

F.A.S.G.O.

Reunión Anual

Bariloche - 2007

C O N S E N S O

ENDOCRINOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

CONSIDERANDOS

Conforme a la modalidad usual en sus reuniones nacionales, FASGO ha dispuesto la realización del presente consenso, entendiendo el interés de su comunidad médica respecto al tema tratado. Para su elaboración ha solicitado a la

SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

como entidad adherida y referente nacional en la especialidad Mastología, la designación de cinco expertos incluyendo un Coordinador, para redactar el documento que sirva de base a la discusión prevista durante la reunión anual, de la cual surgió el texto definitivo. La comisión así creada quedó constituida por los siguientes Mastólogos:

Coordinador

Prof. Dr. Anibal R. Niez De Pierro (SAM)

Panel de Expertos

Prof. Dr. Eduardo Abalo (SAM)

Prof. Dr. Daniel H. Allemand (SAM)

Prof. Dr. Roberto Elizalde (SAM)

Dr. Jorge V. Marín (SAM)

ENDOCRINOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

CONSENSO 2007

INTRODUCCIÓN

En la 9th *International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer* realizada en St.Gallen en enero de 2005, el 97% de los integrantes del panel de consenso (1) acordaron que la condición de enfermedad hormono-respondedora (EHR) o no-respondedora (EHNR) es la condición más importante para caracterizar un cáncer de mama.

Asimismo, que el valor de EHR no se afecta por la edad de la paciente (consenso 79%), la presencia de metástasis ganglionares (79%), o de factores de proliferación (61%). Sólo la sobreexpresión de HER2-neu, se aceptó como elemento modificador de esa condición.

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

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

Como corolario de lo expuesto pueden extraerse las siguientes premisas:

- Disponer de la determinación de ER, PR y HER2 es de importancia clave para la diagramación de la estrategia terapéutica del cáncer de mama.

La positividad de los receptores hormonales es condición determinante para indicar endocrinoterapia (ETP). No se indicará ETP a pacientes con lesiones hormono independientes. En nuestro medio, los receptores son comúnmente estudiados por técnicas de inmunohistoquímica, y se consideran positivos cuando los ER y/o PR se expresan en al menos 10% de las células neoplásicas.

- La indicación de ETP será evaluada en todos los casos de EHR. (El término "evaluada" no debe interpretarse como sinónimo de

"efectuado", lo cual será el producto de la ecuación riesgos-beneficios correspondiente al caso).

RECURSOS TERAPÉUTICOS

Una forma práctica de clasificarlos es en referencia al grupo poblacional en que son aplicables según el status menstrual (Tabla 1):

| PREMENOPÁUSICAS | POSMENOPÁUSICAS |
|----------------------------------|---------------------------------|
| T a m o x i f e n | |
| Supresión Función Ovárica | Inhibidores de Aromatasa |

Tabla 1. Tipos de fármacos y grupos de aplicación

Tamoxifen: debe notarse que es el único medicamento utilizable tanto en pre- como en postmenopáusicas.

Supresión de la Función Ovárica (SFO): incluye la forma definitiva mediante cirugía o radioterapia, y la transitoria utilizando análogos agonistas LH-RH (hasta el momento el único producto de este tipo autorizado por la FDA para el cáncer de mama es el goserelin 3.6mg).

Inhibidores de Aromatasa: incluye los tres productos de 3ª generación.
No esteroideos: anastrozol y letrozol.
Esteroides: exemestane.

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

ESTRATEGIAS ACTUALES

En primer término debe recordarse que si indicara quimioendocrinoterapia, la ETP se realizará siempre después de finalizada la quimioterapia.

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

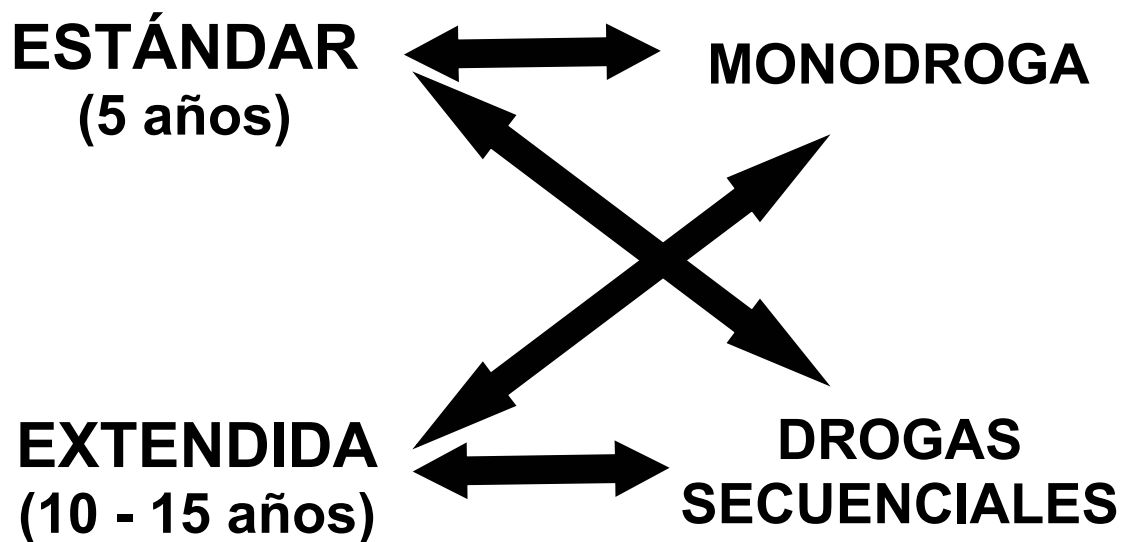


Fig. 1. Estrategias actuales para la administración de ETP

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

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

ADYUVANCIA DE DURACIÓN ESTÁNDAR

1. UNA SOLA DROGA

a) TAMOXIFEN 20mg/día por 5 años

Estudio: EBCTCG (metaanálisis con resultados actualizados a 15 años) (3)

b) ANASTROZOL 1mg/día por 5 años

Estudio: ATAC (4)

c) LETROZOL 2,5mg/día por 5 años

Estudio: BIG 1-98 (5)

2. DROGAS SECUENCIALES ('switch')

a) TAMOXIFEN 20mg/día por 2 a 3 años seguido de EXEMESTANE 25 mg/día hasta completar 5 años

Estudio: IES 031 (6)

b) TAMOXIFEN 20mg/día por 2 a 3 años seguido de ANASTROZOL 1mg/día hasta completar 5 años

Estudios: ABCSG 8 y ARNO 95 (7), ITA Trial (8)

c) TAMOXIFEN 20mg/día por 2 a 3 años seguido de LETROZOL 2,5 mg/día hasta completar 5 años

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

d) LETROZOL 2.5mg/día por 2 a 3 años seguido de TAMOXIFEN 20 mg/día hasta completar 5 años

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

3. DROGAS SIMULTÁNEAS

a) GOSERELIN 3.6mg subcutáneos cada 28 días por 2 a 3 años, MAS TAMOXIFEN 20mg/día por 5 años

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

Nota: el triptorelin 3.75mg ha sido evaluado en algunos estudios clínicos para cáncer de mama, pero no tiene hasta la fecha la aprobación regulatoria para ese uso.

ADYUVANCIA DE DURACIÓN EXTENDIDA A 10 (o 15) AÑOS

1. UNA SOLA DROGA

a) TAMOXIFEN 20mg/día por 10 años

Estudios: ATLAS (12), aTTom (13)

2. DROGAS SECUENCIALES

a) TAMOXIFEN 20 mg/día por 5 años seguido de LETROZOL 2,5 mg/día por otros 5 años

Estudio: MA-17 (14)

b) TAMOXIFEN 20mg/día por 5 años seguido de EXEMESTANE 25 mg/día por otros 5 años

Estudio: NSABP B-33 (15)

b) TAMOXIFEN 20mg/día por 5 años seguido de ANASTROZOL 1 mg/día por otros 3 años

Estudio: ABCSG 6a (16)

DECISIONES TERAPÉUTICAS

1. ENFERMEDAD HORMONO-RESPONDEDORA CIERTA

1.1 PACIENTES PREMENOPÁUSICAS

- La ETP estándar en estos casos sigue siendo TAMOXIFEN 20mg/día durante 5 años.

En pacientes de alto riesgo podrán evaluarse las siguientes alternativas:

- SFO (ver abajo) + TAMOXIFEN 20mg/día por 5 años
En estos casos la modalidad de SFO se adecuará a cada paciente. En general se recomienda el uso de análogos agonistas LH-RH en menores de 45 años, y la ooforectomía en mayores de esa edad. Cabe señalar que ante SFO definitiva la paciente podrá considerarse posmenopáusica y le cabrán las indicaciones propias de ese grupo. Por el contrario, la SFO transitoria con análogos sólo permitirá el manejo de la paciente como posmenopáusica, en el marco de estudios de investigación controlados. Como ya se mencionó el esquema más difundido para la administración de análogos es goserelin 3.6mg en inyección subcutánea cada 28 días durante 2 a 3 años.
- Otra alternativa es TAMOXIFEN 20mg/día por 10 años. Debe tenerse en cuenta que aún no hay resultados definitivos de los estudios que investigan esta estrategia.

1.2 PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

En general son internacionalmente aceptadas las siguientes alternativas, sin que se disponga actualmente de datos categóricos que sustenten indicaciones preferenciales:

- TAMOXIFEN 20mg/día durante 5 años
- ANASTROZOL 1mg/día, o LETROZOL 2.5mg/día, en ambos casos por 5 años
- TAMOXIFEN 20mg/día durante 2 a 3 años seguido de EXEMESTANE 25 mg/día hasta completar 5 años

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

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

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

2. ENFERMEDAD HORMONO-RESPONDEDORA INCOMPLETA

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

- Sobreexpresión de HER2-neu
- ER (+) con PR (-)
- Luminales B

Si bien la información disponible puede no ser suficiente y en algunos casos contradictoria, el criterio dominante internacionalmente es indicar en estas situaciones, en la población de pacientes posmenopáusicas, un esquema que contenga inhibidores de aromatasas, preferentemente "de inicio". También se reconsiderará el uso de inhibidores de aromatasas en lugar de tamoxifen en las pacientes bajo tratamiento antidepresivo con moduladores serotoninicos (fluoxetina, paroxetina, etc) por el efecto negativo que estos fármacos tienen sobre la producción del metabolito activo 4-OH-tamoxifen. No hay consenso en cuanto a indicaciones específicas para las premenopáusicas.

3. LESIONES PROMALIGNAS DE ALTO RIESGO Y CDIS

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

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

TAMOXIFEN 20 mg/día durante 5 años, produce una fuerte disminución del riesgo de aparición de un carcinoma invasor. Esta reducción del riesgo se constata tanto en casos de hiperplasias atípicas ductales o lobulillares, como en carcinoma lobulillar in situ, y en carcinoma ductal in situ.

Los estudios que dieron base a estas verificaciones son: NSABP BCPT-1 (17), Royal Marsden Prevention Trial (18), IBIS I (19), ITAMPS (20), NSABP B-24 (21).

Recientemente otro estudio, el NSABP BCPT-2 o STAR (22), mostró beneficios similares aunque no idénticos con la administración en esos casos de RALOXIFENO 60mg/día durante 5 años (disminuye el riesgo de aparición de carcinoma invasor, pero no disminuye el riesgo de aparición de HLA, HDA, CLIS y CDIS). Las primeras evidencias de este efecto surgieron del estudio sobre raloxifeno MORE (23) cuyo diseño no estaba especialmente dedicado al aspecto oncológico.

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

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

4. INDICACIONES DE CONTROLES Y MEDIDAS DE SOPORTE PARA PACIENTES QUE RECIBEN ETP

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

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

- Estimular el ejercicio físico (consenso 100%)

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

Respecto a controles específicos, la ecografía transvaginal es un estudio NO RECOMENDADO para el seguimiento de las pacientes que reciben tamoxifen.

GLOSARIO y REFERENCIAS

1. Breast Cancer Risk Categories and Recommendations

Meeting Highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005, Golhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Sen HJ et al. Ann Oncol, 2005, 16(10):1569-1583

Proceedings of the 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, January 26-29, 2005, St.Gallen, Switzerland. Breast, Dec 2005, 14(6):427-642

2. Breast Cancer Risk Categories NCI, NCCN, ESMO

3. EBCTCG 15 years update

Chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer: Effects on recurrence and 15-year survival in an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). The Lancet, April 4, 2005

4. ATAC

Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial

Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-62

5. **BIG 1-98**

International Breast Cancer Study Group 18-98, Breast International Group, trial 1-98

Phase III Randomized Study of Adjuvant Letrozole Versus Tamoxifen in Postmenopausal Women With Operable, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Thürlimann B, Letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer

6. **IES 031**

Intergroup Exemestane Study 031, OEXE 096

Randomised double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2 – 3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen, 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, January 26-29, 2005, St.Gallen, Switzerland

7. **ABCSG 8 - ARNO 95**

Austrian Breast Cancer Study Group 8 - Arimidex Nolvadex trial

Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. *Lancet*. 2005; 366(9484):455-462

Meta-analysis of the ARNO 95, ABCSG 8, and ITA trials: switching from tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early-stage breast cancer; Jonat W, 28th SABCs, Dec 2005, San Antonio, Texas (USA)

8. **ITA trial**

Italian Tamoxifen Arimidex trial

Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment

Boccardo F, Rubagotti A et al. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(Suppl 1):S6-7, Abs 3.

9. **ABCSG 05**

Austrian Breast Cancer Study Group, trial 05

Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal patients with early breast cancer

Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the

superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer"

Jakesz R et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5 *J Clin Oncol* 2002;20(24):4621-7

10. **INT 0101**

Chemohormonal therapy in premenopausal patients node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial (E5188, **INT-0101**). Davidson NE, O'Neill A, Vukov A et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 5

11. **ZIPP Combined Analysis**

The ZIPP Trial of Adjuvant 'Zoladex' in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: An Update at Five Years. Houghton J, Baum M, Rutqvist L, Nordenskjold B, Nicolucci A, Sawyer W. Program/proceedings - American Society of Clinical Oncology 2000;19:93a, Abs 359. 9th St.Gallen International Consensus Conference on Primary Therapy of Early Breast 2005, February 2005. Conference Summary. Dr. Hans-Jörg Senn, Center for Tumordetection + Prevention (ZeTuP), CH-9006 St.Gallen / Switzerland. www.oncoconferences.ch

12. – 13. **ATLAS - aTTom**

Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter - adjuvant Tamoxifen Treatment offers more

John Bryant, Bernard Fisher, James Dignam, Duration of adjuvant tamoxifen therapy

Affiliations of authors: Bryant J, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Biostatistical Center, Pittsburgh, PA, and Department of Biostatistics, University of Pittsburgh; Fisher B, NSABP and Department of Surgery, University of Pittsburgh; Dignam J, NSABP Biostatistical Center and Department of Health Studies, University of Chicago. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, No. 30, 56-61, 2001

14. **MA-17**

Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptorpositive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262- 1271

15. **NSABP B-33**

National Surgical Adjuvant Breast Project, trial B-33

A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial Evaluating The Effect Of Exemestane In Clinical Stage T₁₋₃ N₀₋₁ M₀ Postmenopausal Breast Cancer Patients Completing At Least Five Years Of Tamoxifen Therapy

16. **ABCSG 6a**

Austrian Breast Cancer Study Group, trial 6a

Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSCG-6a)

Jakesz R, Samonigg H, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, Mlineritsch B, Tausch C, Stierer M on behalf of the ABCSCG . Vienna Gen Hosp, Vienna, Austria; Graz Univ, Graz, Austria; Salzburg Hosp, Salzburg, Austria; Wiener Neustadt Hosp, Wiener Neustadt, Austria; Vienna Univ, Vienna, Austria; BHS Hosp Linz, Linz, Austria; Hanusch Medcl Ctr, Vienna, Austria *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 527

17. **NSABP BCPT-1**

National Surgical Adjuvant Breast Project, Breast Cancer Prevention Trial 1
Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N, et al. NSABP investigators. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 90, No. 18, Sept. 16, 1998

18. **Royal Marsden Prevention Trial**

Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial
Powles T et al. *Lancet* 1998 Jul 11; 352(9122):98-101

19. **IBIS I**

International Breast cancer Intervention Study: a randomized prevention trial
Long-term efficacy of tamoxifen for chemoprevention. Results of the IBIS-I study
Cuzick J, Forbes J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A. 29th SABCS Dec 2006, San Antonio, Texas (USA)

20. **ITAMPS**

Italian Tamoxifen Prevention Study

Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study

Veronesi U, et al. *Lancet* 1998 Jul 11; 352(9122):93-7

21. **NSABP B-24**

National Surgical Adjuvant Breast Project, trial B-24

A Clinical Trial to Evaluate the Worth of Tamoxifen in Conjunction with Lumpectomy and Breast Irradiation for the Treatment of Noninvasive Intraductal Carcinoma (DCIS) of the Breast

22. **STAR, NSABP BCPT-2**

Study Tamoxifen and Raloxifene for the prevention of breast cancer; National Surgical Adjuvant Breast Project, Breast Cancer Prevention Trial 2

23. **MORE**

Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation

Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation

Cauley JA et al., Breast Cancer Res Treat 2001 Jan; 65(2):125-34

24. **IBIS II**

International Breast cancer Intervention Study II: a randomized prevention trial
Anastrozole as a preventive agent in breast cancer

Thornton H, et al. The Lancet, Volume 361, Issue 9372, Pages 1911-1912