

# HORMONOTERAPIA (HT) EN CANCER DE MAMA PRECOZ

Dr. Luis Orlandi J. y Dr. Francisco Orlandi J.

## 1. INTRODUCCION

El rol de la HT como tratamiento sistémico en el cáncer de mama precoz ha sido claramente demostrado, pero existen diversos puntos de controversias que se encuentran en activa investigación. Existen dos formas mayores de HT: la ooforectomía médica o quirúrgica y el tamoxifeno, asociadas o no a quimioterapia sistémica.

## 2. SELECCION DE PACIENTES PARA HT ADYUVANTE

El reciente meta-análisis de 1998 demostró que el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia y prolonga la sobrevida global en pacientes con receptores estrogénicos (RE) o de progesterona positivo en sus tumores primarios<sup>(1)</sup> (evidencia nivel I)

El Panel de Marcadores Tumorales de ASCO recomendó el uso de los receptores hormonales como los únicos marcadores tumorales pronósticos y predictivos para uso rutinario en cáncer de mama, permitiendo identificar aquellos tumores que responden mejor, tienen más larga sobrevida global y mayor sobrevida libre de enfermedad, si se los trata con terapias hormonales<sup>(2)</sup>. Se han desarrollado técnicas altamente específicas con anticuerpos monoclonales e inmunohistoquímicas, que permiten determinaciones no alteradas por las diferencias en la composición celular de las muestras, por ejemplo, por baja celularidad o por contaminación con células malignas que sean RE positivas.

La sobreexpresión o amplificación del oncogen Her-2/neu, presente en 15 a 30% de los cánceres primarios de la mama, se asocia a sobrevida pobre<sup>(3)</sup> y a escasa posibilidad de respuesta al tamoxifeno, ya sea en cáncer metastásico o en terapias adyuvantes<sup>(4)</sup>. La consistencia de estos datos dependen, sin embargo, de una adecuada estandarización de las técnicas de estudio, que hacen poco útil por el momento recomendarla para uso habitual. Lo mismo debe decirse por el momento de otros factores de crecimiento (EGFR, TGF-alfa), marcadores de proliferación (S-PF, Ki 67, MiB1, PCNA, TLI), factores de metástasis (uPA, PAI-1), factores regulados por estrógenos (pS2), factores de invasividad (metaloproteinasas, catepsina D), determinante de apoptosis (p53, RB)

## 3. OOFORECTOMIA

El meta-análisis, que incluyó 2.102 pacientes de 12 estudios, demostró que la ooforectomía mejora significativamente la sobrevida, a 15 años de seguimiento, en pacientes premenopáusicas que no han recibido quimioterapia<sup>(5)</sup>. En el cuadro 1 se describe la disminución absoluta y relativa de los riesgos anuales de recidiva y de mortalidad con esta técnica, independiente de si fue quirúrgica o radiante.

No hubo diferencias entre mujeres menores de 40 vs 40-49 años de edad, como asimismo entre pacientes con nódulos axilares negativos o positivos. No se apreció disminución en la incidencia de cáncer de mama contralateral. No se logró demostrar beneficio de quimioterapia adyuvante a este procedimiento. La ablación ovárica en 1.354 pacientes de 50 años o más tampoco demostró actividad. Finalmente, la comparación

**Cuadro 1**  
**EFFECTIVIDAD DE OOFORECTOMIA ADYUVANTE**

	Recurrencia	Mortalidad
Absoluta	6.0%	6.3%
Relativa	18.5%	18.4%

EBCTCG, 1996

indirecta con los resultados del meta-análisis de quimioterapia revela un beneficio de equivalente magnitud entre ambas modalidades. Por ello, el consenso de St. Gallen de 1998 aceptó como alternativa de manejo a la ooforectomía en pacientes premenopáusicas RE positivas con ganglios negativos riesgo intermedio o alto, y con ganglios positivos<sup>(6)</sup>. Los datos más recientes de Ejlertsen en 732 pacientes premenopáusicas demostraron que la ooforectomía tiene un efecto comparable en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad al de CMF I.V. cada 21 días x 9, en mujeres de alto riesgo, con ganglios positivos y/o T > 5 cm.<sup>(7)</sup>

La supresión ovárica utilizando agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) se encuentra en estudio. Davidson, para el Intergroup, presentó datos con 6 años de seguimiento en 1504 pacientes premenopáusicas ganglios positivos RE positivos, con CAF vs CAF+Zoladex vs CAF+Zoladex + tamoxifeno, observándose hasta la fecha sólo aumento de supervivencia libre de enfermedad en este último grupo<sup>(8)</sup>. Rutqvist, en 2.631 pacientes premenopáusicas, demostró que Zoladex por 2 años en pacientes RE positivas produce beneficios significativos en supervivencia libre de enfermedad a 4.3 años de seguimiento, independiente del uso concurrente de tamoxifeno o quimioterapia adyuvantes<sup>(9)</sup>.

Jakesz reportó a 4 años en 1.045 pacientes una diferencia significativa para Goserelin+Tamoxifeno vs CMF I.V. 1 y 8 x 6 en supervivencia libre de enfermedad<sup>(10)</sup>.

Es importante por tanto aguardar la maduración de estos datos, para definir el rol definitivo de la ooforectomía médica en la adyuvancia de las pacientes premenopáusicas.

#### **4. TAMOXIFENO**

La más reciente publicación del EBCTCG sobre el uso adyuvante del tamoxifeno abarcó 37.000 pacientes en 55 estudios con una mediana de seguimiento de 10 años<sup>(1)</sup>. En el cuadro 2 se presentan algunos de los principales hechos que derivan de esta revisión.

El tamoxifeno beneficia, por lo tanto, a todas las pacientes con RE positivos o no conocidos, independiente de la edad y estado menopáusico. Asimismo la efectividad fue semejante en pacientes con ganglios negativos y con ganglios positivos.

En cuanto a la duración de la administración del tamoxifeno, el meta-análisis demostró que es definitivamente mayor el beneficio en mujeres que recibieron el medicamento por 5 años en relación a las que lo hicieron por 1 ó 2 años. Existen 3 estudios publicados respecto al uso de tamoxifeno por más de 5 años, cuyos resultados no fueron incluidos en el meta-análisis, y que no fueron concluyentes en este sentido<sup>(11-13)</sup>. Por ello en la actualidad se encuentra en progreso un programa a escala internacional, "Adjuvant

**Cuadro 2**  
**EFFECTIVIDAD RELATIVA DE TAMOXIFENO ADYUVANTE**

	RECURRENCIA	MORTALIDAD
RE desconocidos	37%	27%
RE positivos	50%	28%
RE negativos	9%	6%
RE-/RP-	1%	1%
N+vsN-	NS.	NS.
TMX 2 años	29%	17%
TMX 5 años	47%	26%
Edad <50	45%	32%
Edad 60 o más	54%	33%

EBCTCG, 1998

Tamoxifen Longer Against Shorter" (ATLAS), en que nuestro país participa a través de GOCCHI, coordinado por el United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. Se deberá reclutar 20.000 pacientes, lo que permitirá detectar diferencias del 2 al 3% entre los grupos en estudio.

La reducción proporcional en el riesgo de cáncer de mama contralateral fue de 47% para las mujeres que recibieron tamoxifeno por 5 años, incluyendo aquellas con receptores negativos.

Existen además beneficios adicionales con el uso de tamoxifeno: preservación o pequeño incremento de la densidad mineral ósea, disminución de colesterol total y LDL séricos y disminución del riesgo de enfermedad coronaria, consistentes con un efecto estrogénico del tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas<sup>(14)</sup>.

## 5. TAMOXIFENO Y QUIMIOTERAPIA.

El meta-análisis de tamoxifeno demostró claramente que la asociación de quimioterapia y tamoxifeno incrementa la efectividad de ambos tratamientos por separado en pacientes con RE positivos, reduciendo el riesgo anual de recurrencia en 52% y de mortalidad en 47%<sup>(1)</sup>.

El NSABP B-20 mostró en 2.363 pacientes con axila negativa y RE positivos que la asociación de Metotrexato y Fluorouracilo redujo el riesgo de recurrencia del tratamiento con tamoxifeno exclusivo en 46%, y la de Ciclofosfamida, Metotrexato y Fluorouracilo en el 44%, en el grupo de 49 años o menos; con 50 años o más las reducciones fueron de 10% y 26%, respectivamente. El mismo efecto se apreció en la reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral<sup>(15)</sup>.

El NSABP B-16, que comparó tamoxifeno vs tamoxifeno+doxorubicina y ciclofosfamida, la adición de quimioterapia redujo el riesgo de recurrencia en 32%, y de mortalidad en 26% luego de 8 años de seguimiento<sup>(16)</sup>.

El IBCSG, en 1.226 pacientes con ganglios positivos, el riesgo relativo de recurrencia a 5 años con tamoxifeno se redujo en 33% con CMF meses 1-2 y 3; 22%

con CMF meses 9-12 y 15 y 36% con CMF precoz y tardío, en pacientes con RE positivo. En pacientes RE negativos este efecto no se apreció<sup>(17)</sup>.

Estos datos apoyan el criterio que todas las pacientes con RE positivos deben ser consideradas para quimioterapia asociada a tamoxifeno, salvo en los tumores menores de 1 cm. axila negativa e histología favorable, en que se acepta no indicar quimioterapia, dada su escasa posibilidad de recaída. En las pacientes con axila negativa RE positivas con riesgo de recaída, el riesgo absoluto de recurrencia a 10 años disminuye en 5% y el de mortalidad, en 2 a 3%<sup>(1)</sup>.

## 6. RECOMENDACIONES

Se sugiere tamoxifeno 20 mg diarios por 5 años a todas las pacientes con RE positivos en sus tumores primarios. La quimioterapia se asociará de acuerdo a las normativas discutidas en el capítulo respectivo.

Y se discutirá con todas las pacientes en tratamiento con tamoxifeno su inclusión en el estudio ATLAS luego de completar los primeros 5 años con este medicamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Group EBCTC. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998.
2. ASCO Tumor Marker Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14: 2843-2877, 1996.
3. Sjögren S. et al. Prognostic and predictive value of c-erb B-2 over expression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J Clin Oncol* 16:462-469, 1998.
4. Piccart M. et al. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer: A focus on chemotherapy treatment selection through use of molecular markers, and newly developed biologic therapies in late clinical development. In: Perry, M.C.: ASCO Educational Book, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp. 526-539.
5. Group EBCTC: Ovarian ablation in early breast cancer: Overview of the randomised trials. *Lancet* 348:1189-1196, 1996.
6. Goldhirsch et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1601-1608, 1998.
7. Ejlertsen B. et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc ASCO* 18: 248, 1999.
8. Davidson N. et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal node(+) receptor(+) breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup Trial (ECOG, SWOG, CALUB) *Proc. ASCO* 18: 249, 1999.
9. Rutqvist L. et al. Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: A randomised trial by the Cancer Research Campaign Breast Cancer Study Group and the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia. *Proc ASCO* 18:251, 1999.
10. Jakesz R. et al. Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: Four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group Trial 5. *Proc ASCO* 18: 250, 1999.
11. Fisher B. et al Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 88:1529-1542, 1996.

12. Scottish Cancer Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish trial, *Lancet* 2:171-174, 1997.
13. Tormey D. et al. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1818-1833, 1996.
14. Bilimoria, M; Morrow, M; Jordan, V. Additional benefits of tamoxifen for postmenopausal patients. In: Jordan, V.C.: Tamoxifen for the Treatment and Prevention of Breast Cancer, PRR Melville New York, USA, 1999 pp. 97107.
15. Fisher B. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1673-1682, 1997.
16. Fisher B. et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 8:1005-1018,1990.
17. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive post menopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 15:1385-1394, 1997.

