

## Tratamiento anti-hormonal adyuvante en mujeres post-menopáusicas con diagnóstico de carcinoma de mama

E. Esteban, Y. Fernández, I. Muñiz, N. Villanueva, M. Luque, P. Jiménez, B. Llorente, M. Capellán, A. Jiménez Lacave

### Resumen

Durante las últimas décadas el tratamiento adyuvante anti-hormonal de elección para las pacientes post-menopáusicas con diagnóstico de carcinoma de mama localizado y con receptores hormonales positivos ha sido el tamoxifeno al disminuir de una forma significativa el riesgo de muerte por tumor. Más recientemente, una serie de estudios comparativos utilizando tres agentes inhibidores aromatásicos de tercera generación y diferentes esquemas de administración, bien tras la cirugía inicial del primario o después de 2-3 años o 5 años de tamoxifeno, han demostrado una ventaja en la supervivencia libre de enfermedad con respecto al tamoxifeno. Los efectos adversos acompañantes describen perfiles de toxicidad distintos entre ambos tipos de tratamiento anti-hormonal, siendo más comunes y frecuentes los fenómenos osteo-musculares y cardiovasculares en el grupo de pacientes tratadas con inhibidores aromatásicos así como los tromboembólicos y patología endometrial en el grupo tratado con tamoxifeno. La mejor estrategia para la administración, la forma de prevenir los efectos adversos y el tipo de pacientes que más se pueden beneficiar de los inhibidores aromatásicos, quedan por ser definidos con mayor precisión.

**Plabras clave:** Tratamiento adyuvante. Carcinoma de mama temprano. Inhibidores aromatásicos. Tamoxifeno.

**Oncología, 2006; 29 (4):158-167**

## Summary

Over the recent decades, tamoxifen has been considered the standard adjuvant treatment of postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer based on its capacity to reduce the annual breast cancer death. More recently, several major randomized controlled trials carried out with three different new aromatase inhibitors used either from the time of primary surgery or after 2-3 or 5 years of adjuvant tamoxifen therapy have shown a significant improvement in disease-free survival with respect to tamoxifen therapy. The described treatment-related side effects suggest different profiles of toxicity. Musculoskeletal disorders and cardiovascular events are the most serious side effects associated with the use of aromatase inhibitors, as well as the thromboembolic events and endometrial abnormalities are associated with tamoxifen therapy. An optimal treatment strategy for aromatase inhibitors administration, interventions to prevent or alleviate treatment-related side effects and identification of women at higher risk having more benefit with aromatase inhibitors need to be addressed.

**Key words:** Breast cancer. Adjuvant therapy. Aromatase inhibitors. Tamoxifen.

## Introducción

El hecho de que aproximadamente un 60% de todas las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama y hasta un 75% de las que son post-menopausicas albergan entre sus características tumorales ser receptores hormonales (estrogénicos y/o progestágenos) positivos hace que una gran número de ellas se puedan beneficiar de un tratamiento adyuvante anti-hormonal.

Durante las últimas décadas el tamoxifeno empleado como un agente selectivo modulador de los receptores estrogénicos que actúa como un antagonista estrogénico sobre el receptor pero que también exhibe propiedades estrogénicas agonistas<sup>1</sup> ha sido considerado el tratamiento de elección adyuvante endocrino en las pacientes con carcinoma de mama en estadio temprano. Su eficacia ha quedado reafirmada tras los resultados publicados recientemente por el "Early Breast Trialists' Collaborative group" (EBTCG)<sup>2</sup> en el que tras un meta-análisis con 194 estudios comparativos como tratamiento adyuvante, se ha objetivado una reducción del riesgo de muerte anual por carcinoma de mama en el 31% de las pacientes con receptores estrogénicos positivos que reciben tamoxifeno, independientemente de la edad de la paciente, del valor de los receptores hormonales o exposición previa a la quimioterapia. El tiempo

que debería de prolongarse el tratamiento con tamoxifeno permanece sin estar definido, aunque se sabe que es mejor la administración más allá de los dos años<sup>3</sup>. Por el contrario, existen datos contradictorios sobre la eficacia y seguridad de prolongarla más allá de 5 años, bien en sentido perjudicial<sup>4</sup> o beneficioso<sup>5</sup>. Por esos motivos, hoy en día sigue vigente la recomendación del NCI de limitar la administración de tamoxifeno adyuvante no más allá de 5 años<sup>6</sup> a la espera de los resultados de estudios como el ATOM y ATLAS que comparan 5 versus 10 años de tamoxifeno adyuvante.

A pesar de la evidente eficacia del tamoxifeno en mujeres con receptores hormonales positivos, otros métodos anti-hormonales con distintas vías de acción han sido desarrollados basados en que las mujeres post-menopáusicas tienen como fuente fundamental de producción de estrona y estradiol la aromatización periférica de precursores de estrógenos y andrógenos<sup>7</sup> por la acción de un enzima presente en diversos tejidos del organismo fuera de las gónadas (grasa, músculo, cerebro y tejido tumoral de la mama). Por ello, la supresión de dicha aromatización bien mediante un procedimiento quirúrgico como la adrenalectomía o empleando una vía química con inhibidores aromatásicos (IA) han confirmando su utilidad. La primera generación de estos IA ha estado representada por la aminoglutetimida seguida

posteriormente por el formestano. Más recientemente, se han incorporado otros agentes de tercera generación bien con características no esteroideas y una unión reversible a la aromatasas como el letrozol<sup>8</sup> y el anastrozol<sup>9</sup> o el exemestano<sup>10</sup> con características esteroideas y que se une a la aromatasas de forma irreversible, sin que se sepa con exactitud que esas diferencias tengan alguna repercusión o ventajas clínicas entre ellos. Todos esos IA de tercera generación han demostrado su eficacia terapéutica en pacientes post-menopáusicas con carcinoma de mama avanzado tanto en primera como en segunda línea de tratamiento con respecto al tamoxifeno o progestágenos. Ese beneficio además se acompaña de unos perfiles de toxicidad distintos al tamoxifeno y favorables en alguno de los parámetros adversos analizados, todo lo cual ha facilitado su empleo e investigación en el marco del tratamiento adyuvante.

### **Eficacia de agentes inhibidores aromáticos en el tratamiento adyuvante**

La experiencia en el tratamiento adyuvante empleando agentes IA comienza con un trabajo comparativo entre la aminoglutetimida e hidrocortisona con respecto a placebo, todos ellos administrados durante 2 años. En ese estudio se observó una tendencia a una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG) a favor de las pacientes post-menopáusicas con ganglios positivos y con receptores estrogénicos positivos tratadas de forma activa<sup>11</sup>. Dos estudios posteriores han comparado con respecto a un brazo de tratamiento con tamoxifeno solo, por una parte, 2 años de aminoglutetimida después de 3 años de tamoxifeno inicial, demostrativo de una mejoría significativa en la reducción de fallo a distancia y en la SG<sup>12</sup> y por otra parte el mismo agente asociado al tamoxifeno durante 2 años sin observarse en este caso diferencias<sup>13</sup>. La consecuencia de dichos resultados y otros vistos en pacientes con enfermedad avanzada, ha sido la falta de interés por la aminoglutetimida en el marco de tratamiento adyuvante.

Por el contrario, cada uno de los 3 agentes IA de tercera generación mencionados con anterioridad han sido estudiados ampliamente con respecto al tratamiento estándar del tamoxifeno. A su vez, se han investigado 3 esquemas distintos de administra-

ción, bien como una adyuvancia inicial durante 5 años, como un tratamiento secuencial hasta completar 5 años después de haber sido administrado previamente 2-3 años de tamoxifeno o como un tratamiento extendido durante 5 años adicionales tras haber completado 5 años de tamoxifeno y que a continuación pasamos a analizar.

### **Inhibidores aromáticos como tratamiento adyuvante inicial**

En la actualidad existen tres estudios comparando bien al anastrozol [The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)], el letrozol [The Breast International Group trial (BIG 1-98)] o el exemestano [The tamoxifen exemestane Adjuvant Multicenter trial (TEAM)] con respecto al tamoxifeno, todos administrados durante 5 años tras el tratamiento local con intención curativa en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos con o sin ganglios axilares afectos.

De entre todos ellos, el estudio ATAC<sup>14</sup> ha sido el primero y con mayor seguimiento de los anteriores trabajos mencionados en el que se ha analizado la administración de 1 mg diario de anastrozol (n=3.125) con respecto a 20 mg diarios de tamoxifeno (n=3.116) o a la combinación de ambos agentes (n=3.125) con un diseño doble ciego. El objetivo primario del estudio era la SLE con la intención de demostrar una reducción en un 20% de eventos (HR 0,80) a favor del anastrozol o su combinación con respecto a tamoxifeno solo, con un poder del 80% y una significación estadística del 5%. Con una mediana de seguimiento de 68 meses, se ha descrito una ventaja significativa en la SLE a favor del anastrozol como agente único (95%) con respecto al tamoxifeno (91%) (575 versus 651 eventos = 13% reducción de eventos; HR 0,87; IC al 95%: 0,78-0,97, P=0,01) así como en otros parámetros de eficacia secundarios como tiempo a la recurrencia, reducción de recidiva a distancia y cáncer de mama contralateral. En el mismo trabajo, el brazo con la combinación de anastrozol y tamoxifeno se cerró tras los análisis intermedios realizados a los 33 y 47 meses de seguimiento, al no observar diferencias con respecto al tamoxifeno solo. Además, en un análisis retrospectivo no definido con anterioridad, se ha sugerido que la ventaja del anastrozol parece más clara para aquellas pacientes que cuentan con recepto-

res estrogénicos positivos y progestágenos negativos con respecto a las que tienen ambos receptores positivos (HR 0,48 versus 0,82 respectivamente)<sup>15</sup>.

Por otro lado, el denominado BIG 1-98<sup>16</sup> es un estudio que integra 4 brazos con la intención de aclarar la mejor secuencia de administración del tamoxifeno (20 mg/día) en comparación con letrozol (2,5 mg/día) utilizando un diseño doble ciego. Dos de esos brazos utilizan como monoterapia durante 5 años cada uno de esos agentes y otros dos contemplan la administración secuencial durante los dos primeros años, bien del tamoxifeno o letrozol seguido de otros tres años del letrozol o tamoxifeno respectivamente. El objetivo primario del estudio es detectar una reducción del 20% (HR=0,80) en el riesgo de recurrencia/recidiva con un poder del 80% y una significación estadística del 5%. Para ello, calcularon un total de 7.935 pacientes con 779 eventos y un análisis intermedio con los primeros 261 y 430 eventos basados en el método de O'Brien-Fleming<sup>17</sup>. Los resultados disponibles publicados de forma preliminar con una mediana de seguimiento de 25,8 meses, hacen mención a la comparación entre los dos grupos asignados de forma inicial a recibir letrozol (n=4.003) con respecto a los otros dos asignados a recibir de inicio tamoxifeno (n=4.007). En esa publicación, se describe una ventaja significativa para el grupo de pacientes a las que se administró el letrozol (351 eventos versus 428 con tamoxifeno; HR=0,81; IC 95%: 0,70-0,93; P=0,002) con una estimación de SLE a los 5 años del 84% versus 81,4% para el grupo del tamoxifeno. De forma adicional, comparado con el tamoxifeno, el letrozol también mejoró significativamente parámetros de eficacia secundarios como el tiempo a la recurrencia, metástasis a distancia y cáncer de mama contralateral. En este estudio, al contrario que en el ATAC, no se observó en otros sub-análisis ventajas adicionales en las pacientes que presentaban receptores de estrógenos positivos y progestágenos negativos con respecto a las que tenían ambos receptores positivos.

El TEAM, es el último de los trabajos que están comparando 5 años de tamoxifeno en este caso con respecto a 5 años de exemestano, cuyo objetivo primario es la valoración de la SLE y del que por ahora solo disponemos de resultados preliminares de calidad de vida y toxicidad con una tendencia no significativa a una mejor tolerancia del exemestano<sup>18</sup>.

### **Inhibidores aromatásicos administrado de forma secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno adyuvante inicial**

Siguiendo esta estrategia terapéutica existen en la actualidad tres estudios, uno de ellos con exemestano tras 2-3 años de tamoxifeno inicial [The Inter-group Exemestano Study trial (IES)] y otros dos con anastrozol tras 2-3 años de tamoxifeno [Italian Tamoxifeno versus Anastrozole trial (ITA)] y [Combined German Arimidex-Nolvadex 95 (ARN-NO) and Austrian Breast Cancer Study Group 8 (ABCSG trial 8)].

El estudio IES<sup>19</sup> es el único de esos tres trabajos que ha sido publicado y cuyo objetivo primario era detectar un 3,6% de diferencia en la SLE a 3 años para lo que se requería la inclusión de 4.400 pacientes y el registro de 716 eventos. En sus resultados, 4.742 pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante durante 2-3 años fueron entonces asignadas de forma aleatoria y doble ciego a continuar con 20 mg diario de tamoxifeno (n=2.380) o 25 mg diario de exemestano (n=2.362) hasta completar 5 años. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, habiendo completado más del 90% de los pacientes el tratamiento asignado y 449 eventos registrados, en un segundo análisis intermedio planeado, se vio que el cambio a exemestano mejoraba la SLE en un 4,7% (SLE a los 3 años de 91% versus 86,8% con tamoxifeno; p=0,004) correspondientes a 183 versus 266 eventos (HR=0,68; IC 95%: 0,56-0,82; P<0,00005). En ese mismo trabajo, otros sub-análisis tales como la SLE a distancia y riesgo de carcinoma de mama contralateral fueron también favorables de forma significativa para el grupo de pacientes que recibieron exemestano. En el IES no se observaron ventajas o desventajas dependientes del estado de los receptores hormonales, situación ganglionar o exposición previa a quimioterapia adyuvante. Un posible inconveniente del estudio radica en la inmadurez de los datos y la ausencia de información a cerca del estado de los receptores estrogénicos y progestágenos en un 17 y 27% de las pacientes participantes respectivamente.

Los otros dos trabajos empleando una administración secuencial de IA tras 2 o 3 años de tamoxifeno han sido llevados a cabo con anastrozol en un menor número de pacientes y seguimiento. Uno de ellos, realizado en Italia y presentado en forma de

abstract<sup>20</sup> analizó la asignación abierta a 448 pacientes de 1 mg diario de anastrozol después de tamoxifeno o seguir con él, hasta completar en total 5 años de tratamiento. El objetivo primario consistía en un análisis combinado de la supervivencia libre de recurrencia, segundo primario o muerte. Con una mediana de seguimiento de 52 meses tras la asignación aleatoria se dio por confirmado la ventaja del esquema secuencial (HR 0,43: IC 95% 0,25-0,73; p=0,001) aunque no dan información sobre la hipótesis de trabajo y poder estadístico del estudio. El otro estudio con características similares al anterior y con una combinación de los resultados de un trabajo austriaco (ABCSSG trial 8) y otro alemán (ARNO), evalúa el beneficio de dar 1 mg diario de anastrozol tras 2 años iniciales de tamoxifeno versus continuar con él hasta completar 5 años<sup>21</sup>. El objetivo primario en este caso era detectar una diferencia significativa del 5% con un poder del 80% en la supervivencia libre de acontecimientos para lo cual se requería 278 eventos. Con una mediana de seguimiento de 26 meses y 143 eventos ocurridos en 3.123 pacientes estudiadas en un análisis intermedio, el HR para la supervivencia libre de recurrencia fue del 0,59 (IC 95% 0,42-0,82; p=0,0018) a favor del anastrozol considerando dicho resultado suficiente para dar como superior el cambio a dicho inhibidor.

### **Inhibidores aromatásicos administrados tras 5 años de tamoxifeno adyuvante**

En actualidad, solamente el estudio del NCIC CTG MA.17 ha sido publicado analizando los resultados de la administración del letrozol después de tamoxifeno<sup>22</sup>. En el, mujeres post-menopáusicas con receptores de estrógenos y/o progestágenos positivos que habían recibido previamente 5 años de tamoxifeno adyuvante fueron asignadas de forma aleatoria y doble ciego a recibir diariamente durante 5 años bien 2,5 mg de letrozol o placebo. El objetivo primario del estudio era detectar una mejoría en un 2,5% en la SLE a los 4 años con letrozol (90,5% versus 88%) desde el momento de la asignación aleatoria. Para ello, se calculó una muestra total de 4.800 pacientes con la intención de asegurar un poder del 80% y una significación estadística del 5% (correspondiente a un HR de 0,78). Dos análisis intermedios fueron planeados con 171 y

342 eventos. Con el reclutamiento de 5.187 pacientes y una mediana de seguimiento de 2,4 años (30 meses) en el primer análisis intermedio se encontró una mejoría significativa en la SLE estimada a los 4 años del 94% a favor del letrozol versus el 89% con placebo (75 eventos versus 132; p< 0,001) correspondiente a un HR de 0,57 (IC 95%: 0,43-0,75; p< 0,00008). Por subgrupos, las pacientes con ganglios positivos tratadas con letrozol tuvieron además una mejoría en la SG (HR=0,61; IC 95%: 0,38-0,98, p=0,04). Esos resultados llevaron al cierre del estudio de forma precoz, obligados a abrir el doble ciego y permitir que el grupo de pacientes con placebo pudiese pasar a tomar el letrozol. Por ello, menos de un 1% de todas las pacientes completaron los 5 años del tratamiento asignado. Adicionalmente, una consecuencia colateral de la interrupción prematura del MA.17 y dar a conocer sus resultados, ha sido que otro estudio con similares características analizando en este caso el exemestano versus placebo iniciado por el NSABP (B33) haya sido cerrado.

El denominado “Austrian extended adjuvant trial (ABCSSG-6a)” llevado a cabo inicialmente en pacientes post-menopáusicas previamente asignadas de forma aleatoria a recibir 5 años de tratamiento adyuvante bien con tamoxifeno solo o asociado a aminoglutetimida (500 mg/diario) durante los 3 primeros años en donde no se observó ninguna diferencia, analizó con posterioridad una administración secuencial con un IA de tercera generación. En ese trabajo, 856 pacientes en una segunda asignación aleatoria recibieron, bien 1 mg diario de anastrozol o nada durante 3 años con el ánimo de investigar si existían diferencias en la SLE como objetivo primario. En la reunión de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) del año 2005, con una mediana de seguimiento de 5 años, presentaron datos de mejoría en la SLE para el grupo de pacientes tratadas con anastrozol (30 versus 56 eventos sin tratamiento; HR: 0,64; IC 95%: 0,41-0,99; p = 0,047)<sup>23</sup>.

### **Relación entre eficacia y tolerabilidad de los inhibidores aromatásicos**

La información relacionada con la eficacia terapéutica y los efectos adversos del tratamiento adyuvante anti-hormonal a largo plazo está claramente establecida en el caso del tamoxifeno con

casi 40.000 pacientes tratadas y una mediana de seguimiento cercana a los 15 años<sup>2</sup>. En esa línea, parece evidente que las pacientes tratadas con tamoxifeno están expuestas a un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos y patología endometrial, que aumentan cuanto más prolongada sea la duración del tratamiento. No obstante, ese mismo agente anti-hormonal tiene efectos favorables sobre la densidad ósea y los perfiles lipídicos sanguíneos, probablemente en relación con su efecto agonista estrogénico en ciertos tejidos. En el caso de los IA con cerca de 28.000 pacientes tratadas en forma adyuvante, aunque no cuentan con el mismo grado de experiencia en su seguimiento (límites 26-68 meses), se están empezando a perfilar efectos adversos relacionados con la deprivación estrogénica severa que ocasionan y que a continuación pasamos a analizar.

### Efectos adversos vasomotores

La denominada “llamarada de calor” o “sofoco” continúa siendo el efecto adverso más común asociado al tratamiento anti-hormonal tanto con el tamoxifeno como con los IA, no estando demostrado hasta el momento una diferencia clara entre ambos tipos de agentes. Así por ejemplo, en el estudio IES aunque no hubo diferencias en la presencia de sofocos entre el tamoxifeno y exemestano (40% versus 42%;  $p=0,28$ )<sup>19</sup> si se pudo apreciar un mayor porcentaje con el tamoxifeno respecto al anastrozol en el estudio ATAC (41% versus 36%;  $p< 0,0001$ )<sup>14</sup> y al letrozol en el estudio BIG 1-98 (38% versus 33%;  $p< 0,001$ )<sup>16</sup>. Por el contrario, en el estudio MA-17 ese fenómeno fue mayor en el grupo tratado con letrozol al ser comparado con un placebo tras 5 años iniciales de tamoxifeno (47% versus 41%;  $p< 0,001$ )<sup>22</sup>.

### Efectos tromboembólicos

El incremento en el riesgo de tromboembolismo pulmonar al utilizar el tamoxifeno en pacientes mayores de 50 años ya había sido documentado tras el estudio NSABP- P1<sup>24</sup>. Más recientemente con respecto a los IA, en el estudio ATAC se ha confirmado un mayor número de eventos tromboembólicos con tamoxifeno al ser comparadas con las pacientes que recibieron anastrozol 5 años (4,5% versus

2,8%;  $p= 0,0004$ )<sup>14</sup>. Algo similar también se ha descrito en el IES, comparando el tamoxifeno con el exemestano administrado tras 2-3 años de tamoxifeno inicial (2,7% versus 1,3%;  $p=0,007$ )<sup>19</sup> y en el BIG 1-98 al comparar la administración inicial de letrozol con el tamoxifeno (1,5% versus 3,5%;  $p< 0,001$ )<sup>16</sup>. Esa diferencia no ha sido descrita en el MA.17 con letrozol tras 5 años de tamoxifeno al ser comparado con placebo (0,4 versus 0,2%)<sup>22</sup>.

### Complicaciones ginecológicas

También es ya conocido el efecto adverso que el tamoxifeno ejerce sobre el útero al incrementar el riesgo para desarrollar hiperplasia, pólipos y cáncer de endometrio<sup>25, 26</sup>. En ese sentido, este agente ocasiona un engrosamiento endometrial y aumento del volumen uterino ya incluso detectable por ecografía transvaginal a los 3 meses de su administración, siendo obligada una estrecha monitorización ginecológica durante el tiempo que dura su utilización. En el caso de los IA, se sabe que inducen unos efectos contrarios sobre el útero a los comentados con el tamoxifeno, tanto en el caso de los inhibidores no esteroideos como el anastrozol (0,2% versus 0,8%;  $p=0,01$ , estudio ATAC)<sup>14</sup> y letrozol (2,3% versus 9%;  $p<0,001$ ; estudio BIG)<sup>16</sup> como el esteroideo exemestano<sup>27</sup>. Esos mismos efectos favorables se han descrito en el caso de los sangrados y descargas vaginales relacionadas con mayor frecuencia con el tamoxifeno al ser comparado con el anastrozol<sup>14</sup>, el letrozol<sup>16</sup> o exemestano<sup>19</sup>.

### Efectos adversos sobre el metabolismo lipídico

Se sabe que el tamoxifeno ejerce una acción beneficiosa sobre el metabolismo lipídico haciendo decrecer el colesterol total circulante en el suero y las lipoproteínas de baja densidad<sup>28</sup>. En el caso de los IA no esteroideos como el anastrozol<sup>29</sup> y el letrozol<sup>30</sup> parece que tienen un efecto negativo sobre los lípidos, siendo por el contrario beneficioso con el esteroideo exemestano<sup>31</sup> aunque basados en estudios no específicamente diseñados para aclarar ese fenómeno y siempre realizados en poblaciones con niveles normales de lípidos (no se sabe que efecto pueden tener en pacientes con perfiles lipídicos altos de base).

### Efectos adversos cardiovasculares

En términos generales se tiene la idea de que el tamoxifeno ofrece un efecto protector cardiovascular. Sin embargo, datos más específicos basados en un meta-análisis, solo parecen confirmar un efecto neutro en el riesgo de desarrollar una enfermedad de isquemia coronaria<sup>32</sup>. Ello, podría ser debido a que el supuesto efecto protector del tamoxifeno sea más evidente en aquellas mujeres con antecedentes de hiperlipidemia o enfermedad coronaria previa, tal y como sugiere el estudio NSABP-P1<sup>24</sup>. Con los IA, los hallazgos disponibles orientan hacia un efecto no beneficioso sobre las coronarias. En el estudio BIG 1-98<sup>16</sup> que compara tamoxifeno con letrozol, describen en las pacientes tratadas con ese último agente de forma inicial un mayor porcentaje de eventos cardiacos (4,1% versus 3,8% con tamoxifeno;  $p=0,6$ ), que es significativo en el caso de fallo cardiaco (0,8% versus 0,4%;  $p=0,01$ ) y en el análisis de otros eventos cardiovasculares no especificados (0,5% versus 0,2%;  $p=0,04$ ). Esa tendencia ha sido descrita en el IES<sup>19</sup> con un mayor número de infartos de miocardio para el grupo de pacientes del exemestano respecto al tamoxifeno (20 versus 8 ca-

sos;  $p=0,02$ ) y también en el ATAC<sup>14</sup> con 127 eventos coronarios entre las pacientes tratadas con anastrozol respecto a 104 en el grupo del tamoxifeno ( $p=0,12$ ).

### Efectos músculo-esqueléticos

La prevalencia de patología ósea en las mujeres post-menopáusicas es un problema sanitario de primera magnitud<sup>33</sup>. En ese sentido, se ha comprobado que el tamoxifeno ejerce un efecto beneficioso sobre el metabolismo óseo<sup>34</sup> algo que contrasta con el efecto adverso en términos de eventos músculo-esqueléticos y fracturas por osteoporosis que se relacionan con los IA. En el estudio ATAC<sup>14</sup> se ha descrito con anastrozol un porcentaje mayor de fracturas (11% versus 8% con tamoxifeno;  $p<0,0001$ ). Una tendencia similar ha sido atribuida a la administración de exemestano y desarrollo de osteoporosis (7,4% versus 5,7%;  $p=0,05$ ) y fracturas (3,1% versus 2,3%;  $p=0,08$ ) en el IES<sup>19</sup>, así como en el BIG 1-98<sup>16</sup> con el letrozol (5,7% versus 4%;  $p<0,001$ ) al ser comparados con el tamoxifeno.

Ese efecto de incrementar el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas se atribuye a la severa o com-

TABLA I

#### Estudios con inhibidores aromáticos y adyuvancia

Estudio		Número pacientes	N+ (%)	RH+ (%)	Mediana seguimiento (meses)	SLE (%)	HR	P
Nombre	Diseño							
ITA	5 años (a) TAM	223	99	99	52		0,43	0,001
	2-3 a TAM + 2-3 a ANAS	225	99	99				
ARNO-ABCSG	2 a TAM + 3 a TAM	1606	25	86	26	92	0,59	0,0009
	2 a TAM + 3 a ANAS	1618	25	91				
ATAC	5 a TAM	3126	34	83	68	82	0,87	0,001
	5 a ANAS	3125	34	83				
IES	2-3 a TAM + 2-3 a TAM	2380	46	82	37	86	0,68	0,004
	2-3 a TAM + 2-3 a EXEM	2362	46	82				
NSABP-B33	5 a TAM + 5 a Placebo 5 a TAM + 5 a EXEM				INTERRUMPIDO tras el MA.17			
MA.17	5 a TAM + 5 a Placebo	2594	49	97	30	87	0,57	0,001
	5 a TAM + 5 a LETROZ	2593	50	97				

Nº Pts: Número de pacientes; N+: Ganglios axilares; RH+: Receptores hormonales; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; HR: Hazard Ratio; TAM: tamoxifeno; ANAS: anastrozol; EXEM: exemestano; LETROZ: letrozol

TABLA II

## Estudios con inhibidores aromatásicos y adyuvancia

Nombre	Estudio Diseño	Número pacientes	N+ (%)	RH+ (%)	Mediana seguimiento (meses)	SLE (%)	HR	P
BIG1-98	2 a TAM + 3 a LETROZ 5 a TAMOXIFENO	40007	41	100	25,8	84	0,81	0,003
	2 a LETROZ + 3 a TAM 5 a LETROZOL							
MA.27	5 a ANASTROZOL 5 a EXEMESTANO							
TEAM	5 a TAMOXIFENO 5 a EXEMESTANO							

Nº Pts: Número de pacientes; N+: Ganglios axilares; RH+: Receptores hormonales; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; HR: Hazard Ratio;

TABLA III

## Estudios con inhibidores aromatásicos y adyuvancia

Estudio	Objetivo primario del estudio	Resultado	HR (IC-95%)	Mediana seguimiento
ATAC	Mejoría SLE en un 20% (HR=0,80)	Mejoría en un 13% SLE: 95 vs 92%	0,87 (0,78-0,97)	68 meses
BIG 1-98	Mejoría SLE a 5 años 20% (HR=0,80)	SLE: 84 vs 81%	0,81 (0,70-0,93)	25,8 meses
IES	Mejoría SLE a 3 años 2,6%	Mejoría en un 4,7% 91 vs 86,8%	0,68 (0,560,82)	30,6 meses
MA.17	Mejoría SLE a 4 años 2,5% (HR=0,78)	Mejoría en un 4,6% 94,4 vs 89,9%	0,57 (0,43-0,75)	30 meses

pleta deprivación estrogénica inducida por los IA. Incluso la administración previa de tamoxifeno seguida por un IA, no parece prevenir el efecto adverso óseo ya que la acción protectora del primero sobre los huesos y la osteoporosis parece que se pierde rápidamente tras su retirada como se describe en uno de los sub-análisis del estudio IES<sup>35</sup>. Por ahora, la forma más prometedora de contrarrestar el efecto adverso óseo de los IA, podría ser mediante la administración conjunta de bifosfonatos<sup>36</sup>.

## Conclusión

Los datos revisados en el marco de un tratamiento adyuvante para mujeres post-menopáusicas con

receptores hormonales positivos, coinciden en otorgar un mayor beneficio a las pacientes que reciben IA con respecto al tamoxifeno al mejorar la SLE (Tabla 1 y 2) e incluso disminuir el riesgo de desarrollar carcinoma de mama contralateral. Esa mejoría se ha descrito con la administración tanto de anastrozol o letrozol de forma inicial durante cinco años o de forma secuencial después de recibir 2 a 3 años de tamoxifeno en el caso del exemestano y anastrozol, o tras 5 años con el letrozol. Todos los estudios analizados coinciden también en la heterogeneidad de la población analizada, conclusiones basadas en resultados poco maduros y en no confirmar completamente sus objetivos primarios, a pesar de hallar una diferencia significativa (Tabla 3).

Quedan interrogantes por resolver, tales como si



hay alguna ventaja en las formas o secuencias de administración, entre los distintos IA, o incluso, si existe algún grupo de pacientes que puedan ser más favorecidos en base a sus características anatomopatológicas o biológicas tales como, el estado ganglionar, los valores de receptores hormonales y HER-2/neu o su interrelación. Esas dudas se irán resolviendo por medio de datos más maduros y de estudios ya en marcha como el BIG 1-98 en el que se analiza distintas secuencias de administración, o el MA.27 que compara el anastrozol con exemestano. Otros trabajos genómicos pueden definir con mayor precisión grupos de pacientes con un perfil pronóstico diferente y que sean más susceptibles de beneficiarse con uno u otro tipo de tratamiento.

Mientras tanto, se debe tener en cuenta que los IA ofrecen perfiles de toxicidad distintos, especialmente músculo-esqueléticos, cardiovasculares y lipídicos que obligan a realizar controles y cuidados adicionales. Con todos esos datos, la elección entre una u otra estrategia terapéutica debería individualizarse en virtud de las características pronósticas y la comorbilidad asociada de cada paciente.

---

Correspondencia:  
Dr. E. Esteban González  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Central Asturias  
Julián Clavería, s/n  
E-33006 Oviedo  
eestebang@seom.org

## Bibliografía

1. O'Regan RM, Jordan VC. The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer. Selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet Oncol* 2002; 3: 207-214.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative group. Effects of chemotherapy and hormone therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1483.
4. Fisher B, Dignam J, Bryant AJS, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Breast and Bowel Project B-14. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684-690.
5. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1828-1833.
6. National Cancer Institute. Clinical announcement: adjuvant therapy of breast cancer-tamoxifen update. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1995.
7. Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev* 2005; 26: 331-345.
8. Dowsett M, Jones A, Johnston SRD, et al. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1511-1515.
9. Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozol, a selective, on-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286-1291.
10. Paridaens R, Thomas J, Widiars J, et al. Safety, activity and estrogen inhibition by exemestane in postmenopausal women with advanced breast cancer: a phase I study. *Anti-cancer Drugs* 1998; 9: 675-863.
11. Jones AL, Ponles TJ, Law M, et al. Adjuvant aminoglutethimide for postmenopausal patients with primary breast cancer: analysis at 8 years. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1547-1563.
12. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al: Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients. Results of an Italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4209-4215.
13. Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, et al. Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast. *J Clin Oncol* 2003; 21: 984-990.
14. The ATAC trialists' group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-72.

15. Dowsett M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Analysis of time of recurrence in the ATAC trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:S7.
16. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57
17. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549-56.
18. Asmar L, Cantrell J, Vukelja SJ, et al. A planned comparison of menopausal symptoms during the first year in 1,000 patients receiving either exemestane or tamoxifen in a double-blind adjuvant hormonal study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; Volume 23: 6, abstract 516.
19. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
20. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23, 10s (abstract 526)
21. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:S7.
22. Goss P, Ingle J, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1-10.
23. Jakesz R, Samonigg H, Greil R, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole, results from the Austrian Breast Colorectal Cancer Study Group Trial 6<sup>a</sup> (ABCSG-6<sup>a</sup>). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 10s (abstract 527).
24. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1, Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
25. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989; i: 375.
26. Kedar RP, Bourne TH, Ponles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343: 1318-1321.
27. Bertelli G, Hall E, Bliss JM, et al. Intergroup Exemestane Study: results of the endometrial sub-protocol. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Suppl 1): 402.
28. Love R, Newcomb P, Wiebe D, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1327-1332.
29. Dejar J, Naboltz J, Bonnetterre J, The effect of anastrozole on serum lipids-data from a randomized comparison of anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: S51.
30. Elisaf Ms, Bairaktari ET, Nicolaidis C, et al. Effect of letrozole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1510-1513.
31. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 1: 211-217.
32. Geiger AM, Chen W, Bernstein L. Myocardial infarction risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1614-1620.
33. Bhuvaneshwari R, Shapiro C. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 763-775.
34. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy pre-menopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14: 78-84.
35. Coleman R, Banks L, Hall E, et al. Intergroup Exemestane Study (IES): 1 year results of the bone sub-protocol. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S35.
36. Brufsky A, Harper G, Beck T, et al. Zoledronic acid for prevention of cancer treatment induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S233.