

CONSENSO

ENDOCRINOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

F.A.S.G.O. - XLI Reunión Anual, Bariloche, 2007

Coordinador

Prof. Dr. Aníbal R. Núñez De Pierro (SAM)

Panel de expertos

Prof. Dr. Eduardo Ábalo (SAM)

Prof. Dr. Daniel H. Allemand (SAM)

Prof. Dr. Roberto Elizalde (SAM)

Dr. Jorge V. Martín (SAM)

CONSIDERANDOS

Conforme a la modalidad usual en sus reuniones nacionales, FASGO dispuso la realización del presente consenso, entendiendo el interés de su comunidad médica respecto al tema tratado. Para su elaboración solicitó a la Sociedad Argentina de Mastología, como entidad adherida y referente nacional en la especialidad mastología, la conformación de un panel de cinco expertos incluyendo un coordinador, para redactar un documento que sirvió de base a la discusión realizada durante la reunión anual. El texto presente es el resultado final del proceso descripto.

La comisión encargada de elaborar la versión de base y de la redacción final, incluyendo los aportes de todos los participantes, estuvo constituida por los mencionados mastólogos.

INTRODUCCIÓN

En la 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer realizada en St. Gallen en enero de 2005, el 97% de los

integrantes del panel de consenso¹ acordaron que la condición de enfermedad hormono-respondedora (EHR) o no respondedora (EHNR) es la condición más importante para caracterizar un cáncer de mama.

Asimismo, que el valor de EHR no se afecta por la edad de la paciente (consenso 79%), la presencia de metástasis ganglionares (79%) o de factores de proliferación (61%). Sólo la sobreexpresión de HER-2/neu se aceptó como elemento modificador de esa condición.

Concomitantemente, se acordó de manera casi unánime que la condición de EHR o EHNR podía determinarse por el estado de los receptores para estrógenos (RE) y progesterona (RP); y que indudablemente había situaciones de hormono-respuesta incierta.

Tal el peso de esta caracterización dicotómica básica que, al menos para este foro, no resulta aceptable incluir como de bajo riesgo ningún caso de cáncer EHNR. Cabe señalar que este criterio no es compartido por otras clasificaciones de riesgo.²

Como corolario de lo expuesto pueden extraerse las siguientes premisas:

Premenopáusicas	Posmenopáusicas
Tamoxifeno	
Supresión función ovárica	Inhibidores de aromatasa

Tabla I. Tipos de fármacos y grupos de aplicación.

- Disponer de la determinación de ER, PR y HER2, es de importancia clave para la diagramación de la estrategia terapéutica del cáncer de mama.
- El carácter positivo de los receptores hormonales es condición determinante para indicar endocrinoterapia (ETP). No se indicará ETP a pacientes con lesiones hormono-independientes. En nuestro medio, los receptores son comúnmente estudiados por técnicas de inmunohistoquímica, y se consideran positivos cuando los RE y/o RP se expresan en al menos 10% de las células neoplásicas.
- La indicación de ETP será evaluada en todos los casos de EHR. (El término "evaluada" no debe interpretarse como sinónimo de "efectuado", lo cual será el producto de la ecuación riesgos-beneficios correspondiente al caso).

RECURSOS TERAPÉUTICOS

Una forma práctica de clasificarlos es en re-

ferencia al grupo poblacional en que son aplicables según el estado menstrual (Tabla I):

Tamoxifeno

Debe notarse que es el único medicamento utilizable tanto en premenopáusicas como en posmenopáusicas.

Supresión de la función ovárica (SFO)

Incluye la forma definitiva mediante cirugía o radioterapia, y la transitoria utilizando análogos agonistas LH-RH (hasta el momento el único producto de este tipo autorizado por la FDA para el cáncer de mama es el Goserelin 3,6 mg).

Inhibidores de aromatasa

Incluye los tres productos de tercera generación.

No esteroideos: anastrozol y letrozol.

Esteroides: exemestane.

Nota: El raloxifeno es un medicamento evaluado como agente quimiopreventivo en cáncer de mama. No ha sido estudiado como recurso terapéutico y por ello no será tomado en cuenta en este consenso.

ESTRATEGIAS ACTUALES

En primer término debe recordarse que si indicara quimioendocrinoterapia, la ETP se rea-

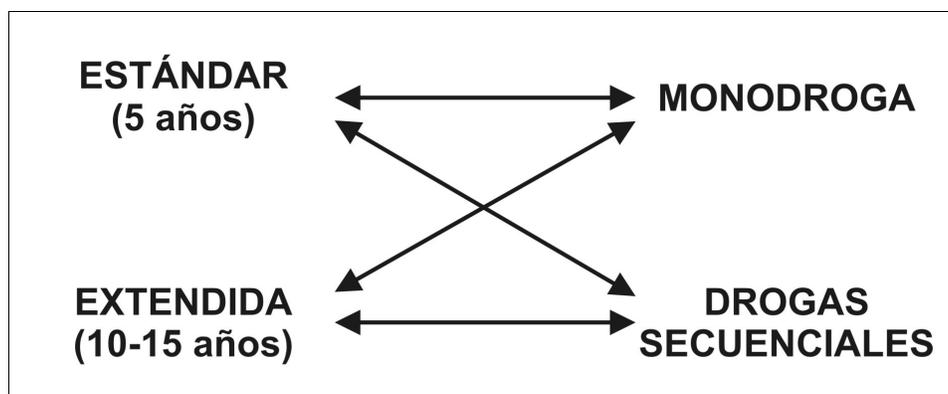


Figura 1. Estrategias actuales para la administración de ETP.

lizará siempre después de finalizada la quimioterapia.

De manera sucinta, las alternativas estratégicas vigentes ante indicación de ETP pueden esquematizarse como muestra la Figura 1.

La duración considerada estándar para esta terapéutica es de 5 años, pero varios estudios muestran la posibilidad de obtener beneficios, en algunos casos, prolongándola hasta 10 ó 15 años. Igualmente, tanto en planteos de duración estándar como extendida, es posible recurrir a tratamientos con un solo fármaco o a combinaciones secuenciales de dos productos distintos. Como más adelante se expondrá, en casos muy particulares dos fármacos endocrinos podrán administrarse simultáneamente.

A continuación se detallan los esquemas actualmente aceptados y los estudios que los respaldan.

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE DURACIÓN ESTÁNDAR

Una sola droga

- Tamoxifeno: 20 mg/día por 5 años.
Estudio: EBCTCG (metaanálisis con resultados actualizados a 15 años).³
- Anastrozol: 1 mg/día por 5 años.
Estudio: ATAC.⁴
- Letrozol: 2,5 mg/día por 5 años.
Estudio: BIG 1-98.⁵

Drogas secuenciales (*switch*)

- Tamoxifeno: 20 mg/día por 2 a 3 años seguido de Exemestane: 25 mg/día hasta completar 5 años.
Estudio: IES 031.⁶
- Tamoxifeno: 20 mg/día por 2 a 3 años seguido de Anastrozol: 1 mg/día hasta completar 5 años.
Estudios: ABCSG 8 y ARNO 95,⁷ ITA Trial.⁸

- Tamoxifeno: 20 mg/día por 2 a 3 años seguido de Letrozol: 2,5 mg/día hasta completar 5 años.

Estudio: BIG 1-98 (sin resultados disponibles hasta la fecha).⁵

- Letrozol: 2,5 mg/día por 2 a 3 años seguido de Tamoxifeno: 20 mg/día hasta completar 5 años.

Estudio: BIG 1-98 (sin resultados disponibles hasta la fecha).⁵

Drogas simultáneas

- Goserelin: 3,6 mg subcutáneos cada 28 días por 2 a 3 años, más Tamoxifeno: 20 mg/día por 5 años.

Estudios: ABCSG 05,⁹ INT 0101,¹⁰ ZIPP Combined Analysis.¹¹

Nota: El Triptorelin 3,75 mg ha sido evaluado en algunos estudios clínicos para cáncer de mama, pero no tiene hasta la fecha la aprobación reguladora para ese uso.

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE DURACIÓN EXTENDIDA A 10 ó 15 AÑOS

Una sola droga

- Tamoxifeno: 20 mg/día por 10 años.
Estudios: ATLAS,¹² aTTom.¹³

Drogas secuenciales

- Tamoxifeno: 20 mg/día por 5 años seguido de Letrozol: 2,5 mg/día por otros 5 años.
Estudio: MA-17.¹⁴
- Tamoxifeno: 20 mg/día por 5 años seguido de Exemestane: 25 mg/día por otros 5 años.
Estudio: NSABP B-33.¹⁵
- Tamoxifeno: 20 mg/día por 5 años seguido de Anastrozol: 1 mg/día por otros 3 años.
Estudio: ABCSG 6a.¹⁶

DECISIONES TERAPÉUTICAS

ENFERMEDAD HORMONO-RESPONDEDORA CIERTA

Pacientes premenopáusicas

- La ETP estándar en estos casos sigue siendo Tamoxifeno: 20 mg/día durante 5 años.
En pacientes de alto riesgo podrán evaluarse las siguientes alternativas:
- SFO (ver abajo) más Tamoxifeno: 20 mg/día por 5 años. En estos casos la modalidad de SFO se adecuará a cada paciente.
En general se recomienda el uso de análogos agonistas LH-RH en menores de 45 años, y la ooforectomía en mayores de esa edad.
Cabe señalar que ante SFO definitiva la paciente podrá considerarse posmenopáusica y le cabrán las indicaciones propias de ese grupo. Por el contrario, la SFO transitoria con análogos sólo permitirá el manejo de la paciente como posmenopáusica, en el marco de estudios de investigación controlados. Como ya se mencionó, el esquema más difundido para la administración de análogos es Goserelin 3,6 mg en inyección subcutánea cada 28 días durante 2 a 3 años.
- Otra alternativa es Tamoxifeno: 20 mg/día por 10 años. Debe tenerse en cuenta que aún no hay resultados definitivos de los estudios que investigan esta estrategia.

Pacientes posmenopáusicas

- En general son internacionalmente aceptadas las siguientes alternativas, sin que se disponga actualmente de datos categóricos que sustenten indicaciones preferenciales.
- Tamoxifeno: 20 mg/día durante 5 años.
 - Anastrozol: 1 mg/día; o Letrozol: 2,5 mg/día, en ambos casos por 5 años.
 - Tamoxifeno: 20 mg/día durante 2 a 3 años seguido de Exemestane: 25 mg/día hasta completar 5 años.
En pacientes de riesgo intermedio o alto, el

criterio más difundido es optar por un esquema que contenga inhibidores de aromatasas, sea en la modalidad "de inicio" o en modelos de "switch" pos 2 ó 3 años de tamoxifeno. Ante un alto riesgo de recaída, la mayor eficacia de los inhibidores para disminuir el mismo, avalarían su uso "de inicio" en ese grupo particular. No hay datos disponibles para respaldar la indicación de secuencias inversas (inhibidor seguido de tamoxifeno).

En pacientes de muy alto riesgo cabe ponderar la indicación de tratamiento adyuvante extendida por 10 años, administrando un inhibidor no esteroideo por 5 años, luego de 5 años previos de tamoxifeno.

En todos los casos, si hubiere contraindicaciones a tamoxifeno, se optará por indicar un inhibidor no esteroideo desde el comienzo y por 5 años.

Enfermedad hormono-respondedora incompleta

Constituye a priori un grupo de riesgo más elevado. En general recibirán quimioterapia previa a la ETP. En este título debe recordarse que si bien se ha demostrado que a mayor riqueza de receptores mejor será la respuesta terapéutica a la ETP, no ha sido posible definir con claridad líneas de corte para el valor de receptores que permitan diferenciar subgrupos. Todos los casos con débil expresión de RE conforman esta subpoblación hormono-respondedora incompleta. Además, en ella se incluyen otros tres subgrupos:

- Sobreexpresión de HER-2/neu.
- RE (+) con RP (-).
- Luminales B.

Si bien la información disponible puede no ser suficiente y en algunos casos contradictoria, el criterio dominante internacionalmente es indicar en estas situaciones, en la población de pacientes posmenopáusicas, un esquema que contenga inhibidores de aromatasas, preferente-

mente "de inicio". También se reconsiderará el uso de inhibidores de aromatasa en lugar de tamoxifeno en las pacientes bajo tratamiento anti-depresivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) (fluoxetina, paroxetina, etc.) por el efecto negativo que estos fármacos tienen sobre la producción de los metabolitos activos 4-OH-tamoxifen y endoxifen (4-OH-demetil-tamoxifen).

No hay consenso en cuanto a indicaciones específicas para las premenopáusicas.

Lesiones promalignas de alto riesgo y CDIS

Si bien la indicación de ETP en estos casos puede exceder la definición de tratamiento adyuvante, se hará un breve comentario al respecto.

Hasta el momento los datos de los estudios de quimioprevención señalan lo siguiente:

- Tamoxifeno: 20 mg/día durante 5 años, produce una fuerte disminución del riesgo de aparición de un carcinoma invasor. Esta reducción del riesgo se constata tanto en casos de hiperplasias atípicas ductales o lobulillares, como en carcinoma lobulillar in situ, y en carcinoma ductal in situ. Los estudios que dieron base a estas verificaciones son: NSABP BCPT-1,¹⁷ Royal Marsden Prevention Trial,¹⁸ IBIS I,¹⁹ ITAMPS,²⁰ NSABP B-24.²¹
- Recientemente en otro estudio, el NSABP BCPT-2 o STAR,²² se mostraron beneficios similares, aunque no idénticos, con la administración de raloxifeno: 60 mg/día durante 5 años (disminuye el riesgo de aparición de carcinoma invasor, pero no disminuye el riesgo de aparición de HLA, HDA, CLIS y CDIS). Las primeras evidencias de este efecto surgieron del estudio sobre raloxifeno MORE,²³ cuyo diseño no estaba especial-

mente dedicado al aspecto oncológico.

La indicación de quimioprevención se ajustará a la resultante de la ecuación riesgos-beneficios para cada paciente.

Nota: Si bien en varios estudios los inhibidores de aromatasa han mostrado un fuerte efecto quimiopreventivo, aparentemente superior a tamoxifeno, no hay aún resultados de los estudios que abordan específicamente este aspecto (IBIS II),²⁴ y por lo tanto su eventual indicación en tal sentido no será considerada en este consenso.

Indicaciones de controles y medidas de soporte para pacientes que reciben ETP

Cada grupo farmacológico y aun cada fármaco usado en ETP tiene un perfil particular de efectos secundarios, algunos bien conocidos y otros con ponderación en curso.

En la reciente 10th International Conference realizada en St. Gallen (marzo 2007) se acordaron los siguientes estudios y medidas de soporte para pacientes bajo ETP:

- Estimular el ejercicio físico (consenso 100%).
- Obtener valores de densitometría ósea previa y durante el tratamiento con inhibidores de aromatasa (88%), aunque no se fijó una periodicidad definida para repetir estos estudios.
- Administrar calcio y vitamina D3 a pacientes que reciben inhibidores (61%); pero se rechazó por muy amplia mayoría (97%) la indicación rutinaria de bifosfonatos.
- Se coincidió en la necesidad de verificar bioquímicamente la SFO (FSH, estradiol) en pacientes en aparente estado de menopausia posquimioterapia, antes de indicar un inhibidor de aromatasa.

Respecto a controles específicos, la ecografía transvaginal es un estudio no recomendado para el seguimiento de las pacientes que reciben tamoxifeno.

GLOSARIO Y REFERENCIAS

1. Breast Cancer Risk Categories and Recommendations. Meeting Highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Golhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Sen HJ et al. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1569-1583.
Proceedings of the 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, January 26-29, 2005, St. Gallen, Switzerland. *Breast* 2005; 14(6): 427-642.
2. Breast Cancer Risk Categories NCI, NCCN, ESMO.
3. EBCTCG 15 years update. Chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer: Effects on recurrence and 15-year survival in an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2005.
4. ATAC. Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial.
Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365 (9453): 60-62.
5. BIG 1-98. International Breast Cancer Study Group 18-98, Breast International Group, trial 1-98. Phase III Randomized Study of Adjuvant Letrozole Versus Tamoxifen in Postmenopausal Women With **Operable, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer**. Thürlimann B. Letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer.
6. IES 031. Intergroup Exemestane Study 031, OEXE 096.
Randomised double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen, 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, January 26-29, 2005, St. Gallen, Switzerland.
7. ABCSG 8 - ARNO 95. Austrian Breast Cancer Study Group 8 - Arimidex Nolvadex trial.
Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial.
Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. *Lancet* 2005; 366(9484): 455-462.
Meta-analysis of the ARNO 95, ABCSG 8, and ITA trials: switching from tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early-stage breast cancer; Jonat W, 28th SABCS, Dec 2005, San Antonio, Texas (USA).
8. ITA trial. Italian Tamoxifen Arimidex trial.
Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment.
Boccardo F, Rubagotti A, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82(Suppl 1): S6-7, Abs 3.
9. ABCSG 05. Austrian Breast Cancer Study Group, trial 05.
Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal patients with early breast cancer.
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.
Jakesz R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4621-7.
10. INT 0101. Chemohormonal therapy in premenopausal patients node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial (E5188, INT-0101).
Davidson NE, O'Neill A, Vukov A, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 5.
11. ZIPP Combined Analysis. The ZIPP Trial of Adjuvant 'Zoladex' in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: An Update at Five Years.
Houghton J, Baum M, Rutqvist L, Nordenskjöld B, Nicolucci A, Sawyer W. Program/proceedings. *American Society of Clinical Oncology* 2000; 19: 93a, Abs 359.
9th St. Gallen International Consensus Conference on Primary Therapy of Early Breast 2005, February 2005.
Conference Summary. Dr. Hans-Jörg Senn, Center for Tumor detection + Prevention (ZeTuP), CH-9006 St. Gallen, Switzerland. www.oncoconferences.ch
12. ATLAS - aTTom. Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter - adjuvant Tamoxifen Treatment offers more.
John Bryant, Bernard Fisher, James Dignam. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. Affiliations of authors: Bryant J, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Biostatistical Center, Pittsburgh, PA, and Department of Biostatistics, University of Pittsburgh; Fisher B, NSABP and Department of Surgery, University of Pittsburgh; Dignam J, NSABP Biostatistical Center and Department of Health Studies, University of Chicago. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; Monographs, No. 30, 56-61.

13. ATLAS - aTTom. Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter - adjuvant Tamoxifen Treatment offers more. John Bryant, Bernard Fisher, James Dignam. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. Affiliations of authors: Bryant J, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Biostatistical Center, Pittsburgh, PA, and Department of Biostatistics, University of Pittsburgh; Fisher B, NSABP and Department of Surgery, University of Pittsburgh; Dignam J, NSABP Biostatistical Center and Department of Health Studies, University of Chicago. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; Monographs, No. 30, 56-61.
14. MA-17. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA-17. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17): 1262-1271.
15. NSABP B-33. National Surgical Adjuvant Breast Project, trial B-33. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial Evaluating The Effect Of Exemestane In Clinical Stage T₁₋₃ N₀₋₁ M₀ Postmenopausal Breast Cancer Patients Completing At Least Five Years Of Tamoxifen Therapy.
16. ABCSG 6a. Austrian Breast Cancer Study Group, trial 6a. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). Jakesz R, Samonigg H, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, Mlineritsch B, Tausch C, Stierer M on behalf of the ABCSG. Vienna Gen Hosp, Vienna, Austria; Graz Univ, Graz, Austria; Salzburg Hosp, Salzburg, Austria; Wiener Neustadt Hosp, Wiener Neustadt, Austria; Vienna Univ, Vienna, Austria; BHS Hosp Linz, Linz, Austria; Hanusch Medcl Ctr, Vienna, Austria. *Journal of Clinical Oncology* 2005; ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005; 527.
17. NSABP BCPT-1. National Surgical Adjuvant Breast Project, Breast Cancer Prevention Trial 1. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N, et al. NSABP investigators. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; Vol. 90, No. 18, Sept. 16.
18. Royal Marsden Prevention Trial. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Powles T, et al. *Lancet* 1998; 352(9122): 98-101.
19. IBIS I. International Breast cancer Intervention Study: a randomized prevention trial. Long-term efficacy of tamoxifen for chemoprevention. Results of the IBIS-I study. Cuzick J, Forbes J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. 29th SABCS Dec 2006, San Antonio, Texas (USA).
20. ITAMPS. Italian Tamoxifen Prevention Study. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Veronesi U, et al. *Lancet* 1998; 352(9122): 93-7.
21. NSABP B-24. National Surgical Adjuvant Breast Project, trial B-24. A Clinical Trial to Evaluate the Worth of Tamoxifen in Conjunction with Lumpectomy and Breast Irradiation for the Treatment of Noninvasive Intraductal Carcinoma (DCIS) of the Breast.
22. STAR, NSABP BCPT-2. Study Tamoxifen and Raloxifene for the prevention of breast cancer; National Surgical Adjuvant Breast Project, Breast Cancer Prevention Trial 2.
23. MORE. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Cauley JA, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2): 125-34.
24. IBIS II. International Breast cancer Intervention Study II: a randomized prevention trial. Anastrozole as a preventive agent in breast cancer. Thornton H, et al. *The Lancet*, Volume 361, Issue 9372, Pages 1911-1912.