



Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico

Marcela Martínez-Prieto,* Celia B Flores de la Torre,** Samuel Rivera Rivera,*** Iván Cruz Esquivel***

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

El objetivo primario del tratamiento del cáncer de mama metastásico es la paliación de los síntomas, con adecuado control tumoral. Además de la eficacia, deben considerarse la tolerancia, calidad de vida y preferencias de la paciente. En las mujeres con receptores hormonales positivos, el tratamiento endocrino es de elección, pues tiene eficacia similar a la quimioterapia, pero con mejor tolerancia. Como parte de su mecanismo de acción, los tratamientos endocrinos tienen dos blancos principales: bloquear la producción de estrógenos (en las mujeres premenopáusicas se realiza mediante ablación ovárica y en las posmenopáusicas se prescriben inhibidores de aromatasa para bloquear la conversión periférica de los andrógenos a estrógenos por medio de la enzima aromatasa) y bloquear la acción de los estrógenos en el receptor de estrógenos, con fármacos antiestrogénicos (tamoxifeno y otros bloqueadores selectivos del receptor de estrógenos). Los antiestrogénicos pueden prescribirse a mujeres pre y posmenopáusicas. Dado su perfil de toxicidad tolerable, el tratamiento hormonal es de elección para mujeres con cáncer de mama positivo para receptores hormonales. El tratamiento deberá ajustarse según las características de la paciente y estado de la menopausia.

Palabras clave: menopausia, tratamiento endocrino, estrógenos.

ABSTRACT

The primary objective in metastatic breast cancer is tumor control and symptom palliation. Factors to be considered are: efficacy, tolerance and quality of life as well as patient preferences. In the Hormone Receptor Positive Group, Hormonal treatment is the best choice because of its effectiveness and good toxicity profile. Endocrine therapy has two main targets: the first one is to block estrogen production. In premenopausal women this can be through ovarian ablation. In postmenopausal women this is achieved by blocking the peripheral conversion of androgens to estrogens by blocking the enzyme known as aromatase. The other option is to block the action of the estrogen on its receptor with the group of drugs known as selective estrogen receptor modulators (SERM). This class of drugs can be used in pre and postmenopausal women. Treatment should be tailored according to patient characteristics and menopausal status.

Key words: menopause, endocrine treatment, estrogens.

RÉSUMÉ

Le but principal du traitement du cancer du sein métastatique est la palliation des symptômes, avec un contrôle tumoral adéquat. En plus de l'efficacité, la tolérance doit être considérée, la qualité de vie et les préférences du patient. Chez les femmes avec des récepteurs hormonaux positifs, l'hormonothérapie est préférée car il a l'efficacité similaire à la chimiothérapie, mais avec une meilleure tolérance. Dans le cadre de son mécanisme d'action, des traitements endocriniens ont deux objectifs principaux: le premier mécanisme consiste à bloquer la production d'oestrogènes (chez les femmes non ménopausées est de l'ablation de l'ovaire après la ménopause et les inhibiteurs de l'aromatase sont prescrits pour empêcher la conversion périphérique de androgènes en œstrogènes par l'enzyme aromatase) et le second, en bloquant l'action de l'oestrogène dans le récepteur des œstrogènes, des médicaments anti-estrogène (tamoxifène et d'autres inhibiteurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes). Anti-oestrogènes ont le potentiel prescrit chez les femmes préménopausées et ménopausées. En raison de son profil de toxicité tolérable, le traitement hormonal est le choix pour les femmes le cancer à récepteurs hormonaux positifs. Le traitement doit être adapté aux caractéristiques du patient et l'état de la ménopause.

Mots-clés: la ménopause, l'hormonothérapie, estrogène.

RESUMO

O objetivo principal do tratamento do câncer de mama metastático é paliativo dos sintomas, com controle adequado do tumor. Além da eficácia, tolerância deve ser considerada, qualidade de vida e preferências do paciente. Em mulheres com receptores hormonais positivos, a terapia endócrina é preferido porque tem a mesma eficácia da quimioterapia, mas com melhor tolerabilidade. Como parte de seu mecanismo de ação, tratamentos endócrinos têm dois objetivos principais: o primeiro é o mecanismo para bloquear a produção de estrogênio (nas mulheres antes da menopausa é a ablação ovariana pós-menopausa e os inibidores da aromatase são prescritos para bloquear a conversão periférica de andrógenos a estrógenos através da enzima aromatase) eo segundo, bloqueando a ação do estrogênio no receptor de estrogênio, droga antiestrogen (tamoxifeno e outros bloqueadores seletivos do receptor de estrogênio). Antiestrogenos têm o potencial previsto na pré-menopausa e em mulheres pós-menopáusicas. Devido ao seu perfil de toxicidade tolerável, o tratamento hormonal é a escolha para mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo. O tratamento deve ser ajustado de acordo com as características do paciente e estado de menopausa.

Palavras-chave: menopausa, terapia endócrina, o estrogênio.

El objetivo primario del tratamiento del cáncer de mama metastásico consiste en paliar los síntomas, con adecuado control del crecimiento tumoral. Además de la eficacia, debe considerarse la tolerancia, calidad de vida y preferencias de la paciente para evaluar las opciones en cada caso.¹ En las pacientes con receptores hormonales positivos, el tratamiento de elección es el endocrino, porque tiene eficacia similar a la quimioterapia, pero con mejor tolerancia.²

Los tratamientos endocrinos tienen dos blancos principales como parte de su mecanismo de acción: bloquean la producción de estrógenos, que en las mujeres premenopáusicas puede ser mediante la ablación ovárica y en las mujeres posmenopáusicas pueden administrarse inhibidores de aromatasas para bloquear la conversión periférica de andrógenos a estrógenos por medio de la enzima aromatasas. El segundo mecanismo es el bloqueo de la acción de los estrógenos en su receptor, mediante fármacos antiestrogénicos, como tamoxifeno y otros bloqueadores selectivos del receptor de estrógenos. Los fármacos antiestrogénicos pueden recetarse a mujeres pre y posmenopáusicas.

El intervalo de tiempo entre la coadyuvancia y la enfermedad metastásica es determinante para la elección del tratamiento de la enfermedad avanzada (cuadro 1).²

La decisión de quimioterapia, terapias biológicas u hormonoterapia depende de diversos factores. Las pacientes con enfermedad visceral y síntomas, o con enfermedad que pone en riesgo la vida, deben considerarse para tratamiento con quimioterapia, sin importar el estado de los receptores hormonales. En las mujeres con enfermedad sintomática o visceral, y receptores hormonales positivos, debe elegirse el tratamiento hormonal (cuadro 1). Este tratamiento puede paliar y mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

* Oncología médica. Centro Médico ABC.

** Oncología médica. Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 1. La Raza, IMSS.

*** Oncología Médica. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Marcela Martínez-Prieto. Sur 132, núm. 108-605, colonia Las Américas, CP 01120, México DF. Correo electrónico: marcelamtzp@hotmail.com
Recibido: abril, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Martínez PM, Flores TCB, Rivera RS, Cruz El. Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico. Ginecol Obstet Mex 2009;77(10):482-6

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

Cuadro 1. Intervalo entre el tratamiento complementario y la enfermedad metastásica

<i>Curso clínico favorable</i>	<i>Curso clínico desfavorable</i>
Intervalo libre de enfermedad mayor a dos años	Intervalo libre de enfermedad menor a dos años
Receptores hormonales positivos	Receptores hormonales negativos
Respuesta previa al tratamiento hormonal o de quimioterapia	Sin respuesta al tratamiento previo
Un solo sitio de metástasis	Múltiples sitios de metástasis
Ausencia de metástasis hepáticas, pulmonares o del sistema nervioso central	Hueso o tejidos blandos como único sitio de metástasis

Casi dos tercios de los carcinomas de mama expresan receptores de estrógenos y, por tanto, dependen de éstos para su crecimiento. En promedio, el tratamiento de primera línea se asocia con 8 a 12 meses de control tumoral y el de segunda línea, con cuatro a seis meses. Cuando los receptores de estrógenos y progesterona son negativos, existe probabilidad menor a 10% de beneficiarse con el tratamiento endocrino. La medición cuantitativa de receptores de progesterona también ha demostrado relación significativa e independiente con la respuesta a tamoxifeno.³

La tasa de respuesta al tratamiento hormonal es mayor en mujeres posmenopáusicas, con periodo libre de la enfermedad prolongado, sin afección hepática, metástasis a tejidos blandos, crecimiento tumoral lento, mayor edad y buena reacción al tratamiento previo.

Para estas pacientes, el tratamiento endocrino incluye antiestrogénicos (tamoxifeno), inhibidores de aromatasas, antagonistas de LHRH y ablación ovárica, sobre todo cuando se expresa la enfermedad metastásica. La elección del tratamiento depende del estado de menopausia de la paciente.

Hasta el momento no se ha demostrado que la combinación de tratamientos endocrinos para la enfermedad metastásica sea eficaz en mujeres posmenopáusicas.⁴

Antiestrogénicos

Tamoxifeno

Es un tratamiento oral, no esteroide, bloqueador competitivo de los receptores de estrógenos, aprobado por la FDA en 1977 y que se prescribe a pacientes con enfermedad temprana y avanzada. La probabilidad de respuesta varía de 60 a 70%, con duración de la misma de 12 a 15 meses.⁵ Este

tratamiento es bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes son: molestia gastrointestinal, bochornos y alteraciones menstruales en mujeres premenopáusicas. También se ha descrito un periodo de recrudescimiento de los síntomas, caracterizado por incremento del volumen tumoral, dolor óseo, eritema de las lesiones cutáneas, hipercalcemia transitoria e incremento de la captación en la gammagrafía ósea. El tamoxifeno también se asocia con incremento de cáncer de endometrio y enfermedad tromboembólica. La principal desventaja del tamoxifeno es que la mayoría de las mujeres que responden de inicio, sufre recurrencia y resistencia al mismo. La eficacia del tamoxifeno se demostró en un estudio con respuesta objetiva de 30%, con promedio de supervivencia de 12 meses.⁶

Fulvestrant

Es un antiestrógeno puro que, a diferencia del tamoxifeno, no causa efectos agonistas. Se une al receptor de estrógeno con gran afinidad. La dosis es de 250 mg al mes por vía intramuscular. Fulvestrant tiene adecuada tolerancia y provoca menos síntomas articulares (artralgia, artrosis y artritis), en comparación con anastrozol. Actualmente, está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, principalmente en mujeres posmenopáusicas, en quienes falla el tratamiento con algún antiestrógeno previo.⁷

El primer reporte que demostró las ventajas, después de la progresión de tamoxifeno en un estudio fase II, señaló respuestas parciales de 37%. Existen estudios que comparan el fulvestrant con anastrozol y los datos demuestran que el primero es tan efectivo como el segundo en el tratamiento de segunda línea, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y que han evolucionado o recurrido después de alguna terapia antiestrogénica de primera línea.⁸

La eficacia de fulvestrant vs tamoxifeno en el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico no pudo demostrarse. Se realizó un estudio fase III en pacientes sin tratamiento hormonal previo y se dividieron al azar para recibir fulvestrant o tamoxifeno. No se encontraron diferencias significativas entre fulvestrant y tamoxifeno para el objetivo primario del tiempo a la evolución. La tasa de respuesta fue similar en ambos grupos.⁹

Inhibidores de aromatasa

Reducen la concentración de estrógenos en la sangre de mujeres premenopáusicas, mediante la inhibición de la

conversión de andrógenos suprarrenales a estradiol y estrona en los tejidos periféricos (tejido adiposo, músculo e hígado). Los inhibidores de aromatasa están indicados sólo en las mujeres posmenopáusicas.

Aminoglutetimida

Fue el inhibidor de aromatasa de primera generación que no tenía especificidad por la aromatasa y que inhibía la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides. Este medicamento provoca adrenalectomía no quirúrgica. Su tasa de respuesta es similar a la de tamoxifeno y su eficacia se ha demostrado en mujeres posmenopáusicas.

Anastrozol

Es un inhibidor de aromatasa selectivo, competitivo y no esteroide. La dosis recomendada es de 1 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son: náusea y diarrea, aumento de peso, edema, disnea, cefalea, eventos embólicos, y dolor. La eficacia de anastrozol se ha demostrado en diferentes estudios. Inicialmente se comparó contra acetato de megestrol, en dos estudios que evaluaron su eficacia en 764 mujeres que evolucionaron con tratamiento antiestrogénico. Estos estudios evaluaron la eficacia de anastrozol a dosis de 1 mg y 10 mg, y acetato de megestrol en 40 mg. La mediana de seguimiento fue de 31 meses y demostró mayor tiempo a la progresión, y ventaja en la supervivencia de mujeres tratadas con la dosis de 1 mg/día. En comparación con el grupo que recibió acetato de megestrol, las reacciones secundarias de anastrozol fueron: menor ganancia de peso, menos eventos embólicos, disnea, hipertensión, diaforesis y hemorragia vaginal.

También se realizó un estudio de comparación contra tamoxifeno en tratamiento de primera línea. Se trató de un estudio multicéntrico, con 668 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, aptas para tratamiento hormonal con receptores de estrógenos o progesterona positivos. Las pacientes se dividieron en dos grupos para recibir 1 mg/día de anastrozol vs 20 mg/día de tamoxifeno. El estudio demostró mayor eficacia de anastrozol en tiempo a la evolución (8.5 vs 7 meses; $p=0.103$) y tasa de respuesta con diferente perfil de toxicidad.⁷

Otro estudio de bioequivalencia de anastrozol y tamoxifeno incluyó a 353 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, quienes recibieron la misma dosis que en el estudio anterior. Esa investigación confirmó que anastrozol es tan efectivo como tamoxifeno en el

tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama avanzado de mujeres posmenopáusicas.¹⁰ Aunque no hubo mejoría en la supervivencia, el perfil favorable de anastrozol, en cuanto a eficacia (tiempo a la progresión) y tolerancia, apoyó su prescripción antes que el tamoxifeno como tratamiento de primera línea en esas mujeres.

Letrozol

Es un inhibidor de aromatasas de tercera generación, competitivo y no esteroide, cuya potencia es 10,000 veces mayor que la aminoglutetimida. La dosis recomendada es de 2.5 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor músculo-esquelético, artralgias, náusea y vómito, cefalea, fatiga, disnea, aumento de peso y sangrado transvaginal.

Un estudio inicial lo comparó contra acetato de megestrol en 551 pacientes posmenopáusicas y se encontró mayor duración de la respuesta al tratamiento e incremento en la supervivencia.

La comparación con aminoglutetimida se realizó en un estudio con 555 pacientes, en donde la supervivencia global con letrozol, aunque la tasa de respuesta y duración de la misma fue similar en ambos grupos.

La eficacia de letrozol *vs* tamoxifeno se demostró en un estudio fase III, con 907 mujeres con cáncer de mama metastático, como tratamiento de primera línea. Este estudio permitió cruzar los grupos. La mediana de seguimiento fue de 32 meses. La duración del tratamiento con letrozol fue de 16 *vs* 9 meses del grupo que recibió tamoxifeno ($p < 0.0001$). Se demostró la superioridad de letrozol sobre tamoxifeno en el tiempo a la falla del tratamiento, tasa de respuesta objetiva y mediana de supervivencia global.¹¹

Exemestano

Es un inhibidor de aromatasas de tercera generación, selectivo, no competitivo y esteroide. Su dosis recomendada es de 25 mg/día. Puede prescribirse después de la falla con anastrozol y letrozol, cuya tasa de respuesta varía de 6.6 a 11%

Se realizó un estudio inicial fase III multicéntrico, en el que se dividieron a 769 pacientes con enfermedad resistente al tamoxifeno para recibir exemestano o megestrol. El grupo de exemestano tuvo supervivencia prolongada con respecto a megestrol.¹⁰

El grupo de EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) realizó un estudio con asignación al azar en 382 mujeres posmenopáusicas y

cáncer de mama metastático, para someterlas a tratamiento hormonal de primera línea, con mediana de seguimiento de 29 meses. Exemestano mostró resultados superiores en cuanto a tasa de respuesta y tiempo de evolución de la enfermedad; sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia global.⁸

Ablación-resección ovárica

Fue el primer tratamiento sistémico para el cáncer de mama. Se ha utilizado por más de 100 años, con tasa de respuesta de 30% en mujeres, sin importar el estado de los receptores hormonales y en más de 80% en pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos.⁹

Ooforectomía quirúrgica

Esta técnica es confiable y disminuye la concentración de estrógenos en 100% de las pacientes; sin embargo, requiere hospitalización e implica riesgos perioperatorios en hasta 5% de los casos.¹² La cirugía induce menopausia prematura y, como secuelas: osteoporosis, riesgo cardiovascular y pérdida de la fertilidad. Este método es económico, especialmente en países en desarrollo donde los recursos son limitados.

Irradiación ovárica

Es fácil de administrar y poco costosa. La eficacia del tratamiento depende de la dosis y edad de la paciente. El límite de la dosis varía desde 4.5 hasta 10 o 20 Gy. La disminución de la concentración de estrógenos es más lenta y variable en cada paciente.¹³

Ablación-resección ovárica médica

Puede lograrse con análogos de LHRH o como consecuencia del tratamiento con quimioterapia citotóxica. La LHRH regula la liberación de gonadotropinas que, a su vez, estimulan la producción de estrógenos en el ovario. Los antagonistas de LHRH incrementan inicialmente la concentración de gonadotropinas, y momentáneamente los síntomas de la enfermedad. Este fenómeno es seguido de la disminución en la concentración circulante de estrógenos después de dos a tres semanas del procedimiento. Los análogos de LHRH son goserelina y leuprolide. Entre sus ventajas destaca su potencial de reversibilidad, que ayuda a limitar las secuelas a largo plazo de la menopausia prematura, como la osteoporosis y la enfermedad coronaria temprana.^{14,15} Posterior a la introducción de goserelina en

el mercado, se realizaron diversos estudios en pacientes pre y perimenopáusicas. Un metanálisis con más de 200 pacientes reportó mediana de supervivencia de 26.5 meses y tasa de respuesta de 44% en mujeres con receptores de estrógenos positivos. Estos resultados son comparables con los obtenidos en poblaciones similares de pacientes.¹⁶ En el año 2000 se publicó un metanálisis que comparó la combinación de tamoxifeno con bloqueadores de LHRH. El estudio señaló que la combinación es superior a la monoterapia, con ventajas en la mortalidad (reducción del riesgo relativo de 22%), respuestas objetivas (39 vs 30%) y duración de la respuesta al tratamiento (19 vs 11 meses).¹⁷

Para las pacientes con cáncer de mama avanzado, en quienes la paliación de los síntomas y conservar la calidad de vida son los objetivos primarios, es importante la tolerancia para asegurar el apego al tratamiento. Dado su perfil de toxicidad tolerable, el tratamiento hormonal es el de elección para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales. El tratamiento debe ajustarse según las características de la paciente y su estado de menopausia.

REFERENCIAS

1. Fallowfield L. Evolution of breast cancer treatments: current options and quality-of life considerations. *Eur J Oncol Nursing* 2004;8:S37-S82.
2. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:291-304.
3. Rubens RD, Bajetta E, Bonnetterre J, Klijn JG, et al. Treatment of relapse of breast cancer after adjuvant systemic therapy. *Eur J Cancer* 1994;30A:106-11.
4. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1284-91.
5. Klijn JG, Blarney RW, Boccardo F, Tominaga T, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer. A meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-53.
6. Kuss JT, Muss HB, Hoen H, Case LD. Tamoxifen as initial endocrine therapy for metastatic breast cancer: long term follow-up of two Piedmont Oncology Association (POA) trials. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42:265-74.
7. Saez RA. In: Kennedy BJ, editor. *Current clinical oncology*. 1st ed. New York: Wiley-Liss, 1989;pp:163-72.
8. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JS, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-58.
9. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, 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(11):2101-9.
10. Nabholz SM, Buzdar A, Pollak M, Harwn W, et al. Anastrozole 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.
11. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229-38.
12. Kaufman M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399-411.
13. Paridaens R. Exemestan vs tamoxifen. In: Silva OE, Surridda S, editors. *Brustkrebs. Diagnostik und therapy*. 4th ed. Hamburg: Elsevier Urban & Fisher, 2004;p:241.
14. 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:27.
15. Prowell T M, Davidson NE. What Is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Tue Oncologist* 2004;9:507-17.
16. Howell A. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. *Endocri Relat Cancer* 2006;13:689-706.
17. Davidson NE. Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:95-99.