

Controversies in the management of patients in premenop

Marina Parton and Ian E. Smith. *J Clin Oncol* 2008 26(5):745-752.

Los autores hacen una revisión del tratamiento hormonal en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos, y al final de la misma establecen una serie de conclusiones/recomendaciones.

Más del 20% de los tumores de mama ocurren en mujeres menores de 50 años y de éstas, el 60% tienen los RE positivos (en las mayores de 50 años el 80% los tienen positivos).

TAMOXIFENO

Es el tratamiento de elección en estas pacientes. Está confirmado que aproximadamente 5 años de tamoxifeno en mujeres con RE positivos o desconocidos reduce la recurrencia anual en un 41% y la mortalidad anual en un tercio. El beneficio es similar en mujeres mayores y menores de 50 años. Además reduce el riesgo anual de riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral en mujeres con cáncer RE positivos. Como efectos secundarios, se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de endometrio y a un mayor número de eventos tromboembólicos, aunque sin un aumento en la mortalidad. Estos riesgos parecen menores en mujeres premenopáusicas.

Con respecto a la duración del tratamiento con tamoxifeno, habitualmente se pauta por 5 años pero la duración óptima en mujeres premenopáusicas no está claramente establecida. Los resultados del estudio NSABP-B14 mostraron que la duración óptima era de 5 años pero sólo participaban mujeres con ganglios negativos.

En cuanto a mujeres con receptores de progesterona negativos o con HER 2 positivo (peor pronóstico), tienen el mismo beneficio proporcional. Los datos con respecto a la influencia de HER 2 en el tratamiento endocrino adyuvante son limitados, pero cuando hay ooforectomía, el tratamiento adyuvante con tamoxifeno tiene los mismos resultados en pacientes HER 2 positivo y negativo.

TAMOXIFENO Y QUIMIOTERAPIA

En todos los grupos la suma de quimioterapia y tamoxifeno mejora los resultados. En mujeres menores de 50 años la adición de quimioterapia y tamoxifeno reduce la recurrencia a los 5 años un 26.6% comparado con el 14% con tamoxifeno solo. También se ha comprobado que es mejor tamoxifeno y quimioterapia que quimioterapia sola.

Con respecto a la secuencia de administración, en mujeres postmenopáusicas, se ha demostrado que hay una modesta mejoría al dar el tratamiento de forma secuencial, además el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta con la combinación.

SUPRESIÓN Y ABLACIÓN OVÁRICA

La ablación de la función ovárica con cirugía o la supresión con análogos LHRH reduce la recurrencia aproximadamente en un 30% y este beneficio se mantiene en el tiempo. Por ello, no está claro que una supresión farmacológica de 2 ó 3 años sea tan eficaz como una ablación permanente.

Con respecto a la combinación de supresión ovárica más tamoxifeno, la cuestión pretende resolverla el estudio SOFT que está en marcha.

En cuanto al papel de la supresión ovárica, quimioterapia y tamoxifeno, es el aspecto más controvertido en el tratamiento hormonal en mujeres premenopáusicas. En un metaanálisis de LHRH, la adición de análogos de LHRH a la quimioterapia o a la quimioterapia y tamoxifeno no mejoró las tasas de recurrencia, aunque sí lo hizo en

with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women

mujeres menores de 40 años que sólo recibieron quimioterapia. En el estudio INT 0101 se observó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativo en mujeres premenopáusicas que recibieron quimioterapia más tamoxifeno más goserelina y una tendencia al aumento de supervivencia global, aunque no fue estadísticamente significativo.

Actualmente hay estudios en marcha para definir el beneficio de sumar los tratamientos.

En relación a la comparación entre quimioterapia y supresión ovárica, en los estudios llevados a cabo, no se observan diferencias en riesgo de recurrencia entre ambos grupos aunque la quimioterapia utilizada en la mayoría de los casos era CMF. Otra crítica importante a estos estudios es que en ninguna de las ramas se añadió tamoxifeno.

INHIBIDORES DE AROMATASA

Están contraindicados en premenopáusicas porque favorecen la estimulación ovárica. La pregunta es si se pueden beneficiar de su uso las mujeres con supresión ovárica. Hay dos grandes estudios en marcha para aclarar esto y el papel de la supresión ovárica (SOFT y TEXT).

PROTECCIÓN ÓSEA

La supresión ovárica en mujeres jóvenes, aunque sea temporal, aumenta el riesgo de osteopenia y osteoporosis. Por ello estas mujeres deben de ser monitorizadas en este sentido.

Con respecto a la utilización de bifosfonatos, generalmente se hace cuando aparece osteoporosis.

RECOMENDACIONES

- 1- Tamoxifeno es el tratamiento hormonal estándar para mujeres premenopáusicas con receptores estrogénicos positivos, incluyendo pacientes receptores de progesterona negativos y HER2 positivo.
- 2- La recomendación es de 5 años, aunque la duración óptima no está clara.
- 3- La quimioterapia más tamoxifeno es mejor que la quimioterapia sola y su uso debe determinarse por el riesgo.
- 4- No hay evidencia de que la ablación ovárica por cirugía o por análogos LHRH sea superior a tamoxifeno

5- Hay alguna evidencia de que la supresión ovárica pueda beneficiar a mujeres jóvenes que mantienen la regla tras el tratamiento de quimioterapia o con el tamoxifeno en ausencia de quimioterapia. Lo ideal sería que participaran en el estudio SOFT.

6- La duración óptima de duración de los análogos de LHRH no se conoce, pero de forma empírica parece que cuanto más tiempo se mantengan mejor, según la calidad de vida que permitan.

7- A las mujeres que queden postmenopáusicas de forma prematura hay que controlarles la mineralización ósea de forma regular.

8- Los inhibidores de aromatasa deben ser usados con precaución en mujeres que quedan amenorreicas con la quimioterapia por su asociación con la potencial recuperación de la función ovárica.

9- Actualmente no hay un claro beneficio de los inhibidores de aromatasa y supresión ovárica sobre el tamoxifeno en mujeres premenopáusicas. Su uso debe limitarse a ensayos clínicos.