

Supervivencia y periodo libre de enfermedad en premenopáusicas receptores hormonales positivos con cáncer de mama: comparación de exemestano más supresión ovárica versus tamoxifeno

JAVIER LÓPEZ-GÓMEZ* Y MARÍA ALEJANDRA SALAZAR-ÁLVAREZ

Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: La adyuvancia con hormonoterapia en pacientes con receptores hormonales (RH) mejora la supervivencia y el periodo libre de enfermedad (PLE). El tratamiento estándar en mujeres premenopáusicas ha sido tamoxifeno. En la actualidad existen datos de que el exemestano más la supresión ovárica es superior al tamoxifeno. **Métodos:** Se hizo una revisión de la literatura médica utilizando como descriptores y términos *Medical Subject Headings (MeSH)* las palabras *exemestane* y *breast cancer*, en buscadores con nivel de evidencia de guías de práctica clínica. Se analizaron revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados en los buscadores PubMed, Cochrane, ESMO Clinical Practice Guideline, NICE Guidelines y Tripdatabase. Un total de 13 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** Los pacientes que recibieron exemestano obtuvieron mejores resultados en cuanto a la supervivencia a los cinco años (91.1 vs. 87.3%), así como en el PLE (92.8 vs. 88.8%) y en el periodo libre de recurrencia a distancia (93.8 vs. 92%). El beneficio absoluto en el PLE fue del 1.8%. El mayor beneficio parece presentarse en el grupo de mujeres jóvenes menores de 35 años, en las que el PLE entre tamoxifeno y exemestano fue del 4.5%. **Discusión:** Un inhibidor de aromatasa (IA) más supresión ovárica es el tratamiento de elección en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH positivo.

Correspondencia:

*Javier López-Gómez
Instituto Nacional de Cancerología
Av. San Fernando, 22
Col. Sección XVI
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mails: dr.javierlopgom@gmail.com;
javierlopgom@hotmail.com

Recibido para su publicación: 23-02-2018
Aceptado para su publicación: 14-03-2018

El PLE a los cinco años es del 85.7 versus 82.5%, con un beneficio absoluto para el uso del exemestano del 1.8%. **Conclusiones:** El exemestano más la supresión ovárica ha demostrado superioridad en cuanto al PLE, así como en la supervivencia, en comparación con tamoxifeno más supresión ovárica y sólo tamoxifeno, sobre todo en pacientes menores de 35 años.

Palabras clave: Exemestano. Tamoxifeno. Cáncer de mama. Premenopáusica. Receptores positivos. Doble bloqueo hormonal.

ABSTRACT

Introduction: Adjuvant treatment based on hormone therapy in patients with hormone receptors prolongs survival and free-disease progression. Standard treatment for premenopausal women has been tamoxifen, but there is data claiming exemestane plus ovarian suppression is superior to tamoxifen. **Material and Methods:** A revision of the literature was carried out using *exemestane* and *breast cancer* as MeSH descriptors in browsers with levels of evidence used in clinical practice guidelines. Systematic revisions and randomized clinical trials were searched in browsers like PubMed, Cochrane, ESMO Clinical Practice Guideline, NICE Guidelines, and Tripdatabase. Thirteen articles met the inclusion criteria. **Results:** Patients who received exemestane had better outcomes in terms of survival at five years (91.1 vs 87.3%), disease-free interval (DFI) (92.8 vs 88.8%), and distant free-recurrence interval (93.8 vs 92%). Absolute benefit in DFI was 1.8%. The highest benefit may be present in women younger than 35 years since DFI between tamoxifen and exemestane was 4.5%. **Discussion:** An aromatase inhibitor plus ovarian suppression is the treatment of choice for premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer. DFI at 5 years is 85.7% vs 82.5% with an absolute benefit of 1.8% with exemestane. **Conclusions:** Exemestane plus ovarian suppression has demonstrated superiority in DFI, as well as in survival, compared with tamoxifen plus ovarian suppression and tamoxifen alone, above all in patients younger than 35 years. (J CANCEROL. 2018;5:43-8)

Corresponding author: Javier López-Gómez, dr.javierlopgom@gmail.com y javierlopgom@hotmail.com

Key words: Exemestane. Tamoxifen. Breast cancer. Premenopausal. Positive receptors. Double hormone blockage.

INTRODUCCIÓN

En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama, el porcentaje de RH positivos (estrógenos, progesterona o ambos) ronda entre el 65 y 70%. Por su parte, la adyuvancia con hormonoterapia ha demostrado mejorar la supervivencia global y el PLE. El estándar de manejo en premenopáusicas es el tamoxifeno¹; sin embargo, las pacientes pueden desarrollar resistencia, aunque esto no significa que sean resistentes a otras terapias endocrinas².

En las mujeres posmenopáusicas, la producción de estrógenos proviene de tejido periférico, por lo que los IA son el tratamiento de elección, los cuales se dividen en de primera, segunda y tercera generación. Dentro de la última se encuentran los no esteroideos reversibles (anastrozol y letrozol, principalmente) y los esteroideos irreversibles, como exemestano, así como los IA, que han demostrado una eficacia mayor en varios estudios clínicos. Al mismo tiempo, poseen el perfil con menor incidencia de efectos ginecológicos, trombóticos y beneficios en el cáncer endometrial, que causa disminución en la densidad ósea,

aumentando el riesgo de osteoporosis y fracturas. Dentro de los IA, el exemestano tiene menor disminución en la pérdida de densidad ósea³.

Los estudios TEXT (*Tamoxifen vs Exemestane Trial*) y SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) han demostrado que el exemestano más la supresión ovárica reduce la recurrencia en un 22%, en comparación con sólo tamoxifeno. Cuando se compara con tamoxifeno más supresión ovárica, se observa una reducción del 28 y 34%, respectivamente, a favor del grupo de exemestano más supresión ovárica, concluyendo con ello que existe beneficio en la adición de un IA en mujeres premenopáusicas que reciben supresión ovárica¹. El objetivo de esta revisión es validar dicha conclusión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo una revisión de la literatura médica utilizando criterios de inclusión como documentos escritos en inglés, publicados durante los últimos 10 años, textos completos y estudios en humanos. Se usaron como descriptores y términos MeSH las palabras *exemestane* y *breast cancer*, en buscadores con nivel de evidencia de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados, en los buscadores PubMed, Cochrane, ESMO Clinical Practice Guideline, NICE Guidelines y Tripdatabase. Se encontraron 32 artículos, 13 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión.

RESULTADOS

La aromatasa es una enzima citocromo P450 que se cataliza en la síntesis de estrógenos de los precursores andrógenos. La expresión aromatasa ocurre en muchos órganos, incluyendo el ovario, placenta, hipotálamo, hígado, músculo, tejido adiposo, y en el cáncer de mama. Los IA bloquean la enzima que convierte los andrógenos en estrógenos, como resultado de la producción de la

síntesis de gonadotropina, que estimula los estrógenos y la aromatasa, alterando el eje hipotálamo-hipofisario y disminuyendo el estrógeno, como retroalimentación negativa. La principal fuente de estrógenos en mujeres premenopáusicas son los ovarios, mientras que en las posmenopáusicas se produce en los tejidos periféricos⁴.

Los IA no se han utilizado tradicionalmente en pacientes premenopáusicas, ya que la función ovárica residual puede conducir a una mayor producción de aromatasa y condicionar un efecto de inhibición de las funciones de los IA, y así superar sus efectos. En pacientes posmenopáusicas, los IA disminuyen la concentración de estrógenos a niveles indetectables⁴.

Existen dos tipos de resistencia a la terapia endocrina, las cuales se reconocen clínicamente como: a) resistencia intrínseca, por lo que los cánceres con RH positivo nunca responden adecuadamente al tratamiento endocrino, y b) resistencia adquirida, que se desarrolla posteriormente a una respuesta inicial. La resistencia a la terapia endocrina puede ser agente-selectiva (Fig. 1)⁵.

La hipótesis de combinar un IA más supresión ovárica plantea que ello induce un bloqueo estrogénico más completo que el proporcionado por tamoxifeno más supresión ovárica. Esto lo demuestran estudios publicados en fase III, como el de Rossi, quien comparó el uso de IA versus tamoxifeno más supresión ovárica en mujeres premenopáusicas. El estudio informó que los IA disminuyen los niveles de estradiol hasta en el 76% de las pacientes previamente tratadas y que progresaron con tamoxifeno. La supresión de estrógeno obtenida con IA más supresión ovárica proporcionó una fuerte información para evaluar si este tipo de esquema como bloqueador estrogénico presenta mayor beneficio clínico que el esquema estándar con tamoxifeno⁶.

En una serie de 16 mujeres que recibieron IA más supresión ovárica, después de fracaso de

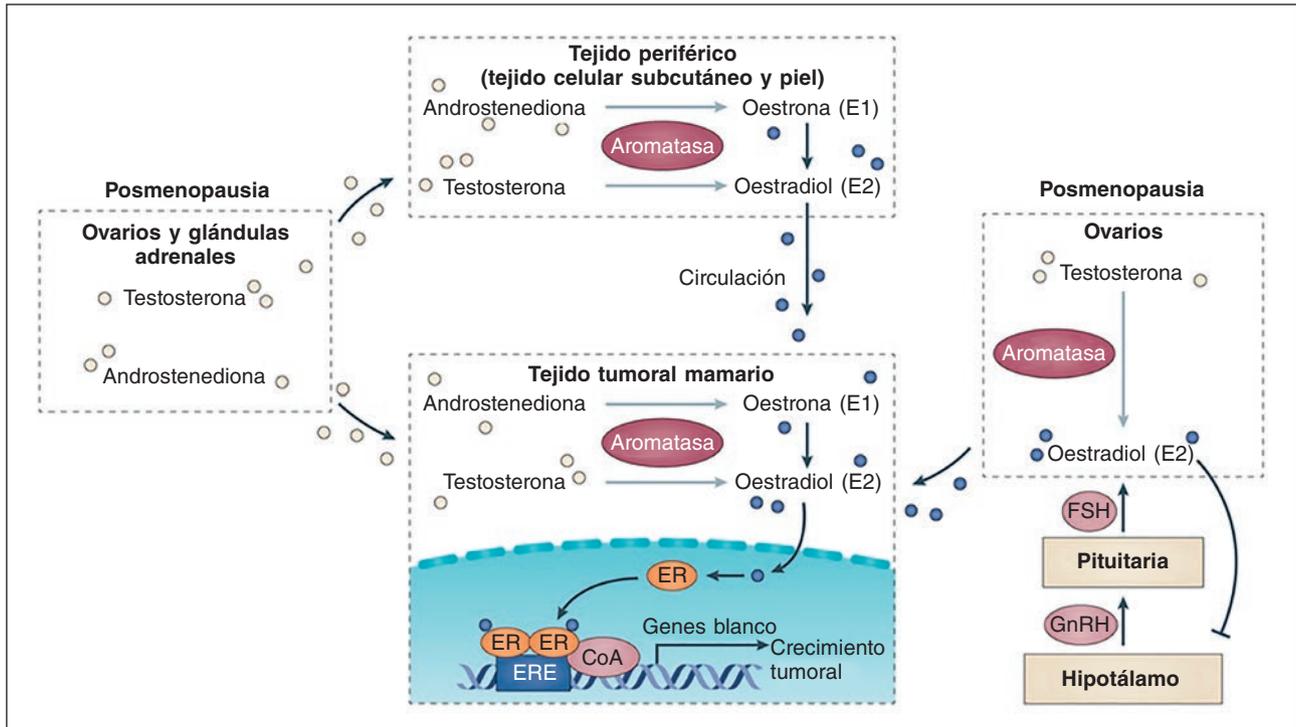


Figura 1. Mecanismos de acción de los IA.

tamoxifeno, para enfermedad avanzada, se observó beneficio clínico en el 75% de los casos, con una media de respuesta de más de 17 meses. Todas las pacientes previamente obtuvieron respuesta objetiva y/o beneficio clínico con tamoxifeno. Aunque es un estudio pequeño, fue el primero que reportó control de la enfermedad con segunda línea de tratamiento endocrino en pacientes premenopáusicas⁷.

En otro estudio, con 36 pacientes premenopáusicas que recibieron IA más supresión ovárica como primera línea de tratamiento hormonal para enfermedad metastásica o localmente avanzada, se observó que el 67% de las pacientes obtuvieron beneficio clínico, con una tasa de respuesta del 36% y un PLE de más de 24 meses, en comparación con los estudios previos en los que se utilizó como segunda línea. En cuanto al uso de IA esteroideos, 13 pacientes recibieron exemestano después de la progresión con anastrozol, con un beneficio clínico del 38%⁸.

No hay evidencia de que la edad disminuya la efectividad de los IA. En un estudio retrospectivo de 35 pacientes con edad menor de 35 años, tratadas con IA más supresión ovárica como primera línea de tratamiento, los resultados en cuanto a la tasa de respuesta, beneficio clínico y supervivencia libre de progresión fueron similares a los observados en mujeres premenopáusicas mayores de 35 años⁹.

El estudio TEXT comparó tamoxifeno versus exemestano, ambos en combinación con supresión ovárica durante cinco años, en 2,672 pacientes, mientras que el estudio SOFT evaluó el rol de la ablación ovárica en pacientes premenopáusicas que mantuvieron actividad ovárica con o sin quimioterapia, comparando sólo tamoxifeno versus tamoxifeno más supresión ovárica y exemestano más supresión ovárica, en 3,066 pacientes¹⁻¹⁰. En una combinación de análisis de ambos estudios, se evaluaron 4,690 pacientes, con una media de seguimiento de 68 meses. Las pacientes que

recibieron exemestano obtuvieron mejores resultados en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (91.1 vs. 87.3%), e incrementó significativamente el PLE (92.8 vs. 88.8%) y el periodo libre de recurrencia a distancia (93.8 vs. 92%), siendo el beneficio absoluto en el PLE del 1.8%. El mayor beneficio parece presentarse en el grupo de mujeres jóvenes menores de 35 años, en las que el PLE entre tamoxifeno y exemestano fue del 4.5%¹.

El mayor beneficio del exemestano más la supresión ovárica debe ser balanceado con el impacto en la calidad de vida. Se realizó un estudio aplicando el formulario de calidad de vida IBCSG-QoLcore después de 6, 24, 48 y 60 meses. Los pacientes que recibieron tamoxifeno más supresión ovárica presentaron mayores síntomas que los que recibieron exemestano más supresión ovárica; sin embargo, los pacientes tratados con exemestano presentaron mayor resequead vaginal y disminución del interés sexual¹¹.

En un artículo de revisión de tema de supresión ovárica como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama, se concluye que el tamoxifeno más la supresión ovárica mejora la supervivencia global en el 2%, en comparación con tamoxifeno como monoterapia, en la proporción de pacientes sin recurrencia en cinco años, además de que la supresión ovárica combinada con IA, en comparación con tamoxifeno, en pacientes premenopáusicas de alto riesgo reduce el riesgo de recurrencia¹.

En un estudio hecho por el *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group-12* (ABCSCG-12) se evaluó a 1,803 pacientes premenopáusicas con RH positivos. El 5.8% recibió quimioterapia neoadyuvante y de forma aleatoria tres años de tratamiento adyuvante con IA más supresión ovárica. Después de una media de seguimiento de 62 meses, 186 pacientes presentaron recurrencia local o regional, en mama contralateral, a distancia o un segundo primario invasor. El estudio demostró que

no hubo diferencia significativa en las tasas de supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes que recibieron IA más supresión ovárica y tamoxifeno más supresión ovárica. La diferencia entre este estudio y los TEXT y SOFT puede estar en relación con el mayor poder estadístico de estos últimos, el tiempo de duración del tratamiento o ambos. El tiempo de tratamiento del IA (tres años) en el estudio del ABCSCG-12 puede ser insuficiente, aunque dicho estudio demostró un incremento significativo en el PLE en pacientes que recibieron bisfosfonatos, en comparación con los que no lo recibieron¹⁰.

DISCUSIÓN

En los estudios analizados se demuestra que el tratamiento de elección en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH positivos es un IA más la supresión ovárica, en comparación con el uso de tamoxifeno más supresión ovárica. La primera evidencia de la efectividad de un IA más supresión ovárica fue publicada por Rossi, et al., en 2008, con una disminución del estradiol del 76% en pacientes con resistencia al tamoxifeno. La edad parece no afectar a la efectividad de los IA⁹.

Los estudios TEXT y SOFT observaron que hay reducción de recurrencia en el 28% y de segundo cáncer invasor en el 34%, al comparar IA versus tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas. Se ha encontrado una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 85.7% con la administración de exemestano más supresión ovárica, en comparación con el 82.5% en el grupo de tamoxifeno más supresión ovárica y del 78% en el grupo de sólo tamoxifeno¹.

CONCLUSIONES

La evidencia permite afirmar que el exemestano más la supresión ovárica ha demostrado

superioridad en cuanto al PLE, así como en la supervivencia, en comparación con tamoxifeno más supresión ovárica y sólo tamoxifeno, principalmente en pacientes menores de 35 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Francis PA, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *International Breast Cancer Study Group. N Engl J Med.* 2015;372(5):436-46.
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003370.
- Hadji P, Asmar L, van Nes JG, Menschik T, Hasenburg A, Kuck J, et al. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: A meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies. *Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(6):1015-25.
- Figg WD, Cook K, Trinity RC. Cancer Biology & Therapy Aromatase inhibitor plus ovarian suppression as adjuvant therapy in premenopausal women with breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(12):1586-7.
- Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):261-75.
- Rossi E, Morabito A, De Maio E, Di Rella F, Esposito G, Gravina A, et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole + triptorelin compared with tamoxifen + triptorelin in premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):264-70.
- Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(3):590-4.
- Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, Dowsett M, Robertson JF, Winterbottom L. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *Eur J Cancer.* 2010;46(16):2936-42.
- Liu X, Qu H, Cao W, Wang Y, Ma, Li F, et al. Efficacy of combined therapy of goserelin and letrozole on very young women with advanced breast-cancer as first-line endocrine therapy. *Endocr J.* 2013;60(6):819-28.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1358-9.
- Torrìs R, Rota S, Losurdo A, Zuradelli M, Masci G, Santoro A. Aromatase inhibitors in premenopause: Great expectations fulfilled? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;107:82-9.