



ADYUVANCIA HORMONAL DEL CÁNCER DE MAMA

Antonio Llombart Cussac

Servicio de Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte en la mujer española entre los 35 y 64 años. A pesar del incremento en la incidencia en las últimas dos décadas, se ha constatado recientemente una reducción en la mortalidad específica por esta enfermedad en España, en consonancia con lo observado en países de nuestro entorno ⁽¹⁾. La generalización de terapias sistémicas en estadios iniciales en función de factores pronósticos es, junto con el asentamiento de técnicas de cribado, la causa primera de este prodigio médico. En qué medida el desarrollo de la terapia hormonal ha contribuido a este beneficio es difícil de establecer; pero parece claro que los nuevos avances en este campo permitirán un incremento aún mayor en la supervivencia global en la próxima década.

El tamoxifeno (TAM) ha sido por 30 años el tratamiento hormonal de elección en toda paciente confrontada a una patología tumoral mamaria, abarcando desde la prevención primaria hasta la enfermedad avanzada ⁽²⁾. La mejor prueba del valor del TAM viene refrendada por las sucesivas oleadas del meta-análisis del EBCTCG (1998); Cinco años de TAM reducen el riesgo de recurrencia por cáncer en un 47% y de muerte en un 26% a diez años en mujeres con tumores RE[+] o desconocidos; siendo el beneficio independiente de factores como la edad, estadio, o estado menopausico ⁽³⁾. Durante años, las cuestiones a dilucidar en estadios iniciales se relacionaron más con la optimización del TAM (dosis y duración) que con la búsqueda de terapias hormonales potencialmente superiores al TAM; debido en gran medida a la ausencia de compuestos eficaces alternativos al TAM. En este sentido, el perfeccionamiento de terapias antiestrogenicas eficaces como los agonistas de la LH-RH y la tercera generación de los agentes anti-aromatasa (AAA) ha supuesto el cambio más radical desde la aparición del TAM.

ADYUVANCIA HORMONAL EN LA MUJER MENOPAUSICA

Terapia hormonal adyuvante óptima

Disponemos de datos a 47 meses de seguimiento medio del estudio ATAC ⁽⁴⁻⁵⁾, el más voluminoso realizado hasta la fecha, con inclusión de 9.366 pacientes posmenopausicas aleatorizadas (doble ciego) tras completar cirugía (y quimioterapia) por un cáncer de mama inicial (estadios I a III) a tres brazos: TAM + placebo (PLA), arimidex (ANA) + PLA, o la combinación de ambos (TAM+ANA) en todos los casos por cinco años. Los resultados de este segundo análisis intermedio, el primero fue realizado a 33 meses de seguimiento medio, confirman la superioridad del ANA sobre el TAM en pacientes con RE[+], con una tasa libre de recurrencia a 4 años de 92.2% y 89.6% respectivamente ($p < 0.005$). Aparte de este beneficio, tres hechos deben ser resaltados:

- El impacto en la reducción de la incidencia de cáncer de mama contralateral en pacientes RE[+] del ANA frente al TAM (20 frente a 35 casos; $p < 0.05$).
- La ausencia de beneficio del grupo combinación, con resultados similares al grupo TAM, que motivó el cierre de este brazo tras el primer análisis en 2001.
- El perfil de tolerancia y toxicidad claramente diferenciado de ambos brazos, resaltando un aumento en la toxicidad y eventos óseos en el brazo ANA, que sería explicable por el efecto osteopenizante del ANA.

En base a estos resultados se ha autorizado tanto en Europa (AEM) como en América (FDA) la comercialización del ANA (arimidex®) para tratamiento de estadios iniciales del cáncer de mama; siendo incluido en los recientes consensos internacionales de cáncer de mama (Sant Gallen 2003). Se precisa en un futuro inmediato la confirmación de este estudio.

Existen cuanto menos otros 17 estudios aleatorizados, concluidos o en fase de reclutamiento, que analizan la incorporación bien del arimidex®, o de los otros dos compuestos en la terapia hormonal adyuvante del cáncer de mama en mujeres menopausicas⁽⁶⁾. Los estudios contemplan otras cuestiones todavía por dilucidar, como el papel de la secuenciación hormonal (TAM – AAA), así como la duración óptima de estos tratamientos.

La limitación principal a la estandarización de los AAA en situación adyuvante proviene de la toxicidad ósea observada. Nuevos estudios pretenden responder al efecto de añadir bifosfonatos en esta indicación tanto para prevenir como tratar el daño óseo de los AAA. Como dato a profundizar, cabe resaltar un efecto aparentemente protector sobre la matriz ósea con el exemestano, en parte imputable a un efecto androgénico “like” de uno de sus metabolitos. La confirmación en estudios clínicos de este efecto puede proporcionar a este compuesto una ventaja evidente en el desarrollo futuro.

Terapia hormonal neoadyuvante

El tratamiento hormonal neoadyuvante o de inducción parece ser una opción válida en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama y criterios de dependencia hormonal no subsidiario de tratamiento conservador de inicio; así como en pacientes no operables por criterio médico. No disponemos de estudios randomizados en neoadyuvancia hormonal similares al NSABP B-18; pero los estudios históricos realizados con TAM desde los años 80 confirman la eficacia de este compuesto en reducción del tamaño tumoral y permitiendo mejores opciones quirúrgicas⁽⁷⁾.

Un primer estudio analizando el papel de los AAA, incluyó 324 pacientes con estadios clínicos II a IIIb y RE/RP[+]. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente (doble ciego) a TAM o letrozol (LET) por un periodo de cuatro meses en ausencia de progresión con cirugía posterior⁽⁸⁾. LET fue significativamente superior al TAM en todos los ámbitos comparados: Tasa de respuestas clínicas (CR+PR); 55% vs 36% (p<0.001); ecográfica (35% vs 25%; p=0.042); o mamográfica (34% y 16%; p<0.001). La tasa de cirugía conservadora fue también superior con LET (45% frente a 35%; p=0.022).

Tamoxifeno y quimioterapia

En mujeres menopausicas con tumores RH[+] y afectación axilar (N1), la combinación (PQT+TAM) es superior a la terapia hormonal exclusiva. Existe además un fenómeno de selección, en el que esquemas con antracilinas aportarían mayor beneficio que esquemas tipo CMF⁽⁹⁾.

En pacientes sin afectación ganglionar (N0), el mejor aval de la combinación de quimioterapia con TAM es el estudio del NSABP B-16⁽¹⁰⁾. Sin embargo, el beneficio de la adición de CMF y TAM parece dependiente de la edad; El beneficio de la combinación es prominente en mujeres por debajo de 60 años, y en rango similar al de pacientes premenopáusicas, pero desaparece completamente en paciente mayores de 60 años⁽¹¹⁾. Se debe añadir que apenas un 20% de las pacientes presentaban tumores inferiores a 1 cm de diámetro, con lo cual el beneficio en pacientes de riesgo bajo o intermedio no se puede valorar. Un análisis retrospectivo del grupo europeo IBCSG es coincidente en la ausencia de beneficio de añadir PQT a TAM en pacientes mayores de 60 años N0 y RH[+] ⁽¹²⁾. Es consenso tanto europeo (Sant Gallen 2003) como americano (NCI 2001) el proponer terapias combinadas a pacientes consideradas de riesgo alto (> 2 cm y/o grado histológico elevado), manteniendo la indicación de terapia hormonal para tumores de bajo riesgo^(13, 14).

Quimioterapia y hormonoterapia concomitante o secuencial

Dos estudios presentados en ASCO 2002, uno de ellos del grupo GEICAM^(15, 16), coinciden en la tendencia, que sin embargo no es significativa, de desestimar la terapia concomitante frente a la secuencial. A pesar de que

ninguno de los dos estudios alcanza diferencias significativas, existen bases biológicas que apuntan a una interferencia entre ambas terapias con un efecto potencialmente deletéreo sobre las pacientes.

TERAPIA HORMONAL EN LA MUJER PREMENOPAUSICA

Papel de la castración frente a TAM

A pesar de más de un siglo de historia⁽¹⁷⁾, sigue siendo terreno de debate la terapia hormonal óptima del cáncer de mama en mujeres jóvenes (premenopáusicas). Desde finales del siglo XIX hasta la introducción del tamoxifeno en 1968, la castración (quirúrgica o rádica) fue el tratamiento de elección, y su papel fue confirmado desde el primer meta-análisis del EBCTCG en 1994⁽¹⁸⁾. A pesar de las limitaciones en diseño y tamaño de estos primeros estudios; tanto la supervivencia libre de enfermedad (10,6% de reducción a 15 años) como la supervivencia global (10,2% a 15 años) se vio significativamente mejorada en aquellas mujeres sometidas a castración independientemente de la determinación de receptores hormonales del tumor.

El advenimiento del TAM a finales de los años 70 desplazó la castración; a pesar de estudios aleatorizados pequeños que no demostraron superioridad sino equivalencia del TAM. En base a sus menores efectos secundarios y su reversibilidad, el TAM quedó establecido como tratamiento de referencia.

En la última década, tras los resultados ya mencionados del meta-análisis de 1994 y con el advenimiento de la castración reversible química (agonista LH-RH), se ha replanteado el papel y función de la castración en la terapia hormonal adyuvante del cáncer de mama en situación premenopáusica. A pesar de ser varios los estudios randomizados realizados⁽¹⁹⁻²⁷⁾, algunos incorporando agonistas LH-RH (tabla 1), no permiten responder de forma definitiva al papel de la castración en esta situación.

Terapia hormonal óptima en mujeres premenopáusicas

Sin quimioterapia previa: El estudio ZIPP⁽²⁷⁾ ha sido el único que analiza el papel de los tres brazos posibles (TAM, GOS, GOS+TAM) en un subgrupo de pacientes sin PQT adyuvante. Por la complejidad del diseño y la introducción de modificaciones en curso del ensayo, los resultados son de interpretación difícil. Finalmente no se consigue demostrar una superioridad significativa de la combinación frente a TAM, mientras que parece patente la inferioridad de la castración química exclusiva. Este estudio es la demostración palpable de que el que mucho abarca poco aprieta, o de cómo intentar responder a varias preguntas y no contestar ninguna. **Tras quimioterapia adyuvante:** Existe un beneficio en la adición de terapias hormonales a la PQT en pacientes premenopáusicas. Los estudios de asociación de quimioterapia más tamoxifeno son favorables al tamoxifeno, como prueba definitivamente el meta análisis del EBCTCG. El papel de la castración es todavía difícil de interpretar. Tres estudios⁽²⁵⁻²⁷⁾ han analizado el papel de la castración química con o sin TAM tras quimioterapia. En todos ellos existen limitaciones importantes en el diseño (RH desconocidos, etc); no está analizado el efecto castrador propio de la quimioterapia; pero fundamentalmente existe la ausencia de un brazo control con TAM como terapia hormonal única.

Sin embargo, en el estudio O101⁽²⁵⁾ la combinación GOS + TAM tras FAC es significativamente superior al FAC ya sea solo o en asociación con GOS. En los otros estudios, la asociación de PQT y GOS no es significativamente superior a la PQT exclusiva con CMF, pero es posible que la amenorrea secundaria a esquemas de tipo CMF (70%) haya influido significativamente en el grupo control.

Quimioterapia frente a terapia hormonal

Castración frente a quimioterapia: Dos ensayos permiten comparar la quimioterapia con CMF (6 ciclos) frente a la castración química como terapia única (ZEBRA, ZIPP). En ambos, el beneficio en las pacientes con expresión de RH[+] es similar, mientras que la toxicidad era significativamente favorable a la terapia hormonal. Obviamente, en los subgrupos con RH[-] la terapia hormonal es claramente inferior a la quimioterapia. En ambos estudios se observa también que el beneficio del CMF es mayor en aquellas pacientes que obtuvieron una castración secundaria a este frente a aquellas que mantuvieron sus reglas, indicando un fenómeno antitumoral no citotóxico de la propia quimioterapia.

Tabla 1: Ensayos adyuvantes Fase III con supresión ovárica.

ESTUDIO	AFECTACIÓN GANGLIONAR	TRATAMIENTO	Nº PACIENTES	SUPERVIVENCIA	
Castración Ovárica vs quimioterapia					
SCTBG ⁽¹⁹⁾	SÍ	CMF CO	332	60% 60%	SG 8 años
Ejlertsen ⁽²⁰⁾	SÍ	CMF CO	732	66% 67%	SLE
Agonistas LHRH vs quimioterapia					
ZEBRA ⁽²¹⁾	N1 (RH+)	CMF GOS x 2 años	598 591	77% 77%	SG 5 años
GROCTA ⁽²²⁾	SÍ/No	CMF GOS + TAM	244	69% 72%	SLE
ABCSG ⁽²³⁾	No/SÍ	CMF GOS + TAM	1.034	79% 83%	SLE
FASG 06 ⁽²⁴⁾	SÍ	FEC 50 TRIP + TAM	333	81% 92%	SLE
Agonistas LHRH + quimioterapia vs quimioterapia					
Int 0101 ⁽²⁵⁾	SÍ	FAC FAC + GOS FAC+GOS+TAM	1.503	58% 64% 73%	SLE
IBCSG VIII ⁽²⁶⁾	No	No Tto CMF GOS CMF + GOS	1.111	- 81% 81% 88%	SLE
ZIPP ⁽²⁷⁾	No/SÍ	No GOS GOS	2.631	75% 80%	SLE

CO: castración ovárica; SCTBG: Scottish Cancer Trials Breast Group; GOS: goserelina; TRIP: triptorilene.

Castración más tamoxifeno frente a quimioterapia: Tres estudios ⁽²²⁻²⁴⁾, comparando una quimioterapia adecuada (CMF ó FEC-50) frente al bloqueo hormonal completo (agonista más TAM) demuestran un beneficio significativo en favor de la terapia hormonal, incluso en pacientes con afectación ganglionar.

Los estudios de terapia adyuvante hormonal frente a quimioterapia en mujeres premenopausicas y RH[+] indican cuanto menos equivalencia en tiempo libre de enfermedad y supervivencia global con un claro beneficio a favor de las terapias hormonales en el perfil de tolerancia. La terapia hormonal adyuvante en situación de premenopausia y en tumores expresando RH[+] debe ser el tratamiento de base en estas pacientes; contemplándose en función de criterios de mal pronóstico (Sant Gallen, Bethesda) la combinación con quimioterapia.

CONCLUSIONES

En pacientes premenopausicas no ha quedado definitivamente establecido el papel de la castración en tumores con RH[+], en gran medida por la ausencia de brazos control con TAM. Sin embargo, parece lógico pensar que en la misma medida que el bloqueo estrogénico completo con AAA en posmenopáusicas es superior al TAM, el bloqueo ovárico puede agregar un mayor beneficio optimizando la terapia hormonal en aquellas pacientes con persistencia de actividad ovárica tras PQT.

En mujeres menopausicas todavía quedan preguntas por resolver en cuanto a la optimización de los AAA en adyuvancia, pero los resultados preliminares del estudio ATAC abren un camino sin retorno hacia su establecimiento como terapias de referencia en adyuvancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. The fall in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer*. 2001 Jul;37(11):1409-12.
2. Jordan VC. Is tamoxifen the Rosetta stone for breast cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 5;95(5):338-40.
3. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1451-67.
4. The ATAC trialists' group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2131-9.
5. Buzdar A, on behalf of the ATAC trialists' group. The ATAC trial in postmenopausal women with early breast cancer – updated efficacy results based on a median follow-up of 47 months. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Ca Res Treat* 2002, 13.
6. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3317-27.
7. Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: medical perspectives. *Clin Cancer Res*. 2001 Dec;7(12 Suppl):4388-4391.
8. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001 Nov;12(11):1527-32.
9. Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A, et al. Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. *Lancet*. 1996 Apr 20;347(9008):1066-71.
10. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol*. 1990 Jun;8(6):1005-18.
11. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):62-6.
12. Castiglione-Gertsch MM. Chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer: International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials VIII and IX. *Proc San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Ca Res Treat* 2002, 11.
13. Thuerlimann B. International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. *Breast Cancer*. 2001;8(4):294-7.
14. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2001 (30): 5-15.
15. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando* 2002, p143.
16. Pico C, Martin M, Jara C, et al. Epirubicin-cyclophosphamide (EC) chemotherapy plus tamoxifen (T) administered concurrent (con) versus sequential (sec): randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer (bc) patients. Geicam 9401 study. *Proc Am Soc Clin Oncol, Orlando* 2002, p144.
17. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 2:104-107, 1896.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 348:1189-1196, 1996.
19. Scottish Cancer Trials Breast Group. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish trial. *Lancet* 341:1293-1298, 1993.
20. Ejlertsen B, Dørmann P, Mouridsen HT, et al. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients (PRP). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:66a, 1999 (abstr 248).

21. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association study. *J Clin Oncol* 20:4628-4635, 2002.
22. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al: Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: Results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 18:2718-2727, 2000.
23. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al: Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer —Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 20:4621-4627, 2002.
24. Roche HH, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al: Complete hormonal, blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients (pts) with positive hormone-receptor (HR+) and 1-3 node-positive (N+) tumor: Results of the FASG 06 Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:72a, 2000 (abstr 279).
25. Davidson N, O'Neill A, Vukov A, et al: Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:67a, 1999 (abstr 249).
26. Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione M, et al: Premenopausal oophorectomy versus CMF chemotherapy in stage II breast carcinoma: The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Lancet* 342:305, 1993 (letter).
27. Baum M, Rutgers E: Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: A randomized trial by the Cancer Res Campaign (CRC) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Cancer Group and the Gruppo Interdisciplinare Valutazione in Interventi in Oncologia. *Breast* 8:233, 1999.