

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “El impacto de la persistencia o recuperación de la menstruación después de la quimioterapia en la supervivencia de pacientes jóvenes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos.”

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

- Artículo Original:

Van Barele M, Heemskerk-Gerritsen BAM, van Doorn HC, Schmidt MK, Hoening MJ, Jager A. The impact of menstruation persistence or recovery after chemotherapy on survival in young patients with hormone receptor negative breast cancer. *Breast*. 2020 Aug;52:102-109. doi: 10.1016/j.breast.2020.05.004. Epub 2020 May 22.

PMID: 32497987

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

A pesar de tener la reputación de ser una enfermedad de los ancianos, la carga del cáncer en los adultos jóvenes es bastante importante. Aproximadamente el 20% de todas las pacientes con cáncer de mama invasivo (CM) son menores de 50 años en el momento del diagnóstico. Para reducir el riesgo de enfermedad recurrente, la mayoría de los pacientes jóvenes se tratan con quimioterapia. En muchas de estas pacientes jóvenes, la menstruación a menudo se suprime después del primer o segundo ciclo de administración de quimioterapia y es irreversible en una proporción sustancial de pacientes, según la edad y el régimen de quimioterapia.

La pérdida de actividad ovárica puede tener un impacto importante en la calidad de vida; resulta en infertilidad, a menudo causa síntomas climatéricos y aumenta el riesgo de osteoporosis y posiblemente de enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo e incluso mortalidad por todas las causas. Muchos de estos síntomas y riesgos relacionados con el agotamiento hormonal podrían teóricamente reducirse mediante la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y están surgiendo nuevas estrategias interesantes que utilizan análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH-a). De dos grandes ensayos aleatorizados en pacientes con CM en estadio I a III que investigaron el riesgo de la TRH sobre la recurrencia del CM, un estudio informó sobre las quejas de la menopausia y de hecho mostró que la TRH condujo a una

disminución de los síntomas relacionados con la depleción hormonal. Sin embargo, es importante destacar que ambos estudios se terminaron prematuramente porque los análisis intermedios mostraron un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama en el grupo de TRH. Por lo tanto, en general, la TRH está contraindicada como tratamiento de las molestias posmenopáusicas en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Curiosamente, los análisis de subgrupos de pacientes con CM con receptor de estrógeno (RE) negativo no mostraron un riesgo significativamente mayor de recurrencia de CM cuando se trataron con TRH. Sin embargo, estos análisis se realizaron post-hoc, con subgrupos relativamente pequeños y no se proporcionaron datos sobre posibles factores de confusión. Por lo tanto, sigue siendo un tema de debate si existe un riesgo potencial por el uso de TRH entre pacientes con CM RE negativo con quejas de amenorrea inducida por quimioterapia.

En la práctica clínica, la recuperación de la menstruación después de la amenorrea inducida por quimioterapia en pacientes jóvenes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) está totalmente aceptada. Además, la prescripción de TRH a pacientes jóvenes con CMTN ocurre en algunas clínicas, aunque todavía faltan datos sobre seguridad. Dado que no está clara la seguridad de aceptar la recuperación natural de la función ovárica en pacientes jóvenes con cáncer de mama con receptor hormonal negativo tratadas con quimioterapia (neo) adyuvante, investigamos el efecto de la recuperación de la menstruación en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia general (SG) en esta población de pacientes.

2.2 Metodología

Población de estudio

Para este estudio de cohorte, seleccionamos pacientes con cáncer de mama tratados en el Erasmus MC Cancer Institute de nuestra base de datos utilizando los siguientes criterios de inclusión: edad al diagnóstico <50 años, fenotipo de cáncer de mama negativo para receptores hormonales, cáncer de mama diagnosticado entre 1990 y 2014, sin evidencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y tratada con quimioterapia (ya sea neoadyuvante o adyuvante). De acuerdo con las directrices holandesas para el cáncer de mama, el fenotipo de receptor hormonal negativo se definió como una expresión de RE y receptor de progesterona (RP) menor del 10% en la tinción inmunohistoquímica. El estado de HER2 se definió como positivo si la tinción inmunohistoquímica era 3+ o 2+ con una prueba de hibridación in situ de fluorescencia positiva (FISH).

Recolección de datos

Recuperamos datos sobre las características del paciente y del tumor, el tratamiento de CM y el ciclo menstrual de los archivos médicos. Para las pacientes de nuestra cohorte, los informes sobre el ciclo menstrual y el estado menopáusico no estaban estandarizados, sino que se realizaban a discreción del médico que realizaba el seguimiento. Las pacientes que informaron que tenían menstruación persistente durante y después de la quimioterapia, y las pacientes que informaron que habían tenido recuperación de la menstruación en cualquier momento durante el seguimiento se asignaron al grupo con recuperación de la menstruación. Las mujeres que experimentaron amenorrea inducida por quimioterapia sin recuperación durante el seguimiento se asignaron al grupo sin recuperación de la menstruación después de la quimioterapia. En el último grupo, Para evitar una clasificación errónea de las mujeres que tuvieron una recuperación tardía de la menstruación, se requirió una confirmación adicional del estado posmenopáusico al menos 12 meses después del diagnóstico para aquellas pacientes menores de 45 años en el momento del diagnóstico de cáncer de mama. Para las pacientes mayores, considerando el hecho de que la recuperación de la menstruación después de la amenorrea inducida por quimioterapia es muy poco probable después de 12 meses, no se requirió confirmación adicional.

Análisis estadísticos

Probamos las diferencias entre los dos grupos mediante la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas. El criterio de valoración principal del estudio fue la SLE. La supervivencia global (SG) fue el criterio de valoración secundario. El período de observación comenzó un año después del diagnóstico de CM, ya que es poco probable que la enfermedad recurrente dentro de un año después del diagnóstico de CM se atribuya a cambios en el estado hormonal. Debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio, faltaron datos sobre el curso de la menstruación para una proporción sustancial de las pacientes. Para investigar si la exclusión de estos pacientes ha llevado a un sesgo de selección, comparamos a los pacientes incluidos y excluidos en los principales factores de interés. Para explorar el efecto de diferentes definiciones del criterio de valoración de DFS, realizamos dos análisis de sensibilidad, uno incluye segundos cánceres de mama contralaterales y el otro excluye segundos cánceres de mama ipsilaterales y contralaterales.

Usamos modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) para el efecto de la recuperación de la menstruación en la SLE y la SG.

Todos los valores p fueron bilaterales y se utilizó un nivel de significancia $\alpha = 0,05$.

2.3 Resultados:

Población de estudio

Para 397 pacientes de 636 (62%), se disponía de datos suficientes sobre el estado menstrual en los archivos médicos, de los cuales 299 pacientes (75%) tuvieron recuperación de la menstruación. Las pacientes con recuperación de la menstruación después de la quimioterapia eran más jóvenes en el momento del diagnóstico de cáncer de mama que las pacientes sin recuperación de la menstruación (mediana de edad de 34,6 frente a 43,7, $p < 0,001$), mayor proporción sin afectación de ganglios linfáticos (55% frente a 34%, $p = 0,001$), y fueron tratadas con menos frecuencia con terapia endocrina (3% versus 13%, $p < 0,001$). La proporción de portadoras de mutaciones *BRCA* fue alta en ambos grupos (48% y 47% en el grupo con y sin recuperación, respectivamente). Las pacientes con recuperación de la menstruación se sometieron con más frecuencia a la mastectomía profiláctica que las pacientes sin recuperación (34% vs 20%, $p = 0,013$), pero optaron con menos frecuencia por salpingooforectomía reductora de riesgo (SORR) (27% vs 43%, $p = 0,003$)

La comparación de las características basales entre estas pacientes incluidas ($n = 397$) y los pacientes excluidos ($n = 219$) reveló diferencias significativas en la edad media en el momento del diagnóstico (36,8 frente a 40,0, $p < 0,001$), positividad para HER2 (19% frente a 30%, $p = 0,007$) y tratamiento complementario con trastuzumab (11% vs 17%, $p = 0,018$). Más pacientes del grupo excluido recibieron radioterapia (71% frente a 87%, $p < 0,001$)

Supervivencia libre de enfermedad

Entre los pacientes que desarrollaron un evento relacionado con el cáncer de mama, 22 pacientes experimentaron una recurrencia locorregional, 46 pacientes una metástasis a distancia, 7 pacientes un segundo cáncer de mama primario ipsilateral y 1 paciente murió de cáncer de mama sin documentación previa de una recurrencia.

La recuperación de la menstruación después de la quimioterapia para el cáncer de mama no se asoció con un mayor riesgo de enfermedad recurrente en el análisis univariable (cociente de riesgo 1,24, IC del 95%: 0,71 a 2,15. Después de ajustar solo por el estado de los ganglios linfáticos (en un modelo escalonado) u otras variables relevantes (modelo multivariable completo), la recuperación de la menstruación se asoció con un riesgo mayor no significativo de enfermedad recurrente, mostrando un HR de 1,45 (IC del 95%: 0,83-2,54) para el modelo escalonado y un HR de 1,31 (IC del 95%: 0,66-2,59) para el modelo completo.

Supervivencia global

El análisis de SG incluyó a 11 pacientes más que fueron excluidas en el análisis de SLE debido a un evento relacionado con SLE, pero no relacionado con la SG antes del inicio del período de observación. La recuperación de la menstruación después de la quimioterapia no se asoció con la SG en el análisis univariable (índice de riesgo 1,07; IC del 95%: 0,66–1,76. Después de ajustar el estado de los ganglios linfáticos y la terapia endocrina (en un modelo escalonado) u otras variables relevantes (modelo multivariable completo), la recuperación de la menstruación no se asoció con un mayor riesgo de muerte, mostrando un HR de 1,19 (IC del 95%: 0,71– 1,98) para el modelo escalonado y un HR de 0,98 (IC del 95%: 0,51–1,88) para el modelo completo.

Análisis adicionales

Teniendo en cuenta la variedad de definiciones de SLE, se realizaron dos análisis de sensibilidad con diferentes criterios de valoración para la SLE (que incluyen o excluyen el segundo cáncer de mama primario ipsilateral y contralateral), en los que se encontraron resultados similares.

Para determinar la presencia de un posible sesgo de selección, utilizamos modelos de riesgos proporcionales de Cox para comparar la supervivencia de todos los pacientes incluidos con la de los pacientes excluidos. Encontramos una SLE similar para el grupo excluido (HR del modelo completo: 0,88, IC del 95%: 0,57–1,35), pero una tendencia a una peor supervivencia general para el grupo excluido (HR del modelo completo: 1,35, IC del 95%: 0,94–1,93).

3.- Comentario:

Nuestros resultados mostraron que la recuperación de la menstruación después de la quimioterapia no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de enfermedad recurrente o mortalidad en pacientes jóvenes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Si bien es coherente con la idea de que, desde un punto de vista clínico, la exposición a hormonas no debería afectar la supervivencia en CM con receptores hormonales negativos, los modelos multivariables no son particularmente tranquilizadores. El cociente de riesgo de 1,45 encontrado en el modelo de SLE multivariable, aunque no es significativo, plantea la preocupación de que no se puede excluir un efecto deletéreo de la exposición hormonal en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos.

Nuestros hallazgos parecen contrastar con estudios previos que investigaban el impacto de la recuperación de la función ovárica después de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, como se demostró en un metaanálisis de Zhou et al. En su análisis de subgrupos de receptores hormonales negativos de tres estudios, no muestran diferencias en la supervivencia entre la recuperación y la ausencia de actividad ovárica después de la quimioterapia (HR 0,97, IC del

95%: 0,66-1,41). Uno de los estudios más recientes sobre el efecto pronóstico de la amenorrea inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales negativos tampoco encontró una diferencia en la supervivencia.

Una posible explicación de la discrepancia de nuestro resultado podría ser las diferencias en cómo se definieron las exposiciones hormonales. La mayoría de los estudios anteriores utilizaron un cierto período (generalmente tres o seis meses) de ausencia de menstruación (amenorrea) después de la quimioterapia, para definir la ausencia de exposición hormonal. Esta definición lleva a clasificar a cualquier mujer con la menstruación que se recupera después de este período específico como sin exposición hormonal. Esta clasificación errónea aumenta el riesgo en el grupo no expuesto a hormonas si realmente existe un mayor riesgo de exposición a hormonas. Como resultado, esta combinación de exposiciones reduce artificialmente el índice de riesgo de exposición a hormonas (ya que ambos grupos tendrán ahora un mayor riesgo). El único otro estudio que utilizó una definición de actividad ovárica similar a la nuestra, con una duración media de la UF de 6,2 años, no se incluyó en el metanálisis de Zhou et al. Este estudio mostró una tendencia hacia una SLE peor para el subgrupo de pacientes con CM con receptor hormonal negativo con recuperación de la menstruación después de la quimioterapia (HR 1,73; IC del 95%: 0,86–3,48). La combinación de este resultado con el nuestro en un análisis agrupado produce un HR de 1,55 (IC del 95%: 1,00–2,40), lo que sugiere que la no significación estadística de nuestro resultado primario puede deberse a una potencia insuficiente. Esto refuerza aún más nuestra preocupación de que no se puede excluir un riesgo de recurrencia potencialmente mayor de la exposición hormonal por medio de la menstruación recuperada.

Nuestra definición de cáncer de mama con receptor hormonal negativo que utiliza una expresión <10% de RE y RP en inmunohistoquímica, puede haber afectado nuestros resultados. Estudios previos han demostrado que desde un punto de vista clínico, los tumores con expresión de receptor del 1 al 9% a menudo se comportan como tumores triple negativos en lo que respecta a la sensibilidad endocrina. En estos estudios, no se encontró ningún beneficio de la terapia endocrina adyuvante en la población con expresión de receptor hormonal entre 1 y 9%, similar a la expresión de receptor hormonal menor al 1%. Por lo tanto, opinamos que la inclusión de pacientes con una expresión de RE / RP del 1 al 9% no puede explicar las HR ajustadas relativamente altas de, por ejemplo, 1,45 para la SLE en nuestro estudio.

Puede haber explicaciones biológicas para un riesgo potencial de exposición hormonal en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Un mecanismo potencial a través del cual las hormonas esteroideas femeninas pueden actuar sobre las células con RE / RP negativos (tumoraes) es a través del activador del receptor del factor nuclear Kappa (κ)-B (RANK) y su ligando, RANKL. En resumen, las células mamarias benignas RE / RP

positivas se estimulan para producir RANKL cuando la progesterona se une al receptor PR. RANKL, a su vez, es capaz de estimular la proliferación en células cancerosas con RE / RP negativos vecinas de forma paracrina al unirse al receptor RANK en estas células cancerosas. Curiosamente, en un estudio que aleatorizó a pacientes con cáncer de mama RE / RP negativo a quimioterapia o quimioterapia con goserelina (un análogo de LHRH), los del grupo de goserelina tuvieron una mejor supervivencia general, así como mayores tasas de recuperación de la menstruación y embarazo. Un metanálisis reciente de este y varios otros estudios sobre el uso de análogos de LHRH muestra que el beneficio de supervivencia en pacientes con cáncer de mama RE negativo permanece en gran medida, aunque ya no es estadísticamente significativo (HR 0,65; IC del 95%: 0,39-1,07). Si bien esto no es una prueba definitiva, ilustra que los efectos endocrinos parecen estar presentes en los pacientes con CM con receptores hormonales negativos. Otro mecanismo potencial podría ser la actividad endocrina a través del receptor RE β , que no se analiza de forma rutinaria cuando se determina el estado de RE / RP de un tumor de mama. Curiosamente, en un estudio, el 70% de los 105 pacientes RE α negativos en la cohorte eran RE β positivos (tinción inmunohistoquímica débil y fuerte combinada), mientras que otro encontró RE β -positividad hasta en el 60% de los casos RE α -negativos. Sin embargo, el papel exacto de RE β en el CM con RE negativo aún no se comprende completamente.

Hasta donde sabemos, nuestro estudio es único en el sentido de que es el primero en analizar específicamente los efectos de la exposición a hormonas en el cáncer de mama con receptores hormonales negativos, con una población de estudio bastante grande. Una debilidad potencial de nuestro estudio es que los datos sobre el estado del ciclo menstrual no siempre se registraron en el expediente médico, lo que resultó en la exclusión de un gran grupo de pacientes de las que se desconoce el estado de la menopausia (34%). Aparte de la edad, las mutaciones *BRCA* y la positividad de HER2 con tratamiento dirigido complementario, el grupo excluido no difirió mucho de nuestra población incluida al comparar las características basales. Debido a que el grupo excluido representa una proporción bastante grande de nuestros pacientes iniciales, comparamos la supervivencia de los pacientes incluidos con la supervivencia de los que quedaron fuera del estudio, mostrando una peor supervivencia general para los pacientes excluidos. Lo más probable es que los médicos hayan omitido preguntas sobre la recuperación de la menstruación entre aquellas pacientes con una recurrencia temprana debido a que se enfocan en temas más importantes para discutir en esos momentos, lo que lleva a una distribución sesgada de las pacientes con mal pronóstico hacia el grupo excluido. Un análisis de sensibilidad en el que las pacientes excluidas se agregan al grupo con recuperación de la menstruación muestra un aumento adicional del riesgo asociado con la recuperación de la menstruación. Cuando se agrega al grupo de no recuperación, no se observan más efectos negativos de la recuperación de la menstruación sobre la mortalidad. Sin embargo, es poco probable que todas estas pacientes excluidas hubieran terminado en el grupo sin recuperación de la menstruación, ya que la mediana de edad era de

cuarenta años y, por tanto, se espera la recuperación de la menstruación en la mayoría de los pacientes. Además, en el estudio de Park et al, el estado del ciclo menstrual se registró en cada visita a la clínica ambulatoria durante el seguimiento. Esta recopilación prospectiva de datos sobre el estado del ciclo menstrual hace que sea poco probable que se haya producido un sesgo de selección como se describe anteriormente, pero sus resultados son muy similares a los nuestros.

En **conclusión**, aunque la recuperación de la menstruación después de la quimioterapia no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de enfermedad recurrente o mortalidad en pacientes jóvenes con cáncer de mama negativo para receptores hormonales, los análisis multivariados no fueron particularmente tranquilizadores. Aunque la TRH no funciona exactamente como hormonas endógenas y, por lo tanto, los riesgos pueden diferir, nosotros argumentamos que la prescripción de TRH a pacientes con CM con receptores hormonales negativos que padecen molestias menopáusicas no debe considerarse a la ligera, y quizás primero se deben explorar opciones de tratamiento no hormonal. Se justifica claramente que se realicen más investigaciones sobre la seguridad de las hormonas y / o la TRH en pacientes jóvenes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos.