

EDITORIAL

Hormonoterapia extendida. De la teoría a la práctica

Entre el 70 al 80% de los tumores de mama expresan receptores hormonales.

La mayoría de las guías internacionales incluyen a la hormonoterapia aun en tumores iniciales, independientemente del estatus menopáusico, la edad y la indicación o no de quimioterapia, dado los excelentes perfiles de toxicidad.

Los tumores que expresan receptores hormonales presentan un patrón de recurrencias tardías. Es así que el 50% de ellas se produce más allá de los 5 años.

Es sabido que la quimioterapia adyuvante no aporta beneficios en el control de las recurrencias tardías.

En estos largos seguimientos, los mastólogos nos vemos confrontados con esta realidad: muchas pacientes han sido dadas de alta –o “auto” dadas de alta– por sus médicos oncólogos pero continúan realizando sus controles mastológicos y, por ello, muchas veces somos quienes debemos decidir si la paciente es o no candidata a hormonoterapia extendida.

Un largo camino se ha recorrido desde que a mediados de los años 70 se aprobara el tamoxifeno en cáncer de mama avanzado.

En los años 90 (metanálisis de Oxford), luego de comparar diferentes duraciones de la hormonoterapia con tamoxifeno, quedó establecido un *standard* de 5 años.

Los resultados del NSABP-B14 no mostraron beneficio en extender la terapia a 10 años *versus* 5 años en pacientes con axila negativa. Esto generó que el *standard* de cuidado fuera de 5 años durante más de 20 años.

En la actualidad, sobre la base de ensayos con muy largo seguimiento, hay un cambio en estos conceptos.

La autora agradece la valiosa y generosa
colaboración del Dr. Anibal Núñez de Pierro.

El efecto de protección más allá de la suspensión de la endocrinoterapia –efecto *carry over* de la literatura anglosajona– es un fenómeno no solo observado para el tamoxifeno sino también para los inhibidores de aromatasas (IA). El beneficio se extiende tanto al objetivo de evitar recaídas como al efecto quimiopreventivo.

Jordan hipotetiza que bajo largos períodos de privación estrogénica, al suspender la endocrinoterapia, son los propios estrógenos endógenos de la paciente los que inducen la apoptosis de las células tumorales.

La hormonoterapia *standard* es de 5 años y puede ser con monodroga (tamoxifeno o inhibidor de aromatasas) o secuencial (tamoxifeno por 2 a 3 años seguido de inhibidores de aromatasas).

La hormonoterapia extendida también puede ser con monodroga (ATLAS-ATTOM) o secuencial (NSABP B33-MA17-ABCSG O6a-MA17R).

Los protocolos ATLAS y ATTOM evaluaron la hormonoterapia extendida con tamoxifeno por 10 años *versus* 5 años. Ambos mostraron beneficio en extender la hormonoterapia por 10 años. Este efecto fue más evidente luego de la suspensión del tratamiento (entre los 10 y los 15 años). El beneficio absoluto fue del 3,7% para recaídas y del 2,8% para mortalidad específica. Cabe destacar que ello fue a expensas de un aumento esperable de la toxicidad, en especial de la incidencia de cáncer de endometrio y de fenómenos tromboembólicos.

Los protocolos B33, ABCSG O6a y MA17 evaluaron la hormonoterapia extendida con inhibidores de aromatasas luego de 5 años de tamoxifeno. De ellos el más importante y con mayor peso estadístico fue el MA17. El mismo demostró beneficio tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global en pacientes con axila negativa y alto riesgo o axila positiva. Como para tamoxifeno, el beneficio fue de alrededor del 4% y también evidente más allá de discontinuada la terapia.

Un dato importante del MA17 fue que, cuando se abrió el ciego a los 30 meses de iniciado el protocolo, muchas pacientes del grupo placebo pasaron al grupo con letrozole, en especial pacientes jóvenes y de mayor riesgo. Si bien esto desbalanceó los dos grupos, puso en evidencia que este subgrupo también obtuvo beneficio aun con una media de 2,8 años de permanecer sin hormonoterapia. También resultó de interés un análisis ulterior que mostró que las pacientes que habían sido premenopáusicas al diagnóstico –y, naturalmente, postmenopáusicas al iniciar letrozole– obtuvieron beneficios absolutos aun mayores: 10% para sobrevida libre de enfermedad.

Recientemente se publicaron los resultados del MA17R, protocolo que evaluó la continuidad de letrozole por 5 años *versus* placebo en pa-

cientes previamente tratadas con un IA por 4-5 años con o sin tamoxifeno previo. Si bien no se obtuvieron beneficios en sobrevida, se observó beneficio en sobrevida libre de enfermedad en especial a expensas de disminución del cáncer de mama contralateral. No hubo diferencias significativas en calidad de vida y la toxicidad fue la prevista. Se evidenció mayor incidencia de osteopenia/osteoporosis y fracturas en el grupo tratado.

Dicho todo esto, surge la pregunta: ¿a quién deberíamos indicar hormonoterapia extendida?

En medicina siempre es importante valorar la ecuación riesgos/beneficios. Si bien los trabajos mencionados mostraron beneficio, el mismo es moderado y a expensas de una mayor toxicidad.

En estadios iniciales (T1NO), la posibilidad de recurrencias tardías es muy baja y no se ve demasiado modificada extendiendo la hormonoterapia (1,9 *versus* 1,7 según el MA17).

Existen plataformas genómicas capaces de predecir el riesgo de recurrencias tardías (ENDOPREDICT-PAM50-BCI) que podrían ayudar en la toma de decisiones.

Consideramos que debemos reservar la indicación de hormonoterapia extendida para pacientes de alto riesgo (tumores grandes, axila positiva, premenopáusicas de inicio, etc.) que se encuentren libres de enfermedad más allá de los 5 años.

La elección del tipo de endocrinoterapia deberá ser individualizada para cada paciente en función de su riesgo de recaída, estatus menopáusico, perfil de toxicidad, etcétera.

La personalización de los tratamientos depende de las características del tumor y de la paciente pero también del médico tratante que debe manejar los conocimientos adecuados para la mejor decisión.

María Eugenia Azar

*Departamento de Mastología,
Instituto Ángel H. Roffo.*

*Subdirectora de Publicaciones,
Sociedad Argentina de Mastología*