



Letrozol vs tamoxifeno como terapia neoadyuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado

Arturo Novoa Vargas,* Karla C Font López,** Denys Delgado Amador**

Nivel de evidencia: II

RESUMEN

Antecedentes: en estudios previos quedó demostrado que letrozol (inhibidor de la aromatasa) y tamoxifeno (modulador selectivo de receptores de estrógeno) son efectivos en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con tumores localmente avanzados, etapa III y hormonodependientes.

Objetivo: demostrar la bondad de la terapia hormonal de "inducción" o neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas, con etapas localmente avanzadas de cáncer de mama y receptores hormonales de estrógeno y progesterona positivos.

Métodos: estudio clínico, metanálisis prospectivo, doble ciego, efectuado en 40 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, tratadas con 2.5 mg de letrozol o 20 mg de tamoxifeno por vía oral durante 48 meses consecutivos. Se tomaron reportes al inicio, y a los 3, 6 y 12 meses para evaluar la frecuencia de respuestas completas. Las pacientes sin respuesta al tratamiento neoadyuvante con letrozol o tamoxifeno recibieron radioterapia. Las enfermas con respuesta patológica parcial o clínica parcial se consideraron aptas para mastectomía radical profiláctica. Las pacientes que durante el posoperatorio no mostraron respuesta clínica o patológica, continuaron en tratamiento coadyuvante con letrozol y tamoxifeno durante dos años consecutivos o hasta la progresión de la enfermedad. Como método estadístico se utilizó la χ^2 con p de Mantel-Haenszel, para evaluar las diferencias.

Resultados: en el lapso de tres años (enero de 2003 a enero de 2005) se estudiaron dos grupos de pacientes, 40 en total. La edad promedio fue de 65.5 años, con límites de 55 y 75 años, con cáncer de mama en etapas: IIA a IIIB. En 25% del grupo con tamoxifeno y 20% del que recibió letrozol no hubo respuesta clínica; estas pacientes recibieron radioterapia paliativa.

Conclusiones: los resultados sugieren que el letrozol, como tratamiento neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, tuvo mejor respuesta que tamoxifeno. Como terapia neoadyuvante, el letrozol fue mejor tolerado, con mayor efectividad y mayor frecuencia de respuestas objetivas en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama. Hace falta mayor seguimiento de las pacientes tratadas para determinar la repercusión del letrozol como hormonoterapia y valorar si se incrementa el periodo libre de enfermedad o la supervivencia antes de mastectomía. También se requiere investigar si la mastectomía radical es útil en pacientes con respuesta objetiva completa, posterior al tratamiento con un inhibidor de aromatasa.

Palabras clave: cáncer de mama, hormonoterapia neoadyuvante, receptores, hormonales positivos.

ABSTRACT

Background: Previous studies demonstrated that Letrozole (aromatase inhibitor) and tamoxifen (selective modulator of estrogen receptors) are effective in the treatment of postmenopausal women with locally advanced tumors, stage III and hormone dependent.

Objective: To present display the complete clinical answer incidence and the complete pathological answer with the use of induction hormonotherapy.

Methods: Put-analysis in 40 patients with breast cancer, to chanalicular infiltrated, eligible were treated in a prospective study, to double blind person, using *per os*: letrozol, 2.5 mg; tamoxifen, 20 mg, known widely like selective modulator of estrogen receivers; oral route, during 36 consecutive months. Reports at the beginning were taken, subsequent to 3, 6 and 12 months to evaluate the frequency of complete respond. The patients, who did not show answer neoadjuvant therapy, were put under treatment with radiotherapy. The patients who showed good partial pathological respond, or clinical partial respond, went candidates to radical mastectomy. According to the protocol of the study, the patients subsequent to surgery who showed partial pathological respond or complete pathological respond, continued adjuvant handling adyuvant therapy by 2 years consecutive or until the presence of progression of the disease. It was used like statistical method Chi², with p of Table cloth to evaluate the differences.

Results: During a period of 3 years, january of the 2003 to january of the 2005, 2 groups of patients, 40 studied altogether; the age average was of 65,5 years, with a rank of 55 to 75 years with breast cancer, stages: IIA to IIIB. Without complete respond 25% of the group with tamoxifen; 20% with letrozol Those patients happened to radiotherapy. The collateral effects of the use of hormonotherapy with letrozol appeared in a 55% and with the use of tamoxifen in a 60% of the patients with breast cancer ($p = 0.5$). They did not respond to neoadjuvant therapy (hormonal receptors < to 30%): with letrozol 19% of them and 25% with tamoxifen; reason why they received treatment with radiotherapy. All patients candidates to surgery, were benefitted with the mastectomy handling.

Conclusions: Results although preliminary, suggest that neoadjuvant treatment with hormone-therapy in postmenopausal patients with breast cancer, have good prognosis. Induction therapy, were better tolerated, with greater effectiveness and improved the clinical and objective respond in women with breast cancer in the postmenopausal. Work serves as tool to determine the indication to us of induction hormonotherapy; and identify to those patients with breast cancer, locally advanced in post menopause with better prognosis to be rescued

with radical mastectomy. Study needs more background and show the impact of letrozol, as hormonotherapy used in neoadjuvancy, to confirm if relieves period without disease or survives, before mastectomy. In a near future, it shall important to investigate if is useful the radical mastectomy in those postmenopausal patients with complete objective respond, after the use of an aromatase inhibitor.

Key words: Breast cancer, neoadjuvant hormonotherapy.

RÉSUMÉ

Antécédents: Des études antérieures ont démontré que le létrazole (inhibiteur de l'aromatase) et le tamoxifène (modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes) sont efficaces chez les femmes ménopausées avec des tumeurs localement avancées, stade III et hormonal.

Objectif: démontrer la bonté de l'hormone utilisée dans la forme de «induction» ou d'une thérapie néoadjuvante chez des femmes ménopausées atteintes d'un stade localement avancé et à récepteurs hormonaux positifs pour l'oestrogène et la progestérone.

Méthodes: clinique, prospective méta-analyse, en double aveugle, réalisée chez 40 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein traitées par le létrazole 2,5 mg ou 20 mg de tamoxifène par voie orale pendant 48 mois consécutifs. Des rapports ont été prises au départ, et à 3, 6 et 12 mois pour évaluer la fréquence des réponses complètes. Les patients ne répondant pas au traitement néoadjuvant avec létrazole ou tamoxifène rayonnement reçu. Les patients présentant une réponse partielle pathologique ou une partie clinique est considéré comme convenable pour une mastectomie radicale prophylactique. Les patients qui n'ont montré aucune réponse après l'intervention clinique ou pathologique, ont poursuivi le traitement adjuvant par le létrazole et le tamoxifène pendant deux années consécutives ou jusqu'à progression de la maladie. La méthode statistique utilisée chi-carré de Mantel-Haenszel avec p pour évaluer les différences.

Résultats: En trois ans (Janvier 2003 to Janvier 2005) ont étudié deux groupes de patients, 40 au total. L'âge moyen était de 65,5 ans, avec des limites de 55 et 75 ans avec un cancer du sein à un stade IIA à IIIB. Dans 25% du groupe tamoxifène et de 20% qui ont reçu le létrazole a pas de réponse clinique, ces patients ont reçu une radiothérapie palliative.

Conclusions: Les résultats suggèrent que le létrazole comme traitement néoadjuvant dans les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé, le tamoxifène a une meilleure réponse. Comme traitement néoadjuvant, le Letrazole a été mieux tolérée et plus efficace et plus grande fréquence des réponses objectives chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein. Nous avons besoin d'un meilleur suivi des patients traités pour déterminer l'impact du létrazole comme traitement hormonal et d'évaluer si une mastectomie sans maladie augmente la survie ou avant. Également nécessaire pour déterminer si une mastectomie radicale est utile chez les patients avec réponse objective complète, après un traitement avec un inhibiteur de l'aromatase.

Mots-clés: cancer du sein, l'hormone de néoadjuvante, récepteurs, l'hormone de positif.

RESUMO

Antecedentes: Estudos anteriores demonstraram que o letrozol (inibidor da aromatase) e tamoxifeno (modulador seletivo dos receptores de estrogênio) são eficazes em mulheres pós-menopausa com tumores localmente avançados, III palco e hormonal.

Objetivo: demonstrar a bondade do hormônio usado na forma de "indução" ou terapia neoadjuvante em mulheres pós-menopausa com o estádio localmente avançado e receptores hormonais positivos para estrógeno e progesterona.

Métodos: clínico prospectivo e meta-análise, duplo-cego, realizado em 40 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama tratadas com letrozol 2,5 mg ou 20 mg de tamoxifeno por via oral por 48 meses consecutivos. Relatórios foram tomadas no início do estudo, e aos 3, 6 e 12 meses para avaliar a freqüência de respostas completas. Pacientes que não respondem ao tratamento neoadjuvante com letrozol ou radioterapia tamoxifeno recebido. Os pacientes com resposta patológica ou parte clínica parcial é considerado adequado para a mastectomia radical ou profilática. Pacientes que no pós-operatório não mostrou nenhuma resposta clínica ou patológica, continuaram o tratamento adjuvante com letrozol e tamoxifeno por dois anos consecutivos ou até progressão da doença. O método estatístico utilizado qui-quadrado de Mantel-Haenszel p para avaliar as diferenças.

Resultados: Dentro de três anos (Janeiro de 2003 a janeiro de 2005) estudaram dois grupos de pacientes, 40 no total. A idade média foi 65,5 anos, com limites de 55 e 75 anos com câncer de mama em estágios IIA para IIIB. Em 25% do grupo tamoxifeno e 20% que receberam letrozole não tinha resposta clínica, estes pacientes receberam radioterapia paliativa.

Conclusões: Os resultados sugerem que o letrozol como tratamento neoadjuvante em pacientes pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado, tamoxifen tiveram uma resposta melhor. Como terapia neoadjuvante, a Letrazole foi melhor tolerada, mais eficaz e maior freqüência de respostas objetivas em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama. Precisamos de um melhor acompanhamento dos pacientes tratados para determinar o impacto do letrozol como terapia hormonal e mastectomia avaliar se aumenta a sobrevida livre de doença ou antes. Também necessário para investigar se a mastectomia radical é útil em pacientes com resposta objetiva completa, após o tratamento com um inibidor da aromatase.

Palavras-chave: câncer de mama, hormonal neoadjuvante, receptor, o hormônio positivo.

* Coordinador de Educación e Investigación en Salud del Hospital General de Zona 57, IMSS.

** Residente del tercer año de la especialidad en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ángeles Lomas, México, DF

Recibido: noviembre, 2010. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Novoa-Vargas A, Font-López KC, Delgado-Amador D. Letrozol vs tamoxifeno como tratamiento neoadjuvante para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado. Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):553-557.

En estudios previos quedó demostrado que letrozol (inhibidor de la aromatasa) y tamoxifeno (modulador selectivo de receptores de estrógeno) son efectivos en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con tumores localmente avanzados, etapa III y hormono-dependientes. En este artículo se presentan los resultados preliminares de un estudio comparativo realizado en un Hospital General de Zona del IMSS, con mujeres con cáncer de mama. Puesto que en México no existen reportes publicados, en revistas médicas indizadas, de experiencia con hormonoterapia neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos se efectuó este estudio con el propósito de demostrar la bondad de la hormonoterapia utilizada en forma de “inducción” o neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas, en etapas localmente avanzadas y receptores hormonales de estrógeno y progesterona positivos.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio clínico, doble ciego, efectuado en 40 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, tratadas con 2.5 mg de letrozol o 20 mg de tamoxifeno por vía oral durante 48 meses consecutivos. En el Hospital General de Zona 57 del IMSS, previa aceptación de los comités locales de investigación y ética y de haber recabado las firmas de consentimiento informado de las pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama, se desarrolló un metanálisis en 40 pacientes con cáncer de mama, etapas IIa a IIIb, con grado de diferenciación histológica del tumor (G): G-I, tumores bien diferenciados y G-II, moderadamente diferenciados, tratadas en un estudio prospectivo y doble ciego. En todas las pacientes se utilizó la estirpe canalicular infiltrante, con reportes de receptores hormonales de estrógeno y progesterona mayores de 30%. Se integraron al azar dos grupos de 20 pacientes cada uno. El primero se trató con 20 mg al día de tamoxifeno y el segundo con 2 mg al día de letrozol. Ambos tratamientos los recibieron durante 36 meses consecutivos.

Para evaluar la frecuencia de respuestas objetivas completas se tomaron reportes al inicio y luego a los 3, 6 y 12 meses. Las pacientes sin respuesta al tratamiento neoadyuvante con letrozol o tamoxifeno (reducción de volumen tumoral menor de 50% en su diámetro mayor) se remitieron para recibir radioterapia paliativa. Las en-

fermas con respuesta objetiva parcial o respuesta objetiva completa (reducción del volumen tumoral mayor de 50% de su diámetro mayor) se consideraron aptas para mastectomía radical o de “limpieza” profiláctica, de acuerdo con su respuesta.

Las pacientes que durante el posoperatorio mostraron respuesta clínica y patológica parcial o completa, continuaron con el tratamiento coadyuvante con letrozol y tamoxifeno durante dos años consecutivos o hasta la progresión de la enfermedad. Como método estadístico para evaluar la respuesta objetiva, se utilizó la prueba de la χ^2 con p de Mantel-Haenszel. Durante las primeras dos semanas de iniciada la hormonoterapia, a todas las pacientes se les prescribió como antiemético ondansetrón a la dosis de 4 mg por vía oral.

RESULTADOS

Durante un periodo de tres años (enero de 2003 a enero de 2005) se estudiaron dos grupos de pacientes (20 cada uno) conformados al azar para recibir, en forma ciega, tamoxifeno y letrozol, respectivamente. La edad promedio de las pacientes fue de 65.5 años, con límites de 55 y 75 años, con cáncer de mama en etapas: IIa a IIIb, G-I y G-II. No hubo respuesta completa (G-II) en 25% de las pacientes del grupo que recibió tamoxifeno y en 20% de las tratadas con letrozol (Figuras 1 y 2).

Hubo respuesta clínica completa (con G-I) en 45% de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en 55% de las que recibieron letrozol; 19 y 21 pacientes, respectivamente (Figura 3).

Experimentaron respuesta patológica 15% de las pacientes tratadas con letrozol y sólo en 5% de las que recibieron tamoxifeno.

Se obtuvo respuesta objetiva con la adición de: respuestas clínicas completas más respuestas patológicas completas; la respuesta objetiva se obtuvo en 80 y 83%, respectivamente, ($p = 0.59$) (Figura 4).

El 15% de las pacientes tratadas con letrozol tuvieron respuesta objetiva completa y sólo 5% de las enfermas tuvo respuesta completa ($p = 0.5$).

Las enfermas susceptibles de ser operadas se beneficiaron con la mastectomía; radical en quienes tuvieron respuesta objetiva completa (respuestas con HT mayor de 50% del diámetro del tumor) y mastectomía profiláctica en las pacientes con respuesta objetiva parcial (menos de

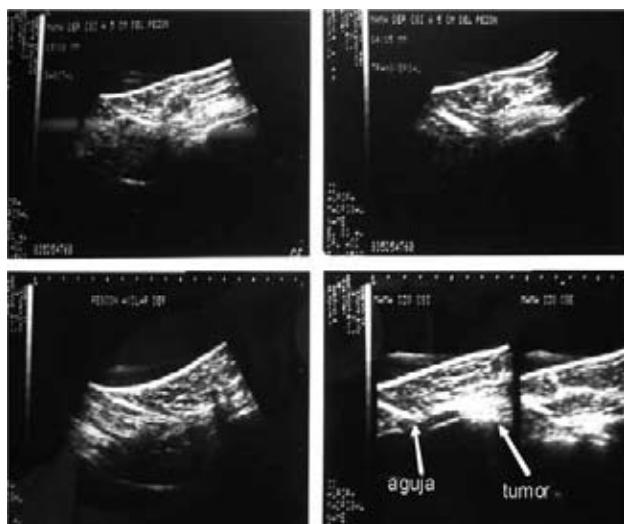


Figura 1. Biopsia de mama dirigida por ultrasonido



Figura 2. Cáncer en la mama derecha antes del tratamiento hormonal, proyección céfalo-caudal (cc)

50% de disminución del diámetro mayor del tumor) a la terapia hormonal neoadyuvante.

En 55% de las pacientes tratadas con letrozol se registraron efectos colaterales manifestados como: fenómenos vasomotores, rubicundez de la palma de las manos y artralgias. El 60% de las que recibieron tamoxifeno experimentó fenómenos vasomotores y sangrado transvaginal.

No respondieron a la terapia neoadyuvante (RH < 30%) con letrozol 19% de las pacientes y 25% de las que

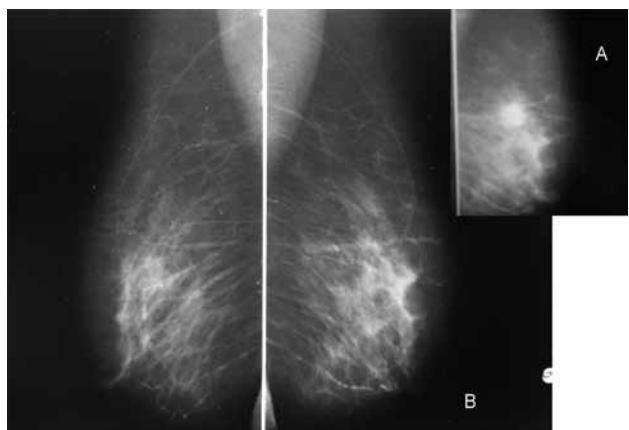


Figura 3. Paciente con respuesta clínica parcial (A) y respuesta clínica y mastografía completa posterior al tratamiento con un inhibidor de aromatasa (B)

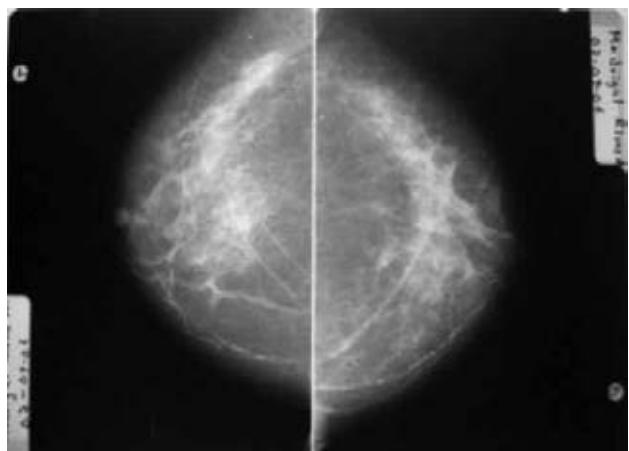


Figura 4. Mastografía con proyección céfalo-caudal (cc) que demuestra la ausencia radiológica del tumor posterior al tratamiento hormonal neoadyuvante.

recibieron tamoxifeno; por esa razón se enviaron a recibir radioterapia paliativa.

DISCUSIÓN

Además de la etapa de la enfermedad, el estado de los receptores hormonales juega un papel decisivo en el pronóstico de supervivencia de las enfermas con cáncer de mama. Cuando las pacientes tienen receptores de estrógeno y progesterona positivos, en la bibliografía al respecto se reporta el beneficio objetivo de ser tratadas con terapia hormonal con antiestrógenos o inhibidores de aromatasa.

El tratamiento coadyuvante con tamoxifeno oral ha demostrado, con el paso del tiempo (más de 50 años), sus enormes ventajas, a tal punto que se reconoce como el patrón de referencia neoadyuvante para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, independientemente de la etapa en que se encuentre.^{1,2} Sin embargo, el tratamiento con letrozol está teniendo mayor trascendencia en el tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en mujeres en quienes la función de las gónadas ha mermado o culminado de manera espontánea o inducida. Este inhibidor de aromatasa de tercera generación bloquea la aromatización de la enzima P450 que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos, como: grasa, hígado, mama y células musculares⁴ y en el tejido tumoral de la mama; por sí solo reduce la síntesis y el gasto de estrógenos en la mujer posmenopáusica.

El tamoxifeno, por su parte, induce aumento de las concentraciones de estradiol, a 3000 pmol/L o más, lo que reduce la ocupación de los receptores de estrógeno por el tamoxifeno y sus metabolitos.⁵

En la mujer posmenopáusica ocupa 99.9% de los receptores de estrógeno. Su efecto agonista estrogénico puede ser dominante, como cuando tamoxifeno coexiste junto con un inhibidor de aromatasa.⁶

El tamoxifeno actúa como un agonista estrogénico en las células con cáncer de mama, expresando concentraciones elevadas de un co-activador, AIB1 y HER2/neu, que resultan en resistencia al tamoxifeno *de novo*.⁷

El pronóstico de supervivencia se asocia con la etapa de la enfermedad, la edad de la paciente, el tamaño del tumor, el grado de diferenciación (G), los márgenes de resección, los ganglios metastásicos y los niveles de expresión de los receptores de estrógeno y progesterona. El tamoxifeno reduce la recurrencia de receptores positivos en el carcinoma ductal *in situ* y muestra discreta evidencia de beneficio en la enfermedad con receptores negativos.⁸

La radioterapia reduce la recurrencia *in situ* y del invasor pero, a veces, se omite, sobre todo en lesiones de bajo grado.⁹

En pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sin respuesta objetiva o parcial al tratamiento hormonal es importante tomar en cuenta: el costo, riesgo-beneficio de la enferma, antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de iniciar la hormonoterapia y complementar su tratamiento cuando esté indicada la mastectomía profiláctica.¹⁰

CONCLUSIONES

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado el tratamiento hormonal de inducción es una buena alternativa de tratamiento de primera línea. En enfermas con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal neoadyuvante demostró alta frecuencia en respuestas objetivas. Ésta debe considerarse una buena alternativa con alta efectividad y menor morbilidad en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama. El estudio aquí reportado, aunque preliminar, demuestra la eficacia del tratamiento hormonal de inducción como herramienta para identificar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y enfermedad localmente avanzada. El pronóstico de supervivencia y la posibilidad de ser rescatadas con mastectomía es mucho mejor. En el futuro será interesante evaluar la necesidad de mastectomía en las pacientes con respuesta objetiva completa.

REFERENCIAS

1. Forbes JF. The control of breast cancer: the role of tamoxifen. Semin Oncol 1997;24(suppl 1):SI-5-19.
2. Ponles TJ. Efficacy of tamoxifen as treatment of breast cancer. Semin Oncol 1997;24 (suppl 1)SI-48-54.
3. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-1798.
4. Tobias JS. Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: Implications for treatment and prevention. Ann Oncol 2004;15:1738-1747.
5. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343-353.
6. Dowsett M. The biology of steroid hormones and endocrine therapies. Breast 2005;14 (Suppl):S5.
7. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:926-935.
8. Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, et al. The prognosis significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma *in situ* of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. Cancer 2004;100:2317-2327.
9. Ceilley E, Jaggi R, Goldberg S, et al. The management of ductal carcinoma *in situ* in North America and Europe. Results of a survey. Cancer 2004;101:1985-1967.
10. Novoa VA. Mastectomía profiláctica, manejo paliativo en mujeres con cáncer de mama avanzado; Ginecol Obstet Mex 2002;70:392-397.