

Lineamientos para el tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente

¹Bueso L, ²Gago F, ³López R, ⁴Rodríguez N, ⁵Vigo S.

¹Director Médico, Clínica Mater Dei, Honduras; ²Profesor de Ginecología, Universidad Nacional de Cuyo, Argentina; ³Director de Docencia e Investigación, Instituto Oncológico Nacional Panamá, Panamá; ⁴Jefe de Servicio, Oncología Médica, Instituto Oncológico Cibao, Rep. Dom; ⁵Oncóloga, Breast Clinic, La Plata, Argentina.

Correspondencia.- Correspondencia.- Dr. Francisco Gago, Argentina, Universidad Nacional de Cuyo, Tel. 005926192327, Cons. 00592619265981, Cel. 0059261159856782, mail edugago@infovia.com.ar

Recibido: diciembre 2004; **aceptado:** mayo 2005

Resumen

Un encuentro muy importante de especialistas en Oncología latinoamericanos se llevó a cabo en la ciudad de Miami, Florida, contando con la participación de oncólogos de varios países de la región (México, Brasil, Colombia, Argentina, Uruguay, Chile, etc.). Esta reunión de consenso tuvo el objetivo de compartir el conocimiento actual que poseen estos clínicos e investigadores sobre neoplasias diversas y su manejo clínico actualizado, de acuerdo con los criterios y lineamientos de vanguardia, que se desarrollan en las principales sedes internacionales de investigación, con la finalidad de poder así desarrollar un documento útil para el oncólogo latinoamericano en su trabajo cotidiano con pacientes con cáncer. Ahora bien, con el objetivo de explorar y discutir seis diferentes escenarios importantes en el manejo clínico del cáncer, para así establecer algunas conclusiones y lineamientos útiles, los participantes fueron divididos en seis (6) grupos de trabajo con los siguientes temas: 1) lineamientos para el manejo de la pérdida ósea secundaria a tratamiento para el cáncer; 2) lineamientos para el manejo de cáncer de mama hormono-dependiente; 3) lineamientos para el manejo con ácido zoledrónico de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de pulmón; 4) lineamientos para el manejo con ácido zoledrónico de metástasis óseas secundarias a cáncer de mama; 5) lineamientos para el manejo de cáncer de mama con terapia adyuvante extendida, y 6) lineamientos para el manejo de GIST (tumores estromales gastrointestinales). En este documento presentamos el análisis del tratamiento actualizado del cáncer de mama hormono-dependiente que realizó el grupo de especialistas correspondiente. El cáncer de mama hormono-dependiente exhibe altas tasas de mortalidad, amenazando tanto la salud como la calidad de vida de las mujeres del mundo. En nuestros días, el uso de nuevos inhibidores de aromatasa (IAs), como letrozol y anastrozol, ha abierto una ventana para el alcance de mejores resultados clínicos, y comienza a reemplazar a tamoxifeno como terapia de primera línea en esta indicación con resultados que se han calificado como muy promisorios.

Palabras clave.- Hormono-dependiente, terapia adyuvante y terapia neoadyuvante, recidiva, inhibidores de la enzima aromatasa

Summary

An important Latin American Oncology meeting that took place in Miami, Florida, where oncologists from several countries in the region (Mexico, Brazil, Colombia, Argentina, Uruguay, Chile, etc.) participated. This consensus meeting had the objective of sharing the current knowledge of clinicians and researchers about different kinds of neoplasia and their updated clinical management according to the latest criteria and guidelines developed by the main research groups around the world, in order to present a useful document for these specialists in their daily work with cancer patients. With the purpose of exploring and discussing six different important oncological topics and establish some useful guidelines, participants were divided in six working groups with the following themes: 1) guidelines for the management of bone loss secondary to cancer treatment; 2) guidelines for the management of hormone dependent breast cancer; 3) guidelines for the management of bone metastases with zoledronic acid in lung cancer patients; 4) guidelines for the management of bone metastases secondary to breast cancer with zoledronic acid; 5) guidelines for the management of breast cancer with extended adjuvant therapy, and 6) guidelines for the management of GIST (gastrointestinal stoma tumors). This document presents the analysis of the hormone dependent breast cancer updated treatment according to the corresponding discussion group. Hormone-dependent breast cancer has a high morbidity and mortality rates all over the world and challenges the women's health and quality of life around the world. Nowadays, the use of new aromatase inhibitors (letrozol, anastrozol, etc.) has open a new window for the achievement of better clinical outcomes, and it is starting to replace tamoxifen as the first line treatment with very promising results.

Key words.- Hormone dependent, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, relapse, aromatase enzyme inhibitors

Antecedentes

Existe evidencia demostrada tanto por los estudios pre-clínicos como clínicos de que los estrógenos y sus metabolitos, al circular en sangre periférica e in situ, cumplen un importante papel en la fisiopatología propia del cáncer de mama y en su crecimiento. En consecuencia, se ha utilizado a la hormonoterapia para el tratamiento del cáncer de mama tanto adyuvante como avanzado en aquellos tumores hormonodependientes.

Tamoxifeno interfiere en la relación entre el estrógeno y su receptor, por lo que pertenece a la familia conocida como moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

I) Tamoxifeno

Tamoxifeno (sal de monocitrato [$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$]), está disponible en el mercado de fármacos desde mediados de la década de los setenta, tras haber emergido de un programa de investigación efectuado en los años cincuenta para buscar un nuevo contraceptivo oral. Eventualmente, se descubriría su verdadero potencial, al demostrarse capaz de disminuir y prevenir la severidad y la incidencia del cáncer de mama. Este fármaco ayuda a las mujeres con esta neoplasia a cursar con un mejor pronóstico clínico, disminuyendo las recurrencias y mejorando - en consecuencia - las tasas de supervivencia sin progresión. Tamoxifeno ha sido por muchos años el “estándar dorado” en la indicación; sin embargo, con el diseño de los Inhibidores de Aromatasa (IAs) de 3ª generación, su indicación como agente de primera línea es controversial.

Se han observado diversos efectos adversos asociados a sus características agonistas, como son efectos vasomotores, cáncer de endometrio y tromboembolismo.¹

Existe otro mecanismo de acción para explicar la relación fisiopatológica entre la presencia de estrógenos y el cáncer de mama. Este mecanismo no reside en un efecto anti-estrogénico directo o en el antagonismo o agonismo de los estrógenos, como en el caso de tamoxifeno, ya que se presenta antes de la síntesis del estrógeno, a nivel de la actividad de la enzima aromatasa, enzima indispensable en la biosíntesis de los estrógenos. La importancia de los inhibidores de la aromatasa radica en el hecho de que, a través de su mecanismo de acción, reducen los niveles de estrógeno sistémicos y también en la glándula mamaria.

II) Inhibidores de Aromatasa (IAs)

La aromatasa es la enzima responsable del último paso en el mecanismo de la biosíntesis de estrógenos; es decir: la conversión de andrógenos (testosterona) y de androstenediona en estrógenos (estrone y estradiol). Al parecer las células estromales de la mama están asociadas con la producción de estrógenos biológicamente activos. Los estudios han demostrado que los niveles de aromatasa son mucho mayores en las células tumorales que en aquellas del tejido lipídico peritumoral. Todas estas observaciones sustentan la necesidad de bloquear a la aromatasa si buscamos la no expresión estrogénica.²

Los IAs pueden clasificarse en dos tipos: esteroideos y no esteroideos (también reconocidos como I y II), y actúan compitiendo con los precursores de andrógenos para la enzima aromatasa. Los inhibidores de aromatasa esteroideos (como exemestano) se unen irreversiblemente a la enzima, formando uniones covalentes, e inactivándole.

Por ello, se denominan también “inhibidores suicidas”. En contraste, los IAs no esteroideos o de tipo II (como letrozol y anastrozol) establecen uniones iónicas, inactivando temporalmente a la enzima. Los IAs también han sido clasificados como de primera, segunda y tercera generación, basándose en la potencia y especificidad en su inhibición de la aromatasa, así como en el orden temporal de su desarrollo histórico. Así, Lonning *et al*, presentan la siguiente tabla relativa a la potencia intrínseca de cada uno de estos fármacos.²

Inhibición periférica de la enzima aromatasa con IAs de 1ª, 2ª y 3ª generación, evaluada con un ensayo de radioisótopos in vivo (mujeres postmenopáusicas)

	Inhibición	Presencia residual
Exemestano	97.9%	2.1%
Formestano (intramuscular)	91.9%	8.1%
Aminoglutetimida	90.6%	9.4%
Anastrozol	96.7%	3.3%
Letrozol	98.9%	1.1%

(Tomado de Lonning *et al*. 1996)³

Hasta la fecha, ha podido establecerse que los IAs de tercera generación poseen un perfil diverso entre sí, en términos de su farmacocinética y sus efectos sobre el tejido adiposo, el hueso y la génesis de esteroides adrenales. Según los estudios de sus características, no podemos asumir que estos agentes promuevan un perfil de seguridad “similar”. Se requiere aún de experiencia clínica y de la realización de más estudios comparativos, particularmente en el manejo a largo plazo. Hoy se investigan los efectos de letrozol, anastrozol y exemestano en la terapia adyuvante, y los datos que resulten de estos estudios ayudarán a conocer mejor sus perfiles de tolerabilidad y seguridad en el corto plazo.

Del cuadro anterior, se deduce que las propiedades de inhibición de aromatasa son superiores en el caso de letrozol, con menor efecto residual y con un mayor control de las recurrencias en las pacientes con cáncer de mama.

Propiedades del IA ideal

- Debe ser verdaderamente selectivo
- Debe ser efectivo en las dosis mínimas, evitando la sobreexposición del paciente al fármaco
- Debe tener un rápido inicio de acción y alcanzar un beneficio clínico objetivo en el corto, mediano y largo plazos
- Debe poseer una vida media consistente con el intervalo de dosis establecido
- Debe mostrar una aclaración sérica rápida posterior a suspender su administración, para evitar así efectos adversos

- Debe ejercer un mínimo perfil para interacciones medicamentosas
- Debe ser bien tolerado
- Debe ser una opción para las pacientes refractarias a terapia con tamoxifeno

III) Eficacia de los inhibidores de aromataasa en la enfermedad metastásica.

Se ha comprobado que los IAs tienen la capacidad de aumentar las tasas de respuesta clínica en pacientes que no responden a tamoxifeno. Se estima que, aproximadamente, entre un 40% y un 50% de las pacientes que recurren al tamoxifeno tienen la susceptibilidad de responder a un IA. Se ha observado que el estado del receptor estrogénico es un factor predictivo de la respuesta al IA, más aún si existe sobre-expresión del oncogén Her-2Neu.⁴

La respuesta de las pacientes al manejo con tamoxifeno es uno de los factores predictivos para el uso de IAs. Las pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno que recidivan tras 6 meses de terapia, se consideran como pacientes con resistencia *secundaria* al fármaco, mientras que aquellas que no respondieron al tratamiento se consideran como pacientes con resistencia *primaria*. Hasta un 70% de pacientes con resistencia secundaria a tamoxifeno responden bien al cambio por un IA de tercera generación, mientras que menos del 15% de las pacientes con resistencia primaria responden a los IAs.

IV) Eficacia Clínica de los IAs en Terapia Adyuvante

Respecto a la eficacia clínica de los IAs en el abordaje adyuvante del cáncer de mama, es indispensable señalar cuáles son los resultados alcanzados al ser comparados contra tamoxifeno. En primer lugar, debe mostrarse si la terapéutica con IAs es superior o equivalente al manejo con tamoxifeno. En este sentido, se cuenta con publicaciones sobre las comparaciones efectuadas entre tamoxifeno y los IAs como recurso para la terapia adyuvante. Estos datos - y muy particularmente aquellos que conciernen al estudio en terapia adyuvante conocido como MA-17 - han generado grandes expectativas, en la medida en que los IAs de tercera generación, como letrozol, promueven una reducción significativa de recurrencias en cáncer de mama.

Con el fin de establecer una perspectiva dentro del escenario de la adyuvancia, debe aclararse que los IAs han sido inicialmente aprobados como terapia de segunda línea para

el cáncer metastásico hormonodependiente, después del tratamiento considerado como de primera línea, a base del modulador selectivo del receptor estrogénico, tamoxifeno. Letrozol y anastrozol también han sido recientemente reconocidos como recursos para terapia de primera línea en el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama avanzado hormonodependiente.¹ Los tres IAs de tercera generación aprobados en Estados Unidos en estas posiciones e indicaciones son dos agentes no esteroideos (letrozol y anastrozol) y uno esteroideo y no reversible (exemestano). Son varios los estudios clínicos mayores que están efectuándose con diferentes regímenes para comparar a estos IAs entre sí mismos y contra tamoxifeno en el abordaje adyuvante.²

En una primera estrategia, se compara al tamoxifeno con un inhibidor de aromataasa de forma directa, como en los estudios ATAC (anastrozol), BIG FEMTA (letrozol), EXEM y TEAM, ambos comparando a exemestano contra tamoxifeno. La segunda estrategia consiste en evaluar el uso de un IA -como letrozol en el estudio MA-17- después del uso de tamoxifeno como adyuvante. El fundamento de esta estrategia terapéutica se basa en el antecedente de los resultados del ensayo clínico NSABP-B14, donde, al comparar el tratamiento adyuvante con tamoxifeno a 5 y 10 años, quedó demostrado que la administración a 5 años tuvo una tasa de sobrevida libre de recurrencia del 82% superior a las cifras para 10 años de tratamiento; mientras que en el grupo tratado a 10 años disminuyó la supervivencia general.^{5,6}

Ahora bien, en el estudio realizado por Goss P. et al, denominado MA 17, se pusieron en evidencia las ventajas obtenidas por el grupo al cual se le administró letrozol luego de la administración por 5 años de tamoxifeno; observándose una disminución de la tasa de recurrencia del 47% con respecto al grupo placebo. Estos resultados motivaron la suspensión del protocolo doble-ciego por razones éticas.

V) Conclusiones

Consideramos que en la actualidad se dispone de nuevas terapéuticas para el tratamiento del carcinoma de mama hormonodependiente, basadas en los IAs de tercera generación, las cuales han demostrado su efectividad en el carcinoma de mama avanzado. Con respecto al tratamiento adyuvante, es evidente que nace el concepto de terapia adyuvante extendida, administrando con éxito letrozol en el estudio MA-17, posteriormente al uso de tamoxifeno durante 5 años.

Bibliografía

1. Goss PE, et al. Emerging Role of Aromatase Inhibitors in the Adjuvant Setting. American J Clin Oncology (CCT) 26 (4 suppl:s)27-s33, 2003.
2. Goss PE, Yow O, et al. An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Current Oncology. Vol. 8. No. 2. pp. 1-9.
3. Lonning PE. Pharmacology of new aromatase inhibitors. The breast 1996; 5:202-8
4. Ellis M, Coop A, Singh B, et al Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB1 and/ or ErbB2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3808-16.
5. Goss PE, Strasser-Weippl K. Prevention strategies with aromatase inhibitors. Clin Cancer Res 2004. Jan 1; 10(1 Pt 2):3728-98.
6. Carsten Rose. A Comparison of the Efficacy of Aromatase Inhibitors in Second Line Treatment of Metastatic Breast Cancer. Am J Oncol (CCT) 26 (4 suppl 1) S9-S16, 2003.