistas GnRH son una alternativa válida para lograr supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas con CMM. Las drogas utilizadas, como goserelin y triptorelin, actúan en la hipófisis suprimiendo el eje hipotálamo-hipofiso-ovárico produciendo una caída del estrógeno hasta niveles de posmenopausia. Estudios con selección aleatoria demuestran que los análogos GnRH son tan eficaces como la ooforectomía o el tamoxifeno.<sup>30</sup>

La combinación de ablación o supresión ovárica con tamoxifeno es recomendada por muchos expertos para el tratamiento de mujeres premenopáusicas con CMM, debido a que en comparación con ambas estrategias aisladas, se observaron mejores resultados en tasa de respuesta, tiempo libre de progresión y posiblemente un pequeño aumento de sobrevida global, sin generar mayores efectos adversos.<sup>30,32</sup>

### INHIBIDORES DE AROMATASA

Luego de la menopausia, a medida que la función ovárica declina, la proporción de estrógeno sintetizado en tejidos extra ováricos aumenta. Es en este escenario donde cobran importancia los inhibidores de aromatasa, impidiendo la conversión periférica de andrógeno en estrógeno, produciendo así una considerable disminución del estrógeno circulante. Los IA se dividen en tres generaciones de acuerdo a su selectividad en la inhibición de la enzima.

### Aminoglutetimida

Es un inhibidor no selectivo de la enzima aromatasa (primera generación). Los beneficios de la inhibición de la aromatasa en pacientes con CMM fueron descriptos por primera vez en mujeres que se encontraban recibiendo altas dosis de este fármaco como alternativa a la adrenalectomía quirúrgica, ya que inhibe (a altas dosis) la conversión de colesterol en delta-5-pregnenolona, un paso inicial en la esteroidogénesis, reduciendo así todos los esteroides adrenales, incluido el estrógeno. Más tarde se descubrió que dosis más bajas de la droga eran igualmente efectivas en pacientes con CMM debido a la inhibición de la aromatasa en lugar de la supresión de la esteroidogénesis.<sup>30</sup>

La utilidad de la aminoglutetimida en el CMM resistente a tamoxifeno fue la base para el posterior desarrollo de nuevas drogas inhibidoras de la aromatasa, más selectivas, más potentes y más seguras.

### Inhibidores selectivos de la aromatasa

La utilidad de estas drogas por sobre los inhibidores de primera generación radica en lograr una mayor selectividad en la inhibición de la síntesis de estrógeno, sin afectar la formación de otros esteroides adrenales. La especificidad de los inhibidores de tercera generación es casi completa, sin afectar prácticamente la producción de cortisol y aldosterona.

La actividad del anastrozol en mujeres con CMM resistente al tamoxifeno fue demostrada en dos ensayos internacionales de fase III que compararon anastrozol con acetato de megestrol. El análisis de los datos obtenidos de estos estudios demostró que si bien las tasas de respuesta fueron bajas y similares en ambos grupos, las pacientes que recibieron anastrozol tuvieron una sobrevida media significativamente mayor que las que recibieron megestrol (27 me-

ses y 23 meses, respectivamente). Además, el anastrozol se asoció a un menor aumento de peso.<sup>30</sup>

También varios estudios de fase III compararon el uso de anastrozol con tamoxifeno como drogas de primera línea en CMM. El ensayo TARGET (Tamoxifen and Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) es un estudio multicéntrico de selección aleatoria realizado simultáneamente en EE.UU. y Europa, diseñado para evaluar tasas de respuesta, tiempo libre de progresión y sobrevida global. Comparó anastrozol y tamoxifeno como primera línea de tratamiento. En el estudio europeo hubo una tasa de respuesta de aproximadamente 33% en ambos grupos y el tiempo libre de progresión también fue similar. Pero se debe tener en cuenta que sólo aproximadamente el 40% de las pacientes del estudio europeo tenían receptores positivos conocidos. En el estudio norteamericano, las tasas de respuesta también fueron similares, pero el tiempo libre de progresión fue significativamente mayor con anastrozol que con tamoxifeno (11,1 meses contra 5,6 meses;  $p=0,005$ ). El análisis combinado de ambos estudios a 18,2 meses de seguimiento, excluyendo a las pacientes con receptores desconocidos, demostró que el tiempo libre de progresión fue mayor con anastrozol que con tamoxifeno (10,7 meses contra 6,4 meses;  $p=0,022$ ).<sup>16</sup> En ambos estudios, las mujeres que recibieron anastrozol tuvieron significativamente menos eventos tromboembólicos y menos ginecorragia. Una mejoría en la sobrevida con anastrozol solo fue demostrada en un ensayo español que incluyó 235 mujeres seleccionadas aleatoriamente a anastrozol o tamoxifeno.<sup>30,35</sup>

El letrozol ha sido directamente comparado con el megestrol para tratamiento del CMM resistente a tamoxifeno, en dos estudios multicéntricos, uno en Estados Unidos y otro en Europa. Ambos estudios fueron igualmente diseñados y dividieron a las pacientes en tres grupos: a) acetato de megestrol; b) letrozol 0,5 mg/día; y c) le-

trozol 2,5 mg/día. La rama con mayor dosis de letrozol tuvo una tasa de respuesta mayor que los otros dos grupos (24% contra 15%, aproximadamente), y también se observó una tendencia a mayor sobrevida global, aunque estadísticamente no significativa. La tolerancia al letrozol fue mayor que al megestrol.<sup>30</sup>

Un estudio con selección aleatoria (International Letrozole Breast Cancer Group) comparó el uso de letrozol y tamoxifeno como drogas de primera línea en CMM. Se dividió a las pacientes en dos grupos: a) letrozol 2,5 mg/día y b) tamoxifeno 20 mg/día, permitiendo el cambio voluntario entre una rama y la otra si la enfermedad progresaba. El análisis de los datos obtenidos demuestra que el letrozol se asoció a mayor tasa de respuesta (32% contra 21%;  $p=0,001$ ), mayor tiempo libre de progresión (9,4 meses contra 6 meses;  $p=0,001$ ) y mayor tiempo transcurrido hasta el inicio de quimioterapia (16 meses contra 9 meses;  $p=0,005$ ). La diferencia en la sobrevida global no fue estadísticamente significativa. Estos datos llevaron a la aprobación del letrozol como droga de primera línea en CMM.<sup>16,30</sup>

Aún no es claro si el letrozol es superior o no al anastrozol. Si bien desde un punto de vista farmacocinético el letrozol es un inhibidor más potente que el anastrozol, otros datos sugieren que una vez alcanzado cierto nivel de inhibición de la aromataza, las pequeñas diferencias entre los IA de tercera generación no conllevan diferencias clínicas significativas en cuanto a eficacia. El letrozol (2,5 mg/día) fue comparado en forma directa con anastrozol (1 mg/día) en un estudio que incluyó 713 mujeres posmenopáusicas con CMM o localmente avanzado, refractario a una primera línea de endocrinoterapia. Si bien la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor con letrozol (19% contra 12%), esto no se asoció a diferencias en tiempo libre de progresión ni en sobrevida global.<sup>30</sup>

El exemestano fue comparado con el megestrol como tratamiento de segunda línea en CMM

resistente al tamoxifeno, en un ensayo que incluyó 779 mujeres posmenopáusicas. Si bien la tasa de respuesta fue similar en ambos grupos, el tiempo libre de progresión y la sobrevida media fueron significativamente mayores con exemestano que con megestrol.<sup>30</sup>

Un ensayo de fase III realizado por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) comparó al exemestano con el tamoxifeno como drogas de primera línea en mujeres posmenopáusicas con CMM, que habían tenido un tiempo libre de enfermedad prolongado luego de la terapia adyuvante. La tasa de respuesta fue de 46% para exemestano y 31% para tamoxifeno, y el tiempo libre de progresión fue también mayor con exemestano que con tamoxifeno (9,9 meses contra 5,8 meses). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la sobrevida global.<sup>16</sup>

Una respuesta al exemestano puede observarse en pacientes que nunca respondieron al tamoxifeno (resistencia primaria), así como en pacientes cuyo tratamiento con anastrozol o letrozol ha fracasado. El exemestano en particular parecería ser útil incluso luego del fracaso de varias líneas de endocrinoterapia.<sup>30</sup>

El metaanálisis de los datos obtenidos de 23 estudios que compararon los IA con otro tipo de endocrinoterapia en CMM, permite observar una mejoría en la sobrevida estadísticamente significativa con los IA de tercera generación, comparados con tamoxifeno (11% de reducción). También sería mejor en cuanto a tiempo libre de progresión y tasa de respuesta. Por lo tanto, a menos que la paciente sea refractaria a los IA, éstos deberían considerarse superiores al tamoxifeno como primera línea de tratamiento.<sup>30,36</sup>

No hay estudios publicados sobre tratamiento combinado con tamoxifeno e IA en mujeres posmenopáusicas con CMM. En el tratamiento adyuvante, los datos obtenidos del estudio ATAC indican que no hay ventajas en el uso conjunto de anastrozol y tamoxifeno por sobre

el anastrozol solo y que, por el contrario, podría conllevar mayores efectos adversos.<sup>30</sup>

## PROGESTÁGENOS

El acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona son los agentes progestágenos con actividad demostrada en el cáncer de mama avanzado. Podrían ser candidatas para estas drogas como tercera o cuarta línea de tratamiento, aquellas pacientes con enfermedad metastásica restringida al hueso o tejidos blandos y con pocos síntomas, y que han desarrollado resistencia al tamoxifeno, IA u otras drogas endocrinas. El mecanismo de acción de los progestágenos en el tratamiento del cáncer de mama no es del todo conocido. El estrógeno disminuye durante el uso de progestágenos, y se proponen como mecanismos de acción la inhibición de la aromatasa o una acción sobre los receptores de glucocorticoides, de andrógenos o de progestágenos. Estas drogas están asociadas a un incremento de los eventos tromboembólicos y por lo tanto, no debería utilizarse en pacientes con factores de riesgo para estos eventos.<sup>30</sup>

Los progestágenos parecen mantener cierta actividad en pacientes refractarias al tamoxifeno. Desafortunadamente, los ensayos que compararon el uso de megestrol con IA no incluyeron la posibilidad de cambio a megestrol ante el fracaso de un IA, y por lo tanto, la utilidad del megestrol luego de los IA no ha sido sistemáticamente estudiada.<sup>30</sup>

La dosis de megestrol utilizada en tratamiento de cáncer avanzado es de 160 mg diarios vía oral (dividido en 4 tomas). La efectividad de dosis más altas no ha sido demostrada en estudios de selección aleatoria y controlados, y se asocian a mayor aumento de peso, retención de líquido, ginecorragia y peor calidad de vida. La medroxiprogesterona es de aplicación intramuscular y tiene eficacia y seguridad similares al megestrol.<sup>30</sup>

## ESTRÓGENOS

Antes del advenimiento de las terapias endocrinas más modernas, el CMM en mujeres posmenopáusicas era frecuentemente tratado con altas dosis de estrógeno. El mecanismo de acción es desconocido y se sugieren posibles interacciones en la transducción de señales de los factores de crecimiento insulinosímiles y/o estimulación de la apoptosis mediada por los receptores de estrógeno. Pacientes con antecedente de utilización de varias líneas de endocrinoterapia podrían aún tener respuesta al tratamiento con altas dosis de estrógeno. La utilización de esta terapia está básicamente limitada por los efectos adversos, como induración mamaria, náuseas, vómitos, falla cardíaca y trombosis venosa. Al igual que los progestágenos, el estrógeno está contraindicado en pacientes con enfermedades tromboembólicas o factores de riesgo para eventos tromboembólicos.<sup>30</sup>

## ANDRÓGENOS

Estas drogas son raramente utilizadas en el tratamiento del CMM. Se incluyen en este grupo la testosterona, fluoximesterona, testolactona y danazol. Son menos efectivos que el estrógeno en altas dosis. Posen una tasa de respuesta de alrededor del 20% y efectos adversos importantes como virilización, edema e ictericia.<sup>30</sup>

## RETINOIDES

El uso de retinoides se encuentra dentro de las nuevas terapias endocrinas del cáncer de mama que están dirigidas a otras vías de transducción de señales intracelulares independientes de los receptores de estrógeno y progesterona. El ácido retinoico y sus derivados interactúan con una familia de receptores para ácido retinoico (RAR), de estructura similar a los RE y RP. El agonista retinoico ATRA (sigla en inglés para Ácido Retinoico Todo Trans, All Trans Reti-

noic Acid) no posee actividad por sí mismo en el CMM, pero sin embargo podría revertir la resistencia al tamoxifeno. La fenretinida, una prodroga del ATRA, tampoco tiene actividad como agente individual, pero tendría actividad al combinarse con tamoxifeno. El uso de ambas drogas aún se considera experimental.<sup>30</sup>

## ENDOCRINOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

### INTRODUCCIÓN

Los tumores mamarios grandes y operables, y el cáncer de mama localmente avanzado, continúan siendo frecuentes de hallar en la práctica clínica a pesar de los programas de detección precoz. El uso de la terapia neoadyuvante o preoperatoria se encuentra actualmente bien establecida en el cáncer de mama, si bien la mayoría de la evidencia publicada se refiere más al uso de la quimioterapia que de la endocrinoterapia. Sin embargo, dado que la endocrinoterapia adyuvante de tumores con receptores hormonales positivos puede ser incluso más efectiva que la quimioterapia, particularmente en mujeres posmenopáusicas, es importante considerar su rol en el tratamiento preoperatorio.

La primera evidencia de la utilidad del tratamiento neoadyuvante provino de la experiencia con tumores localmente avanzados e inoperables, evidenciando altas tasas de respuesta y mejoría en el control local de la enfermedad. A fines de la década de 1980, al observarse que la cirugía conservadora del cáncer de mama era similar a la mastectomía en términos de supervivencia, comenzó a aumentar el interés en el uso de tratamiento neoadyuvante para aquellos tumores operables, pero demasiado grandes para posibilitar una cirugía conservadora de inicio, con la intención de disminuir el número de mastectomías. Se realizaron entonces estudios que compararon el uso de quimioterapia adyuvan-

te y neoadyuvante, observando que no había diferencias significativas en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, sí se demostró un claro aumento de las cirugías conservadoras en las pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante.

El tamoxifeno fue la primera droga en utilizarse en forma generalizada como endocrinoterapia neoadyuvante. Se han realizado numerosos estudios para investigar el uso de tamoxifeno en casos de cáncer localmente avanzado, pero no existe tanta evidencia publicada sobre su uso en tumores grandes pero operables, en comparación con la terapia adyuvante.

Más recientemente, la aparición de los inhibidores de aromatasa, ha incentivado el desarrollo de nuevos estudios, comparando estas drogas con el tamoxifeno como terapia neoadyuvante.<sup>37-39</sup>

### TAMOXIFENO

El tamoxifeno se ha usado durante muchos años como tratamiento primario en pacientes con cáncer localmente avanzado, particularmente en pacientes ancianas o en malas condiciones de salud para enfrentar una cirugía, con tasas de respuesta aproximadamente entre 30% y 70%. La mayoría de la información publicada proveniente de los estudios se refiere a la utilización del tamoxifeno como una alternativa a la cirugía más que a su uso neoadyuvante. El objetivo de estos estudios era básicamente determinar si el tamoxifeno podía reemplazar a la cirugía en mujeres ancianas, y así evitar la morbilidad y costos asociados. Uno de estos estudios fue desarrollado por Bates y colaboradores en el Reino Unido, e incluyó 381 mujeres de más de 70 años con cáncer de mama operable, que fueron seleccionadas aleatoriamente a recibir cirugía más tamoxifeno o solamente tamoxifeno. Luego de

34 meses de seguimiento, no se observaban diferencias significativas en cuanto a supervivencia y calidad de vida, si bien había más fallas en el control local en las pacientes tratadas con tamoxifeno sin cirugía (35,0% contra 20,5%). Otro estudio realizado en Nottingham por Robertson y colaboradores, comparó tamoxifeno con mastectomía en pacientes ancianas, y con el seguimiento a largo plazo se observó una tasa de falla en el control local de 81%, comparada con 38% en el grupo que fue tratado con mastectomía, concluyendo que la mejor opción terapéutica debía incluir cirugía. En contraste, otros investigadores han encontrado tasas similares de recurrencia en ambos grupos e incluso una tendencia a favor de las pacientes tratadas con tamoxifeno sin cirugía.<sup>37,38,40</sup>

Las tasas de falla en el control local reportadas con el uso de tamoxifeno en distintos estudios son muy variables, pero a su vez, son muy variables las tasas reportadas de recidiva local luego del tratamiento quirúrgico. Esto se debe probablemente a la heterogeneidad de la población incluida en los distintos estudios, principalmente en el tamaño tumoral.<sup>37</sup>

Todos los estudios compararon tratamiento endocrino con tratamiento quirúrgico en vez de analizar el rol de la endocrinoterapia como tratamiento prequirúrgico o neoadyuvante. No obstante, sirven para analizar el efecto del tamoxifeno como tratamiento primario. Es importante además observar que ninguno de los estudios publicados ha encontrado diferencias en la supervivencia global entre las pacientes tratadas con endocrinoterapia sin cirugía, cirugía o tratamiento combinado. No existen ensayos con tamoxifeno equivalentes al NSABP-B18 que comparó quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. De todos modos, la endocrinoterapia sin cirugía constituye una alternativa éticamente razonable en pacientes seleccionadas, para las cuales la

cirugía no es una opción conveniente.<sup>37</sup>

## INHIBIDORES DE AROMATASA

### Letrozol

El primer estudio reportado sobre uso neoadyuvante de letrozol en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o grandes tumores operables, fue realizado por Dixon y colaboradores. Trataron a 24 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE+ con letrozol (2,5 mg o 10 mg por día) durante 3 meses, para investigar su eficacia como terapia primaria neoadyuvante. No hubo diferencia significativa entre ambas dosis del inhibidor de aromatasa y se observó una alta tasa de respuesta, con un gran porcentaje de pacientes que pudieron recibir tratamiento quirúrgico conservador en vez de mastectomía, luego del tratamiento inicial. Además, hubo un número significativo de pacientes que alcanzaron respuesta clínica completa dentro de los 3 meses de tratamiento con letrozol. Sin embargo, este estudio no pudo determinar si la neoadyuvancia con letrozol genera alguna modificación en la sobrevida libre de enfermedad o en la sobrevida global.<sup>41</sup>

Otro estudio evaluó tratamiento neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE+ (con altos valores de receptores), que fueron divididas en grupos para recibir terapia neoadyuvante con letrozol, anastrozol o tamoxifeno. Luego de 3 meses de tratamiento, observaron mayor reducción en el volumen tumoral en las pacientes que habían recibido IA comparado con tamoxifeno. Los valores fueron 88% y 70% de reducción de volumen con letrozol y anastrozol, respectivamente, y 46% con tamoxifeno; la diferencia entre este último y los IA fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

Los resultados promisorios de estos estudios con IA, llevaron al desarrollo de nuevos ensayos. El estudio P024 es un ensayo con selección aleatoria, doble ciego, multicéntrico, dise-

ñado para comparar la actividad antitumoral neoadyuvante del letrozol y del tamoxifeno en 337 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Se las dividió aleatoriamente en dos grupos, para recibir tamoxifeno (20 mg/día) o letrozol (2,5 mg/día) por 4 meses. Al inicio ninguna paciente era considerada candidata a una cirugía conservadora y 14% eran consideradas inoperables. El objetivo primario fue comparar la tasa global de respuesta (respuesta clínica completa más respuesta clínica parcial). Los objetivos secundarios fueron observar las tasas de respuesta por ultrasonido y mamografía, y evaluar las pacientes que se volvían elegibles para cirugía conservadora. La tasa global de respuesta fue significativamente superior con letrozol que con tamoxifeno (55% contra 36%;  $p < 0,001$ ). Las tasas de respuesta por ultrasonido y mamografía también fueron mayores con letrozol, al igual que la posibilidad de cirugía conservadora luego del tratamiento (45% contra 35%;  $p = 0,022$ ). Ambos fármacos fueron bien tolerados. Ellis y colaboradores realizaron un subanálisis de este estudio, investigando la expresión de erbB1 (Her1) y erbB2 (Her2) en los tumores de estas pacientes. Observaron una gran diferencia en las tasas de respuesta a letrozol y tamoxifeno en los tumores que, además de ser RE+, sobreexpresaban Her1 y/o Her2, con 88% de respuesta en el grupo tratado con letrozol y 21% en el grupo que recibió tamoxifeno ( $p = 0,0004$ ). En contraste, los tumores que no sobreexpresaban Her tuvieron una respuesta similar a ambas drogas. La reducción del marcador de proliferación Ki67 fue mayor con letrozol que con tamoxifeno (87% contra 75%;  $p = 0,0009$ ), y esta reducción fue más marcada en tumores que sobreexpresaban Her1 y/o Her2. Ha sido propuesto que la sobreexpresión de Her podría promover las propiedades agonistas del tamoxifeno y podría ser por lo tanto un biomarcador de resistencia a esta droga.<sup>37</sup> Por otro lado, trabajos más recientes sugieren

que si bien la presencia de amplificación del Her2 no predice respuesta a IA, su carácter positivo se asocia con una menor supresión del Ki67, y por lo tanto con mayor proliferación, en respuesta tanto a tamoxifeno como a letrozol, sugiriendo mayor resistencia a endocrinoterapia.<sup>42</sup>

Como la tasa de respuesta global a 4 meses de letrozol fue alta en el estudio P024, Paepke y colaboradores quisieron comprobar si un mayor tiempo de tratamiento incrementaba este beneficio y condujeron un estudio en 33 pacientes a las cuales administraron letrozol (2,5 mg/día) por un periodo de entre 4 y 8 meses previo a la cirugía. Observaron que un mayor tiempo de tratamiento se asociaba a una mayor tasa de respuesta clínica (90% contra 57%) y a una mayor reducción del tamaño tumoral, sugiriendo que prolongar el tiempo de terapia neoadyuvante podría ser una buena opción terapéutica.<sup>41</sup>

### **Anastrozol**

La primera evidencia del uso del anastrozol en terapia neoadyuvante surge del estudio de Dixon y colaboradores, que incluyó 24 pacientes con cáncer de mama RE+, con tumor mayor a 3 cm de inicio. Se las dividió en dos grupos para recibir anastrozol durante 12 semanas en dosis de 1 mg/día o 10 mg/día. Al finalizar la terapia neoadyuvante se evaluó la reducción del volumen tumoral por ultrasonido, observando en promedio un 75,5% de reducción, sin diferencias significativas entre ambas dosis. Además, de las 17 pacientes que hubieran requerido mastectomía de inicio, 15 pacientes se volvieron candidatas para cirugía conservadora luego de la terapia neoadyuvante. Un análisis más reciente de este estudio investigó la expresión de Her2 y Ki67 en los tumores tratados, pero no se encontraron diferencias significativas en la respuesta clínica con relación al estado del Her2 ni del Ki67.

El estudio IMPACT (Immediate Preoperative

Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen) comparó 12 semanas de tratamiento neoadyuvante con anastrozol, tamoxifeno o ambos en 330 mujeres posmenopáusicas, continuando con la misma droga como tratamiento adyuvante en caso de respuesta al fármaco. El objetivo primario fue evaluar la tasa de respuesta. Los objetivos secundarios fueron evaluar posibilidad de cirugía conservadora postratamiento neoadyuvante y determinación de marcadores biológicos. La intención de los investigadores era correlacionar sus hallazgos con los resultados del estudio ATAC, que había observado mejores tasas de recurrencia con el uso adyuvante del anastrozol en comparación con tamoxifeno. No encontraron diferencias significativas de tasas de respuesta entre los distintos grupos de tratamiento, pero las pacientes que recibieron anastrozol tuvieron mayor porcentaje de cirugías conservadoras en comparación con las que recibieron tamoxifeno (46% contra 22%;  $p=0,03$ ).

El estudio PROACT (Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen) comparó tratamiento neoadyuvante por 3 meses con anastrozol o tamoxifeno, en mujeres posmenopáusicas con tumores con receptores hormonales positivos. Las pacientes podían recibir quimioterapia independientemente del tratamiento endocrino. Fueron incluidas 451 pacientes y los resultados iniciales mostraron una mayor tasa de respuesta con anastrozol, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, más pacientes pudieron recibir cirugía conservadora en el grupo que recibió anastrozol (43% contra 31%;  $p=0,04$ ). Este estudio, a diferencia de los otros, fue el único en evaluar tasa de respuesta histopatológica. Se observó mayor respuesta con anastrozol que con tamoxifeno, pero habría que tener en cuenta que la definición de respuesta patológica utilizada por este estudio (cambios degenerativos en al menos un tercio de las células tumorales) no es universalmente aceptada, y tampoco se informó en los resultados sobre respuesta patológica completa. No es claro aún,

según los estudios publicados, que tan común es el hallazgo de respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante endocrina. En tratamiento neoadyuvante con quimioterapia la respuesta patológica completa es considerada un factor de buen pronóstico, y aunque se podría asumir lo mismo acerca de la terapia neoadyuvante endocrina, esto aún no ha sido demostrado.

En cuanto a la comparación con la quimioterapia neoadyuvante, el estudio de Semiglazov y colaboradores, es el único que ha analizado este tema. Según los resultados, la endocrinoterapia sería al menos tan efectiva como la quimioterapia, en pacientes seleccionadas con receptores hormonales positivos. Las tasas de respuesta y de cirugía conservadora son similares entre anastrozol y quimioterapia (4 ciclos de doxorubicina y paclitaxel), y se observa una tendencia a favor del anastrozol.<sup>37,41</sup>

### **Exemestano**

El uso de exemestano en tratamiento neoadyuvante fue estudiado por Miller y Dixon en un pequeño estudio, donde observaron una reducción del volumen tumoral del 85%. Otro estudio fue realizado por Tubiana y colaboradores en 38 mujeres, observando una tasa de respuesta del 70%.

Semiglazov y colaboradores, compararon terapia neoadyuvante por 3 meses con exemestano y tamoxifeno en el Exemestane Study. Informaron mejor tasa de respuesta (76% contra 40%;  $p=0,05$ ) y más cirugías conservadoras (36,8% contra 20%;  $p=0,05$ ) con exemestano que con tamoxifeno.<sup>37</sup>

También se ha estudiado la asociación de exemestano con quimioterapia en dos ensayos, con el objetivo de demostrar un aumento en la tasa de respuesta patológica. Los datos obtenidos sugieren que la asociación de exemestano confiere mayor potencial citotóxico a dosis subóptimas de epirubicina cuando se usan en for-

ma simultánea, lo cual podría significar una alternativa efectiva y menos tóxica a la quimioterapia convencional.<sup>41</sup>

### **NUEVAS DROGAS ANTIESTRÓGENO**

Existe también interés en el estudio del fulvestrant en terapia neoadyuvante endocrina. En estudios preclínicos, aparentemente reduciría el índice de recambio celular (una medida combinada de proliferación y apoptosis) de forma más efectiva que el tamoxifeno. Además, tendría efecto en tumores que han desarrollado resistencia al tamoxifeno.<sup>37</sup>

### **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS**

Se han realizado algunos estudios para investigar la utilidad de la terapia neoadyuvante endocrina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RE+. El estudio de Gazet y colaboradores, evaluó la respuesta a goserelin (análogo GnRH) neoadyuvante, observando buena respuesta. Torrisi y colaboradores, evaluaron el uso de letrozol junto con un análogo GnRH, también observando buena respuesta. Estos estudios sugieren que la terapia neoadyuvante endocrina podría ser efectiva en mujeres premenopáusicas seleccionadas con cáncer de mama RE+, pero aún se necesitan más estudios en este área.<sup>42</sup>

### **DURACIÓN DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE ENDOCRINA**

Un problema fundamental a la hora de determinar la duración del tratamiento neoadyuvante es la falta de un marcador definitivo de respuesta. La evaluación clínica es altamente variable y poco reproducible, pero ningún otro método por sí solo ha demostrado ser superior. Los métodos por imágenes como mamografía y ecografía a menudo subestiman la respuesta de-

bido a fibrosis residual y falta de especificidad. La resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones serían otros métodos de utilidad en tratamiento neoadyuvante. Los marcadores biológicos de proliferación como el Ki67 podrían ser buenos indicadores de respuesta temprana, aunque la desventaja de este método es la necesidad de una nueva biopsia. Además, podría haber errores debido a la heterogeneidad de la población celular de los tumores, que haría cambiar los resultados según el sitio de biopsia.<sup>37</sup> Según el estudio de Dowsett y colaboradores, los pacientes con alta expresión de Ki67 luego de 2 semanas de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de recurrencia significativamente más corta.<sup>42</sup> También algunos investigadores han estudiado el uso de métodos basados en ARN (RNA microarrays) para la identificación de fenotipos moleculares que podrían predecir la respuesta al tratamiento endocrino neoadyuvante.<sup>37</sup>

La conducta estándar con la quimioterapia neoadyuvante es administrar entre 3 y 6 ciclos previo a la cirugía, un tiempo suficiente para determinar respondedores y no respondedores. La duración óptima de la terapia neoadyuvante endocrina no se ha determinado aún. Sin embargo, el estudio de Paepke y colaboradores, ha reportado mejor respuesta en pacientes tratadas con 8 meses de letrozol que en las pacientes tratadas por 4 meses. Esto indicaría que el tiempo óptimo de endocrinoterapia podría ser mayor al de la quimioterapia.<sup>41</sup>

#### **COMPARACIÓN ENTRE QUIMIOTERAPIA Y ENDOCRINOTERAPIA NEOADYUVANTE**

No existen grandes estudios de selección al azar que comparen ambas opciones de tratamiento neoadyuvante, y se ha investigado poco en este área, probablemente debido a que los grupos de población que son candidatos a ambos tratamientos son diferentes. Las mujeres mayormente tratadas con quimioterapia neoadyuvante

suelen ser premenopáusicas con receptores hormonales negativos. En contraste, las mujeres tratadas con endocrinoterapia suelen ser posmenopáusicas con receptores positivos. Si bien las indicaciones de quimioterapia y endocrinoterapia neoadyuvantes son generalmente diferentes, dos estudios han comparado en forma directa estas dos opciones. El estudio de Semiglazov y colaboradores, comparó terapia neoadyuvante con quimioterapia (4 ciclos de doxorubicina y paclitaxel) con endocrinoterapia (3 meses de anastrozol o exemestano). Las tasas de respuesta fueron similares, por lo que concluyeron que la endocrinoterapia podría ser una opción válida en mujeres posmenopáusicas con receptores positivos en las cuales la menor toxicidad del tratamiento endocrino sería una ventaja. De todos modos, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

Más recientemente, el grupo colaborador GEICAM ha reportado un estudio de fase II que compara quimioterapia con exemestano en mujeres pre- y posmenopáusicas (Alba y colaboradores 2010). Se incluyeron 95 pacientes con cáncer de mama RE+, Her2 negativo, de tipo luminal, que fueron seleccionadas aleatoriamente a recibir quimioterapia (4 ciclos de epirrubina más ciclofosfamida, seguido de 4 ciclos de docetaxel) o exemestano (con el agregado de goserelin en caso de ser premenopáusicas). Se midió la respuesta tumoral con resonancia magnética. La respuesta fue mayor con quimioterapia en las pacientes premenopáusicas, pero las respuestas fueron similares en las pacientes posmenopáusicas y en aquellas con Ki67 bajo. La menor respuesta en pacientes premenopáusicas con goserelin y exemestano podría indicar que la endocrinoterapia no es un tratamiento adecuado para estas pacientes. De todas formas se necesitan modelos de predicción más adecuados para evaluar la eficacia de la endocrinoterapia neoadyuvante.<sup>42</sup>

También se ha investigado el uso conjunto de quimioterapia y exemestano, como fue des-

cripto previamente.<sup>41</sup>

### **FUTURO DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE ENDOCRINA**

No hay estudios sobre uso simultáneo de endocrinoterapia neoadyuvante con trastuzumab en tumores con sobreexpresión del Her2.<sup>37</sup> En la práctica, la mayoría de los tumores Her2 positivos reciben trastuzumab en asociación con quimioterapia, debido a la alta tasa de respuesta patológica completa.<sup>42</sup>

Recientemente se ha completado el reclutamiento para un estudio fase III (Z1031 American College of Surgeons Oncology Group) para determinar si existen diferencias en eficacia entre los tres inhibidores de aromatasa aprobados para tratamiento neoadyuvante. Los datos preliminares indican que no hay diferencias clínicamente significativas.<sup>42</sup>

Si bien la quimioterapia neoadyuvante ha sido ampliamente utilizada desde hace tiempo, la endocrinoterapia primaria es todavía considerada casi una novedad. No es de hecho un tratamiento estándar. Al igual que con la quimioterapia, la terapia neoadyuvante endocrina permite evaluar in vivo la respuesta al tratamiento y posibilita hacer cambios en forma temprana si el tumor es resistente. En contraste, la toxicidad es mucho menor, pero aún resta mucho por investigar para realizar conclusiones más exactas y quizá llegar a avalar su uso rutinario.<sup>41</sup>

## **QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA**

### **INTRODUCCIÓN**

El hallazgo de disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral en mujeres que realizaban terapia adyuvante con tamoxifeno fue el origen de la idea de utilizar esta droga en la prevención del cáncer de mama. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno

(SERMS) como el tamoxifeno y el raloxifeno, tienen actividad agonista o antagonista del estrógeno dependiendo del tejido blanco. Ambos tienen actividad antiestrógeno en la mama, donde reducen la proliferación de células epiteliales. Esta propiedad ha sido la base de su estudio como drogas quimiopreventivas del cáncer de mama. Más recientemente, con el uso de inhibidores de aromatasa en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, también se ha descubierto el potencial uso de estas drogas en la quimiopreención.

### **TAMOXIFENO**

#### **Estudios que evaluaron el uso de tamoxifeno**

La utilización del tamoxifeno en quimiopreención del cáncer de mama fue estudiado en cuatro grandes ensayos: Breast Cancer Prevention Trial (NSABP-P1), International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I), Royal Marsden Hospital Tamoxifen Prevention Trial y el Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial. Dos de estos estudios (lo más grandes) demostraron una significativa reducción del riesgo de cáncer de mama con la utilización de tamoxifeno, mientras que los otros dos no.

#### **NSABP-P1**

Este es el estudio que ha demostrado mayor beneficio con el uso de tamoxifeno. Para su desarrollo se incluyeron mujeres consideradas con riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama: mayores de 35 años con antecedente de carcinoma lobulillar in situ (CLIS); mujeres mayores de 60 años; y mujeres de entre 35 y 59 años con un riesgo estimado a 5 años de desarrollar cáncer de mama de 1,66%, determinado por el modelo de Gail. Fueron excluidas las mujeres que utilizaban terapia hormonal de reemplazo, andrógenos o anticonceptivos hormonales (o si los habían utilizado dentro de los 3 meses previos

a la inclusión). Las mujeres fueron seleccionadas al azar a recibir placebo o 20 mg/día de tamoxifeno por 5 años. El estudio fue abierto en 1998 luego de un seguimiento medio de 48 meses al observarse que el beneficio del tamoxifeno ya era estadísticamente significativo. Muchas mujeres decidieron discontinuar el estudio y otras cambiar de grupo a tamoxifeno. Este hecho puede haber sesgado los resultados obtenidos luego.

Los resultados de este estudio a 7 años de seguimiento indican que el tamoxifeno redujo un 43% el riesgo relativo de cáncer de mama invasor (RR: 0,57 IC 95%: 0,46-0,70) y un 37% el riesgo de carcinoma in situ (RR: 0,63; IC 95%: 0,45-0,89). De las mujeres incluidas por haber tenido CLIS, la tasa anual de desarrollo de cáncer de mama invasor fue significativamente menor en el grupo que recibió tamoxifeno (6,3 por mil contra 12,0 por mil). El efecto benéfico del tamoxifeno se observó en todos los grupos etarios, y si bien se vio mayor utilidad en mujeres mayores comparadas con las menores, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La disminución en la incidencia de cáncer de mama fue mayormente debida a la disminución de cánceres con receptores hormonales positivos (RE+), con una reducción en tumores RE+ del 62% en el grupo que recibió tamoxifeno. No hubo diferencias significativas en los cánceres con receptores negativos entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en la sobrevida global ni en la sobrevida específica del cáncer de mama entre las mujeres que recibieron tamoxifeno y las que recibieron placebo. Dos temas no abordados en este estudio fueron la duración óptima del tratamiento preventivo y la cuestión de si el cáncer de mama es realmente prevenido o sólo retrasado.<sup>43,44</sup>

#### IBIS-I

Este estudio seleccionó al azar 7.154 mujeres de 35 a 70 años con riesgo aumentado de cáncer de mama a recibir placebo o tamoxifeno

(20 mg/día) por 5 años. El aumento de riesgo fue definido como: 2 veces mayor riesgo relativo (RR) para mujeres entre 45 y 70 años; 4 veces mayor RR para mujeres entre 40 y 44 años; y 10 veces mayor RR para mujeres entre 35 y 39 años. La terapia de reemplazo hormonal fue permitida, pero se limitó a la menor dosis necesaria para controlar los síntomas.

A 96 meses de seguimiento se observó una reducción del riesgo relativo de cáncer de mama del 27% en las pacientes que recibieron tamoxifeno (RR: 0,73; IC 95%: 0,58-0,91; p=0,004). El efecto profiláctico del tamoxifeno fue constante durante todo el seguimiento y no disminuyó luego de 10 años de selección aleatoria, particularmente para los tumores RE+ (34% de reducción de riesgo). También hubo una reducción de los carcinomas ductales in situ (CDIS), pero no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, el tamoxifeno no redujo la incidencia de tumores con receptores negativos y no se observó beneficio del uso de tamoxifeno en pacientes que reciben terapia hormonal de reemplazo. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de mama en ambos grupos. A diferencia del estudio NSABP-P1, el ciego sólo se rompió en el 10,9% de las participantes, y para ese momento la mayoría ya había recibido 5 años de tratamiento, reduciendo por lo tanto la posibilidad de sesgos en el análisis de los resultados.<sup>43-44</sup>

#### ROYAL MARSDEN HOSPITAL TAMOXIFEN PREVENTION TRIAL

Este ensayo incluyó 2.494 mujeres sanas entre 30 y 70 años con historia familiar de cáncer de mama, seleccionadas aleatoriamente a recibir tamoxifeno (20 mg/día) o placebo por 8 años. No fueron excluidas las pacientes con terapia hormonal de reemplazo. A 13 años de seguimiento medio (con un máximo de 20 años), no se demostró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia global de cáncer de mama ni de cáncer de mama invasor entre ambos

grupos. Sin embargo, la incidencia de cáncer RE+ fue 39% menor en el grupo tratado con tamoxifeno (RR: 0,61; IC 95%: 0,43-0,86) analizando todo el período de seguimiento. Esta diferencia no había sido significativa durante el tiempo de tratamiento. Esta diferencia en el beneficio del tamoxifeno durante y postratamiento, se debería mayormente al tamaño de la muestra del estudio.<sup>43,46</sup>

#### ITALIAN RANDOMIZED TAMOXIFEN PREVENTION TRIAL

Este ensayo seleccionó al azar 5.408 mujeres entre 35 y 70 años, con antecedente de histerectomía y sin riesgo aumentado de cáncer de mama preestablecido a recibir tamoxifeno (20 mg/día) o placebo por 5 años. El riesgo general de cáncer de mama entre las participantes era menor al de la población general ya que el 48% habían sido sometidas a ooforectomía al realizarse la histerectomía. No se excluyó a las mujeres con terapia hormonal de reemplazo. Los resultados a 11 años de seguimiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer de mama entre ambos grupos. Sin embargo, un análisis por subgrupos demostró una reducción en el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con riesgo aumentado (mujeres con al menos un ovario intacto durante y postratamiento, talla mayor a 160 cm, menarca antes de los 14 años y ningún embarazo de término antes de los 24 años) que habían recibido tamoxifeno comparadas con las que recibieron placebo.<sup>43,47</sup>

Un análisis conjunto de los 4 ensayos demostró que el tamoxifeno se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de mama de 38%. Sin embargo, no se evidenció reducción en la mortalidad por cáncer de mama.<sup>48</sup>

### Efectos adversos del tamoxifeno

#### CÁNCER DE ENDOMETRIO

Varios metaanálisis reportan un aumento de

la incidencia de cáncer de endometrio de más del doble con el uso de tamoxifeno (RR: 2.4; IC 95%: 1,5-4.0; p=0,0005). En la mayoría de los casos los cánceres fueron adenocarcinomas diagnosticados en estadio I y fueron exitosamente tratados. En los estudios NSABP-P1 e IBIS-I sólo se observó aumento del riesgo de cáncer de endometrio en pacientes medicadas con tamoxifeno de más de 50 años. En los dos ensayos con mayor tiempo de seguimiento (IBIS-I y Royal Marsden) el riesgo aumentado de cáncer de endometrio se limitó únicamente a la duración del tratamiento activo. Este resultado se contrasta con lo observado en el ensayo ATAC que comparó tratamiento adyuvante con tamoxifeno y anastrozol. Las recomendaciones actuales sugieren examen ginecológico de rutina previo al inicio de tamoxifeno y luego en forma anual, continuando incluso postratamiento, con énfasis en la detección de sangrado vaginal anormal. Sólo se recomienda biopsia de endometrio en caso de sangrado anormal. La conducta a seguir dependerá del resultado de la biopsia y de la decisión del equipo médico tratante.<sup>43,48</sup>

#### EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Se ha observado un incremento en la incidencia de eventos tromboembólicos con la utilización de tamoxifeno, en todos los grupos etarios en los estudios de prevención con esta droga, a excepción del estudio Royal Marsden. En un metaanálisis se reporta un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos de 1,9 veces, siendo los más frecuente el tromboembolismo pulmonar, seguido de trombosis venosa profunda y trombosis de las venas de la retina. La magnitud absoluta de estos eventos es baja de todos modos. En el caso de la tromboflebitis, según los estudios el riesgo aumentó 3 veces. En el estudio NSABP-P1 la mayoría de los eventos se observaron durante los primeros 3 años de tratamiento, mientras que en el IBIS-I no se observó mayor riesgo luego de concluido el tratamiento. En el estudio italiano hubo una aso-

ciación estadísticamente significativa entre los eventos tromboembólicos y la edad (mayor o igual a 60 años), la altura (mayor o igual a 165 cm) y la presión diastólica (mayor o igual a 90 mmHg). No se observó asociación con factores protrombóticos como mutaciones hereditarias de la protrombina o factor V de Leiden. No se recomienda utilizar tamoxifeno en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio.<sup>43,44,48</sup>

#### ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

El uso de tamoxifeno para prevención de cáncer de mama podría aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos, especialmente en mujeres mayores de 50 años. Este aumento de incidencia fue observado en todos los ensayos sobre prevención, con excepción del Royal Marsden, que incluyó mujeres de menor edad en promedio. Tanto en casos de terapia adyuvante como de quimioprevención, el riesgo de accidente cerebrovascular estaría aumentado con el uso de tamoxifeno, por lo que está contraindicado en mujeres con antecedentes de accidentes cerebrovascular o accidente isquémico transitorio.<sup>43,48</sup>

#### SÍNTOMAS GINECOLÓGICOS Y VASOMOTORES

El estudio NSAP-P1 informa reportes de flujo vaginal en el 55% de las pacientes tratadas con tamoxifeno, y de sofocos en el 78%. Los datos de seguimiento de los estudios Royal Marsden e IBIS-I sugieren que estos eventos son mayores durante el tratamiento y que no están aumentados luego de haber finalizado. Los estudios no reportan diferencias significativas en cuanto a depresión, ansiedad y calidad de vida en general.<sup>43</sup>

#### CATARATAS

Los datos obtenidos del estudio NSABP-P1

muestran un aumento de incidencia de cataratas estadísticamente significativo en las usuarias de tamoxifeno (RR: 1,14; IC 95%: 1,01-1,29) y de cirugía de cataratas (RR: 1,57; IC 95%: 1,16-2,14). Los estudios Royal Marsden e IBIS-I también observaron un aumento de la incidencia de cataratas con el uso de tamoxifeno. Esto ocurriría particularmente en las pacientes de mayor edad.<sup>43</sup>

#### COGNICIÓN

Datos de algunos estudios, como el NSABP-P1 sugieren posibles efectos negativos del tamoxifeno sobre la cognición, pero los resultados aún no son concluyentes.<sup>43</sup>

#### MORTALIDAD

No existe evidencia que indique que el tamoxifeno aumente la mortalidad global. La única causa de muerte específica con un aumento significativo con el uso de tamoxifeno es el tromboembolismo pulmonar. En contraparte, ningún estudio de prevención ha demostrado que el tamoxifeno disminuya la mortalidad específica por cáncer de mama.<sup>43</sup>

### **Recomendaciones para el uso de tamoxifeno**

Según la guía de recomendación de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) podría ofrecerse el uso de 5 años de tamoxifeno (20 mg/día) a las mujeres con aumento del riesgo de cáncer de mama, para reducir su riesgo a 5-10 años de desarrollar cáncer de mama RE+. Los criterios de selección incluyen a mujeres con riesgo a 5 años mayor o igual a 1,66% (según el modelo de Gail) o mujeres con CLIS. El beneficio de continuar por más de 5 años se desconoce. El mayor beneficio de su uso sería para las mujeres de entre 35 y 50 años (poco propensas a sufrir eventos tromboembólicos o cáncer de endometrio), mujeres sin útero y mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. No se recomienda

el uso de tamoxifeno en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio. Tampoco se recomienda el uso simultáneo de tamoxifeno y terapia hormonal de reemplazo.<sup>43</sup>

Otras guías como la de la United States Preventive Services Task Force, también recomiendan el uso de tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama en mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama, siempre que tengan bajo riesgo de desarrollar efectos adversos.<sup>44</sup>

El análisis actualizado del estudio IBIS-I sugiere que la relación riesgo/beneficio mejora con el tiempo, ya que el beneficio en la prevención del cáncer de mama persistió por lo menos 10 años mientras que la mayoría de los efectos adversos se limitan al período de tratamiento.<sup>45</sup>

## RALOXIFENO

### Estudios que evaluaron el uso de raloxifeno

El raloxifeno es un SERM aprobado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, y debido a su efecto antiestrógeno a nivel mamario, ha sido estudiado para quimioprevención del cáncer de mama en varios ensayos prospectivos aleatorios. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno no ha demostrado efectividad en el tratamiento del cáncer de mama establecido y por lo tanto, no debe ser utilizado como terapia adyuvante.

#### ESTUDIOS MORE Y CORE

Los primeros datos sobre la acción del raloxifeno en la disminución del riesgo de cáncer de mama provino del estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation trial) en mujeres de hasta 80 años de edad con osteoporosis, diseñado para evaluar la utilidad del raloxifeno en la disminución de fracturas por osteoporosis. Las pacientes fueron seleccionadas al azar a re-

cibir placebo o raloxifeno (60 o 120 mg/día) por 4 años. Las pacientes se incluyeron independientemente de su riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se excluyeron las pacientes con antecedentes de cáncer de mama o endometrio, y con terapia hormonal de reemplazo. El análisis más reciente de los datos del estudio MORE informa que las mujeres tratadas con raloxifeno tuvieron una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama invasor comparadas con las que recibieron placebo (RR: 0,28; IC 95%: 0,17-0,46), particularmente de cáncer con receptores hormonales positivos.

El estudio CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) se diseñó con pacientes participantes del MORE, manteniéndolas en sus grupos originales, pero adaptando la dosis de raloxifeno a 60 mg/día en todas las pacientes que recibían esta droga. Se calculó el riesgo de cáncer de mama a 5 años de las participantes del CORE al ingresar al protocolo mediante el modelo de Gail. El análisis de los datos de este estudio mostraron una reducción del 59% en el cáncer de mama invasor y una reducción del 66% en el cáncer invasor RE+ en las mujeres que recibieron 4 años adicionales de raloxifeno comparado con placebo. Tras 8 años de seguimiento desde el inicio del estudio MORE hasta el final del estudio CORE, el raloxifeno continuó reduciendo significativamente el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la incidencia de cáncer de mama con receptores negativos y de carcinoma in situ, fue similar en ambos grupos.<sup>43</sup>

#### ESTUDIO RUTH (RALOXIFEN USE FOR THE HEART)

Este ensayo incluyó 10.101 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria o múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria, seleccionándolas aleatoriamente a placebo o a raloxifeno (60 mg/día). Las pacientes fueron incluidas independientemente de su riesgo de cáncer de mama. Se excluyeron las pacientes con terapia hormonal de reemplazo. No se demostró disminución del riesgo coronario con el

uso de raloxifeno, pero sin embargo, se observó una reducción significativa en el riesgo de cáncer de mama invasor, principalmente cáncer RE+. Al igual que los estudios MORE, CORE y STAR, no se modificó el riesgo de carcinoma in situ ni de cáncer invasor con receptores negativos.<sup>43</sup>

#### ESTUDIO STAR (STUDY OF TAMOXIFEN AND RALOXIFENE)

Este ensayo del NSABP incluyó 19.747 mujeres posmenopáusicas con riesgo de cáncer de mama a 5 años, mayor o igual a 1,66% calculado por el modelo de Gail o antecedente de CLIS, seleccionadas aleatoriamente para recibir tamoxifeno (20 mg/día) o raloxifeno (60 mg/día) por 5 años. Se excluyeron las pacientes con antecedentes de diabetes no controlada, hipertensión o accidente cerebrovascular, y las pacientes con terapia hormonal de reemplazo. En comparación con el estudio NSABP-P1, estas pacientes tenían en promedio un riesgo calculado mayor de cáncer de mama y había mayor porcentaje de pacientes con antecedente de histerectomía y de CLIS en el STAR que en el NSABP-1.<sup>43</sup>

En la última revisión del estudio STAR, a 81 meses de seguimiento, se observó que el raloxifeno es significativamente menos efectivo que el tamoxifeno en la reducción del riesgo de cáncer de mama invasor, pero mantuvo su ventaja en cuanto a efectos adversos comparado con el tamoxifeno. Las mujeres que recibieron raloxifeno tuvieron significativamente menos cáncer de endometrio, histerectomías por patología benigna y eventos tromboembólicos.<sup>49</sup>

### Efectos adversos del raloxifeno

#### CÁNCER DE ENDOMETRIO

Los estudios MORE, CORE y RUTH no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de endometrio entre las pacientes tratadas con raloxifeno y las que recibieron placebo.<sup>43</sup> El último análisis del

estudio STAR encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del raloxifeno comparado con el tamoxifeno (RR: 0,55; IC 95%: 0,36-0,83; p=0,003). Esta diferencia no había sido estadísticamente significativa en los análisis iniciales.<sup>49</sup> Este mismo estudio halló también una diferencia significativa en los casos de hiperplasia endometrial con atipia (RR: 0,08; IC 95%: 0,00-0,55) y sin atipia (RR: 0,18; IC 95%: 0,09-0,32) a favor del raloxifeno comparado con tamoxifeno. También hubo menos histerectomías realizadas por patología benigna, en aquellas mujeres que recibieron raloxifeno durante todo el seguimiento posterior al estudio.<sup>43</sup>

#### EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Se observó un aumento de los eventos tromboembólicos en las pacientes medicadas con raloxifeno en los estudios MORE y CORE, pero no fue estadísticamente significativo. El estudio RUTH, por otro lado, encontró un riesgo 44% mayor de sufrir un evento tromboembólico en el grupo medicado con raloxifeno comparado con el grupo placebo (HR: 1,44; IC 95%: 1,06-1,95; p=0,02).<sup>43</sup> Por otro lado, el estudio STAR observó un menor riesgo de tromboembolismo en las pacientes tratadas con raloxifeno comparadas con las que recibieron tamoxifeno, reportando una disminución del 25% en eventos tromboembólicos (RR: 0,75; IC 95%: 0,60- 0,93).<sup>49</sup>

#### ISQUEMIA CARDÍACA

Los estudios MORE, CORE y RUTH no hallaron diferencias significativas en la incidencia de eventos isquémicos cardíacos entre raloxifeno y placebo. Tampoco hubo diferencia significativa entre raloxifeno y tamoxifeno en el estudio STAR.

#### ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

Los estudios MORE y CORE no encontraron diferencias significativas entre raloxifeno y placebo en la incidencia de accidentes cerebrovasculares. El estudio STAR tampoco halló diferen-

cias significativas entre raloxifeno y tamoxifeno. En el estudio RUTH, que incluyó particularmente pacientes con aumento de riesgo coronario o antecedente de enfermedad coronaria, la incidencia de accidentes cerebrovasculares fatales fue un 49% mayor en el grupo que recibió raloxifeno comparado con el grupo placebo (HR: 1,49; IC 95%: 1,00-2,24;  $p=0,05$ ). Estos hallazgos indicarían que las mujeres con riesgo vascular aumentado no deberían recibir raloxifeno.

#### SÍNTOMAS GINECOLÓGICOS Y VASOMOTORES

El estudio STAR observó más síntomas vasomotores y efectos adversos ginecológicos reportados en las pacientes medicadas con tamoxifeno que en las medicadas con raloxifeno.

#### CATARATAS

La incidencia de cataratas no se vio aumentada con raloxifeno comparado con placebo en los estudios MORE, CORE y RUTH. El estudio STAR observó un menor riesgo de desarrollar cataratas o de necesitar cirugía por cataratas en las pacientes que recibieron raloxifeno comparadas con aquellas que recibieron tamoxifeno.

#### COGNICIÓN

Si bien algunos estudios sugieren que el raloxifeno no produce alteraciones cognitivas significativas, los resultados de otros estudios pequeños son contradictorios. Aún se necesitan mayores datos para definir los efectos del raloxifeno y del tamoxifeno en este área.

#### MORTALIDAD

Los estudios MORE, CORE y RUTH no hallaron aumento de la incidencia de mortalidad asociada al uso de raloxifeno. Sin embargo, en el estudio RUTH hubo un aumento significativo en los accidentes cerebrovasculares fatales. En el estudio STAR no hubo diferencias significativas de mortalidad entre raloxifeno y tamoxifeno. Sin embargo, es importante mencionar que ninguno de estos estudios fue diseñado con suficiente

poder estadístico para demostrar diferencias de mortalidad durante el seguimiento.<sup>43</sup>

#### CALIDAD DE VIDA

El estudio STAR no informa diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida global entre las mujeres tratadas con tamoxifeno y las medicadas con raloxifeno. La incidencia de dispareunia, aumento de peso y molestias músculo-esqueléticas fue mayor con raloxifeno, mientras que los síntomas vasomotores, incontinencia de orina, síntomas ginecológicos y calambres en las piernas, fueron más frecuentes con el uso de tamoxifeno.<sup>43</sup>

### **Recomendaciones para el uso de raloxifeno**

El raloxifeno podría ser una alternativa válida al tamoxifeno como droga para reducir el riesgo de cáncer de mama RE+ en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado de cáncer de mama. Según el último análisis del estudio STAR, el raloxifeno mantiene un 76% del poder del tamoxifeno para reducir el cáncer de mama invasor, pero posee menor toxicidad. Ambas drogas serían buenas alternativas para prevenir el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado, teniendo en consideración riesgos y beneficios para la elección de la droga.<sup>49</sup> No se recomienda el uso de raloxifeno en mujeres premenopáusicas, ya que no hay datos sobre el uso de la droga en este grupo de pacientes y podría además, tener efectos teratogénicos. Tampoco se recomienda su uso en mujeres con antecedente de tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio.<sup>43</sup>

### **INHIBIDORES DE AROMATASA**

Los efectos observados en la disminución de riesgo de cáncer de mama contralateral en estu-

dios de tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasas sugieren su utilidad como agentes de prevención. Los datos más recientes del estudio ATAC sugieren una reducción aún mayor del riesgo de cáncer de mama contralateral que con tamoxifeno. Hay actualmente estudios en curso (IBIS-II y MAP-3) que comparan el uso de IA con placebo en la prevención del cáncer de mama. Sin embargo, aún no se recomienda su uso en la práctica clínica por fuera de estos protocolos de investigación.<sup>43</sup>

### **RETINOIDES**

El uso de estos agentes no se recomienda por fuera de protocolos de investigación. Existen estudios en curso para evaluar la utilidad de estas drogas en quimioprevención.<sup>43</sup>

### **REDUCCIÓN DE RIESGO EN PACIENTES CON MUTACIÓN DE LOS GENES BRCA1 Y BRCA2**

Existen datos limitados sobre la utilidad del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en pacientes con mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. El estudio NSABP-P1 evaluó este efecto, con un subanálisis de las pacientes con mutación heredada. No se halló diferencia significativa en la reducción de riesgo de cáncer en pacientes con mutación BRCA2 (cuyos tumores fueron mayormente RE+) ni en pacientes con mutación BRCA1 (cuyos tumores fueron mayormente RE-), si bien se podría prever mayor utilidad en casos de mutación BRCA2, debido a la mayor frecuencia de tumores RE+ en este grupo. El estudio Royal Marsden no tuvo una muestra de tamaño suficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas en las pacientes con mutación genética. Tampoco existe hasta la fecha suficiente información sobre la utilidad del raloxifeno o inhibidores de aromatasas en estas pacientes.<sup>43,44</sup>

### **ENDOCRINOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA DEL HOMBRE**

El cáncer de mama en el hombre es una enfermedad poco frecuente, pero dado que los tumores son mayormente positivos para receptores de estrógeno, la endocrinoterapia resulta ideal para tratar estos pacientes. En general, se los considera "posmenopáusicos" en términos hormonales, al considerar el uso de endocrinoterapia. En 1942, antes del conocimiento de los receptores hormonales, ya se había reconocido el efecto beneficioso de la orquidectomía sobre el cáncer de mama metastásico en el hombre, demostrando la utilidad del tratamiento endocrino. En cuanto al tratamiento farmacológico, a pesar del desarrollo de nuevas drogas, el tamoxifeno continúa siendo de elección en estos pacientes. Si bien obviamente la mayoría de los hombres encuentran al tamoxifeno más aceptable que la orquidectomía, se han descrito también mayores efectos adversos, como aumento de peso, trombosis venosa profunda y disminución de la libido en los hombres que en las mujeres.

En los hombres la mayoría de los estrógenos circulantes proviene de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos por la enzima aromatasas. Este hecho apoyaría el uso de inhibidores de aromatasas en estos pacientes. Los reportes preliminares son muy alentadores, si bien se necesitan más estudios con respecto a estos fármacos y otras drogas (como por ejemplo el fulvestrant o análogos GnRH) en el cáncer de mama masculino.<sup>1,15</sup>

### **CONCLUSIÓN**

Desde la incorporación de la endocrinoterapia al tratamiento del cáncer de mama hace varias décadas, se han hecho grandes avances en el desarrollo de nuevos fármacos, como así también en el conocimiento de efectos adversos

y mecanismos de resistencia. A medida que el cáncer de mama, debido al diagnóstico precoz y a la optimización de los tratamientos, se aleja cada vez más de ser una enfermedad terminal, para ser una enfermedad potencialmente curable, nuevas consideraciones entran en juego. Distintas opciones de tratamiento, con al menos la misma efectividad, hacen que los efectos adversos y los costos económicos sean factores cada vez más importantes a la hora de elegir la conducta terapéutica. Las tasas de no adherencia al tamoxifeno pueden llegar al 30% a 3 años de tratamiento, y los datos que se desprenden de los estudios indican que esto no es mejor con los inhibidores de aromatasa. Los efectos adversos son particularmente importantes en precipitar el abandono de una terapia. Las creencias de las pacientes acerca de los riesgos y beneficios de un tratamiento se relacionan con la adherencia y persistencia, por lo que discutir estos temas con ellos sería altamente recomendable.<sup>15</sup> Los problemas económicos son otro factor importante al considerar una terapéutica, tanto a nivel individual de cada paciente, como a gran escala al considerar los costos para un sistema de salud. Según la guía de recomendaciones de ASCO de 2010, un mes de tratamiento con tamoxifeno (genérico) tiene un costo de aproximadamente 22 dólares estadounidenses, mientras que un mes de inhibidores de aromatasa oscila entre 340 y 420 dólares.<sup>15</sup> La magnitud de esta diferencia es notable si se considera la prevalencia del cáncer de mama. Por otro lado, los mayores costos no deberían desalentar el desarrollo de nuevos fármacos que potencialmente podrían salvar vidas, ya que eventualmente los costos de las nuevas drogas se hacen más bajos a medida que se generaliza su uso y son producidas por más laboratorios.

El futuro desarrollo de la endocrinoterapia debería apuntar a optimizar las alternativas ya establecidas, mejorando el conocimiento de resultados y efectos adversos a largo plazo, y explorando su utilización en escenarios menos es-

tudiados como quimioprevención y tratamiento neoadyuvante.

Con el desarrollo de nuevos agentes y el mayor conocimiento de mecanismos de resistencia, el estudio de esquemas secuenciales se vuelve más importante, a fin de mantener la hormono-sensibilidad con fármacos sucesivos que actúen a través de distintos mecanismos.<sup>1</sup>

Hasta ahora, nuevos agentes se han desarrollado apuntando a un viejo objetivo, el receptor de estrógeno. Con el conocimiento más detallado de las vías de señalización intracelular, nuevos "objetivos" se han ido identificando, abriendo caminos al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.<sup>1</sup>

A la fecha, el receptor de estrógeno es el factor aislado más importante para predecir respuesta a la endocrinoterapia.<sup>1</sup> El desarrollo de nuevos marcadores de predicción de respuesta, permitiría elegir la mejor terapéutica de acuerdo al cáncer particular de cada paciente como un tratamiento personalizado.

Queda mucho camino por recorrer aún y las verdades absolutas en medicina no existen. Algo que hoy se considera ideal, podría no serlo mañana a la luz de nuevas evidencias. Alternativas impensadas podrían hacerse reales. Las posibilidades parecen ilimitadas.

## REFERENCIAS

1. Cheung KL. Endocrine therapy for breast cancer: an overview. *Breast* 2007; 16(4): 327-43.
2. Núñez De Pierro A, Dimarco V. Adyuvancia endocrina en el cáncer de mama. Programa de actualización en ginecología y obstetricia. Ed. Médica Panamericana 2005; Noveno ciclo, módulo 3: 61-98.
3. Elledge R. Hormone receptors in breast cancer: Measurement and clinical implications. Up To Date, Basow DS (Ed), Up To Date, Waltham, MA, February 2010. Version 18.1.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.

5. Hayes DF. Clinical decisions in systemic adjuvant therapy for early breast cancer. Up To Date, Basow DS (Ed), Up To Date, Waltham, MA, February 2010. Version 18.1.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, version 1. 2010.
7. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319.
8. Novelli JE, Romero SM. Quimioprevención del cáncer de mama. Programa de actualización en ginecología y obstetricia. Ed. Médica Panamericana 2007; Undécimo ciclo, módulo 3: 39-65.
9. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 11.
10. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23: 17.
11. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 24.
12. Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early stage breast cancer. Up To Date, Basow DS (Ed), Up To Date, Waltham, MA, February 2010; Version 18.1.
13. Wheeler J, Johnson M, Seidman A. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer: Evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 2006; 33: 672-680.
14. Ryan PD, Goss PE. Adjuvant hormonal therapy in peri and postmenopausal breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 718-731.
15. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784-3796.
16. Altundag K, Ibrahim NK. Aromatase inhibitors in breast cancer: An overview. *Oncologist* 2006; 11: 553-562.
17. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet* 2008; 9: 45.
18. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-492.
19. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-776.
20. Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 2009; 69: 66.
21. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 991-996.
22. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2664-70.
23. Perez EA. Appraising adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Oncologist* 2006; 11: 1058-1069.
24. Shapiro CL, Pant S. Evaluation and management of aromatase inhibitor-induced bone loss. Up To Date February 2010. Version 18.1.
25. Lonning PE. Bone safety of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 518-520.
26. Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early stage breast cancer. Up To Date, Basow DS (Ed), Up To Date, Waltham, MA, February 2010. Version 18.1.
27. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1736.
28. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5973.
29. Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711.
30. Ellis M, Hayes DF, Naughton MJ. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. Up To Date, Basow DS (Ed), Up To Date, Waltham, MA, February 2010. Version 18.1.

31. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole (Arimidex) compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2310.
32. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343.
33. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 926.
34. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386.
35. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 February women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748.
36. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1285.
37. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 48-57.
38. Macaskill EJ, Dixon JM. Neoadjuvant use of endocrine therapy in breast cancer. *Breast J* 2007; 13: 243-250.
39. Ma CX, Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: 650-656.
40. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1025-1029.
41. Abrial C, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Role of neo-adjuvant hormonal therapy in the treatment of breast cancer: a review of clinical trials. *Int J Gen Med* 2009; 2: 129-40.
42. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010; 103: 759-764.
43. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifen and aromatase inhibitors for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3235-3258.
44. Chen WY. Selective estrogen receptor modulators for the prevention of breast cancer. Up To Date, Basow DS (Ed), Up To Date, Waltham, MA, February 2010. Version 18.1
45. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer. 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 272-282.
46. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden Randomized, double-blinded Tamoxifen Breast Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 283-290.
47. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results of the Italian randomized tamoxifen prevention trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 727-737.
48. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296.
49. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3(6): 181-6.