

MONOGRAFÍA

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LAS DROGAS UTILIZADAS EN HORMONOTERAPIA

César Meller

RESUMEN

La cirugía fue durante muchos años el único tratamiento para el cáncer de mama, siendo la controversia si realizar cirugías más o menos radicales. Pero la terapéutica y el pronóstico de esta patología cambiaron radicalmente con la implementación de la hormonoterapia, siendo el tamoxifeno la piedra angular del cambio. En efecto, éste se convirtió en la primera terapia blanco para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama. Primero se demostró su utilidad en estadios avanzados, pero luego su uso se fue extendiendo al tratamiento adyuvante de estadios tempranos, al terreno de la neoadyuvancia y a la quimioprevención.

Varios son los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y pueden ser divididos en tres grandes grupos. El primero es el de los agentes anti-estrogénicos, dentro de los cuales se encuentran los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (como el tamoxifeno o el raloxifeno) y los agentes anti-estrógenos puros (como el fulvestrant). El segundo es el de los inhibidores de la aromatasa (IA) (como el anastrozol). El tercero, el de los análogos de LHRH (como el goserelín). Las distintas drogas presentan diferencias con relación a resultados (medidos en sus distintas variantes: sobrevida libre de enfermedad, recurrencia, etc.) y con relación al perfil de toxicidad. En efecto, mucho se ha escrito y mucho hay en vías de investigación, sobre todo con relación a los IA de tercera generación, los cuales, en principio, parecieran tener una eficacia muy alta con un perfil de toxicidad aceptable. Incluso parecen haber superado al tamoxifeno en distintos aspectos, como ser sobrevida libre de enfermedad o disminución del riesgo de cáncer de mama contralateral. Ahora bien, la investigación continúa (y debe continuar). No hay que olvidar que el tamoxifeno es un excelente ejemplo de un fármaco efectivo, con un respaldo de evidencia clínica sin precedentes.

Seguramente, con el correr del tiempo, las estrategias terapéuticas se irán direccionando hacia tratamientos personalizados, sirviéndose de la biología molecular como herramienta fundamental. Pero esto último, por ahora, deben seguir siendo analizadas en el marco de estudios de investigación.

Palabras clave

Farmacología. Hormonoterapia. Cáncer de mama.

SUMMARY

Surgery was the only treatment for breast cancer for several years, being the controversy whether or not surgery should be more radical. But it was the hormonal therapy that changed the therapeutics and prognosis of this pathology, being the tamoxifen the milestone of this change. In fact, this drug became the first targeted therapy for the treatment and prevention of the breast cancer. Its effectiveness was firstly demonstrated in advanced stages, but then its uses extended to the adjuvant treatment of the early stage breast cancer, to the neoadjuvant setting and to the chemoprevention.

Several drugs have been used in the treatment of this neoplasm and they can be divided into three groups. The first one is the antiestrogens group, that includes the selective estrogen receptor modulators (SERMs) (e.g., tamoxifen and raloxifene), and the pure antiestrogens (e.g., fulvestrant). The second group is the aromatase inhibitors (AI) (e.g., anastrozole). The third group is the GnRh agonists (e.g., goserelin). Each group and each drug of those groups have different effectiveness (evaluated in different ways: disease-free survival, recurrence, etc), and different toxicity profiles. As a matter of fact, many things have been written and many others are being investigated, especially about third generation AI, which seem to have a very high efficacy with an acceptable toxicity profile. They even seem to be better than tamoxifen in relation to disease-free survival or risk reduction of contralateral breast cancer. Now, although these new drugs are promising, the clinical investigation continues (and must continue). It is important to remember that the tamoxifen is an excellent example of an extremely effective agent, which has an unprecedented body of clinical evidence that supports its effectiveness.

Probably, in the future, the therapeutic strategies will be more and more personalized, being the molecular biology the main ally. But, for the time being, these should continue being studied in clinical trials.

Key words

Pharmacology. Hormonotherapy. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

Por más de la mitad del siglo XX, la cirugía era el único tratamiento para el cáncer de mama. La controversia era si realizar cirugías más o menos radicales. De hecho, el avance en el territorio de la anestesia y las transfusiones de sangre permitieron a los cirujanos realizar cirugías cada vez más extensas.¹

La hormonoterapia, tal como la conocemos hoy en día, no fue implementada súbitamente; varios años pasaron hasta que sus beneficios pudieron ser demostrados, resultado de la perseverancia y los múltiples esfuerzos realizados por investigadores que, quizás sin saberlo, iban a contribuir a cambiar radicalmente la terapéuti-

ca y el pronóstico del cáncer de mama. Tan solo cuarenta años atrás hubiera sido impensado que el tratamiento hormonal iba a mejorar la supervivencia e iba a disminuir el riesgo de presentar esta neoplasia. Vale la pena realizar una breve reseña histórica para ilustrar lo dicho.

Como ya fue dicho anteriormente, durante varios años el tratamiento quirúrgico era el dominante. Dentro de este territorio, pero con el objetivo de "manipular" el ambiente hormonal, aparecieron como parte del arsenal terapéutico la castración, la adrenalectomía y la hipofisectomía. Fue un cirujano escocés, George Thomas Beatson, quien realizó la primera castración como tratamiento del cáncer de mama, hacia el año 1895.² El problema al que debían enfren-

tarse por esos años era la alta tasa de morbilidad/mortalidad de las cirugías, por lo que hacia la década del veinte se comenzó a realizar la castración mediante irradiación. El mismo inconveniente presentaba la adrenalectomía, con aproximadamente un 6% de mortalidad operatoria. La hipofisectomía, por su parte, es una alternativa a la ooforectomía/adrenalectomía; sus beneficios están dados por la disminución de la producción de estrógenos por las glándulas suprarrenales y los ovarios.

Hacia la década del sesenta, la quimioterapia ocupó el centro del escenario en el tratamiento del cáncer de mama.³ El "coctel citotóxico" presentado por Cooper, que incluía ciclofosfamida, metotrexato, 5 fluorouracilo, vincristina y prednisona (CMFVP), se asoció a una dramática respuesta favorable en pacientes con cáncer de mama avanzado. Así, la quimioterapia se estableció como una "nueva dinastía reinante", y se empezaron a evaluar distintos esquemas.³

Pero hacia la década del setenta se empezó a idear, desafiando a la quimioterapia, un tratamiento alternativo; éste se basaba en introducir los principios farmacológicos de la interacción droga-receptor en el manejo del cáncer. Pero, ¿cómo se descubrió el tamoxifeno?

A un equipo de investigadores de los laboratorios de Imperial Chemical Industries (ICI) Ltd. Pharmaceuticals Division, se le encargó el desarrollo de un anticonceptivo poscoital en la década del sesenta. Así se descubrió el ICI 46474, luego conocido como tamoxifeno. Este compuesto presentaba un perfil peculiar: actuaba en determinados sitios como agente estrogénico y en otros como agente antiestrogénico. Ahora bien, se demostró que lejos de actuar como un agente anticonceptivo, podía inducir la ovulación; pero ya no había lugar en el mercado para otro inductor de la ovulación, el clomifeno era el fármaco de elección.³

No satisfecho, el líder del equipo de investigación, Arthur L. Walpole (Figura 1), creía en el potencial del tamoxifeno como agente anti-

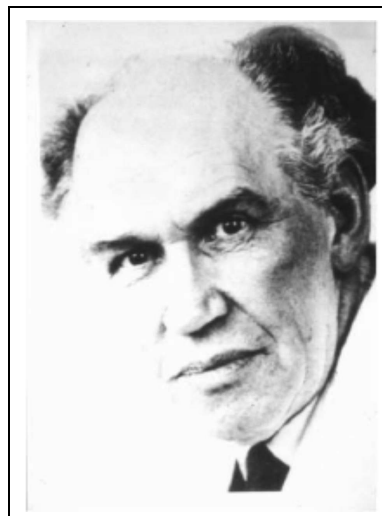


Figura 1. Dr. Arthur L. Walpole, líder del equipo que descubrió el tamoxifeno.

neoplásico. Así, animó a V. Craig Jordan a continuar con la investigación, la cual conduciría a "reinventar un fallido anticonceptivo para convertirse en la primera terapia blanco para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama".³ Walpole no llegó a ver el enorme éxito de su descubrimiento ya que falleció en 1977.⁴⁻¹⁰

Durante la década del setenta se publicaron algunos trabajos sobre agentes no esteroides y su capacidad para prevenir la carcinogénesis mamaria en ratas.⁵⁻⁷ Si bien no mostraron utilidad en el terreno clínico (por efectos adversos serios), mostraron la posible aplicabilidad de antiestrogénicos para el tratamiento del cáncer de mama.

Por esos años, los primeros estudios clínicos con tamoxifeno estaban orientados hacia su utilización en el cáncer de mama metastásico. Pero fue la transición de la concepción de este fármaco como una terapia paliativa al de terapia adyuvante, lo que hizo que se lograra el mayor impacto en sobrevida, estableciéndose como el patrón oro (*gold standard*) de la hormonoterapia en los años siguientes.⁸⁻¹⁰ Los primeros ensayos clínicos como tratamiento adyuvante lo utilizaban sólo durante un año, por temor a que terapéuticas más largas pudieran inducir resistencia

a la droga. Luego se demostró que, si bien un año era insuficiente, cinco años producían un impacto fundamental en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, así como también en la prevención en pacientes con alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.^{11,12}

Hay tres grandes grupos. El primero es el de los agentes antiestrogénicos, dentro de los cuales se encuentran los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (como el tamoxifeno o el raloxifeno) y los agentes antiestrogénicos puros (como el fulvestrant). El segundo es el de los inhibidores de la aromatasa (como el anastrozol). El tercero, el de los análogos de LHRH (como el goserelín).

A continuación se describirán las principales características de estos grupos.

AGENTES ANTIESTROGÉNICOS

TAMOXIFENO

El tamoxifeno (1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy) phenyl]-1,2-diphenylbut-1(Z)-ene) es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM); es un agente no esteroideo antiestrogénico a nivel mamario,¹³ pero ejerce una acción opuesta (agonista de estrógeno) en otros tejidos (puede aumentar así la densidad ósea, mejorar el perfil lipídico y estimular la proliferación endometrial).

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción consiste en unirse a los receptores de estrógeno de la mama, impidiendo de esa forma (por inhibición competitiva) la unión de los estrógenos a los mismos. En consecuencia, inhibe la expresión de genes regulados por estrógenos, disminuyendo de esa forma la presencia de factores de crecimiento y factores angiogénicos que podrían estimular el crecimiento tumoral mediante mecanismos autocrinos o paracrinos. El resultado final es la detención del ciclo celular en la fase G1, produ-

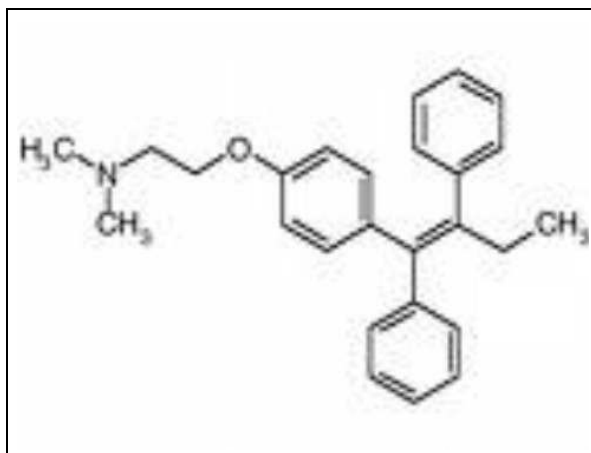


Figura 2. Trans- TAM.

ciendo un desbalanceado entre la proliferación celular y la pérdida celular, que lleva (al menos en parte) a la regresión tumoral. Además, el tamoxifeno podría inducir directamente apoptosis de las células tumorales.¹⁴

Estructura bioquímica y propiedades farmacocinéticas

Existe una configuración cis y una trans, pero este último isómero es el que se utiliza en las formas comerciales para el tratamiento del cáncer de mama (Figura 2) debido a que presenta mayor afinidad por los receptores para estrógeno. Estos receptores se encuentran presentes en el tejido mamario normal, en otros tejidos, y en el 60% a 70% de los cánceres de mama.¹⁴

El tamoxifeno presenta una buena absorción por vía oral. Su vida media y la de sus principales metabolitos oscila entre 7 y 14 días, lo que permite su posología diaria. Luego de discontinuado, puede detectarse en sangre durante varias semanas y en el tejido tumoral durante varios meses.¹⁴

La dosis usual es 20 mg por día. Dosis mayores no son más efectivas.¹⁴

Es metabolizado a nivel hepático, a través del citocromo P450 (CYP450), en diversos metabolitos (Figura 3). Los principales son el N-

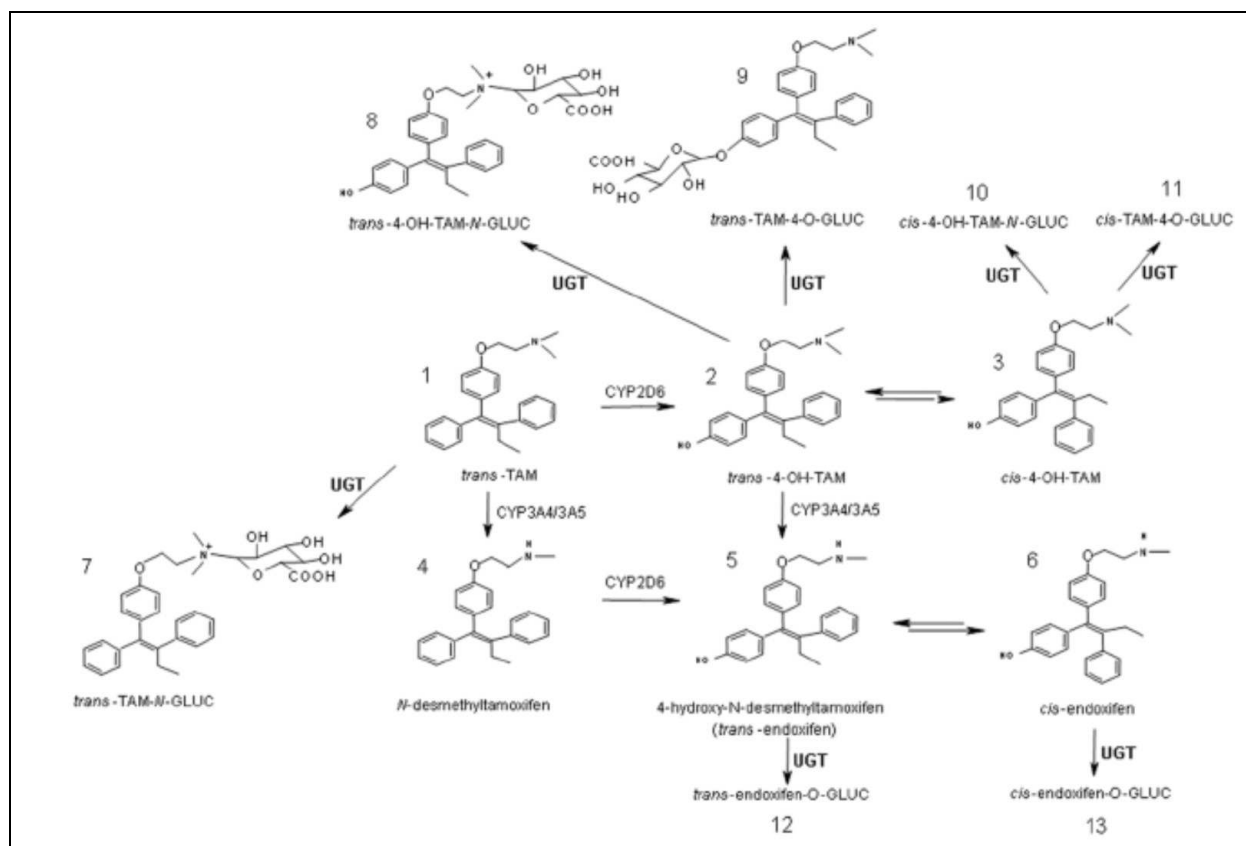


Figura 3. Metabolismo del tamoxifeno.¹³

desmetil-tamoxifeno (número 4 de la Figura 3) y el trans-4-hidroxitamoxifeno (número 2 de la Figura 3).¹⁴

La principal vía de eliminación del tamoxifeno y de sus metabolitos, es mediante glucuronidación (por acción de las UDP-glucuronosil-transferasas). Esto facilita su excreción por vía biliar.

Se ha observado gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno, lo cual podría explicarse en parte por variaciones en el CYP2D6. Evidencia reciente demostró que la delección del alelo CYP2D6*4 se asocia a menor tiempo libre de enfermedad, a menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y a menor sobrevida global en pacientes tratadas con tamoxifeno.¹³ Se volverá sobre este tema en el apartado "El futuro: ¿tratamiento personalizado?".

Efectos adversos

El tamoxifeno es una droga "extremadamente" bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes son síntomas símil menopausia: por lo menos 50% de las pacientes reportan tuforadas (pero también 20-40% de las tratadas con placebo). También son más frecuentes las irregularidades menstruales y la vaginitis atrófica.¹⁴

Hay reportes de retinopatía por tamoxifeno,¹⁵ aunque esto no es frecuente. El aumento fue significativo en el estudio NSABP P-1;¹⁶ en cambio, otros estudios no lograron demostrar una asociación.¹⁷ En el estudio IBIS-I¹⁸ (96 meses de seguimiento) se evidenció un incremento pequeño y no significativo de cataratas (1,9% vs. 1,5% en el brazo placebo, RR: 1,24; IC 95%: 0,87-1,77). Tampoco hubo aumento de patología oftalmológica en el Italian Randomized Ta-

moxifen Prevention Trial, del Instituto Europeo de Oncología (con 11 años de seguimiento).¹⁹

Sí se evidenció un aumento de fenómenos de tromboembolia, sobre todo cuando se combina el tamoxifeno con quimioterapia. La mayoría de los pacientes presentan flebitis superficiales que no requieren hospitalización, pero hay que estar alerta porque se han reportado muertes.¹⁴ En el IBIS-I,¹⁸ los eventos de tromboembolia presentaron una diferencia estadísticamente significativa en el grupo tamoxifeno en comparación con el grupo placebo (RR: 1,72; IC 95%: 1,27-2,36). La incidencia fue 4,10/1.000 mujeres/año vs. 2,38/1.000 mujeres/año. Las mujeres en el brazo tamoxifeno presentaron un aumento del riesgo de casi el doble de trombosis venosa profunda (TVP), embolias pulmonares o trombosis de la vena de la retina (RR: 1,84; IC 95%: 1,21-2,82), y de casi el triple de flebitis superficiales (RR: 2,88; IC 95%: 1,24-7,44). Vale aclarar que este aumento de fenómenos de tromboembolia se observó durante la fase activa del tratamiento, pero no luego de ella. El NSABP P-1,¹⁶ por su parte, mostró un incremento del riesgo de fenómenos de tromboembolia en el grupo de mujeres posmenopáusicas (RR: 3,01; IC 95%: 1,15-9,27). Por su lado, el Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial¹⁹ también encontró un aumento del riesgo relativo: RR: 1,63; IC 95%: 1,02-2,62; p=0,04. Por último, un estudio danés publicado recientemente,²⁰ muestra que el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP), es mayor dentro de los primeros dos años del tratamiento; en ese período se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (RR: 3,5; IC 95%: 2,1-6,0), sobre todo en las mujeres de mayor edad con relación a las de menor edad, pero luego de ese período la diferencia perdió significancia (RR: 1,5; IC 95%: 0,88-2,5).

Resumiendo, es fundamental tener presente estas posibles complicaciones de tromboembolia, sobre todo durante la fase activa del tratamiento (y sobre todo durante los primeros dos

años), prestando más atención en las mujeres de mayor edad.

Otro efecto adverso severo que puede presentarse asociado es el cáncer de endometrio. Esto se debe al efecto de los estrógenos a ese nivel. El NSABP B-14²¹ encontró un RR: 2,2 con relación a la población general. La mayoría de las neoplasias se diagnosticaron en etapas tempranas. El NSBAP P-1,¹⁶ por su parte, encontró un RR: 2,58 (IC 95%: 1,35-4,97), riesgo que aumentaba únicamente en las mujeres posmenopáusicas. El IBIS-I¹⁸ demostró un RR: 1,55 (IC 95%: 0,68-3,65), siendo únicamente significativo el aumento (p=0,02) durante la fase activa del tratamiento (igual que en el caso de los fenómenos de tromboembolia). Al igual que en el NSBAP B-14, la mayoría de los diagnósticos fueron realizados en estadio I de la clasificación FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology). Además, vale aclarar que la disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral es, por lo menos, el doble que el aumento del cáncer de endometrio.¹⁴

Otras patologías del endometrio incluyen hiperplasia endometrial, pólipos y engrosamiento del endometrio. Ahora bien, hay que ser cautos, ya que no es infrecuente que profesionales con escasa experiencia en el tema indiquen biopsias y procedimientos invasivos innecesarios. De hecho, no está recomendado el control ecográfico de rutina, salvo que se presenten elementos de sospecha, como metrorragia.²²

También se reportó aumento de quistes ováricos,²³ moderada leucocitopenia y trombocitopenia.¹⁴

Otros efectos

El tamoxifeno reduce los niveles de colesterol total y de LDL, lo cual podría encontrarse asociado a una disminución en internaciones por eventos cardíacos.¹⁴

También pareciera tener efectos beneficiosos disminuyendo las cefaleas (durante la fase activa del tratamiento), las molestias mamarias y

los quistes mamarios (este último beneficio persistiendo luego de la fase activa del tratamiento, por lo menos durante los 96 meses de seguimiento del IBIS-I).¹⁸

En el Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial se encontró un aumento significativo de molestias urinarias en el brazo de tamoxifeno (cistitis o incontinencia): RR 1,52; IC 95%: 1,23-1,89.¹⁹

Por último, con respecto al metabolismo óseo, en las mujeres premenopáusicas podría disminuir la densidad mineral ósea, seguramente por un efecto menor del tamoxifeno con relación al de los estrógenos endógenos.¹⁴ En las posmenopáusicas, en cambio, incrementaría ligeramente la densidad mineral ósea, aunque no en forma significativa según el IBIS-1.¹⁸ En cambio se manifestaron cambios en forma significativa en el NSABP P-1; se evidenció una disminución de fracturas osteoporóticas de un 32% (RR: 0,68; IC 95%: 0,51-0,92).¹⁶

Interacciones medicamentosas²⁴

- Warfarina: El tamoxifeno aumenta su acción al competir a nivel hepático por su enzima metabolizadora, el citocromo P450 3A4, pudiendo llevar a sangrados importantes. Por ende, debe disminuirse la dosis de warfarina y controlarse de cerca la RIN (razón internacional normativizada).¹⁴
- Ciclofosfamida: Incrementa el riesgo de tromboembolia.
- Ciclosporina: El tamoxifeno puede aumentar los niveles plasmáticos de esta droga. Es necesario ajustar sus dosis.
- Clopidrogel: Es un inhibidor del citocromo P450 2C9, con lo cual puede aumentar los niveles plasmáticos de tamoxifeno, aumentando así el riesgo de toxicidad.
- Etopósido: El tamoxifeno puede aumentar la toxicidad hematológica de esta droga por un mecanismo desconocido. Es conveniente monitorear de cerca el hemograma.
- Fluorouracilo: En las mujeres posmenopáu-

sicas incrementa el riesgo de tromboembolia por un mecanismo desconocido.

- Metotrexato: En las mujeres posmenopáusicas incrementa el riesgo de tromboembolia por un mecanismo desconocido.
- Mitomicina: Podría incrementar el riesgo de padecer un síndrome urémico hemolítico.
- Rifampicina: Importante inductor del citocromo P450 3A4, aumenta el *clearance* de tamoxifeno, disminuyendo así su eficacia.

Contraindicaciones²⁴

- Antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP) en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama o de carcinoma ductal in situ.
- Antecedentes de tromboembolia pulmonar (TEP) en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama o de carcinoma ductal in situ.
- Hipersensibilidad al tamoxifeno.
- Embarazo.

Precauciones²⁴

- Pacientes con leucopenia o trombocitopenia.
- Evitar el embarazo hasta por lo menos dos meses después de finalizado el tratamiento.
- Puede ocurrir hipercalcemia en pacientes con metástasis óseas.

El futuro, ¿tratamiento personalizado?

Como ya se ha detallado anteriormente, la eficacia del tamoxifeno depende de la generación de metabolitos activos, entre ellos el 4-hidroxitamoxifeno y el endoxifeno, que presentan mayor afinidad que la droga madre por el receptor de estrógeno y mayor capacidad de controlar la proliferación celular. Repitiendo lo expuesto al desarrollar la farmacocinética del fármaco, se ha observado gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno, lo cual podría explicarse en

parte por variaciones en el CYP2D6. Evidencia reciente demostró que la delección del alelo CYP2D6*4 se asocia a menor tiempo libre de enfermedad, a menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad y a menor sobrevida global en pacientes tratadas con tamoxifeno.¹³ En efecto, existe en la actualidad evidencia de que las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos activos dependen en parte de las variaciones del CYP2D6, así como también de las posibles interacciones con otras drogas inhibidoras de este citocromo. Estos fármacos inhibidores serían críticos en el marco de pacientes con variantes no funcionales (metabolismo pobre) o con funcionalidad reducida (metabolismo intermedio) del citocromo. De esta manera, en un futuro, es posible que se realicen tratamientos personalizados considerando el genotipo del CYP2D6 y evitando la coadministración de sus inhibidores, como puede ocurrir con fármacos como la paroxetina o la fluoxetina (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).²⁵⁻²⁷ Sin embargo, no está de más aclarar que hoy en día establecer una relación directa entre el genotipo y el pronóstico o riesgo de recurrencia podría ser aún prematuro.²⁸ De hecho, un estudio reciente dañés concluye que no encontraron aumento de la recurrencia de cáncer de mama en población con tamoxifeno y medicación inhibidora del CYP2D6.³⁸

Otra línea de investigación es con relación a los subtipos de receptores de estrógeno (RE).²⁹ Existen tres receptores distintos, el RE α y el RE β (los más estudiados) y el RE γ (erb-2).

El primero fue identificado en 1958 por Elwood Jensen y colaboradores, denominándose ER α . En el ser humano se encuentra en el cromosoma 6q25.1. Hoy se sabe que desempeña un rol fundamental en el cáncer de mama, en el cáncer de endometrio, en la osteoporosis y en la enfermedad cardiovascular. Su inhibición demostró utilidad en el tratamiento de estas dos neoplasias.

El RE β fue descubierto hacia 1996. Se encuentra en el cromosoma 14q23.2. Es el recep-

tor dominante en la mama del ser humano. Sin embargo, en el cáncer de mama el RE dominante es el α , desconociéndose con certeza la causa de esta diferencia. Se cree que, en parte, estaría mediado por una hipermetilación del promotor del RE β en las células tumorales. Así, el tratamiento de esas células tumorales con agentes demetiladores podrían reactivar la expresión del RE β . Ahora bien, ¿con qué objetivo?

Sorprendentemente, el RE β demostró en algunas ocasiones mediar respuestas opuestas a las mediadas por el RE α , lo cual podría repercutir en potenciales terapéuticas. Presenta, por un lado, una función antiproliferativa. Otra diferencia importante es el hecho de que mientras que el RE α pareciera estimular la angiogénesis (proceso central en la progresión tumoral), el RE β pareciera desempeñar un rol antiangiogénico.²⁹

En los últimos años varias investigaciones han mostrado al RE β como un marcador de buen pronóstico, relacionado esto con una buena respuesta al tamoxifeno. De todas maneras, esto aún permanece como línea de investigación, no siendo rutinaria la identificación del RE β . Esto en un futuro podría cambiar dada la creciente evidencia de su potencial rol como predicción de respuesta al tratamiento endocrino.²⁹

Por último (con respecto a los receptores), vale aclarar otros dos aspectos. En primer lugar, resta investigar la relación entre el RE β y los inhibidores de la aromataza. En segundo lugar, es importante establecer que el estudio de la expresión del RE β podría ser importante no sólo como herramienta de diagnóstico para predecir respuesta a la hormonoterapia, sino que también se abre un campo de investigación con relación a los agonistas selectivos del RE β como agentes de tratamiento y de prevención del cáncer de mama.²⁹

Un aspecto más a mencionar, que por ahora es sólo una línea de investigación, es el rol del PIN1 en la resistencia al tamoxifeno. Se ha visto que esta proteína estaría involucrada en la sobreexpresión del VEGF (factor de crecimiento

del endotelio vascular), y que el PIN1 podría ser un blanco terapéutico para disminuir o inhibir la angiogénesis en el cáncer de mama resistente al tamoxifeno.³¹

Finalmente, otra línea de investigación con relación a disminuir la resistencia al tamoxifeno gira en torno a una enzima, la enolasa alfa (ENO1). Esta ha sido utilizada como marcador diagnóstico del cáncer de pulmón. Con relación al cáncer de mama, estudios *in vitro* han demostrado que disminuyendo la expresión de esta enzima se logra aumentar en forma significativa el efecto citotóxico del tamoxifeno en células resistentes al mismo. De esta manera, lograr *down-regulation* de la ENO1 podría ser una novedosa herramienta farmacológica para contrarrestar la resistencia al tamoxifeno.³²

RALOXIFENO

Si bien el principal representante del grupo de los antagonistas estrogénicos es el tamoxifeno, ya expuesto en detalle, se realizarán algunos comentarios con relación a otro agente de este grupo de fármacos, el raloxifeno.

Mecanismo de acción

El raloxifeno (Figura 4) es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) de segunda generación. Su principal utilización es en la prevención de osteoporosis en mujeres de la posmenopausia, ya que presenta un efecto agonista del estrógeno a nivel óseo. La misma acción ejerce a nivel del metabolismo del colesterol. Por el contrario, se comporta como un antagonista del estrógeno a nivel de la glándula mamaria y del útero.

Se ha comprobado que otro mecanismo por el cual podría ejercer un efecto beneficioso en el tratamiento del cáncer de mama es a través de la disminución de la expresión del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) en el tejido mamario afectado. En un trabajo publicado recientemente,³³ se visualiza lo antedicho;

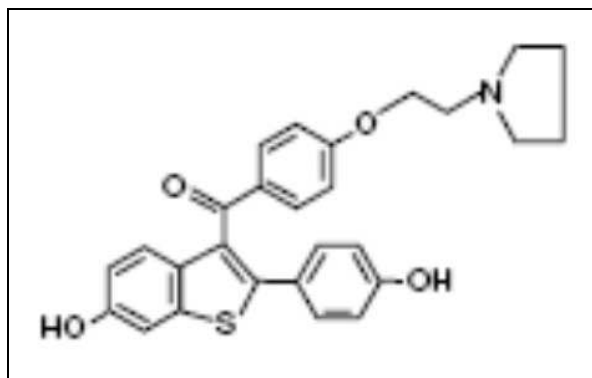


Figura 4. Raloxifeno.

se comparó en forma semicuantitativa la cantidad de VEGF en el tejido tumoral de 16 pacientes posmenopáusicas RE(+) al momento del diagnóstico (tejido obtenido en biopsia por incisión) y luego al momento de la cirugía (previo a la cirugía se realizó tratamiento con raloxifeno 60 mg/día durante 28 días). El 88% de las pacientes (14/16) eran VEGF(+) al momento del diagnóstico, mientras que sólo el 31% (5/16) lo fueron luego del tratamiento ($p < 0,007$). Aún resta seguir investigando al respecto, pero la disminución de la expresión del VEGF pareciera ser un mecanismo involucrado en la respuesta al raloxifeno.

Efectos adversos

Dado que comparte con el tamoxifeno el mecanismo de acción (ambos son SERM), es de esperarse que también presenten efectos adversos en común. Sin embargo, hay algunas diferencias que merecen ser remarcadas.

El estudio STAR (study of tamoxifen and raloxifene) comparó la eficacia de ambos fármacos en la prevención del cáncer de mama en un grupo de mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. Los resultados serán analizados más adelante, pero con respecto a los efectos adversos encontró lo siguiente a favor del raloxifeno:^{12,34}

- Menor riesgo de fenómenos de tromboembolia (RR: 0,70; IC 95%: 0,54-0,91).
- Menor riesgo de cataratas (RR: 0,79;

IC 95%: 0,68-0,92).

- Menor riesgo de endometriopatías (disminución de un 84% en hiperplasia endometrial y disminución de histerectomías). También hubo una disminución del 38% de cáncer endometrial [aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 0,62; IC 95%: 0,35-1,08)].

Si se compara el raloxifeno versus placebo, no se demostró un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio ni en el estudio MORE (Multiple Outcomes Raloxifene Evaluation) (RR: 0,8; IC 95%: 0,2-2,7) ni en el estudio CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista).

- Menor incidencia de sintomatología vasomotora y de problemas ginecológicos (por ejemplo, irritación genital, prurito, sangrado vaginal).
- Menor incidencia de alteración del control vesical.

Vale aclarar que el estudio mostró un perfil más favorable para el tamoxifeno con relación a la función sexual, al incremento de peso y a alteraciones músculo-esqueléticas.

El raloxifeno, a pesar de tener un perfil con mejor tolerancia y menores efectos adversos que el tamoxifeno, no es el agente de quimioprolifaxis ideal (resta responder algunos interrogantes con relación al raloxifeno; entre otros, el impacto a largo plazo de la menor reducción de carcinoma in situ demostrado en el estudio STAR con relación al tamoxifeno). El tema de quimioprolifaxis será desarrollado en detalle más adelante.

Interacciones medicamentosas²⁴

- Colestiramina: Su coadministración disminuye la absorción del raloxifeno, por unión al mismo, con la consiguiente pérdida de efectividad.
- Levotiroxina: Puede disminuir la eficacia de la levotiroxina.

- Warfarina: Aumento del riesgo de potenciación del efecto anticoagulante.

Contraindicaciones²⁴

- Antecedentes de enfermedad por tromboembolia.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Hipersensibilidad al raloxifeno.

Precauciones²⁴

- Disfunción hepática.
- Riesgo aumentado de tromboembolia.

OTROS FÁRMACOS

Lasoxifeno

Fármaco utilizado principalmente para el tratamiento de la osteoporosis, ha demostrado en posmenopáusicas con osteoporosis disminución del riesgo de cáncer de mama RE(+). Si bien este SERM de nueva generación no se utiliza con estos fines, no se descarta que en un futuro nuevos estudios muestren su utilidad, como ha ocurrido con el raloxifeno, debiéndose desde luego evaluar con cuidado posibles beneficios y efectos adversos.³⁵

Fulvestrant

A diferencia de los SERM (que actúan como antagonistas del estrógeno en algunos tejidos y como agonistas en otros), este fármaco es un antagonista selectivo de los RE. Así, actúa como antagonista en todos los tejidos estudiados. Su mecanismo de acción se vincula a una disminución de la expresión del RE por un fenómeno de *down-regulation*. La dosis indicada y su posible combinación con otros agentes, así como sus posibles indicaciones, están siendo estudiados en distintos ensayos.^{36,37}

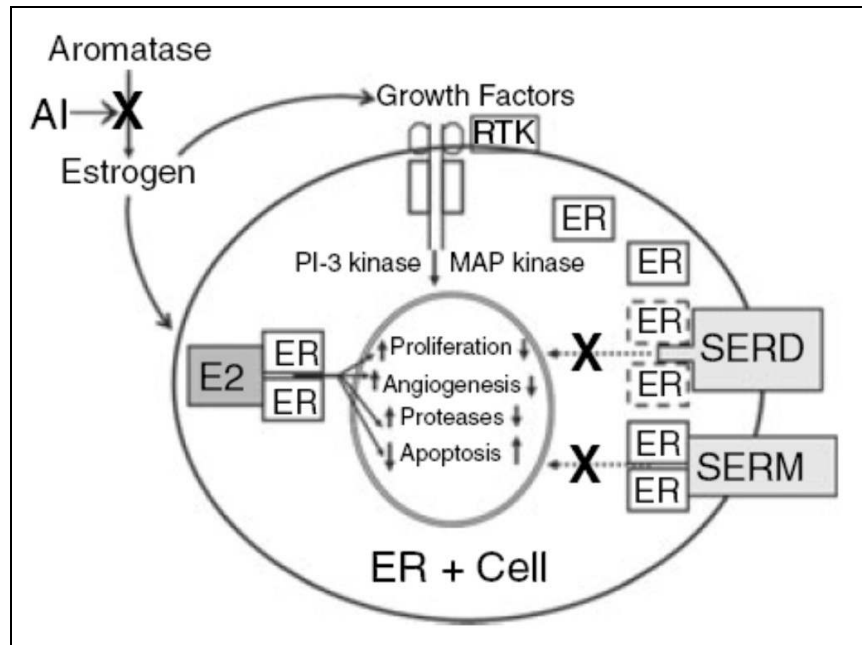


Figura 5. Esquema de los distintos mecanismos posibles para interrumpir la acción estimuladora de los estrógenos. A la izquierda de la figura se representa la respuesta celular bajo el control estrogénico. Las "X" marcan los sitios en donde se puede actuar para disminuir esa acción estrogénica.

AI: Inhibidor de la aromatasa; SERM: Modulador selectivo de los receptores de estrógeno. SERD: *Down-regulation* selectivo de los receptores de estrógeno.³⁹

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Introducción y mecanismo de acción

Ya se han explicado dos de los tres mecanismos posibles existentes para interrumpir la acción del estrógeno sobre sus receptores (y con esto la progresión del cáncer):

- Inhibiendo en forma competitiva la unión del estrógeno a su receptor (de esta manera actúan los SERM, como el tamoxifeno).
- Disminuyendo la expresión de los receptores de estrógeno (como es el caso del fulvestrant).

La tercera forma consiste en disminuir la cantidad de estrógenos interfiriendo con su producción. Esto puede lograrse mediante ablación ovárica en mujeres premenopáusicas o mediante el uso de inhibidores de la aromatasa (IA) en mujeres posmenopáusicas.³⁹

En la figura 5, se ejemplifica lo dicho.

Antes de la menopausia, los IA no son efectivos debido a la gran producción de estrógenos a nivel ovárico. Pero en las mujeres posmenopáusicas son efectivos. La fuente de estrógenos deriva de la conversión periférica de androstenediona (producida en las suprarrenales) a estrona y estradiol (Figuras 6 y 7).

Se desarrollaron tres generaciones de IA. Los primeros, como la aminoglutetimida, inhiben en forma no selectiva la aromatasa. Así, se impide la síntesis de aldosterona y cortisol, requiriendo estas pacientes la sustitución con hidrocortisona (Figura 8). Por ello, antes de la introducción de la tercera generación, el tamoxifeno constituía la primera línea de tratamiento, seguido del acetato de megestrol (un progestágeno) y, recién en tercer lugar, la aminoglutetimida. La razón por la cual se estableció este orden no era por un problema de eficacia, sino por los efectos adversos. Los de primera y se-

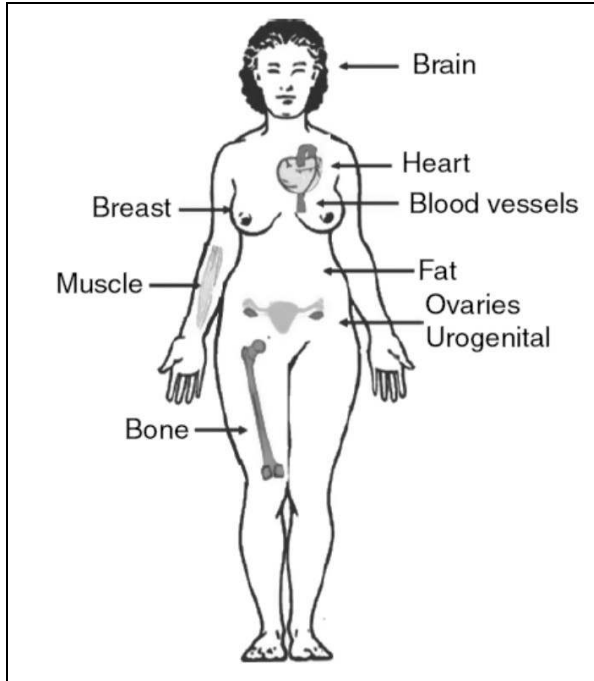


Figura 6. Órganos con actividad aromatasa.³⁹

gunda generación se asocian a *rash*, fatiga, mareos, ataxia, náuseas y vómitos.

Cada generación de IA que fue apareciendo presentaba las siguientes características con relación a la anterior:

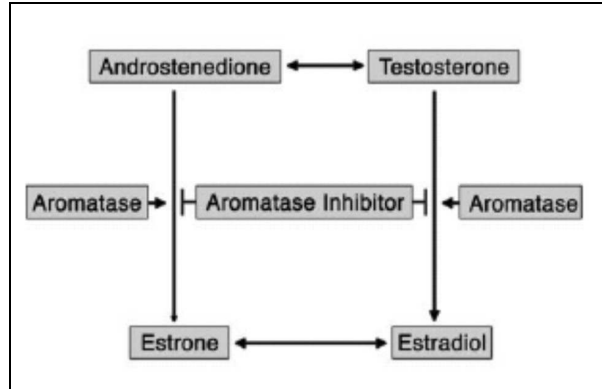


Figura 7. Mecanismo de acción resumido de los IA.³⁹

- Mayor especificidad con relación al bloqueo de la enzima aromatasa (Figura 8).
- Menor efectos adversos.
- Mayor supresión de la actividad de la enzima (Tabla I).

Hay dos clases de IA de tercera generación:

- No esteroides: Se unen a la enzima aromatasa en forma reversible. Son el anastrozol (Figura 9) y el letrozol (Figura 10).
- Esteroides: Se une en forma irreversible. Es el exemestane (Figura 11).

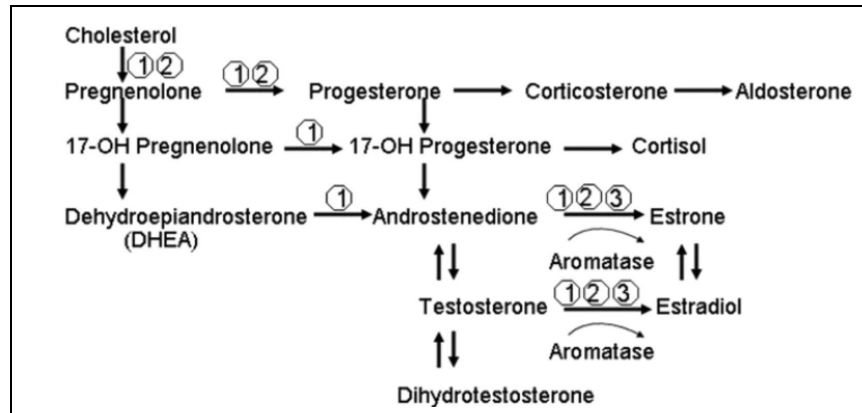


Figura 8. Sitios donde actúan los IA según generación.³⁹

- (1) IA de la primera generación: reducen no sólo estrona y estradiol, sino que también reducen aldosterona y cortisol.
- (2) IA de segunda generación: reducen no sólo estrona y estradiol, sino que también reducen aldosterona y cortisol.
- (3) IA de tercera generación (por ejemplo, anastrozol) e inactivadores (por ejemplo, exemestane): reducen sólo estrona y estradiol.

	Droga	Dosis	Inhibición
Primera generación	Aminoglutetimida	1,0 g	91%
Segunda generación	Fadrozol	2,0 mg	82%
	Vorozol	1,0 mg	93%
Tercera generación	Letrozol	2,5 mg	99%
	Anastrozol	1,0 mg	97%
	Exemestane	25,0 mg	98%

Tabla I. Inhibidores de la aromatasa.³⁹

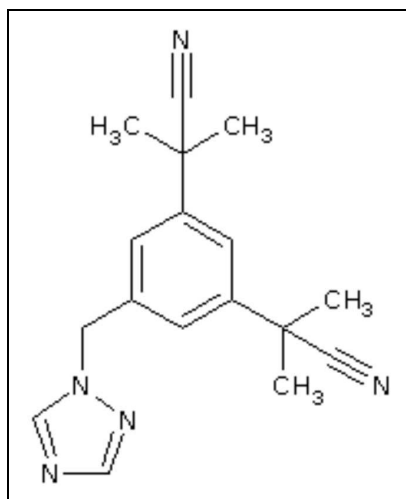


Figura 9. Anastrozol.

Es fundamental conocer la naturaleza esteroidea o no esteroidea del inhibidor elegido, porque no hay resistencia cruzada entre ambas clases. Se demostraron beneficios con exemestane luego del uso de anastrozol o letrozol y viceversa (pero este tema se desarrollará más adelante).

Efectos adversos

Los efectos adversos de los IA se han comparado con los del tamoxifeno en distintos ensayos e incluyen:

MOLESTIAS GINECOLÓGICAS

Los IA presentan mayor incidencia de sequedad vaginal, disminución de la libido y dispareunia que el tamoxifeno. Se pueden asociar

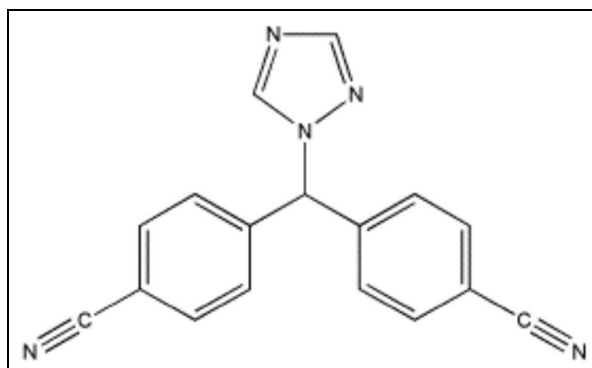


Figura 10. Letrozol.

a tuforadas y a metrorragia, pero en este caso con menor frecuencia que con tamoxifeno.^{39,40} De todas maneras, hay distintos trabajos que muestran resultados dispares en cuanto a si es más frecuente determinado efecto adverso (vinculado a molestias ginecológicas) en el grupo IA o en el grupo tamoxifeno.^{41,42} En la Tabla II, se pueden ver algunos datos en forma comparativa.⁴³

EFFECTOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS

Una clara diferencia a favor del tamoxifeno es la asociación entre IA y osteoporosis.

En el estudio TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre trial) se randomizaron 200 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama RE(+) para recibir exemestane o tamoxifeno como tratamiento adyuvante (finalmente se analizaron 161 pacientes). Se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) antes del comienzo, a los 6 meses y a los 12 meses. Mientras que el

Trial	Treatment arm	Incidence (%) of								
		Hot flashes		Vaginal bleeding		Vaginal discharge		Endometrial cancer		
		AI	TAM	AI	TAM	AI	TAM	AI	TAM	
ATAC	At 60 months ¹³	Anastrozole vs. tamoxifen	357	409	54	102	32	132	20	80
			p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p=0.02	
BIG 1-98	At 100 months ¹⁵	Anastrozole vs. tamoxifen	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3	13
			p<0.001		p<0.001				p=0.18	
BIG 1-98	At 25.8 months ⁷	Letrozole vs. tamoxifen	335	380	33	66	NR	NR	1	3
			p<0.001		p<0.001				p=0.18	
IES ¹⁷	At 51 months ³⁹	Letrozole vs. tamoxifen	328	374	38	83	NR	NR	16	65
			p=0.082		p=0.087				NS	
ATAC= Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; NR=not reported; BIG=Breast International Group; IES=Intergroup Exemestane Study; NS=nonsignificant.										

Tabla II. Incidencia de sintomatología ginecológica con IA y tamoxifeno.⁴³

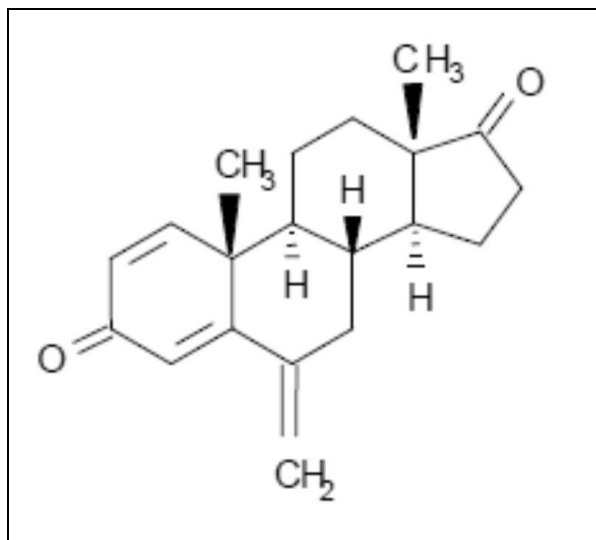


Figura 11. Exemestane.

grupo tamoxifeno experimentó un aumento del 0,5% en la DMO de la columna, el grupo exemestane sufrió una disminución del 2,6% a los 6 meses, y otro 0,2% a los 12 meses (diferencia significativa a los 6 meses, $p=0,0026$; y a los 12 meses, $p=0,0008$). También hubo diferencias significativas en la cadera a favor del tamoxifeno: a los 6 meses, $p=0,0009$; y a los 12 meses, $p=0,04$.⁴⁴

Si bien algunos estudios sugieren que los tres miembros de la tercera generación de IA podrían tener efectos similares a nivel óseo, también se sugirió que el exemestane podría presentar un efecto menos deletéreo que el anastrozol o el letrozol.^{40,45,46} De todas maneras, queda claro que cualquiera de los tres IA de tercera generación presentan un riesgo de fracturas mayor que el tamoxifeno. Las diferencias absolutas fueron significativas en el estudio ATAC (anastrozol versus tamoxifeno) y en el estudio BIG 1-98 (letrozol versus tamoxifeno), que oscilaron entre el 1% y el 4%.³⁹ No alcanzó significancia, pero hubo una clara tendencia a favor del tamoxifeno, en el estudio IES (Intergroup Exemestane Study): 3,1% de fracturas en el grupo que hizo *switch* a exemestane versus 2,3% en el grupo que continuó con tamoxifeno.⁴² Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el MA 17, aunque se mantuvo la tendencia de mayor tasa de fracturas en el grupo de IA (letrozol luego de 5 años de tamoxifeno 5,3% versus placebo luego de esos 5 años 4,3 %).^{40,46}

Una posible herramienta terapéutica es el uso concomitante de bifosfonatos. Éstos demostraron utilidad en el Zometa-Femara Adjuvant Synergy trial (Z-FAST), en el Zometa-Femara

Adjuvant Synergy trial (ZO-FAST) y en el Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12.^{39,40} En efecto, el ácido zoledrónico endovenoso, semestralmente, es útil en la prevención de la pérdida de masa ósea. Aún resta investigar el posible uso de las formas orales.

También puede ser útil el suplemento de vitamina D, calcio, el ejercicio y el dejar de fumar.⁴⁰

Por último, vale la pena recordar que no sólo se puede ver afectado el hueso, sino que también hay mayor incidencia de artralgias y mialgias asociadas al uso de IA. Su frecuencia es variable entre los distintos estudios, pudiendo oscilar entre 5% y 37%, pero siempre mayor al tamoxifeno o al placebo. Estos síntomas también podrían mejorar con el suplemento de vitamina D.³⁹

EFFECTOS CARDIOVASCULARES Y RIESGO DE TROMBOEMBOLIA

Los IA, a diferencia del tamoxifeno, no aumentan el riesgo de TVP o TEP. Ello quedó demostrado en los estudios ATAC, BIG 1-98 y EIS.⁴⁰ Tampoco parecen tener un efecto importante en el metabolismo lipídico (las diferencias a favor del tamoxifeno parecieran deberse más al efecto beneficioso de éste que a un efecto nocivo de los IA).^{39,40}

Hay estudios que demostraron aumento de los eventos de isquemia coronaria y de muertes por causa cardíaca cuando se compara los IA con el tamoxifeno. Esto probablemente se deba a la suma de distintos efectos, como la pérdida de la respuesta vasodilatadora de los estrógenos ante el estrés (por la depleción de los mismos con los IA), o a la diferencia en el metabolismo lipídico que favorece al tamoxifeno.³⁹

En el estudio ATAC, 4,1% de las pacientes del grupo anastrozol *versus* 3,4% del grupo tamoxifeno, murieron por isquemia cardíaca. La misma tendencia se mostró en el IES, donde se reportaron (seguimiento a 3 años) 1,1% de

muertes por eventos cardiovasculares en el grupo exemestane *versus* 0,8% en el grupo tamoxifeno. En el BIG 1-98, por su lado, la tendencia fue la misma, 2,5% eventos cardíacos serios o fatales en el grupo letrozol *versus* 1,1% en el grupo tamoxifeno.³⁹ El MA-17, por su parte, no mostró diferencias significativas en eventos cardiovasculares.⁴⁰

Estas diferencias podrían no ser clínicamente relevantes en el marco del tratamiento de pacientes con cáncer, pero sí podrían jugar un rol limitante si se desea implementar el uso de IA como quimioprofilaxis (tema que será desarrollado en detalle más adelante). Aún es necesario seguir investigando sobre los efectos adversos cardiovasculares y el perfil lipídico a largo plazo de esta clase de fármacos.^{39,43}

Interacciones medicamentosas²⁴

No pareciera haber interacciones de relevancia clínica con relación al anastrozol o el letrozol, con excepción de los estrógenos (que lógicamente disminuyen su eficacia).

Con respecto al exemestane, se recomienda que sea tomado luego de las comidas. Sus niveles plasmáticos se incrementan luego de una comida rica en grasas.

Contraindicaciones²⁴

Incluyen hipersensibilidad conocida y embarazo.

Precauciones²⁴

Incluyen:

- Antecedentes de procesos de tromboembolia.
- Hiperlipidemia.
- Enfermedad cardiovascular.
- Insuficiencia hepática (moderada o severa).
- Insuficiencia renal.
- Desordenes gastrointestinales.
- Pacientes con osteopenia u osteoporosis.

Calidad de vida

No se han evidenciado diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida en el ATAC ni en el MA-17 ni en el IES.⁴⁰ De todas formas, es importante adoptar estrategias para disminuir al mínimo el impacto que pueden tener estos fármacos (por ejemplo, disminuyendo con bifosfonatos el impacto óseo), mejorando así la adherencia al tratamiento.⁴³

AGONISTAS LHRH

Introducción y mecanismo de acción

Como ya fue explicado anteriormente, una de las posibilidades para interrumpir la acción del estrógeno sobre sus receptores (y con esto la progresión del cáncer) es abolir su generación a través de la supresión ovárica. Los agonistas LHRH son una alternativa posible a la ooforectomía y a la radioterapia pelviana.

Los agonistas LHRH inducen un estado menopáusico, reversible al interrumpir la medicación. Su mecanismo de acción es a través de su unión a los receptores hipofisarios para LHRH, lo cual genera *down-regulation* de los mismos y, con esto, supresión de la hormona LH y del estradiol.⁴⁷

El fármaco más comúnmente indicado es el goserelín (Figura 12).

Efectos adversos

Puede presentarse:⁴⁷

- Disminución de la libido.
- Sofocos.

Éstos fueron los efectos adversos más frecuentes en el estudio ZIPP (Zoladex in Premenopausal Patients), Se presentaron en el 26% de las pacientes tratadas sólo con goserelín, en el 17% de las pacientes tratadas con tamoxifeno, y en el 44% de las que recibieron ambas drogas:⁴⁹

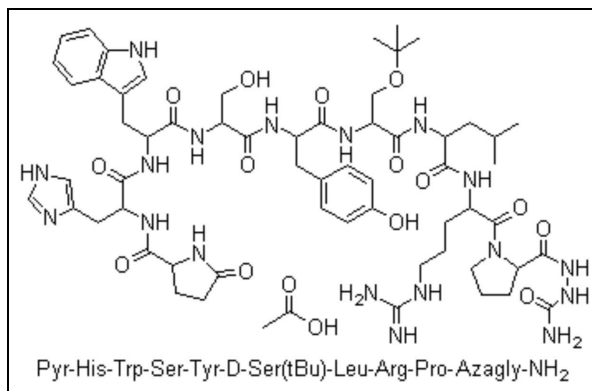


Figura 12. Goserelín.

- Sudoración.
- Cefaleas.
- Disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

Esta pérdida podría disminuirse al combinar el goserelín con tamoxifeno. En un subgrupo del estudio ZIPP (población del grupo Estocolmo) se analizó el efecto sobre la DMO al combinar estos dos fármacos durante 2 años y se demostró lo siguiente: en el grupo goserelín disminuyó la DMO 5% (recuperándose parcialmente luego de 1 año de finalizada la terapia), mientras que en el grupo goserelín más tamoxifeno la DMO disminuyó 1,4%.⁴⁹

Otro aspecto importante, ya mencionado en el apartado de efectos adversos sobre el hueso en los IA, es el potencial beneficioso que pueden presentar los bifosfonatos. En efecto, el ácido zoledrónico puede ayudar a prevenir la pérdida de la DMO y podría ser considerado como un tratamiento adicional al goserelín.⁴⁹

- Aumento transitorio del dolor en metástasis óseas.
- Hipercalemia.

Interacciones medicamentosas²⁴

- No se han encontrado interacciones de relevancia clínica.

Contraindicaciones²⁴

- Embarazo.
- Hipersensibilidad a la droga.
- Lactancia.

Precauciones²⁴

- Pacientes con osteoporosis.
- Inicialmente puede aumentar los dolores óseos (efecto *flare*).
- Se han registrado casos aislados de compresión medular.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante consiste en la administración de terapia endocrina, quimioterapia (Qt) y/o trastuzumab, luego del tratamiento local. Su objetivo último es disminuir el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama, lo cual se puede lograr, al menos en parte, eliminando o retrasando la aparición de micrometástasis clínicamente inadvertidas.^{49,50}

La elección entre hormonoterapia, quimioterapia y/o trastuzumab, depende de numerosos factores, a saber:

- Factores clínico-patológicos: tamaño tumoral, metástasis en ganglios axilares.
- Factores moleculares: expresión de los receptores hormonales en el tumor (necesarios para poder utilizar la endocrinoterapia), expresión del HER-2.

Además, otro factor fundamental a tener en cuenta es la edad de la paciente y su estatus hormonal: premenopáusica *versus* posmenopáusica. Así, las principales herramientas terapéuticas incluyen (como ya fuera explicado con anterioridad):

- Tamoxifeno (como principal agente de los SERM), tanto en las premenopáusicas como en las posmenopáusicas.
- En las premenopáusicas, disminuir la producción ovárica de estrógeno, esto es me-

dante su remoción quirúrgica, mediante radioterapia, o mediante el uso de agonistas del GnRH.

- En las posmenopáusicas, se puede inhibir la producción de estrógeno mediante los inhibidores de la aromatasa.

PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

La supresión de la función ovárica (SFO) puede lograrse mediante la ooforectomía quirúrgica (irreversible), la radiación (también irreversible), o con los agonistas del GnRH (reversibles). Debido a sus ventajas, estos últimos agentes constituyen el método de elección en la actualidad.

También hay que mencionar en este apartado a la quimioterapia, aunque la magnitud de su efecto endocrino es desconocida. Se sabe que la edad de la paciente desempeña un rol fundamental; menos del 50% de las mujeres menores de 40 años se tornan posmenopáusicas a causa de la quimioterapia, en tanto que la mayoría de las pacientes mayores de 40 años alcanzan la posmenopausia. Además de la edad, también es relevante el tipo de quimioterapia; aproximadamente el 40% entrará en amenorrea luego de 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (AC) y el 70% luego de 6 ciclos de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF).

Antes de referirnos a los distintos agentes en particular, hay que mencionar un concepto importante. Aún hoy no está claro cuál es la terapia endocrina adyuvante ideal en el caso de mujeres premenopáusicas.⁴⁹ Hay temas que no han sido aclarados completamente, a saber:

- ¿Es beneficioso agregar quimioterapia a los esquemas de endocrinoterapia?
- ¿Se obtiene mayor beneficio con una endocrinoterapia combinada (en la cual se incluya SFO) que con el tamoxifeno como único agente, particularmente en pacientes que continúan menstruando luego de la quimioterapia adyuvante?
- ¿Cuál es el rol de los IA en mujeres preme-

nopáusicas con cáncer de mama RE(+) que se tornaron posmenopáusicas luego de la quimioterapia adyuvante? Al respecto, es fundamental mencionar que la amenorrea inducida por la quimioterapia puede no ser permanente, con lo cual, si se usara esta estrategia, es fundamental controlar periódicamente la función ovárica.^{51,52} En los estudios SOFT y TEXT se evalúa la posibilidad de utilizar un IA en pacientes premenopáusicas.³⁹

En el pasado, se creía que las mujeres premenopáusicas obtenían mayor beneficio de la quimioterapia que del tratamiento endocrino, aun siendo RE(+). Hoy en día ese concepto se ha invertido, prácticamente todas las pacientes con cáncer de mama RE(+) reciben tratamiento hormonal, poniéndose en duda la necesidad de quimioterapia en determinadas situaciones.⁵⁰

Tamoxifeno

Gran parte de los datos que demostraron los beneficios del tamoxifeno surgieron del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), a saber:⁴⁹

- Comparado con ningún tratamiento adyuvante, 5 años de tratamiento con tamoxifeno se asocia a una reducción del riesgo anual de recurrencia de cáncer de mama de un 41% y a una disminución del riesgo anual de muerte de un 34%. Esto, en valores absolutos, se refleja en una disminución de un 12% en el riesgo de recurrencia a 15 años (33% vs. 45%) y en una disminución de un 9% en el riesgo de mortalidad (26% vs. 35%).
- Los beneficios siguen siendo evidentes luego de discontinuado el tamoxifeno; la reducción de la mortalidad, en valores absolutos, es casi tres veces mayor a los 15 años que a los 5 años (9,0% vs. 3,6%).
- Cinco años de tamoxifeno se asocian también con una reducción de un 39% del ries-

go de cáncer de mama contralateral en pacientes RE(+).

Así, 5 años de tamoxifeno (20 mg/día) son el tratamiento estándar tanto para las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas con RE(+). Algunos trabajos analizaron el continuar con el tratamiento más allá de los 5 años, lo cual pareciera asociarse con peores resultados, entre otras cosas por el aumento del riesgo de cáncer de endometrio.^{53,54} Sin embargo, vale la pena realizar una aclaración, esas conclusiones fueron obtenidas en un grupo de pacientes con axila negativa (todas las pacientes del estudio NSABP y la mayoría de las del estudio escocés). Pero en un tercer estudio, el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), en el cual se analizan pacientes con axila positiva, el tratamiento mayor a 5 años se asoció significativamente a un mejor tiempo libre de enfermedad y hubo una tendencia hacia un aumento de la sobrevida global. Hacen falta más años de seguimiento y analizar los resultados de otros estudios (como el ATLAS o el ATOM) para poder sacar conclusiones más precisas sobre este punto.⁴⁹

También se demostró el beneficio del tamoxifeno en combinación con la quimioterapia,⁵⁵ ambos alcanzaron en conjunto una reducción de la recurrencia anual de 40% y de mortalidad de 39%, en comparación a la quimioterapia sola. En valores absolutos, dentro de las pacientes menores de 50 años, esto implicó una disminución de casi un 10% en la tasa de recurrencia a 5 años; 15,7% en el grupo tamoxifeno más quimioterapia *versus* 25,5% en el grupo quimioterapia sola.⁵⁰

Vale aclarar que cuando se decide usar ambas herramientas, el tratamiento es secuencial y no concurrente (primero la quimioterapia y luego el tamoxifeno).

Supresión de la función ovárica

Como ya fuera aclarado en otras oportunidades, esto puede lograrse mediante:

- Ooforectomía quirúrgica.
- Radiación (la ablación ovárica en este caso puede ser incompleta o puede demorarse, por lo cual debe verificarse el cese de la función ovárica).
- Agonistas LHRH.

No hay estudios que comparen estos últimos agentes contra los dos primeros.⁴⁷

En ausencia de quimioterapia, la SFO brinda un claro beneficio. Con relación a mujeres que no reciben tratamiento adyuvante y con cáncer de mama RE(+), aquellas que recibieron SFO presentaron en valores absolutos una disminución del 13% del riesgo de recurrencia a 15 años (59% vs. 46%) y una disminución de la mortalidad global (57% vs. 46%). Este beneficio es comparable a la quimioterapia como tratamiento adyuvante.⁵⁶

Ahora bien, en contraste con lo que ocurre al combinar el tamoxifeno con la quimioterapia, no se obtienen beneficios al combinar SFO con quimioterapia *versus* quimioterapia sola (ver más adelante). En parte esto puede explicarse por la supresión de la función ovárica que genera la quimioterapia (aunque esto no siempre es así, como ya fue discutido con anterioridad).⁵⁶

AGONISTAS LHRH *VERSUS* TAMOXIFENO

El estudio noruego *randomizó* 320 premenopáusicas con goserelín *versus* tamoxifeno. Luego de 88 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas con relación al riesgo de recurrencia (RR: 1,10; IC 95%: 0,81-1,48) o muerte (RR: 1,16; IC 95%: 0,80-1,69).⁵⁷

El estudio ZBCSG (Zoladex Breast Cancer Study Group) tampoco encontró diferencias con relación a sobrevida libre de enfermedad (HR: 0,87; IC 95%: 0,47-1,63) o sobrevida global (HR: 2,10; IC 95%: 0,38-11,49).⁵⁸

El estudio más importante es el ZIPP, el cual aportará datos importantes de la tasa de recurrencia y de sobrevida, con relación a goserelín (444 pacientes) *versus* tamoxifeno (448 pa-

cientes).⁴⁷

AGONISTAS LHRH *VERSUS* QUIMIOTERAPIA

Cuando se los compara directamente con la quimioterapia (Qt) adyuvante (principalmente CMF) presentan una eficacia similar.^{59,60} Sin embargo, esto es cuestionado ya que:⁵⁰

- Ninguno de los estudios tiene el poder necesario para demostrar equivalencia en la eficacia.
- No hay estudios que comparen agonistas LHRH más tamoxifeno *versus* Qt más tamoxifeno.
- La Qt utilizada en los estudios suele ser CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) y no un régimen de antraciclina o taxanos (más efectiva en los casos con axila positiva).
- No se incluye en los estudios el estatus del HER-2, también importante con relación a la respuesta al esquema CMF.

AGONISTAS LHRH MÁS QT *VERSUS* AGONISTAS LHRH MÁS QT MÁS TAMOXIFENO

El US Intergroup trial *randomizó* 1.504 mujeres premenopáusicas que realizaron tratamiento de quimioterapia con CAF en tres grupos:

- Quimioterapia más goserelín más tamoxifeno.
- Quimioterapia más goserelín.
- Quimioterapia.

Luego de un seguimiento medio de 115 meses, la sobrevida libre de enfermedad fue significativamente mejor en el primer grupo (68%) que en el segundo (60%) (HR: 0,73; p<0,01). No hubo diferencias con relación a la sobrevida global (76%, 73% y 70%, respectivamente).⁵⁰

No hubo diferencias entre el segundo y el tercer grupo; esto es, no se obtuvo beneficio al agregar goserelín al CAF comparado con CAF solo. Un dato para tener en cuenta, sin embargo, es que 70% de la población era mayor de

40 años (la cual es más propensa a entrar en amenorrea por acción de la Qt). En un análisis retrospectivo pareciera que la combinación de goserelín y CAF podría ser más efectiva en el subgrupo de mujeres menores de 40 años, menos tendientes a convertirse en posmenopáusicas por acción de la Qt).⁴⁷

Finalmente, vale recalcar lo que ya fue dicho anteriormente, no se ha establecido en forma categórica cuál es el tratamiento adyuvante ideal para mujeres premenopáusicas con RE(+). Sigue siendo controversial cuál es la terapia hormonal más apropiada. Hay en marcha distintos estudios, como el SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) o el TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial), que intentarán aportar más datos sobre este área.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que las mujeres con cáncer de mama RE(+) reciban quimioterapia, además de la hormonoterapia, en caso de axila positiva y/o un tumor mayor a 1 cm.

Las guías del International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer, por su lado, establecen que se puede prescindir de la quimioterapia en mujeres premenopáusicas en caso de que sean receptores positivos y axila negativa, o receptores francamente positivos y axila positiva con 1-3 ganglios, siendo HER-2 negativo.

PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

Tamoxifeno

Como ya fuera especificado anteriormente, 5 años de tamoxifeno (20 mg/día) son el tratamiento estándar, tanto para las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas con RE(+). Las reducciones de los riesgos mencionados son similares en uno y otro grupo, incluyendo al cáncer de mama contralateral.⁵⁰

También se demostró el beneficio del tamoxifeno en combinación con la quimioterapia en el grupo de mujeres posmenopáusicas; en valo-

res absolutos, dentro de las pacientes de 50 a 69 años, implicó una disminución de más del 10% en la tasa de recurrencia a 5 años, 17,5% en el grupo tamoxifeno más quimioterapia versus 28,1% en el grupo quimioterapia sola.⁵⁰

Más adelante se discutirá el potencial beneficio de realizar 2, 3 ó 5 años de tamoxifeno y luego, inhibidores de la aromatasa.

Inhibidores de la aromatasa

Varios estudios *randomizados* analizaron el efecto de los IA en el campo del tratamiento adyuvante, sea desde el inicio o luego de un tratamiento previo con tamoxifeno, a saber:^{39,42,61-65}

- ATAC (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination).
- BIG 1-98 (Breast International Group 1-98), que compara tamoxifeno y letrozol, solos o secuenciales.
- MA-17, que compara letrozol versus placebo, luego de 5 años de tamoxifeno.
- IES (Intergroup Exemestane Study), que compara exemestane luego de 2-3 años de tamoxifeno versus tamoxifeno.

IA VERSUS TAMOXIFENO

En el estudio ATAC se *randomizaron* más de 9.000 mujeres posmenopáusicas para recibir tamoxifeno, anastrozol o ambos. La combinación no mostró ningún beneficio. Luego de un seguimiento medio de 100 meses el anastrozol mostró los siguientes beneficios:

- Mayor sobrevida libre de enfermedad (HR: 0,85; IC 95%: 0,76-0,94).
- Menor incidencia de metástasis a distancia.
- Disminución del riesgo relativo de cáncer de mama contralateral en un 40%.

No hubo diferencias en la sobrevida global.

Inicialmente se reportó que los beneficios se presentaban en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama RE(+) RP(-), pero luego en un análisis posterior, eso no fue confirmado.

Ya fueron discutidas las diferencias en los efectos adversos de una y otra medicación.

En el estudio BIG 1-98, se describen similares ventajas para el letrozol. Se *randomizaron* 8.010 mujeres posmenopáusicas para recibir durante 5 años tamoxifeno solo, letrozol solo, o durante 2 años uno y luego el otro por 3 años. Luego de un seguimiento medio de 51 meses, las mujeres asignadas a letrozol desde el inicio presentaron:

- Mayor sobrevida libre de enfermedad (HR: 0,82; p= 0,0007).
- Igual sobrevida global.

Hasta hace poco tiempo atrás estaban pendientes los resultados de los grupos con tratamiento secuencial. En agosto del 2009 se publicaron los resultados luego de un seguimiento medio de 71 meses.⁹⁹ Los tratamientos secuenciales, comparado con letrozol como monoterapia, no mejoraron la sobrevida libre de enfermedad (los resultados para tamoxifeno seguido por letrozol HR: 1,05; IC 99%: 0,84-1,32; y para letrozol seguido de tamoxifeno HR: 0,96; IC 99%: 0,76-1,21).

En este estudio no se encontraron las diferencias que se vieron en el ATAC con relación a los subgrupos RE(+) RP(-).

Ya fueron discutidas las diferencias en los efectos adversos de una y otra medicación.

Tanto el anastrozol como el letrozol fueron aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso desde el inicio en la terapia adyuvante del cáncer de mama RE(+).

USO SECUENCIAL DE TAMOXIFENO E IA

Las posibilidades estudiadas incluyen uso de IA luego de 5 años de tamoxifeno, o el *switch* luego de 2-3 años de tamoxifeno.

a) Luego de 5 años de tamoxifeno

Uno de los estudios más importantes con estas características es el MA-17, donde se *rando-*

mizaron 5.187 pacientes posmenopáusicas, luego de realizar 5 años de tamoxifeno, para recibir letrozol (2,5 mg/día por 5 años) *versus* placebo. El estudio fue interrumpido precozmente porque un análisis demostró:

- Mejor sobrevida libre de enfermedad con letrozol (94% vs. 90% a 4 años; HR: 0,58).
- Igual sobrevida global a 4 años (95%); pero si se analiza el subgrupo con axila positiva, mayor sobrevida global en el grupo letrozol (HR: 0,61; IC 95%: 0,38-0,98).

No se sabe cuál podría ser la duración del tratamiento con IA luego de 5 años con tamoxifeno. Se aguardan más datos del MA-17 y del NSABP B-42, otro estudio que podría ayudar a esclarecer esta cuestión, al menos en parte.

b) Luego de 2-3 años de tamoxifeno

La estrategia del *switch* fue diseñada para combinar la aparente eficacia superior de los IA con el efecto beneficioso del tamoxifeno a nivel óseo, y para exponer a las células tumorales a dos mecanismos de acción antitumorales distintos.³⁹

En el IES^{42,66,67} se *randomizaron* 4.742 mujeres posmenopáusicas para recibir, luego de 2-3 años de tamoxifeno, exemestane 25 mg/día o continuar con tamoxifeno hasta completar 5 años de tratamiento adyuvante. Luego de un seguimiento medio de 30,6 meses el brazo exemestane se asoció a:

- Disminución del riesgo de recurrencia local.
- Disminución del riesgo de metástasis.
- Disminución del riesgo de cáncer contralateral.
- Disminución del riesgo de muerte.

El beneficio en valores absolutos, en términos de sobrevida libre de enfermedad, fue de 4,7%.

Si se analiza el subgrupo de pacientes con cáncer RE(+) o desconocido, se demostró un aumento relativo de la sobrevida global de un

17% ($p=0,05$).

La calidad de vida, evaluada durante los primeros 24 meses, fue similar en ambos grupos.

Otros tres estudios demostraron beneficios al realizar el *switch*, pero con anastrozol:³⁹

- The German Adjuvant Breast Cancer Group (ARNO 95) trial.
- The Austrian Breast and Colorectal Study Group 8 (ABCSG trial 8).
- The Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA).

Los tres estudios fueron diseñados en forma similar; se asignaba en forma *randomizada* a pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-sensibles, luego de recibir 2-3 años de tamoxifeno, a anastrozol o continuar con tamoxifeno. Un metaanálisis de estos tres estudios (más de 4.000 pacientes) concluyó que las pacientes del grupo anastrozol presentaban una mejor supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,59) y supervivencia global (HR: 0,71; IC 95%: 0,52-0,98).

En resumen, todos los estudios de tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas, sea comparando "cabeza a cabeza" contra tamoxifeno (ATAC, BIG 1-98), sea comparando luego de 2-3 años de tamoxifeno (IES, ITA, ABCSG 8, ARNO 95), o sea luego de 5 años de tamoxifeno (MA.17), muestran mejoras en la supervivencia libre de enfermedad con el IA. También se vio en algunos de esos estudios un aumento de la supervivencia global (como ya fuera explicitado). A medida que pase el tiempo se podrá ir ganando experiencia, de forma tal de poder ir disipando las dudas aún existentes. Por lo pronto, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)⁶⁹ recomienda usar un IA como parte del tratamiento adyuvante en posmenopáusicas con cáncer de mama RE(+). Grandes interrogantes a responder son, si usarlos de inicio o en forma secuencial con tamoxifeno, y por cuánto tiempo.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante es aquel tratamiento sistémico administrado antes de la ciru-

gía. Usualmente se utiliza en mujeres con cáncer de mama con axila comprometida o tumores de gran tamaño, donde el tratamiento conservador con resultados estéticos aceptables es poco probable.

Tradicionalmente, el tratamiento neoadyuvante estaba basado en quimioterapia. Una opción podía ser el tratamiento endocrino, pero esto limitado a pacientes ancianas con cáncer de mama RE(+).⁶⁹

Ahora bien, distintos estudios fueron demostrando en pacientes más jóvenes o con un mejor estado de salud, que la hormonoterapia podía convertirse en una opción válida, mejorando los resultados quirúrgicos posteriores, ganando así mayor aceptación.^{70,71}

El P024⁷² es un estudio multicéntrico *randomizado*, que comparó la eficacia de 4 meses de tratamiento con letrozol o tamoxifeno en 324 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-sensible que no eran candidatas para cirugía conservadora. Los resultados, que favorecieron al IA, fueron los siguientes:

- Respuesta clínica: 60% vs. 41% ($p=0,004$).
- Tasa de cirugía conservadora: 48% vs. 36% ($p=0,036$).

El estudio IMPACT (Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen) es otro estudio *randomizado* multicéntrico que comparó, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE(+), el efecto durante 12 semanas previas a la cirugía de anastrozol, tamoxifeno o su combinación. Es el equivalente en neoadyuvancia al estudio ATAC en tratamiento adyuvante. No hubo diferencias con relación a la respuesta tumoral entre los distintos brazos. Se evidenció una mayor supresión del Ki67 con anastrozol que con tamoxifeno, lo cual se asocia a mayor supervivencia libre de recurrencia. En efecto, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue 85%, 75% y 60%, para los niveles de expresión de Ki 67 más bajos, intermedios y más altos, respectivamente.⁷³

Otro aspecto para tener en cuenta se refiere

al *switch* de RE(+) a RE(-) luego del tratamiento neoadyuvante. En efecto, esto demostró ser un factor de pronóstico independiente para recaída tanto en el IMPACT como en el P024.

Un tercer estudio, el PROACT (Preoperative Arimidex Compared with Tamoxifen Trial), comparó la eficacia de 3 meses de anastrozol versus tamoxifeno en 451 posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-sensible. Además, algunas pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria adicional. En un porcentaje mayor de pacientes del grupo anastrozol se pudo realizar cirugía conservadora (43% vs. 31% del grupo tamoxifeno; $p=0,04$).⁴⁰

También fue evaluado el exemestane como neoadyuvante. Un estudio *randomizó* 151 posmenopáusicas con cáncer de mama RE(+) para recibir exemestane o tamoxifeno, pudiéndose realizar mayor cantidad de cirugías conservadoras en el primer grupo que en el segundo.⁷⁴

Un estudio comparó directamente la hormonoterapia contra la quimioterapia. Se *randomizaron* 121 posmenopáusicas con cáncer de mama RE(+) para recibir anastrozol durante 3 meses o 4 ciclos de doxorubicina-paclitaxel. No hubo diferencias significativas en la tasa de cirugía conservadora. En cambio, hubo una diferencia significativa en cuanto a la toxicidad de la quimioterapia frente a la hormonoterapia.⁷⁵

Actualmente se encuentra en marcha un estudio para evaluar las posibles diferencias entre los distintos IA, es el American College of Surgeons Oncology Group Z-1031 trial.⁴⁰

Otro aspecto sobre el cual aún hay dudas es la duración óptima del tratamiento.

Pocos estudios se han realizado sobre tratamiento hormonal neoadyuvante en pacientes premenopáusicas. En el INC se desarrolló un protocolo con 25 pacientes premenopáusicas, a quienes se les administró la combinación de goserelín (3,6 mg en los días 1, 28, 56 y 84), anastrozol (1 mg/día desde el día 21 de inicio) y tamoxifeno (20 mg/día desde el inicio del trata-

miento) en pacientes con RH+ , obteniendo respuestas parciales en el 44% (11 pacientes), respuestas mayores al 75% en el 32% (8 pacientes), enfermedad estable en 20% (5 pacientes) y progresión de la enfermedad en 4% (1 paciente). Diecisiete de las 25 pacientes que se consideraron inoperables al momento de iniciar el tratamiento, se convirtieron en operables; de ellas, 11 mediante mastectomía.⁷⁶

Resumiendo, pareciera razonable la utilización de hormonoterapia neoadyuvante en las pacientes seleccionadas, con cáncer de mama RE(+). Resta definir, si lo hay, el agente más apropiado y la duración del tratamiento.

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO: TERAPIA ENDOCRINA

Introducción

Menos del 10% de las pacientes se presentan con metástasis al momento del diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que recaen luego de un tratamiento definitivo por un cáncer temprano o localmente avanzado, presentarán enfermedad diseminada más que una recurrencia local aislada. Los sitios más comúnmente involucrados son hueso, hígado y pulmón.²

Es poco probable que las pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) sean curadas. La remisión completa (prerrequisito para hablar de curación) es infrecuente. Sólo 5-10% sobreviven 5 años o más, siendo sólo el 2-5% sobrevivientes a largo plazo (posiblemente curadas). Este último grupo de pacientes generalmente son jóvenes y presentan una enfermedad metastásica limitada (oligometastásica).²

Dada la baja tasa de curación, los objetivos principales del tratamiento incluyen prolongación de la supervivencia, supervivencia libre de progresión, enfermedad estable y mejoría en la calidad de vida.²

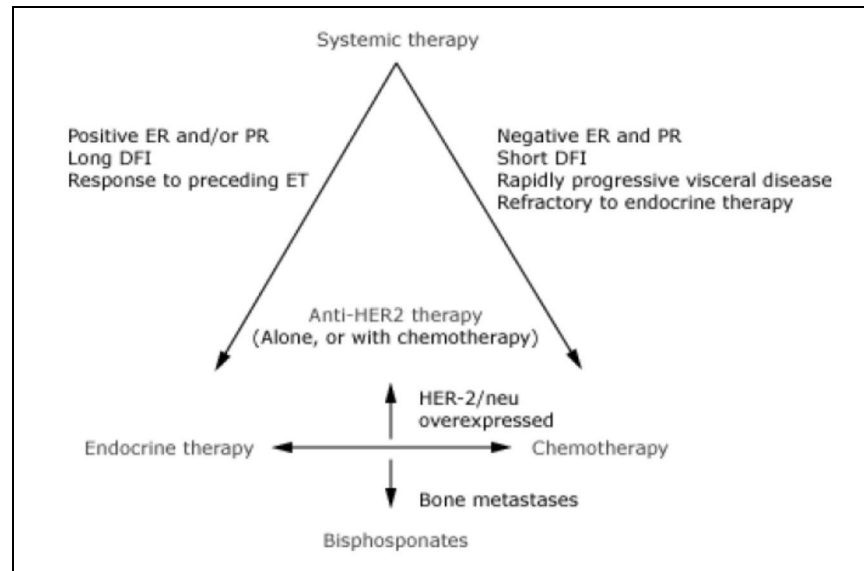


Figura 13. Algoritmo de decisión para pacientes con CMM.²
DFI: intervalo libre de enfermedad; ET: terapia endocrina.

Herramientas terapéuticas: tratamiento local versus sistémico

Dentro del tratamiento local se encuentran la cirugía y la radioterapia. Dentro del sistémico se encuentran la endocrinoterapia, la quimioterapia y las terapias moleculares, como el trastuzumab y el bevacizumab. Las pacientes con una metástasis aislada (por ejemplo, una lesión ósea dolorosa) podrían beneficiarse con tratamiento local, reservándose el tratamiento sistémico para una eventual recaída o progresión. Por otro lado, mujeres con múltiples metástasis podrían verse beneficiadas con tratamiento sistémico desde el inicio.²

Tratamiento endocrino

GENERALIDADES²

En general, la balanza entre los riesgos y los beneficios, al comparar tratamiento endocrino versus quimioterapia, se inclina hacia la endocrinoterapia debido a un perfil de toxicidad menor. Factores clínicos que predicen respuesta a

la hormonoterapia incluyen:

- Estado de los receptores hormonales (positivos). La posibilidad de respuesta baja de un 50-60% en caso de RE(+) a un 10% en caso de que sean negativos.
- Intervalo libre de recaída prolongado.
- Metástasis ósea o en tejido blando aislada.
- Antecedente de respuesta previa a hormonoterapia.

En los casos en los cuales hay sobreexpresión del HER-2, el trastuzumab puede ser combinado con endocrinoterapia o con quimioterapia (no antraciclinas).

La Figura 13 expone un breve algoritmo de decisión posible en el CMM.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el estatus menopáusico de la paciente:²

a) Posmenopausia

Muchos médicos en la actualidad optan por los IA (de tercera generación) en los siguientes casos (siempre hablando de enfermedad avanzada):

- Si se produjo una recaída mientras recibía tamoxifeno como tratamiento adyuvante.
- Si se produjo una recaída luego de 1 año de haber terminado tamoxifeno o IA, como tratamiento adyuvante.

En cambio, si la recaída es durante el tratamiento o dentro de los 12 meses de haber recibido un IA como tratamiento adyuvante, la elección se inclinará hacia tamoxifeno, toremifeno o fulvestrant.

En caso de progresión de la enfermedad a pesar de un IA y tamoxifeno o toremifeno, los agentes de tercera línea incluyen fulvestrant, exemestane (si no fue utilizado previamente), acetato de megestrol o estrogenoterapia.

b) Premenopausia

Las opciones iniciales incluyen tamoxifeno (o toremifeno), SFO o la combinación de ambos (lo cual pareciera asociarse a mayor tasa de respuesta).⁷⁷

TAMOXIFENO

Durante los últimos 35 años, este fármaco se convirtió en el tratamiento estándar para el CMM hormono-sensible, tanto en las premenopáusicas como en las posmenopáusicas. Algunos estudios más recientes sugieren que los IA podrían ser más efectivos que el tamoxifeno como agentes de primera línea, al menos en las posmenopáusicas. De todas maneras, el tamoxifeno continúa siendo un agente de primera línea en mujeres premenopáusicas y en aquellas posmenopáusicas que hubieran recaído durante o hasta 12 meses después de un tratamiento adyuvante con un IA.⁷⁸

La duración de la respuesta oscila habitualmente entre 12 y 18 meses, aunque en algunos pacientes puede persistir por varios años.⁷⁸ La dosis es 20 mg/día.

Una reacción tipo *flare-up* puede presentarse en forma transitoria entre los 2 días y las 3 se-

manas de iniciada la medicación. Esta se caracteriza por un aumento del dolor óseo, eritema cutáneo y/o aumento en el número o tamaño de nódulos cutáneos metastásicos. También puede presentarse hipercalcemia. El tratamiento estará orientado hacia una conducta agresiva contra el dolor y la hipercalcemia. Además, si los síntomas son severos, habrá que interrumpir la droga. Se espera que la sintomatología ceda dentro de las 4 semanas; si esto no ocurre, habrá que contemplar la posibilidad de progresión de la enfermedad.⁷⁸

Esta reacción también se ha documentado con altas dosis de estrógeno, pero no con los IA.

La resistencia al tamoxifeno puede ser de dos tipos:

- Resistencia primaria: a pesar de ser RE (+) no responden al tamoxifeno.
- Resistencia secundaria: inicialmente responden pero luego se produce progresión de la enfermedad.

Un tercio de las pacientes con resistencia secundaria y 15% de las pacientes posmenopáusicas con resistencia primaria, pueden beneficiarse con otras terapias endocrinas. Esto demuestra que las células tumorales, que se tornaron resistentes al tamoxifeno, permanecen siendo estrógeno-dependientes.⁷⁸

TOREMIFENO

Distintos estudios han concluido que, en lo referente a CMM, presenta la misma eficacia y un perfil de efectos adversos similar al tamoxifeno. Por ende, es una opción válida aunque no brinda ninguna ventaja extra y no es efectivo como agente de segunda línea en caso de resistencia al tamoxifeno.^{78,79}

FULVESTRANT

Este agente podría ser usado en casos de resistencia al tamoxifeno y pareciera tener una eficacia similar al anastrozol en esos casos.^{80,81}

También pareciera ser útil en casos de resistencia a un IA.⁸² No es utilizado como agente de primera línea.

SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La privación de estrógenos es una opción al tamoxifeno como primera línea terapéutica en mujeres premenopáusicas con CMM y RE(+); es el tratamiento de elección en las recaídas dentro de los 12 meses de haber recibido tamoxifeno como tratamiento adyuvante. Si bien puede realizarse mediante ablación ovárica, suelen preferirse los agonistas GnRH.

Distintos estudios demostraron que los agonistas GnRH son igualmente eficaces que la ooforectomía y el tamoxifeno en el CMM. Como ya fue aclarado anteriormente, la combinación de tamoxifeno con SFO resulta en tasas de respuesta mayores. Ahora bien, como el aumento de sobrevida global es pequeño, también es razonable ofrecer tratamientos secuenciales, comenzando con tamoxifeno y cambiando a SFO en caso de progresión.^{83,84}

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

a) Como agentes de segunda línea

Los IA han sido comparados contra acetato de megestrol en CMM como agentes de segunda línea, demostrándose una mayor eficacia de los IA, con un perfil de toxicidad aceptable.^{85,86}

Un estudio comparó anastrozol *versus* letrozol en 713 posmenopáusicas con CMM resistente al tamoxifeno, sin encontrarse diferencias con relación al tiempo de progresión, tiempo de falla del tratamiento y sobrevida global. Sin embargo, la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor en el grupo letrozol.⁸⁷

Varios estudios demostraron que no hay resistencia cruzada entre los IA. Hay beneficios al utilizar exemestane luego de la falla de un IA no esteroide y viceversa.⁸⁸⁻⁹⁰

b) Como agentes de primera línea

Varios estudios multicéntricos compararon el uso de IA con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con CMM. En efecto, los IA se asociaron a tasas de respuesta superiores y a sobrevida global superior.

• Anastrozol

Por lo menos tres estudios *randomizados* lo compararon contra tamoxifeno. Un análisis combinado de dos estudios de EE.UU. y Europa incluyó 1.021 posmenopáusicas con CMM, siendo los resultados los siguientes: tasa de respuesta objetiva idéntica (33%) en ambos brazos, al igual que el tiempo a la progresión (8,2 meses *versus* 8,3 meses).⁹¹

Por otra parte, se demostró un beneficio a favor del anastrozol en un estudio español en el cual éste fue superior en términos de tasa de beneficio clínico, tiempo a la progresión tumoral y sobrevida global.⁹²

• Letrozol

Fue comparado contra tamoxifeno como agente de primera línea en 916 posmenopáusicas, asociándose el IA a mayor respuesta global (32% *vs.* 21%) y a mayor tiempo hasta que se requirió quimioterapia.⁹³

• Exemestane

Se comparó contra tamoxifeno en 382 mujeres con CMM, demostrándose que el IA fue superior en términos de tasa de respuesta objetiva (46% *vs.* 31%) y sobrevida media libre de progresión (aunque no hubo diferencias en la sobrevida global).⁹⁴

Para concluir, vale remarcar que se encontró un beneficio a favor de los IA como agentes de primera línea, en un metaanálisis de 23 estudios *randomizados* que comparó cualquiera de los IA

versus el tratamiento estándar. Al comparar contra tamoxifeno, hubo una diferencia significativa a favor de los IA de tercera generación con relación a sobrevida.⁹⁵

QUIMIOPREVENCIÓN

Durante varios años, la única opción para prevenir el cáncer de mama era la mastectomía profiláctica, una estrategia aceptada por alrededor del 20% de las pacientes, sin importar cuán alto pudiera ser su riesgo.¹²

Pero esto cambió dramáticamente cuando, en 1998, el estudio NSABP P-1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1) demostró que 5 años de tamoxifeno (20 mg/día) disminuyen el riesgo de carcinoma invasor de mama un 49% en mujeres pre- y posmenopáusicas con riesgo elevado (sin importar la causa de ese aumento del riesgo).¹²

El IBIS-I (First International Breast Cancer Intervention Study) mostró una reducción menor (34%), aunque significativa, del cáncer de mama RE(+).^{18,96}

Lo mismo ocurrió con el estudio Royal Marsden, donde luego de un seguimiento de 13 años se evidenció una disminución de un 39% del cáncer de mama RE(+).⁹⁶

Ahora bien, el uso del tamoxifeno como herramienta de quimiopreención se ve limitado por un factor, la percepción de una elevada incidencia de efectos adversos (ya discutidos anteriormente). Por ello, se desarrollaron modelos para identificar a las mujeres en las cuales la balanza riesgo-beneficio se inclina hacia los beneficios.

Se sugirió que podría haber drogas orientadas a problemas de salud pública mayores, como la osteoporosis, que podrían presentar un beneficio secundario al disminuir el riesgo de cáncer de mama. En efecto, es aquí donde aparece el raloxifeno. El estudio MORE (Multiple Outcomes Raloxifene Evaluation Trial) fue diseñado para evaluar si este fármaco disminuía el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas

con osteoporosis. Un objetivo secundario era evaluar si disminuía el riesgo de cáncer de mama en pacientes que no habían sido seleccionadas por riesgo aumentado.³⁴ Concluyó que el riesgo de cáncer de mama invasivo RE(+) disminuyó un 72% durante el tratamiento con raloxifeno por 4 años, sin afectarse la tasa de las neoplasias RE(-). Al igual que el tamoxifeno, aumentaba el riesgo de tromboembolia, pero no aumentaba el riesgo de cáncer endometrial.

El estudio CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista Trial) evaluó el efecto de continuar otros 4 años más con raloxifeno en las mujeres del estudio MORE, siendo el objetivo principal la incidencia de cáncer de mama invasor.³⁴ Al analizar los 8 años de ambos estudios en conjunto, se evidenció una disminución de la incidencia de cáncer de mama invasor de un 66% (HR: 0,34; IC 95%: 0,22-0,50) y una disminución de la incidencia de cáncer de mama RE(+) de 76% (HR: 0,24; IC 95%: 0,15-0,40) en el grupo raloxifeno con relación al placebo.

El estudio RUTH (Raloxifene Use for the Heart Trial), diseñado para evaluar el efecto sobre eventos cardiovasculares, también demostró una disminución de la incidencia de cáncer de mama invasor RE(+) (HR: 0,45; IC 95%: 0,28-0,72).³⁴

Finalmente, el estudio STAR (The Study of Tamoxifen and Raloxifene Trial)³⁴ incorporó mujeres posmenopáusicas con riesgo de cáncer de mama aumentado (definido en este estudio por historia personal de carcinoma lobulillar in situ tratado quirúrgicamente o un riesgo a 5 años de cáncer de mama de 1,66% según el modelo de Gail). Se *randomizaron* 19.747 mujeres para recibir tamoxifeno 20 mg/día o raloxifeno 60 mg/día durante 5 años. Los resultados fueron los siguientes:

- No hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer invasor (RR: 1,02; IC 95%: 0,82-1,28).
- El raloxifeno se asoció a menor incidencia de efectos adversos:
 - R Eventos de tromboembolia (RR: 0,70;

- IC 95%: 0,54-0,91).
- R Cataratas (RR: 0,79; IC 95%: 0,68-0,92).
- R Eventos del endometrio (disminución de un 84% de hiperplasia endometrial y disminución de un 38% de cáncer endometrial, esto último no significativo).
- El tamoxifeno se asoció con una disminución de las neoplasias no invasoras significativamente mayor que el raloxifeno: incidencia 1,51 vs. 2,11 cada 1.000 pacientes; RR: 1,40 (IC 95%: 0,98-2,00).

Así, podemos afirmar que el raloxifeno es efectivo en disminuir el riesgo de cáncer de mama invasor en posmenopáusicas con riesgo elevado y en mujeres con osteoporosis en general, y que presenta menos efectos adversos que el tamoxifeno. Lo que aún resta responder es el impacto a largo plazo de la menor reducción del carcinoma in situ, en comparación con el tamoxifeno.

Otro aspecto a dilucidar es si los efectos adversos del tamoxifeno podrían disminuirse, manteniendo la eficacia, al disminuir la dosis (por ejemplo, 5 mg/día) o al espaciar la toma (por ejemplo, toma semanal). Una dosis de 5 mg/día está siendo evaluada en el estudio HOT.⁹⁶

Un concepto importante es que no se ha demostrado en ningún estudio una disminución de la mortalidad por el uso de tamoxifeno, pero el hecho de disminuir la incidencia de cáncer de mama no deja de ser importante en términos de la morbilidad que se asocia al diagnóstico (tanto clínica como psicológica), y probablemente, en términos de disminución de costos.⁹⁶

Finalmente, se ha sugerido un posible rol de los inhibidores de la aromatasa en la quimioprevención. Distintos estudios han analizado o se encuentran analizando esto en mujeres posmenopáusicas:

- International Breast Cancer Intervention Study II.
- Aromasin Prevention Study.
- National Cancer Institute of Canada Trials

Group MAP-3 Breast Cancer Prevention Trial.

Desde ya, aspectos preocupantes sobre lo que se ha comentado extensamente, son los efectos adversos de estos fármacos, los cuales deben ser tenidos en cuenta al momento de decidir por una u otra estrategia.

Por ahora, el uso de los IA como agentes de quimioprevención deben ser utilizados únicamente en el marco de estudios clínicos.⁹⁷

CONCLUSIONES

Como fuera explicado desde la introducción, la hormonoterapia no existió desde siempre, sino que tuvo que ir ganándose su lugar, desplazando al tratamiento quirúrgico y a la quimioterapia del centro de la escena.

Este cambio en la implementación del distinto arsenal disponible para el tratamiento del cáncer de mama se basó y apoyó en numerosos estudios y publicaciones, la mayoría de los cuales favorecían al tratamiento hormonal en cuanto a resultados (medidos en sus distintas variantes, sobrevida libre de enfermedad, recurrencia, etc.) y/o al perfil de toxicidad.

La piedra angular de este cambio fue el descubrimiento del tamoxifeno, el cual se convirtió en la primera terapia blanco para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama. En efecto, primero se demostró su utilidad en estadios avanzados, pero luego su uso se fue extendiendo al tratamiento adyuvante de estadios tempranos, al terreno de la neoadyuvancia y a la quimioprevención.

Ahora bien, dentro de este proceso dinámico que es el conocimiento médico, en los últimos años han surgido nuevas drogas prometedoras, como los antiestrogénicos puros y, sobre todo, los inhibidores de la aromatasa de tercera generación. Sobre estos últimos se ha escrito mucho y hay mucho en vías de investigación ya que, en un principio, parecieran tener una eficacia muy alta con un perfil de toxicidad acepta-

ble. Incluso parecen haber superado al tamoxifeno en distintos aspectos, como ser sobrevida libre de enfermedad o disminución del riesgo de cáncer de mama contralateral.

Pero la historia no está cerrada. Es por ello que periódicamente aparecen resultados de nuevos estudios e investigaciones en este campo. Al respecto, me gustaría finalizar mostrando dos citas que ponen el acento sobre lo importante de no dejarse llevar por la corriente imperante que favorece a terapias más nuevas (como los IA de tercera generación) en detrimento del viejo y conocido tamoxifeno, por lo menos hasta que existan más años de experiencia.

En agosto del 2009 salió publicado en el *British Journal of Cancer* un trabajo que concluye que: "a pesar de la percepción de muchos oncólogos de que el tamoxifeno es una droga inferior, y que debería ser reemplazada por un IA en mujeres posmenopáusicas, la evidencia actual soporta firmemente la idea de que deben usarse IA 2 ó 3 años luego del tamoxifeno para lograr la máxima sobrevida global".⁹⁸

Por su parte, una verdadera autoridad como lo es el Dr. Veronesi, afirma en una de sus publicaciones⁹⁶ que: "sabemos que la práctica médica está cada vez más influenciada por presiones externas, entre otras financieras. El tamoxifeno es un excelente ejemplo de un fármaco efectivo, con un respaldo de evidencia clínica sin precedentes; sin embargo, es poco tentador en el campo de la prevención debido a que es poco interesante desde el punto de vista comercial (es barato y libre de patentes)".

Por todo esto, finalizo remarcando la importancia de la medicina basada en la evidencia, sin dejar de lado por supuesto los avances cada vez más rápidos e impresionantes en todos los campos de la ciencia. Así, seguramente con el correr del tiempo, las estrategias terapéuticas se irán direccionando hacia tratamientos personalizados, sirviéndose de la biología molecular como herramienta fundamental. Pero esto último, por ahora, debe seguir siendo analizado en el marco de estudios de investigación.

REFERENCIAS

1. Fisher B. Reflects on a half-century's worth of breast cancer research. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1636-1637.
2. Hayes D. An overview of treatment for locally advanced, recurrent, and metastatic breast cancer. Up To Date 2009.
3. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008; 44(1): 30-38.
4. Jordan VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *Br J Pharmacol* 2006; 147: S269-S276.
5. Terenius L. Anti-oestrogens and breast cancer. *Eur J Cancer* 1971; 7(1): 57-64.
6. Terenius L. Effect of anti-oestrogens on initiation of mammary cancer in female rat. *Eur J Cancer* 1971; 7: 65-70.
7. Legha SS, Slavik M, Carter SK. Nafoxidine -an anti-estrogen for the treatment of breast cancer. *Cancer* 1976; 38(4): 1535-1541.
8. Jordan VC, Koerner S. Tamoxifen (ICI 46,474) and the human carcinoma 8S oestrogen receptor. *Eur J Cancer* 1975; 11: 205-206.
9. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinoma. *Eur J Cancer* 1976; 12: 419-424.
10. Jordan VC, Allen KE. Evaluation of the antitumor activity of the non-steroidal anti-oestrogen monohydroxytamoxifen in DMBA-induced rat mammary carcinoma model. *Eur J Cancer* 1980; 16: 239-251.
11. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 354: 1451-1467.
12. Morrow M, Jordan VC. The current status of breast cancer chemoprevention: a star is born. *J Surg Oncol* 2007; 95: 4-5.
13. Lazarus P, Blevins-Primeau S, Zheng Y, Sun D. Potential role of UGT pharmacogenetics in cancer treatment and prevention: focus on tamoxifen. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1155: 99-111.
14. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339 (22): 1609-1618.
15. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 315-320.
16. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652-62.
17. Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, Jick SS. Tamoxifen and cataracts: a null association. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 87(2): 189-96.

18. Cuzick J, Forbes JF, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. 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.
19. Veronesi U, 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.
20. Hernandez RK, Sorensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009 (in press).
21. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37.
22. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Cosso M, Gustavino C, Cusimano E, Guido T, Nicolo G, Rosso R. Are ultrasound examination or endometrial sampling necessary in asymptomatic breast cancer patients during adjuvant tamoxifen? ASCO Annual Meeting 1997, (Meeting abstract).
23. Shushan A, Peretz T, Uziely B, Lewin A, Mor-Yosef S. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 141-144.
24. Rothlin RP. Medicamentos Rothlin, vademécum de productos farmacéuticos, contraindicaciones, precauciones e interacciones. Primera edición, Buenos Aires, Asamed, 2005.
25. Brauch H, Jordan VC. Targeting of tamoxifen to enhance antitumor action for the treatment and prevention of breast cancer: The “personalized” approach? *Eur J Cancer* 2009 (in press).
26. Brauch H, Murdter TE, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *Clin Chem* 2009 (in press).
27. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8): 576-86.
28. Lash TL, Lien EA, Sorensen HT, Hamilton-Dutoit S. Genotype-guided tamoxifen therapy: time to pause for reflection? *Lancet Oncol* 2009; 10(8): 825-33.
29. Hartman J, Strom A, Gustafsson J-A. Estrogen receptor beta in breast cancer. Diagnostic and therapeutic implications. *Steroids* 2009; 74: 635-641.
30. Zhao C, Lam EW, Sunter A, Enmark E, De Bella MT, Coombes RC, et al. Expression of oestrogen receptor beta isoforms in normal breast epithelial cells and breast cancer: regulation by methylation. *Oncogene* 2003; 22: 7600-6.
31. Kim MR, Choi HS, Yang JW, Park BC, Kim JA, Kang KW. Enhancement of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in tamoxifen-resistant breast cancer cells: role of Pin1 overexpression. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(8): 2163-71.
32. Tu SH, Chang CC, Chen CS, Tam KW, Wang YJ, Lee CH, Lin HW, Cheng TC, Huang CS, Chu JS, Shih NY, Chen LC, Leu SJ, Ho YS, Wu CH. Increased expression of enolase alpha in human breast cancer confers tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2009 (in press).
33. Da Silva BB, dos Santos AR, Pires CG, Lopes-Costa PV. Effect of raloxifene on vascular endothelial growth factor expression in breast carcinomas of postmenopausal women. *Cell Prolif* 2009; 42(4): 506-10.
34. Bevers T. The STAR trial: evidence for raloxifene as a breast cancer risk reduction agent for postmenopausal women. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 817-822.
35. Gennari L. Lasofoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis and vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother* 2009 (in press).
36. Buzdar AU. Fulvestrant –a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44(9): 679-92.
37. Wang J, Jain S, Coombes CR, Palmieri C. Fulvestrant in advanced breast cancer following tamoxifen and aromatase inhibition: a single center experience. *Breast J* 2009; 15(3): 247-53.
38. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, Sorensen HT, Lash TL. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 (in press).
39. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract* 2007; 61(12): 2051-2063.
40. Samphao S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Treatment of established breast cancer in postmenopausal women: Role of aromatase inhibitors. *Surgeon* 2009; 7(1): 42-55.
41. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Van Limbergen E, Carbonez A, Van Huffel S, Ameye L, Paridaens R. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2004; 15(8): 753-60.
42. Coombes RC, Hall E, Gibson L, Phil M, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones S, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates A, Bajetta E, Dodwell D, Coleman R, Fallowfield L, Phil D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning P, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon C, Carpentieri M, Massimini G, Bliss J. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxi

- fen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1081-1093.
43. Sehdev S, Martin G, Sideris L, Lam W, Brisson S. Safety of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer. *Curr Oncol* 2009; 16(2): S14-23.
 44. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Dornoff W, Tessen HW, Menschik T, Kuck J, Melchert F, Hasenburg A. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol* 2009; 20(7): 1203-9.
 45. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5126-37.
 46. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozol versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3629.
 47. Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. In: The Cochrane Library, Issue 2. Art. No. CD004562. DOI: 10.1002/14651858. CD004562. pub4
 48. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K, Forsyth S, Reczko K, Johanson U, Fohlin H, Valentini M, Sainsbury R. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(5): 341-9.
 49. Hayes D. An overview of breast cancer and treatment for early stage disease. Up To Date 2009.
 50. Pritchard K. Adjuvant systemic therapy for hormone receptor positive early stage breast cancer in premenopausal women. Up To Date 2009.
 51. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ, Hayes D. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24(16): 2444-7.
 52. Hargis JB, Nakajima ST. Resumption of menses with initiation of letrozole after five years of amenorrhea on tamoxifen: caution needed when using tamoxifen followed by aromatase inhibitors. *Cancer Invest* 2006; 24(2): 174-7.
 53. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(9): 684-90.
 54. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Dewar JA, Hawkins RA, Prescott RJ, George WD. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *Br J Cancer* 1996; 74(2): 297-9.
 55. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Gelber RD. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006; 24(9): 1332-41.
 56. 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 randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-71.
 57. Soreide JA, Varhaug JE, Fjosne HE. Adjuvant endocrine treatment (goserelin vs tamoxifen) in premenopausal patients with operable node positive stage II breast cancer. A prospective randomized national multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 505-10.
 58. Mitsuyama S, Nomura Y, Ohno S. Assessment of goserelin treatment in adjuvant therapy for premenopausal patients with breast cancer in Japan - Zoladex Breast Cancer Study Group Trial-B. *Jap J Cancer Chemother* 2005; 32: 2071-7. (Referencia en cita número 47).
 59. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. 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 randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1711-23.
 60. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, de Haes JC, de Matteis A, Stewart A, Eiermann W, Szkolczai I, Palmer M, Schumacher M, Geberth M, Lisboa B. 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* 2002; 20(24): 4628-35.
 61. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hoctin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS. 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): 60-2.
 62. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as ad

- juvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 45-53.
63. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71.
 64. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
 65. Keating GM. Letrozole: a review of its use in the treatment of postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. *Drugs* 2009; 69(12): 1681-705.
 66. Coombes R, Kilburn L, Snowdon C, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70.
 67. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 910-7.
 68. 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 postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619.
 69. Ma C, Sanchez C, Ellis M. Predicting endocrine therapy responsiveness in breast cancer (report). *Oncology* 2009; 23(2): 133-142.
 70. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: The P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105(1): 33-43.
 71. Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1081-1088.
 72. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-1532.
 73. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-5116.
 74. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl 16): 530 (abstract).
 75. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER - positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl 14): 519 (abstract).
 76. Sánchez R, Duarte C, Perry F, et al. Open-study evaluation of neoadjuvant hormonal therapy in premenopausal patients with advanced breast cancer. Proc ASCO 2001; 21 abstr. 2034.
 77. 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.
 78. Ellis M, Hayes D, Naughton M. Endocrine therapy of metastatic breast cancer. Up To Date 2009
 79. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormone dependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 119.
 80. 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.
 81. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396.
 82. Pery L, Paridaens R, Hawle H, et al. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00). *Ann Oncol* 2007; 18: 64.
 83. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 201.
 84. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 994.
 85. Jonat W, Howell A, Blomqvist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol

- acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 404-12.
86. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer* 1997; 79: 730-39.
 87. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomized trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2318-27.
 88. Lonning P, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2234-44.
 89. Mayordomo J, Llombart A, Martin M, et al. Randomized, multicenter, crossover phase II trial to compare exemestane (E) vs. anastrozole (A) in postmenopausal patients (pt) with advanced breast cancer (ABC) and positive hormone receptors (HR). Final efficacy analysis of GEICAM 2001-03 study. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18): 638 (abstract).
 90. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, et al. Sequential treatment with exemestane and non steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69: 471-77.
 91. Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1684 -89.
 92. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 317.
 93. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101.
 94. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883.
 95. 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.
 96. Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: an enduring star. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 258-260.
 97. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D, Morrow M, Runowicz C, Pritchard KI, Hagerty K, Arun B, Garber J, Vogel VG, Wade JL, Brown P, Cuzick J, Kramer BS, Lippman SM. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3235-58.
 98. Hughes-Davies L, Caldas C, Wishart GC. Tamoxifen: the drug that came in from the cold. *Br J Cancer* 2009 (in press).
 99. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-776.