

# Inhibidores de la aromatasa en el tratamiento adyuvante de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama. Metanálisis

J. Ginés Rubió, F. Fernández Cortés, J. Rifá Ferrer<sup>1</sup>

*Servicios de Farmacia y <sup>1</sup>Oncología Médica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca*

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la aromatasa (IA) en el tratamiento hormonal adyuvante de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos, en comparación o como prolongación de la terapia con tamoxifeno.

**Método:** Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando la base de datos Medline y consultando las comunicaciones presentadas en los congresos de la *American Society of Clinical Oncology* y *San Antonio Breast Cancer Symposium*. Los parámetros de eficacia valorados fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) medidas tras el periodo de seguimiento descrito en cada uno de los ensayos analizados. Los datos seleccionados se sometieron a un metanálisis estratificado en función de las distintas estrategias de introducción de los IA. Para cada uno de los parámetros valorados se calculó la *odds ratio* de Mantel-Haenszel (OR MH) (IC95%). En relación a la toxicidad se han tabulado los principales efectos secundarios descritos en los distintos ensayos clínicos comparativos.

**Resultados:** Los IA han demostrado incrementar la SLE respecto a tamoxifeno tanto en primera línea, OR MH = 0,83 (IC95% 0,76-0,92), como al administrarlos durante 2-3 años de forma secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno, OR MH = 0,65 (IC95% 0,57-0,75). Del mismo modo, al introducirlos tras 5 años

de tamoxifeno, también consiguen aumentar la SLE, OR MH = 0,63 (IC95% 0,51-0,77). En cuanto a la SG, se alcanza diferencia estadísticamente significativa solamente cuando el IA se administra de forma secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno, OR MH = 0,77 (IC95% 0,64-0,94). Los IA disminuyen la incidencia de eventos tromboembólicos y ginecológicos en relación al tamoxifeno; sin embargo aumentan la toxicidad a nivel óseo.

**Conclusiones:** Los ensayos clínicos valorados demuestran de forma consistente el beneficio de los IA en distintas etapas de la adyuvancia, sin embargo, la ausencia de comparaciones directas entre las distintas estrategias no permite establecer cuál es el momento idóneo para su introducción. La incógnita se centra ahora en seleccionar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de su uso en primera línea, en conocer su toxicidad a largo plazo y en observar si son capaces de incrementar la supervivencia global, con independencia de la estrategia seguida, tras un periodo de seguimiento mayor. En base a la evidencia disponible, no exenta de limitaciones, se proponen unos criterios de uso de los IA para la práctica clínica diaria.

**Palabras clave:** Tamoxifeno. Inhibidores de la aromatasa. Anastrozol. Letrozol. Exemestano. Tratamiento adyuvante. Cáncer de mama. Menopausia.

## Summary

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of aromatase inhibitors (AIs) as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer compared with tamoxifen therapy, or as a subsequential treatment to this therapy.

**Method:** We carried out a bibliographical search using the Medline database and papers presented at the American Society of Clinical Oncology and the San Antonio Breast Cancer Symposium conferences. The efficacy parameters evaluated were disease-free survival (DFS) and overall survival (OS), measured after the follow-up period for each of the tests analysed. The data selected were subjected to a stratified meta-analysis according to the different strategies used to introduce the AIs. The Mantel-Haenszel odds ratio (MH OR; at 95% CI) was calculated for each of the parameters evaluated. The principal side effects with respect to toxicity, described in the various comparative clinical trials, have been listed in a table.

Este trabajo fue publicado de forma resumida en el Boletín Informativo de Medicamentos "Noticias Farmacoterapéuticas" n.º 41 Mayo-Agosto 2005, pág 16-20.

*Ginés Rubió J, Fernández Cortés F, Rifá Ferrer J. Inhibidores de la aromatasa en el tratamiento adyuvante de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama. Metanálisis. Farm Hosp 2006; 31: 5-16.*

Recibido: 01-03-2006  
Aceptado: 21-12-2006

Correspondencia: Jordi Ginés Rubió. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta. C/ Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. e-mail: jginés@hsd.es

**Results:** Compared to tamoxifen, AIs have been shown to increase DFS both as a first-line therapy (MH OR = 0.83; 95% CI: 0.76-0.92) and when sequentially administered for 2-3 years following 2-3 years of tamoxifen treatment (MH OR = 0.65; 95% CI: 0.57-0.75). Similarly, their use after 5 years of tamoxifen therapy also produces an increase in DFS (MH OR = 0.63; 95% CI: 0.51-0.77). As for OS, a statistically significant difference is obtained only when the AI is administered following 2-3 years of tamoxifen treatment (MH OR = 0.77; 95% CI: 0.64-0.94). In comparison with tamoxifen, AIs reduce the incidence of thromboembolic and gynaecologic events, although they increase bone toxicity.

**Conclusions:** The clinical studies evaluated show the consistent benefits of AIs at different adjuvant treatment stages; however, we have been unable to establish the optimum moment for their introduction due to the absence of direct comparisons between the different strategies. We now need to focus on the selection of patient sub-groups which could benefit from their use as a first-line therapy, the long-term toxicity of AIs, and their capacity to increase OS, regardless of the strategy followed, after a longer monitoring period. In light of the evidence available, bearing in mind certain limitations, we propose criteria for the use of AIs in daily clinical practice.

**Key words:** Tamoxifen. Aromatase inhibitors. Anastrozole. Letrozole. Exemestane. Adjuvant treatment. Breast cancer. Menopause.

## INTRODUCCIÓN

La hormonoterapia es la modalidad de tratamiento adyuvante con mayor impacto para las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos (RH+). Durante varias décadas, el tamoxifeno ha constituido el tratamiento estándar tanto para las pacientes pre- como postmenopáusicas. Los ensayos clínicos disponibles han establecido que la duración del tratamiento con tamoxifeno sea de 5 años<sup>1,2</sup>, sin que se haya podido demostrar que más de 5 años produzca beneficio para las pacientes<sup>2,3</sup>. Transcurrido ese periodo, el tamoxifeno parece dejar de ser eficaz aunque el riesgo de recaída permanece latente durante años<sup>1</sup>.

Aproximadamente, el 75-80% de los cánceres de mama diagnosticados en mujeres postmenopáusicas son receptores hormonales positivos (RH+). En las mujeres premenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el ovario. Por el contrario, en las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se producen enzimáticamente a través de la aromatización de los andrógenos, androstendiona y testosterona, los cuales son producidos principalmente por las glándulas suprarrenales. La aromatización de los andrógenos tiene lugar en el tejido adiposo, hígado, folículos pilosos, cerebro, piel y músculo, así como también en los propios tumores de mama<sup>4</sup>. En este proceso el complejo enzimático de la aromatasa juega un papel fundamental. Por ello, los inhibidores de la aromatasa (IA) constituyen una opción de tratamiento para las pacientes postmenopáusicas. Los IA se clasifican por su mecanismo de acción en no esteroideos (inhibidores irreversibles de la aromatasa, tipo II) o esteroideos (inhibidores

reversibles de la aromatasa, tipo I). Los IA utilizados actualmente en clínica corresponden a la tercera generación de agentes no esteroideos (anastrozol y letrozol) o esteroideos como el exemestano<sup>2</sup>.

En la última década, anastrozol, letrozol y exemestano han demostrado una eficacia superior al tamoxifeno en las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico<sup>5-7</sup>.

Las últimas recomendaciones del Panel de Evaluación Técnica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Panel*) incluyen la utilización de los IA en el tratamiento adyuvante de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama y RH+<sup>8</sup>, como tratamiento inicial o tras haber recibido previamente tamoxifeno.

El presente trabajo ofrece una revisión actual del tratamiento hormonal adyuvante de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama y RH+, basada en una evaluación de la eficacia y toxicidad de los IA en comparación o como prolongación de la terapia hormonal con tamoxifeno.

## MÉTODO

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando la base de datos Medline (*National Library of Medicine*, Bethesda, MD). La búsqueda se hizo en diciembre del año 2005 utilizando la combinación “*tamoxifen OR anastrozole OR exemestane OR letrozole AND randomized trial AND postmenopausal women AND adjuvant treatment*”. El periodo de búsqueda se acotó a los años 2000-2005. También se consultaron las comunicaciones presentadas a los congresos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) correspondientes al mismo periodo de tiempo.

### Criterios de selección

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados, fase III, que incluyeran a pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos y cáncer de mama inicial, en los que se comparara a un IA frente a tamoxifeno después de la cirugía o tras un periodo de 2-3 años de tamoxifeno. También se incluyeron aquellos ensayos en los que se administrara un IA tras 5 años de tamoxifeno como prolongación de la terapia hormonal. En total se han incluido 7 estudios (Tabla I).

### Extracción de los datos y análisis estadístico

Al tratarse de ensayos clínicos que expresan los resultados en forma de curvas de supervivencia la medida relativa utilizada para la presentación de los mismos es el *hazard ratio* (HR). Para la obtención de resultados en tér-

**Tabla I.** Descripción de la eficacia clínica de los IA en adyuvancia en los distintos ensayos clínicos comparativos

Estudio (Ref.)	Diseño	n	% N+	% RH+	Mediana seguimiento (meses)	HR SLE* (IC 95%) Beneficio relativo causado por el IA (%) (IC 95%)	Beneficio absoluto estimado en SLE causado por el IA (%) (IC 95%)*
<i>Monoterapia IA vs. tamoxifeno</i>							
ATAC <sup>11</sup>	5 a T 5 a A	6.241	39	84% (8% neg.; 8% desc.)	68	0,87 (0,78-0,97; p = 0,01) 13% (3-22)	2,9%*** 3,3% (RH+) 6 años
BIG 1-98** <sup>24</sup>	5 a T 5 a L 2 a T + 3 a L 2 a L + 3 a T	8.010	41	99,8 (0,2% neg. o desc.)	25	0,81 (0,70-0,93; p < 0,003) 19% (7-30)	2,6% (0,9-4,2) 5 años
<i>Secuencial. Tamoxifeno-IA vs. tamoxifeno</i>							
IES <sup>14</sup>	5 a T T 2-3 a + 3-2 a E	4.742	44	82% (1% neg., 17% desc.)	37	0,73 (0,62-0,86; p = 0,001) 27% (14-38)	4,7% (2,6-6,8) 3 años
ITA <sup>16</sup>	5 a T T 2-3 a + 3-2 a A	448	100	89% (11% desc.)	52	0,43 (0,25-0,73; p = 0,001) 57% (27-75)	11,4% (4,2-18,7) 4-5 años
ABCSG-8 ARNO-95 <sup>17</sup>	5 a T T 2 a + 3 a A	3.224	26	98% (2% desc.)	28	0,60 (0,44-0,81; p = 0,0009) 40% (19-56)	3,1% (1,5-4,7) 3 años
<i>IA tras 5 años de tamoxifeno</i>							
MA.17 <sup>20</sup>	5 a L 5 a P (ambos tras 5 a T)	5.187	46	98 (1,8 % desc., 0,2% neg.)	30	0,58 (0,45-0,76; p < 0,001) 42 % (24-55)	4,6% (1,2-7,9) 4 años
ABCSG-6a <sup>23</sup>	3 a A Observación (ambos tras 5 a T o 2 a T + AG seguido de 3 a T)	856	33	95% (5% neg., o desc.)	60	0,64 (0,41-0,99; p = 0,047) 36% (1-59)	ND

a: años; n: número de pacientes; HR: *hazard ratio*; T: tamoxifeno; L: letrozol; A: anastrozol; P: placebo; N+: ganglios positivos; neg.: negativo; desc.: desconocido; IA: inhibidor de aromatasa; AG: aminoglutetimida; RH+: receptores hormonales positivos; SLE: supervivencia libre de enfermedad; IC: intervalo de confianza; ITA: *Italian Tamoxifen Anastazole Trial*; IES: *Intergroup Exemestane Study*; ATAC: *Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination Trial*; ABCSG: *Austrian Breast Cancer Study Group*; ARNO: *Arimidex-Nolvadex*; ND: no disponible.

\*Los eventos o acontecimientos incluidos dentro del concepto de SLE (objetivo principal) no han sido los mismos en todos los ensayos clínicos. En el análisis combinado de los ensayos ABCSG-8 y ARNO-95 se habla de supervivencia libre de eventos (SLEv).

\*\*Este ensayo combina en su diseño tanto el uso de un IA en monoterapia como la terapia secuencial. Se ha incluido en la tabla como estudio monoterapia IA vs. tamoxifeno ya que los resultados disponibles hasta el momento comparan los dos brazos inicialmente asignados a recibir letrozol con los dos brazos inicialmente asignados a recibir tamoxifeno.

\*\*\*No ha sido posible calcular el IC95%. La publicación de este estudio, con una mediana de 68 meses de seguimiento, no menciona los valores de SLE (%) estimados para cada una de las ramas.

minos absolutos se suelen estimar parámetros como la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la supervivencia global (SG) en cada uno de los grupos mediante el método de Kaplan-Meier para un tiempo determinado de seguimiento.

Como parámetros principales de eficacia para analizar los distintos estudios se han utilizado la SLE y la SG. La SLE ha sido el objetivo principal en todos los ensayos valorados, sin embargo, hay que tener en cuenta que los eventos, sucesos o acontecimientos incluidos dentro del concepto de SLE no han sido homogéneos en todos los ensayos clínicos (Tabla II). Con objeto de unificar criterios en la evaluación de la eficacia, en nuestro estudio la SLE se ha definido como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad (recaída) o muerte sin progresión. El concepto de progresión de la enfermedad incluye la recaída locorregional o a

distancia o la aparición de un cáncer de mama contralateral. La SG se ha definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Tanto la SLE como la SG se han medido tras el periodo de seguimiento descrito en cada uno de los ensayos analizados. Cuando los resultados de un ensayo clínico han sido publicados o comunicados en más de una ocasión, se han utilizado los datos con más tiempo de seguimiento.

Para cuantificar de forma más precisa la magnitud del efecto de la incorporación de los IA al ámbito de la adyuvancia, los datos seleccionados en relación a la eficacia, para cada una de las distintas estrategias, se sometieron a un metanálisis estratificado utilizando el programa CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*; [www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp](http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp)). Al tratarse de variables binarias (recaídas/no recaídas y muerto/vivo) se consideraron variables dicotómicas. Para cada variable se

**Tabla II.** Definición del concepto de SLE (objetivo principal) en cada uno de los estudios

ATAC	Recurrencia locorregional (incluye nuevo cáncer de mama ipsilateral) o nuevo cáncer de mama contralateral
IES	Recurrencia a distancia o muerte (por cualquier causa)
ITA	Recurrencia locorregional o a distancia, cáncer de mama contralateral, diagnóstico de segundo tumor primario o muerte por cualquier causa
ABCSG-8/ARNO-95	Recurrencia locorregional o a distancia (a excepción de cáncer de mama contralateral)
MA.17	Recurrencia local o a distancia, nuevo cáncer de mama contralateral
ABCSG-6 a	Recurrencia local, contralateral o a distancia
BIG 1-98	Recurrencia locorregional o a distancia, cáncer de mama contralateral, segundo tumor primario, muerte por cualquier causa

determinó la *odds ratio* de MH (OR MH) con su intervalo de confianza (IC) de 95%. El grado de diferencia de los resultados se consideró significativo si  $p \leq 0,05$ .

En relación a la toxicidad, se han tabulado los principales efectos secundarios descritos en los distintos ensayos clínicos comparativos. No se ha tenido en cuenta el grado de toxicidad para cada uno de los efectos secundarios, ya que este no se especifica en todos los ensayos valorados.

## RESULTADOS

La tabla I muestra los resultados obtenidos en los distintos ensayos clínicos comparativos de los IA con respecto a tamoxifeno, en relación a la eficacia. A continuación, se comentan en función del diseño o estrategia del ensayo:

### Sustituir el tamoxifeno por un IA como tratamiento estándar de primera línea

—*Ensayo ATAC*<sup>9-11</sup>. En este ensayo aleatorizado y doble-cego, se valora la eficacia de anastrozol, solo o en combinación con tamoxifeno, frente a tamoxifeno solo. Después del primer análisis intermedio, la rama correspondiente a la combinación de ambos fármacos fue suspendida, al no observarse ninguna ventaja en comparación con el grupo de pacientes tratados sólo con tamoxifeno. Tras una mediana de seguimiento de 68 meses<sup>11</sup>, muestra un *hazard ratio* (HR) favorable a anastrozol en relación a SLE (Tabla I). En este estudio el 84% de las pacientes son RH+. En este subgrupo de pacientes, el HR sigue siendo favorable a anastrozol y pasa a ser todavía inferior (HR = 0,83; IC95% 0,73-0,94;  $p = 0,005$ ). En términos absolutos, el beneficio en SLE ha ido aumentando paulatinamente con el tiempo en favor del grupo de pacientes tratados con anastrozol, de tal forma que a los 6 años de seguimiento es de un 2,9% global y de un 3,3%, en particular, para el subgrupo de pacientes RH+. La incidencia de cáncer de mama contralateral, aparición de metástasis a distancia y tiempo hasta la recaída también son significativamente inferiores con

anastrozol. Un análisis de subgrupos de este mismo ensayo sugiere que el mayor beneficio con anastrozol lo obtienen las pacientes que son receptor de estrógenos (RE) positivo y receptor de progestágenos (RP) negativo<sup>12</sup>. Esto podría estar relacionado con una mayor sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en este subgrupo de pacientes. Esta hipótesis está siendo investigada en subsiguientes análisis del estudio ATAC. Al mismo tiempo, parece que las pacientes que más se benefician con anastrozol son las que no han recibido quimioterapia (QT) adyuvante y las pacientes con ganglios negativos (N-). Sin embargo, la supervivencia global (SG) no difiere significativamente entre el grupo de pacientes tratados con anastrozol y el tratado con tamoxifeno (HR = 0,97; IC95% 0,85-1,12;  $p = 0,7$ ), con 411 muertes en la rama tratada con anastrozol y 420 en la que recibieron tamoxifeno. En cuanto a la toxicidad, anastrozol muestra una menor incidencia de eventos ginecológicos y vasculares. Por contra las fracturas óseas, fundamentalmente debido a las fracturas de columna, y las artralgiás muestran ser significativamente mayores con anastrozol (Tabla III).

### Cambiar a un IA después de 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno hasta completar un total de 5 años de tratamiento

Con respecto a la segunda opción disponemos de 3 ensayos. En el IES (*Intergroup Exemestane Study*, BIG 97-02), 4.742 pacientes fueron aleatorizadas a recibir 2-3 años adicionales de tamoxifeno o exemestano tras completar 2-3 años de tamoxifeno<sup>13,14</sup>. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. Con una mediana de seguimiento de 37 meses los resultados muestran, en cuanto a SLE, un HR favorable a exemestano (Tabla I). Tres años después de la aleatorización, el beneficio absoluto en SLE ha sido del 4,7% (IC95% 2,6-6,8) favorable a exemestano 91,5% (IC95% 90-92,7) vs. 86,8% (IC95% 85,1-88,3). La incidencia de cáncer de mama contralateral es menor en el grupo de pacientes tratados con exemestano (HR = 0,5; IC95% 0,26-0,97;  $p = 0,04$ ). En cuanto a la SG, se observa una tendencia favorable a exemestano, rozando la significación estadística

**Tabla III.** Principales efectos secundarios descritos en los diferentes ensayos clínicos comparativos

% pacientes	ATAC <sup>11</sup>			BIG 1-98 <sup>24</sup>			IES <sup>13</sup>			ITA <sup>15</sup>			ABCSG/ARNO <sup>17</sup>			MA.17 <sup>20</sup>		
	A	T	p	L	T	p	E	T	p	A	T	p	A	T	p	L	P	p
Sofocos	35,7	40,9	<0,0001	33,5	38	<0,001	42	39,6	NS							58	54	=0,003
Mialgias																15	12	=0,004
Artralgias	35,6	29,4	<0,0001	20,3	12,3	<0,001	5,4	3,6	=0,01							25	21	<0,001
Anorexia																6	4	=0,039
Alopecia																5	3	=0,01
Sangrado vaginal	5,4	10,2	<0,0001	3,3	6,6	<0,001	4	5,5	=0,05							6	8	=0,005
Cáncer endometrio	0,2	0,8	=0,02	0,1	0,3	NS							0,06	0,43	NS			
Fracturas óseas	11	7,7	<0,0001	5,7	4	<0,001	3,1	2,3	NS	1	1,3	NS	2	1	=0,015	5,3	4,6	NS
Eventos tromboembólicos	2,8	4,5	<0,0004	1,5	3,5	<0,001	1,3	2,4	=0,007	2,5	6	NS				0,4	0,2	ND
Alteraciones musculoesqueléticas										8,4	12	NS						
Alteraciones ginecológicas, incluido cáncer de endometrio										1	11,3	=0,002						
Alteraciones venosas										2,5	6	NS						
Hipercolesterolemia				43,6	19,2	ND												
Hipercol. Grado 1				35,1	17,3	ND												
Eventos cardiovasculares																5,8	5,6	NS
Accidentes cerebrovasculares	2	2,8	=0,03	1	1	NS										0,7	0,6	NS
Eventos cardíacos				4,1	3,8	NS												
Grado 3-5				2,1	1,1	<0,001												
Enfermedad isquémica cardiovascular	4,1	3,4	NS															
Infarto miocardio							1	0,4	NS				<1	<1	NS	0,3	0,4	ND
Embolismos													<1	<1	NS			
Trombosis													0,19	0,75	=0,034			
Diarrea							4,3	2,3	<0,001							7	7	NS
Alteraciones visuales							7,4	5,7	=0,04									
Síntomas gastrointestinales										7,9	2,7	=0,03						
Alteraciones metabolismo lipídico										9,3	4	=0,04						
Osteoporosis							7,4	5,7	=0,05							8,1	6	=0,003

A: anastrozol; T: tamoxifeno; E: exemestano; L: letrozol; NS: diferencia estadísticamente no significativa; ND: no disponible.

(HR = 0,83; IC95% 0,67-1,02; p = 0,08). En un análisis de subgrupos, no previsto inicialmente en el ensayo, y a diferencia de lo que ocurría en el ensayo ATAC<sup>12</sup>, exemestano parece ser igualmente efectivo tanto en las pacientes RP+ como RP-, así como en las pacientes con ganglios positivos (N+) o N-. En líneas generales, exemestano muestra una menor tasa de eventos tromboembólicos y efectos secundarios a nivel ginecológico, así como una menor incidencia de segundos tumores primarios (Tabla III). Sin embargo, la toxicidad musculoesquelética, la diarrea, y las alteraciones visuales, han sido más frecuentes con exemestano. La aparición de osteoporosis es superior en el grupo de pacientes tratados con exemestano, aunque la diferencia no alcanza significación estadística en relación a la incidencia de fracturas óseas. Llama la atención en este ensayo el mayor número de infartos de miocardio ocurridos con exemestano que con tamoxifeno (1 vs. 0,4% respectivamente), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

Recientemente se han dado a conocer datos del ensayo ITA (*Italian Tamoxifen Anastrozole Trial*) que engloba a 448 pacientes aleatorizadas a recibir 2-3 años adicionales de tamoxifeno o anastrozol tras completar 2-3 años de tamoxifeno<sup>15,16</sup>. Se trata de un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto. Como dato destacable cabe decir que el 100% de las pacientes incluidas presentan afectación ganglionar (N+). Con una mediana de seguimiento de 52 meses<sup>16</sup>, la SLE muestra ser significativamente mayor en el brazo de anastrozol (Tabla I). El beneficio en SLE en términos absolutos alcanza el 11,3% (IC95% 4,2-18,7) (86,1 vs. 74,8%). En cuanto a SG, los datos obtenidos no demuestran diferencias estadísticamente significativas (HR = 0,52; IC95% 0,23-1,17; p = 0,1), aunque la tendencia es favorable a anastrozol. Se trata de un estudio con una muestra de pacientes mucho menor a la de los demás ensayos. La aparición de síntomas gastrointestinales y alteraciones del metabolismo lipídico han sido significativamente mayores con anas-

trozol. Por el contrario, las alteraciones ginecológicas, incluido el carcinoma de endometrio, han sido más comunes con tamoxifeno (Tabla III).

En esta misma línea, se dispone de resultados del análisis combinado del *Austrian Breast Cancer Study Group* (ABCSCG)-8 y del *ARNO-95 Trial*<sup>17</sup>. Se trata de dos ensayos clínicos prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y abiertos. En conjunto, 3.224 pacientes postmenopáusicas se incluyeron en el análisis combinado. Cabe destacar que la aleatorización tuvo lugar de forma diferente en ambos ensayos. Mientras que en el ensayo ABCSCG-8 se llevó a cabo antes de empezar el tratamiento con tamoxifeno, en ARNO-95 se produjo tras los dos años de tratamiento inicial con tamoxifeno. Por tanto, en el ensayo ABCSCG-8 se comparan 5 años de tamoxifeno frente a 2 años de tamoxifeno seguidos de 3 de anastrozol, mientras que en ARNO-95 se comparan 3 años de tamoxifeno frente a 3 años de anastrozol después de haber recibido previamente 2 años de tamoxifeno. Para el análisis conjunto de los dos ensayos se inició el periodo de seguimiento a partir de los dos primeros años de tratamiento con tamoxifeno. Tras una mediana de seguimiento de 28 meses, la supervivencia libre de eventos (SLEv) a los 3 años resulta ser favorable a anastrozol (Tabla I), con un beneficio absoluto del 3,1% (IC95% 1,5-4,7) (95,8 vs. 92,7%). En cuanto a SG (HR = 0,76; IC95% 0,52-1,12; p = 0,16) la tendencia también es favorable al IA, alcanzándose diferencia estadísticamente significativa en relación a supervivencia libre de recaída a distancia (p = 0,0067). Al igual que ocurría en el ensayo ATAC, parece que la mayor ventaja de anastrozol se obtiene en el grupo de pacientes RE+/RP-, aunque la diferencia no alcanza significación estadística ni el estudio está diseñado para ello. Los dos fármacos han sido bien tolerados, destacando una mayor incidencia de fracturas y una menor tasa de eventos tromboticos en el grupo de pacientes tratados con anastrozol (Tabla III).

Recientemente se han dado a conocer nuevos datos del estudio ABCSCG-8<sup>18</sup> con una mediana de seguimiento de 30 meses. Como se comentó anteriormente, se trata del primer ensayo secuencial en el que se comparan 5 años de tamoxifeno frente a 2 de tamoxifeno seguido de 3 años de anastrozol. Si se consideran los 5 años como periodo de seguimiento, la tasa de eventos es superior para las pacientes tratadas durante 5 años con tamoxifeno. La opción de tratamiento secuencial reduce un 24% (HR = 0,76) el riesgo de sufrir un evento (p = 0,068).

### La continuación del tratamiento hormonal adyuvante con un IA tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno

En relación a la tercera opción disponemos del ensayo clínico del *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* (NCIC CTG) MA.17, en el cual 5.187 pacientes que habían completado 4,5-6 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno fueron aleatorizadas a

recibir 5 años de letrozol o placebo. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. Este es el único estudio que puede haber incluido pacientes premenopáusicas al diagnóstico y que han pasado a ser postmenopáusicas durante el tratamiento con tamoxifeno. La pregunta que intenta contestar este estudio es si los IA pueden aportar algo después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno. Tras el primer análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 2,4 años<sup>19</sup> la tasa estimada de SLE a 4 años es del 92,8% para las pacientes tratadas con letrozol y del 86,8% para las pacientes del grupo placebo. Esta diferencia absoluta del 6% (IC95% 2-10,1%) (HR = 0,57; 0,43-0,75; p < 0,001) ha llevado a la interrupción precoz del ensayo. A las pacientes que han estado recibiendo placebo se les ha ofrecido la posibilidad de recibir letrozol. Una última publicación de datos sobre este ensayo, con una mediana de seguimiento de 30 meses<sup>20</sup>, incluye los resultados de eficacia y toxicidad hasta el momento en que se ha interrumpido el carácter doble-ciego del ensayo (octubre 2003). Como puede observarse, el HR es muy favorable a letrozol (Tabla I). La SLE a 4 años es del 94,4% (IC95% 93-95,8%) vs. 89,8% (IC95% 87,9-91,8%) favorable a letrozol, lo que supone un 4,6% (IC95% 1,2-7,9%) en beneficio absoluto. Además, la supervivencia libre de recaída a distancia también es superior para letrozol (p = 0,002). La diferencia en SG a 4 años no muestra diferencia estadísticamente significativa 95,4% (IC95% 93,7-97%) vs. 95% (IC95% 93,5-96,4%). Sin embargo, en un análisis de subgrupos, previsto inicialmente en el ensayo, sí que se observa beneficio significativo en el subgrupo de pacientes N+ (HR = 0,61; 0,38-0,98; p = 0,04). En SABCS 2005 se han presentado dos nuevos análisis de este estudio<sup>21,22</sup>. El primero de ellos muestra como las pacientes que fueron inicialmente asignadas a placebo y posteriormente decidieron cambiar a letrozol se benefician claramente de las que decidieron no cambiar a letrozol<sup>21</sup>. El segundo sugiere que incrementar la duración de la terapia con letrozol, va asociado a un mayor beneficio tanto en SLE como en SG, pero únicamente en las pacientes N+<sup>22</sup>. La incidencia de artalgias, mialgias, sofocos, anorexia y alopecia es significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con letrozol. La aparición de osteoporosis también es superior con letrozol en relación a placebo, sin embargo la incidencia de fracturas óseas no alcanza significación estadística. Por el contrario, las pacientes que reciben placebo presentan una mayor incidencia de sangrado vaginal que las tratadas con letrozol. No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de eventos cardiacos entre el grupo tratado con letrozol y el tratado con placebo (Tabla III).

El ensayo ABCSCG-6a<sup>23</sup> es una continuación del ensayo ABCSCG Trial 6 y aleatoriza a 856 pacientes que habían recibido tamoxifeno durante 5 años o tamoxifeno + aminoglutetimida durante 2 años + tamoxifeno 3 años, a prolongar la terapia adyuvante con 3 años de anastrozol u observación. Tras una mediana de seguimiento de

5 años, la SLE es favorable al grupo tratado con anastrozol (HR = 0,64; IC95% 0,41-0,99; p = 0,047). En cuanto a SG, los resultados obtenidos no muestran diferencias estadísticamente significativas. El análisis sobre toxicidad no ha sido todavía completado por lo que no figura en la tabla III.

Finalmente, el estudio BIG (*Breast International Group*) 1-98 combina las dos primeras opciones. Es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble-ciego, con 4 brazos de tratamiento. En este ensayo, 8.010 pacientes fueron aleatorizadas a recibir: a) 5 años de letrozol; b) 5 años de tamoxifeno; c) 2 años de tamoxifeno seguido de 3 años de letrozol; o d) 2 años de letrozol seguido de 3 de tamoxifeno. Se han comunicado sus primeros resultados tras una mediana de seguimiento de 25,8 meses<sup>24</sup>. El análisis inicial compara a los dos brazos de tratamiento asignados a recibir inicialmente letrozol (a y d) con los dos brazos inicialmente asignados a recibir tamoxifeno (b y c). Por tanto, no se dispone todavía de datos sobre el seguimiento de los eventos producidos una vez que las pacientes han realizado el cambio de fármaco. La SLE muestra un HR favorable para letrozol (Tabla I). La SLE estimada a los 5 años es del 84% para letrozol y del 81,4% para tamoxifeno. Por tanto, el beneficio abso-

luto es de un 2,6% (IC95% 0,9-4,2%). Las recaídas, tanto locales como a distancia, son superiores de forma estadísticamente significativa con tamoxifeno. En un análisis de subgrupos, planeado de forma prospectiva, se observa que el beneficio de letrozol se obtiene predominantemente en las pacientes que han recibido QT y en las pacientes N+. A diferencia del ensayo ATAC, el beneficio de letrozol parece ser el mismo en todas las pacientes RE+, con independencia de que sean RP+ o RP-. En cuanto a SG, existe una tendencia favorable al grupo tratado con letrozol pero no llega a alcanzar significación estadística. En relación a la seguridad, el tratamiento con letrozol muestra una mayor incidencia de hipercolesterolemia, artalgias y fracturas óseas que tamoxifeno. Del mismo modo, la tasa de eventos cardiacos (grado 3-5) es superior con letrozol que con tamoxifeno. Por el contrario, los accidentes tromboembólicos y el sangrado vaginal, han sido más frecuentes con tamoxifeno. La aparición de cáncer de endometrio también es superior con tamoxifeno sin alcanzar significación estadística (Tabla III). La incidencia acumulada de muerte, previa a la aparición de cualquier evento relacionado con el cáncer de mama, ha sido superior en el grupo tratado con letrozol (p = 0,08).

**Tabla IV.** Metanálisis estratificado para supervivencia libre de enfermedad

Ensayo (Ref. )	Grupo con IA (Recaídas/total)	Grupo control (Recaídas/total)	OR MH	IC 95%	z	p
<i>Monoterapia. IA vs. tamoxifeno</i>						
ATAC <sup>11</sup>	575/3.125	651/3.116	0,85	0,75 a 0,97	2,48	0,0133
BIG 1-98 <sup>24</sup>	282/4.003	346/4.007	0,80	0,68 a 0,94	2,64	0,0082
		OR MH	0,83	0,76 a 0,92	3,57	0,0004
		Q de heterogeneidad 0,36 p = 0,5506				
<i>Secuencial. Tamoxifeno-IA vs. tamoxifeno</i>						
IES <sup>14</sup>	262/2.352	353/2.372	0,72	0,60 a 0,85	3,81	0,0001
ITA <sup>16</sup>	27/223	60/225	0,38	0,23 a 0,62	3,81	0,0001
ABCSG-8/ ARNO-95 <sup>17</sup>	88/1.618	138/1606	0,61	0,46 a 0,81	3,48	0,0005
		OR MH	0,65	0,57 a 0,75	5,98	< 0,0001
		Q de heterogeneidad 5,93 p = 0,0516				
<i>IA tras 5 años de tamoxifeno</i>						
MA.17 <sup>20</sup>	125/2.583	194/2.587	0,63	0,50 a 0,79	3,94	0,0001
ABCSG-6a <sup>23</sup>	30/387	56/469	0,62	0,39 a 0,99	2,01	0,0440
		OR MH	0,63	0,51 a 0,77	4,43	< 0,0001
		Q de heterogeneidad 0,00 p = 0,9636				
<i>Metanálisis no estratificado</i>						
		Q <sub>T</sub> = 17,23	Q <sub>B</sub> = 10,94	p = 0,0042		

IA: Inhibidores de la aromatasa; OR MH: *odds-ratio* Mantel-Haenszel; z: es el estadístico z de cada estudio incluido en el metanálisis; Q<sub>T</sub>: heterogeneidad del metanálisis no estratificado; Q<sub>B</sub>: heterogeneidad explicada por diferencias entre subgrupos.

**Tabla V.** Metanálisis estratificado para supervivencia global

Ensayo (Ref. )	Grupo con IA (Muertes/total)	Grupo control (Muertes/total)	OR MH	IC 95%	z	p
<i>Monoterapia. IA vs. tamoxifeno</i>						
ATAC <sup>11</sup>	411/3.125	420/3.116	0,97	0,84 a 1,12	0,38	0,7040
BIG 1-98 <sup>24</sup>	166/4.003	192/4.007	0,86	0,70 a 1,06	1,40	0,1630
		OR MH	0,93	0,83 a 1,05	1,10	0,2692
		Q de heterogeneidad 0,87 p = 0,3501				
<i>Secuencial. Tamoxifeno-IA vs. tamoxifeno</i>						
IES <sup>14</sup>	152/2.352	187/2.372	0,81	0,65 a 1,01	1,89	0,0589
ITA <sup>16</sup>	9/223	17/225	0,51	0,22 a 1,18	1,57	0,1167
ABCSG-8/ ARNO-95 <sup>17</sup>	45/1.618	59/1.606	0,75	0,51 a 1,11	1,43	0,1528
		OR MH	0,77	0,64 a 0,94	2,66	0,0079
		Q de heterogeneidad 1,09 p = 0,05796				
<i>IA tras 5 años de tamoxifeno</i>						
MA.17 <sup>20</sup>	51/2.583	62/2.587	0,82	0,56 a 1,19	1,04	0,3000
ABCSG-6a <sup>23</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		OR MH	0,82	0,56 a 1,19	1,04	0,3000
		Q de heterogeneidad no aplicable				
		Q <sub>T</sub> = 4,78	Q <sub>B</sub> = 2,82	p = 0,2447		

IA: inhibidores de la aromataasa; OR MH: *odds-ratio* Mantel-Haenszel; z: es el estadístico z de cada estudio incluido en el metanálisis; Q<sub>T</sub>: heterogeneidad del metanálisis no estratificado; Q<sub>B</sub>: heterogeneidad explicada por diferencias entre subgrupos; ND: no disponible.

## Resultados del metanálisis

Los resultados del metanálisis estratificado (Tabla IV) confirman que la utilización de los IA consigue incrementar la SLE de forma estadísticamente significativa con independencia de la estrategia seguida. En particular, los IA han demostrado incrementar la SLE respecto a tamoxifeno tanto en primera línea, OR MH = 0,83 (IC95% 0,76-0,92), al administrarlos durante 2-3 años de forma secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno hasta completar un total de 5 años de tratamiento, OR MH = 0,65 (IC95% 0,57-0,75) o al introducirlos tras 5 años de tamoxifeno, OR MH = 0,63 (IC95% 0,51-0,77). El efecto del tratamiento con IA parece diferir según la estrategia utilizada (p = 0,0042). Aunque a nivel individual, ningún estudio ha demostrado beneficios estadísticamente significativos en SG, en el metanálisis estratificado la diferencia alcanza diferencia estadísticamente significativa solamente cuando el IA se administra de forma secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno, OR MH = 0,77 (IC95% 0,64-0,94) (Tabla V). A pesar de ello, en este caso, el efecto del tratamiento con IA no parece diferir en función de la estrategia seguida (p = 0,2447).

## DISCUSIÓN

En el contexto del tratamiento adyuvante y, en relación a SLE, anastrozol, letrozol y exemestano, han demostrado su superioridad sobre tamoxifeno en las pacientes postmenopáusicas con RH+. Sin embargo, el debate se centra ahora en intentar dar respuesta a varias cuestiones relativas a la elección entre la terapia con un IA frente a la terapia secuencial con tamoxifeno-IA, a qué IA hay que utilizar y por cuánto tiempo, a si el beneficio demostrado en SLE se trasladará en beneficios en SG y a cuál es la toxicidad a largo plazo de los IA.

Responder a estas preguntas es difícil debido fundamentalmente a dos razones: las características de las pacientes difieren de un ensayo a otro (Tabla I) y la mediana de seguimiento de la que se dispone para cada uno de ellos tampoco es la misma.

La primera cuestión supone comparar directamente la terapia secuencial con el uso de un IA desde el inicio. En este sentido, la escasez de información al respecto hace que no se pueda responder a esta pregunta hasta que se disponga de nuevos datos. Los resultados del estudio BIG 1-98, con un mayor seguimiento, pueden ayudar a solventar esta duda. El metanálisis indica que el beneficio

observado en los estudios “secuenciales” (2-3 años tamoxifeno seguido de 2-3 años IA), es superior al observado en los estudios en los que el IA se administra en primera línea sustituyendo totalmente al tamoxifeno. A pesar de que el efecto del tratamiento con IA difiere entre los diferentes subgrupos o estrategias seguidas (Tabla IV,  $p = 0,0042$ ), este resultado debe interpretarse con precaución, ya que con relativa facilidad, en un metanálisis estratificado, se rechaza la hipótesis nula de no diferencia entre los subgrupos (error tipo I o falso positivo). A nivel individual, el mayor beneficio en SLE se obtiene en el ensayo ITA, pero se debe tener en cuenta que se trata del ensayo con menor tamaño de muestra y el único que incluye solamente a pacientes N+. Además, se debe recordar que se trata de ensayos con diseño, tamaño de muestra y características de las pacientes distintas. Las pacientes incluidas en los ensayos “secuenciales” no son comparables a las reclutadas en los ensayos ATAC o BIG 1-98, ya que representan un grupo de pacientes de mejor pronóstico. Se trata de pacientes que, al ser aleatorizadas, ya han sido tratadas con tamoxifeno, al menos durante 2 años, y no han recaído.

Mención especial merece el análisis de subgrupos. En primer lugar, parece que anastrozol es más efectivo que tamoxifeno en las pacientes RE+/RP-<sup>12,17</sup>, hecho no observado con exemestano ni letrozol<sup>13,24</sup>. Sin embargo, mientras que en el estudio ATAC, la determinación del *status* de los RH fue validada de forma centralizada, no ocurrió lo mismo en el estudio con letrozol (BIG 1-98). Además, los resultados de los ensayos clínicos ATAC, BIG 1-98 e IES son contradictorios en relación a los subgrupos en los que el efecto del IA es mayor. En el ensayo ATAC el beneficio de anastrozol se encontró predominantemente en las pacientes que no habían recibido QT adyuvante y en las pacientes N-. Por el contrario, en el ensayo BIG 1-98 ocurre todo lo contrario, y en el ensayo IES, exemestano parece ser tan efectivo en las pacientes N+ como en las N-. Este hecho demuestra la precaución que hay que tener en la interpretación de los análisis de subgrupos. No hay que olvidar que este tipo de análisis sólo tiene valor probatorio cuando se ha programado de forma prospectiva, se ha estratificado, y se ha alcanzado, dentro de cada subgrupo, el tamaño muestral necesario.

Los autores del estudio ATAC son partidarios de iniciar la terapia adyuvante con anastrozol en base a la mayor eficacia de este sobre tamoxifeno observada claramente durante los casi 6 años de seguimiento<sup>11,25</sup>. En particular, la alta incidencia de recaída observada alrededor del segundo año en las pacientes tratadas con tamoxifeno no es encontrada en el grupo de pacientes tratadas con anastrozol. En las pacientes con cáncer de mama, la tasa de incidencia de recaídas alcanza un pico a los 2-3 años después de la cirugía, siendo especialmente marcado en las pacientes consideradas de “alto riesgo” de recaída (más de 4 ganglios positivos o tamaño tumoral > 3 cm de diámetro)<sup>26</sup>. Este hecho lanza la hipótesis de si son precisamente estas pacientes las que más podrían beneficiarse

del tratamiento inicial con un IA. Por el contrario, hay quien piensa que en estos momentos es mejor seguir la pauta secuencial en base a la falta de resultados directos entre las dos estrategias, la ausencia de factores predictivos concretos que permitan identificar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse con un IA desde el principio, el elevado coste económico de los IA y la poca información disponible sobre la toxicidad a largo plazo<sup>25</sup>.

Algunos miembros del Panel de Evaluación Técnica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica<sup>8</sup> recomiendan iniciar la terapia adyuvante con un IA en pacientes postmenopáusicas que sobreexpresen HER2, sin embargo esta recomendación está basada en dos ensayos clínicos de hormonoterapia neoadyuvante<sup>27,28</sup>, en los que anastrozol y letrozol obtienen, en este subgrupo de pacientes, mayores tasas de respuesta en comparación a tamoxifeno. Además de extrapolar el beneficio de los IA del ámbito de la neoadyuvancia a la adyuvancia ambos estudios incluyen un número bastante limitado de pacientes HER2+.

En relación a la cuestión sobre qué IA utilizar, no se dispone de resultados de ensayos comparativos directos entre los distintos IA. Si se consideran los dos estudios que comparan, de inicio, anastrozol (ATAC) o letrozol (BIG 1-98) frente a tamoxifeno, en ambos se obtiene un beneficio parecido, sin embargo se trata de comparaciones indirectas entre dos ensayos con un comparador común, pero con medianas de seguimiento muy distintas. Además, el objetivo principal de ambos estudios es similar pero no igual (por ejemplo, el estudio ATAC no incluye como evento de SLE la aparición de segundos tumores primarios). En este sentido, el ensayo NCIC CTG MA.27, que compara directamente anastrozol con exemestano en primera línea, puede aportar mayor información al respecto.

De forma similar, los resultados obtenidos en los ensayos que evalúan la terapia secuencial tamoxifeno-anastrozol no permiten comparaciones indirectas con los resultados obtenidos en el ensayo IES (tamoxifeno-exemestano secuencial). A modo de ejemplo, el tamaño de la muestra del ensayo IES es 10 veces superior al del ensayo ITA. Además, el ensayo ITA incluye solamente pacientes N+, mientras que casi el 50% de las pacientes del ensayo IES presentan N-.

En cuanto a SG, la mediana de seguimiento de los estudios posiblemente no es todavía lo suficientemente larga como para demostrar beneficios significativos. De hecho, el beneficio absoluto en SG demostrado por el tamoxifeno en pacientes con RH+ ha ido aumentando paulatinamente, como demuestra el último metanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*<sup>1</sup>. Dado que el cáncer de mama en pacientes con RH+ es generalmente una patología de evolución lenta, en el que más del 50% de las recaídas se producen después de finalizar los 5 años de tratamiento con tamoxifeno<sup>1</sup>, es razonable pensar que el beneficio en SG se producirá a más largo plazo, y que este beneficio vendrá determinado, en parte, por el riesgo de

recurrencia del propio tumor. Sin ir más lejos, la población incluida en el estudio ATAC es de bastante buen pronóstico, con un 61% de pacientes N- y 64% de pacientes con tumores  $\leq 2$  cm de diámetro, lo que hace suponer que todavía es demasiado pronto para alcanzar diferencias estadísticamente significativas en SG. En el estudio NSABP B-14, pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y N- fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno o placebo. Las curvas de supervivencia no empezaron a demostrar diferencias significativas hasta 7 años después de la aleatorización<sup>3</sup>. Dado que en los estudios comentados se comparan dos tratamientos activos, y no un tratamiento activo frente a observación o placebo, y que en la mayoría de los ensayos, los IA han demostrado aumentar de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de recaída a distancia, cabe esperar que el beneficio en SG aparezca tras un periodo de seguimiento mayor. El único estudio que ha demostrado incrementar la SG de forma significativa ha sido el estudio MA.17, en el subgrupo de pacientes N+, en el que se prolonga la adyuvancia con letrozol tras 5 años de tamoxifeno. Un metanálisis reciente de los estudios ITA, ABCSG-8 y ARNO-95 confirma que cambiar a anastrozol después de 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno consigue incrementar de forma significativa la SG<sup>29</sup>. Este dato coincide con el obtenido en nuestro metanálisis donde la diferencia alcanza significación estadística solamente cuando el IA se administra de forma secuencial tras 2-3 años de tamoxifeno (metanálisis de los ensayos IES, ITA y ABCSG-8/ARNO-95). En este caso, y a diferencia de lo que ocurría con la SLE, el efecto del tratamiento con IA parece similar en todos los subgrupos (Tabla V,  $p = 0,2447$ ), aunque hay que considerar que el número de eventos es inferior.

En relación a la toxicidad, conocemos el papel fundamental que juegan los estrógenos en determinados procesos fisiológicos, sobre todo a nivel cardiovascular y óseo. Según los resultados del metanálisis de Braithwaite y cols.<sup>30</sup> la utilización de tamoxifeno aumenta el riesgo de padecer cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos, sin embargo disminuye de forma significativa la incidencia de muertes debidas a infarto de miocardio. Algunos de los ensayos que se han comentado, como el IES<sup>13</sup> o el BIG 1-98<sup>24</sup>, dan a conocer un incremento en la incidencia de eventos cardiacos en el grupo de pacientes tratados con IA (exemestano, letrozol) en relación al grupo tratado con tamoxifeno. Concretamente exemestano provoca más infartos de miocardio que tamoxifeno, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, y letrozol más eventos cardiacos grado 3-5 que tamoxifeno. Sin embargo, en este momento todavía es demasiado pronto para poder sacar conclusiones al respecto.

La aparición de complicaciones a nivel óseo (osteoporosis, artralgias, fracturas) ha sido superior de forma general en el grupo de pacientes tratados con IA. Estos hallazgos son compatibles con el conocido incremento de la resorción ósea causada por la deficiencia estrogénica inducida por los IA<sup>31</sup>. En general, con la nueva genera-

ción de IA la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) se sitúa alrededor de un 2% anual. La estrategia secuencial de cambiar a un IA después de 2-3 años de tamoxifeno parece disminuir los efectos secundarios a nivel óseo. La incidencia de fracturas óseas sólo alcanza significación estadística en aquellos ensayos en los que se inicia el tratamiento con un IA (ATAC, BIG 1-98)<sup>11,24</sup> y en el análisis combinado de los estudios ABCSG-8/ARNO-95<sup>17</sup>. Sin embargo, la incidencia de fracturas en el grupo tratado con anastrozol de esta última referencia es más baja que la encontrada, para una mediana de seguimiento similar, en el grupo tratado con anastrozol en el ensayo ATAC<sup>32</sup>. El papel agonista estrogénico parcial del tamoxifeno puede jugar, en esta situación, un papel importante. Sin embargo, los resultados obtenidos a nivel óseo, en un subestudio de 206 pacientes incluidos en el ensayo IES, no parecen apoyar esta hipótesis<sup>33</sup>. La disminución de la DMO aparece rápidamente, dentro de los 6 meses después de cambiar a exemestano, y al final del primer año esta disminución alcanza valores similares a los obtenidos con anastrozol en el estudio ATAC<sup>10</sup>.

Las recomendaciones de uso de los bifosfonatos de la ASCO (2003) consideran a las pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con IA como pacientes con un alto riesgo de sufrir osteoporosis y recomiendan un seguimiento estricto de la densidad mineral ósea desde el inicio de la terapia, así como el uso de bifosfonatos en función de los resultados obtenidos<sup>8,34</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar que el riesgo de fracturas óseas aumenta con la edad y la situación postmenopáusica, razón por la que, independientemente de si son tratadas con un IA, todas las mujeres que se encuentren en esta situación deben controlar y mantener su salud ósea con ejercicio, suplementos de calcio y vitamina D.

Se desconoce también si pueden existir diferencias entre los distintos IA en relación a las complicaciones óseas. La ausencia de ensayos clínicos directos comparativos dificulta extraer conclusiones definitivas. En este aspecto, la posibilidad de que la capacidad androgénica de uno de los metabolitos del exemestano permita disminuir la toxicidad ósea en relación a anastrozol o letrozol todavía precisa de un mayor seguimiento y futuras investigaciones.

Es evidente que la rápida o acelerada publicación de resultados de ensayos clínicos, en nuestro caso de los IA en el ámbito de la adyuvancia, merece una reflexión. La comunidad científica debe ser capaz de conjugar el deseo de ofrecer, lo antes posible, el tratamiento más eficaz a los pacientes con la necesidad de obtener información sólida sobre su seguridad<sup>35</sup>. En este aspecto, recordar la interrupción del ensayo NSABP B-33, en el que se prolongaba la terapia adyuvante con exemestano tras 5 años de tamoxifeno, tras conocerse los primeros resultados del estudio MA.17.

En resumen, ante la falta de respuestas concretas para muchas de las cuestiones planteadas, surge la pregunta de qué decisión terapéutica hay que tomar con las pacientes

no incluidas en ensayos clínicos. En estos momentos consideramos que lo mejor es individualizar el tratamiento para cada paciente. En primer lugar, hay que conocer claramente el *status* menopáusico de la paciente. En segundo lugar, y en base a la evidencia disponible, se pueden definir nuestros propios criterios de uso, teniendo en cuenta que no son más que nuevas hipótesis de trabajo.

Las pacientes que claramente han llegado a la menopausia podrían ser tratadas inicialmente con un IA (anastrozol o letrozol) o de forma secuencial con anastrozol o exemestano después de 2-3 con tamoxifeno hasta completar 5 años de terapia hormonal.

Las pacientes en las que esté contraindicado el uso de tamoxifeno podrían ser tratadas con un IA en primera línea (anastrozol o letrozol). En este caso incluimos a pacientes con hipertrofia de endometrio, antecedentes de eventos tromboembólicos (ACV, TEP) o con alto riesgo de tromboembolismo. Podría considerarse también el inicio con un IA en pacientes con hipertensión u obesidad.

Las pacientes que sobreexpresan HER2 podrían ser tratadas con un IA de entrada (anastrozol o letrozol).

Los casos RE+/RP- parecen beneficiarse del tratamiento con anastrozol en lugar de tamoxifeno, sin embargo este hecho no ha sido observado con letrozol ni exemestano, donde el beneficio del IA parece ser independiente del *status* del RP.

A las pacientes que han estado en tratamiento con tamoxifeno durante 5 años, con afectación ganglionar al

diagnóstico (N+) o T3-T4, se les puede ofrecer seguir con letrozol. Del mismo modo, si han estado en tratamiento con tamoxifeno durante 5 años podrían continuar el tratamiento con anastrozol durante 3 años.

Si se parte de una situación de osteopenia u osteoporosis existen varias opciones: iniciar con tamoxifeno con la intención de cambiar a un IA tras 2-3 años de tratamiento o continuar con tamoxifeno hasta completar los 5 años de tratamiento, o bien iniciar con un IA en primera línea teniendo muy presente la posibilidad de adicionar suplementos de calcio y vitamina D o el uso de bifosfonatos. En el caso de osteoporosis severa: tamoxifeno durante 5 años.

Si la paciente es pre- o perimenopáusica en el momento del diagnóstico debe iniciar terapia con tamoxifeno con la intención de cambiar a un IA cuando se haya confirmado su *status* postmenopáusico según los criterios comentados anteriormente.

Al margen de ello, hay que considerar las indicaciones aprobadas en España (diciembre, 2005). Anastrozol es el único IA autorizado en primera línea y el uso de letrozol está aprobado como prolongación de la terapia con tamoxifeno. No obstante, se espera obtener, a corto plazo, la aprobación del uso de anastrozol y exemestano como terapia adyuvante secuencial, tras 2-3 años de tamoxifeno, y la autorización de letrozol como terapia de primera línea. Las últimas recomendaciones de la Conferencia de Consenso de St. Gallen<sup>36</sup> incorporan ya al letrozol, junto al anastrozol, como opciones válidas en primera línea, y a exemestano o anastrozol como alternativas para la terapia secuencial.

## Bibliografía

1. 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: 1687-717.
2. Strasser-Weippl K, Goss PE. Advances in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1751-9.
3. 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: 684-90.
4. Buzdar AU, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 527-34.
5. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harvin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozol is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-67.
6. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, 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: 2101-9.
7. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1391-8.
8. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of the aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29.
9. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
10. Howell A, on behalf of the ATAC Trialists' Group (ATAC: Arimidex, Tamoxifen and the Combination). Completed treatment analysis: Anastrozole demonstrates superior efficacy and tolerability compared with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Supl. 1): S7.
11. 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: 60-2.
12. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: A hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7512-7.
13. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 1081-92.
14. Coombes RC, Hall E, Snowdon CF, Bliss JM. The Intergroup

- Exemestane Study: A randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Supl. 1): S7.
15. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138-47.
  16. Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini M, Porpiglia M, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole (ANA) vs. continued tamoxifen treatment of early breast cancer (EBC). Updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) Trial (abstract 526). Proceedings of the 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2005 May 13-17; Orlando, Florida.
  17. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. 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. *Lancet* 2005; 366: 455-62.
  18. Jakesz R, Gnant M, Greil R, Tausch C, Samonigg H, Kwasny W, et al. The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: 5 year-analysis of ABCSG Trial 8 (abstract 13). Program and abstracts of the 28<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8-11; San Antonio, Texas.
  19. Goss PE, Ingle JN, Martino SW, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 1793-802.
  20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Rober NJ, Muss HB, Piccart MJ, 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.
  21. Goss PE, Ingle JN, Palmer MJ, Sheperd LE, Tu D. Updated analysis of NCIC CTG MA.17 (letrozole vs. placebo) post unblinding (abstract 16). Program and abstracts of the 28<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8-11; San Antonio, Texas.
  22. Ingle JN, Goss PE, Tu D. Analysis of duration of letrozole extended adjuvant therapy as measured by hazard ratios of disease recurrence over time for patients on NCIC CTG MA.17 (abstract 17). Program and abstracts of the 28<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8-11; San Antonio, Texas.
  23. Jakesz R, Samonigg R, Greil M, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a) (abstract 527). Proceedings of the 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2005 May 13-17; Orlando, Florida.
  24. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
  25. ATAC trial update. *Lancet* 2005; 365: 1225-6.
  26. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738-46.
  27. Smith I, Dowsett M. Comparison of anastrozole vs. tamoxifen alone or in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: The IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82.
  28. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2- positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
  29. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Jakesz R. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: A meta-analysis of the ARNO 95 Trial, ABCSG Trial 8, and the ITA Trial (abstract 18). Program and abstracts of the 28<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8-11; San Antonio, Texas.
  30. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Int Med* 2003; 18: 937-47.
  31. Riggs BL, Khosla S, Melton LI. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-73.
  32. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.
  33. Coleman RE, Banks LM, Hall E, Price D, Girgis S, Bliss JM, et al. Intergroup exemestane study: 1 year results of the bone sub-protocol. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Supl. 1): S35.
  34. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
  35. Piccart-Gebhart MJ. New stars in the sky of treatment for early breast cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 1140-2.
  36. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Seen HJ, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.