

ADYUVANCIA CON INHIBIDORES DE LA AROMATASA

ANA CECILIA CONTRERAS C.

JEFE DE UNIDAD DE HEMATOLOGÍA, ONCOLOGÍA Y BANCO DE SANGRE, HOSPITAL FRANCISCO MOLINA SIERRA - IVSS

INTRODUCCIÓN

Durante más de 30 años el tamoxifeno representó el estándar de oro en adyuvancia en cáncer de mama en estadios iniciales. Actualmente se indica en adyuvancia por 5 años⁽¹⁾. El uso por más de 5 años no mostró beneficios, y pudiera incrementar los riesgos asociados⁽²⁾. Son candidatas a recibir tratamiento con hormonoterapia todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y receptores hormonales positivos, independientemente de la edad y del estado de compromiso ganglionar. Sólo algunas pacientes de bajo riesgo tendrían como alternativa la observación (contraindicación médica, decisión del paciente o del médico)⁽³⁾.

Es conocido que una importante proporción de mujeres tienen riesgo de recurrencia y nuevos primarios a pesar de tratamiento con tamoxifeno por 5 años. Investigaciones del *Eastern Cooperative Oncology Group* en 3 585 pacientes mostraron que en los primeros tres años poste-

rior a cirugía el riesgo de recurrencia era superior en pacientes con receptores hormonales negativos. En el cuarto año se observa un cruce en la curva, de modo que entre los años 5 y 10, el riesgo era significativamente mayor en pacientes con receptores hormonales positivos y se mantiene constante al menos 10 años después de la cirugía⁽⁴⁾. Debido a estos planteamientos, la investigación se dirigió a optimizar la eficacia terapéutica de agentes adyuvantes y a identificar nuevas drogas eficaces y seguras que ofrezcan ventajas en este grupo de pacientes con cáncer de mama hormonosensible en estadios iniciales. Como resultado de esta investigación han surgido los agentes antiaromatasa de tercera generación con gran potencial en terapia adyuvante.

MECANISMO DE ACCIÓN

En la posmenopausia los estrógenos se producen a partir de los andrógenos mediante un proceso de aromatización catalizado por la enzima aromatasa (Figura 1). Estos andrógenos son elaborados principalmente por las glándulas suprarrenales. La activación enzimática de los andrógenos por la intervención de la aromatasa ocurre en tejido adiposo, hígado, cerebro, músculo, piel, folículo piloso y en el propio

Correspondencia:

Dra. Ana Cecilia Contreras
Centro Médico Guerra Méndez, Anexo A
Urb. Catedral, Valencia Venezuela.
E-mail:anaccc@cantv.net

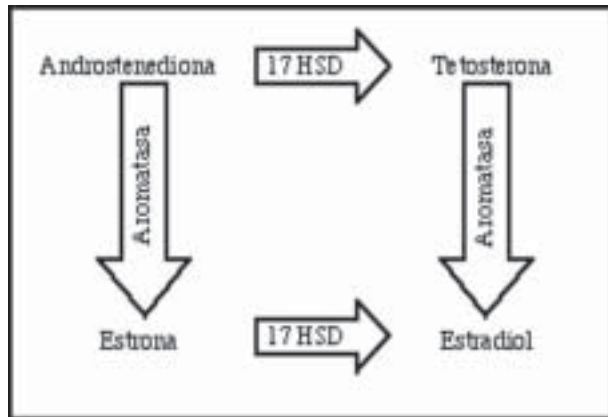


Figura 1. Biosíntesis de estrógenos en la posmenopausia, los cuales, se producen a partir de los andrógenos mediante un proceso de aromatización catalizado por la enzima aromatasa.

tumor mamario. Siendo el papel inhibitorio sobre la aromatasa un paso primordial en la privación de estrógenos, los agentes antiaromatasa han surgido como una opción. Se trata de potentes inhibidores de la producción de estrógenos vía la supresión del estradiol circulante a niveles casi indetectables en todos los tejidos. Esta generación de antiestrógenos (anastrozol, letrozol y exemestane) inhiben la enzima aromatasa en un rango entre 95 % y 98 %.

Recientes estudios han evaluado la relación HER2/neu y respuesta al tamoxifeno sugiriendo que el HER2/neu sobre-expresado o amplificado puede indicar baja probabilidad de respuesta a tamoxifeno⁽⁵⁾. Sin embargo, aun cuando no es una conducta estándar se puede sugerir que este grupo de pacientes reciba terapia con agentes antiaromatasa en lugar de tamoxifeno.

La primera evidencia de actividad significativa de agentes antiaromatasa en estadios iniciales la proporcionó el ensayo ATAC, (Arimidex y tamoxifeno solos o en combinación) en más de 9 000 pacientes posmenopáusicas. Este estudio, actualizado en el Symposium de San Antonio del año 2004 por

Howell, continua mostrando una significativa reducción en los eventos de cáncer de mama (sobrevida libre de enfermedad, tiempo para recurrencia, cáncer de mama contralateral y tiempo para recurrencia a distancia) en pacientes que reciben anastrozol en comparación con aquéllas en tratamiento con tamoxifeno⁽⁶⁾. Pacientes que recibieron la combinación no mostraron superioridad con respecto al tamoxifeno y, en consecuencia, esta rama fue cerrada. A 68 meses de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad es significativamente superior al tamoxifeno, con un beneficio absoluto en supervivencia libre de enfermedad de 3,3 % a los 6 años. El tiempo para recurrencia, las metástasis a distancia y el cáncer contralateral se redujeron significativamente⁽⁷⁾. Dowsett y col.⁽⁸⁾, han sugerido que el beneficio adicional del anastrozol era mayor para mujeres con RE positivos y RP negativos, si comparamos con las pacientes quienes exhiben positividad en ambos receptores. Aunque sabemos que un grupo de mujeres se beneficiarían de anastrozol como tratamiento inicial, en lugar de tamoxifeno en los dos o tres primeros años posteriores a cirugía, faltan estudios que avalen esta conclusión del estudio ATAC.

El segundo estudio de inhibidores de aromatasa en adyuvancia fue el MA.17 con 5 187 pacientes quienes cumplieron 5 años con tamoxifeno y se aleatorizaron a recibir letrozol o placebo diario por un lapso de 5 años. La diferencia a favor del letrozol fue significativa en supervivencia libre de enfermedad y en disminución de riesgo de aparición de cáncer en la mama contralateral. La supervivencia global se apreció sólo en un grupo de pacientes con axila positiva⁽⁹⁾. La actualización de este estudio se presentó con una mediana de seguimiento de 30 meses y mostró una reducción del riesgo de 42 % y un beneficio absoluto en supervivencia libre de enfermedad de 3 % en ganglios negativos y 7 % de ganglios positivos⁽¹⁰⁾.

El tercer gran trabajo corresponde al IES

(*Intergroup Exemestane Study*), se estudiaron 4 742 pacientes quienes cumplieron 2-3 años con tamoxifeno y se dividieron en dos grupos aleatorios: una rama recibió 2-3 años adicionales con tamoxifeno y la otra, 2-3 años con exemestane, hasta cumplir 5 años. El primer análisis mostró un incremento en la sobrevida libre de enfermedad en 4,7 % a los tres años a favor de la rama que recibió exemestane. Se apreció además, una disminución del riesgo relativo en 32 %⁽¹¹⁾. En la actualización de este ensayo, realizada por Coombes y col., con un seguimiento de 37,4 meses, se mantiene el beneficio en sobrevida libre de enfermedad y reducción de cáncer de mama contralateral en las pacientes que recibieron exemestane⁽⁶⁾.

Otros estudios, no menos importantes incluyen el ensayo ITA (Italian Tamoxifeno Anastrozol), similar al IES, pero en lugar de culminar los 5 años de hormonoterapia con exemestane lo hicieron con anastrozol. A los 52 meses de seguimiento se demostró que la sobrevida libre de eventos y la sobrevida libre de progresión fue significativamente mayor en el brazo secuencial, el cual incluyó anastrozol⁽¹²⁾.

Un análisis de dos estudios con criterios similares de inclusión, *Austrian Breast Cancer Study Group* (ABCSG 8) y el ensayo alemán ARNO 95, incluyó 2 262 y 962 pacientes posmenopáusicas hormonosenesibles tratadas durante 2 años con tamoxifeno y distribuidas aleatoriamente en 2 ramas: Un grupo recibió 3 años adicionales con tamoxifeno, y el otro grupo completó los 3 años con anastrozol. Se demostró después de 28 meses de seguimiento una ganancia en la sobrevida libre de enfermedad con una reducción significativa de riesgo de recurrencia a distancia en la rama con anastrozol⁽¹³⁾.

BIG 1-98 (BIGFEMTA): es un estudio de hormonoterapia adyuvante con cuatro ramas: 5 años con letrozol, 5 años con tamoxifeno, 2 años con tamoxifeno seguidos de 3 años con letrozol y 2 años de letrozol seguidos de 3 años

con tamoxifeno. Con un seguimiento de 35,5 meses se aprecia un incremento de la sobrevida libre de enfermedad, tiempo para recurrencia, y tiempo para metástasis a distancia, con valores estadísticamente significativos en el grupo que recibió letrozol. No se observó beneficio en la sobrevida global⁽¹⁴⁾. No están disponibles los resultados del análisis en las ramas secuenciales.

ESTUDIOS EN EVOLUCIÓN

El estudio TEAM es un Fase III con aproximadamente 4 400 pacientes posmenopáusicas, compara exemestane con tamoxifeno como terapia adyuvante por 5 años y estratifica de acuerdo a estado del receptor hormonal, quimioterapia previa y estado ganglionar⁽¹⁵⁾.

NCIC CTG MA.27 compara anastrozol con exemestane en tratamiento hormonal adyuvante en primera línea en posmenopáusicas operadas por cáncer de mama⁽¹⁶⁾.

EFECTOS ADVERSOS

Los agentes antiaromatasa se toleran bien en líneas generales, al igual que el tamoxifeno⁽¹⁷⁾ y, comparados con él, producen menos estimulación endometrial, menos tromboembolismo y en menor grado, síntomas vasomotores. Existen numerosos signos y síntomas asociados a los agentes antiaromatasa; además de los sofocos o "calorones" se han presentado artralgias, reducción en la función sexual, sequedad vaginal, mialgias⁽¹⁸⁾. Sin embargo, se ha considerado más importante el efecto óseo (osteoporosis, fractura), hiperlipidemia y la isquemia cardíaca. Estudios recientes han demostrado que el riesgo de incremento de fracturas en pacientes que han recibido anastrozol se estabiliza a los dos años⁽¹⁹⁾. No se registraron diferencias significativas en términos de incidencia en la mortalidad por enfermedad cardiovascular con el uso de exemestane⁽²⁰⁾. La pérdida de densidad mineral

ósea en pacientes tratadas con exemestane resultó significativamente mayor en cuello femoral; también, se demostró incremento significativo en suero y orina de los marcadores de resorción ósea, pero también, en marcadores de formación ósea. En cuanto a perfil lipídico, se redujo significativamente la HDL-colesterol y la apolipoproteína A1⁽²¹⁾. Según datos del estudio BIG 1-98, el letrozol presenta una ocurrencia significativamente mayor de hipercolesterolemia y eventos cardíacos grado 3-5 en relación con tamoxifeno⁽¹⁴⁾. Sin embargo, está claro que debe intensificarse la investigación de los efectos adversos a largo plazo especialmente en el área ósea, cardiovascular y cognoscitiva.

CONCLUSIONES

- Resultados del ATAC y BIG-98 indican que un inhibidor de aromatasa puede sustituir al tamoxifeno en el tratamiento adyuvante posoperatorio inmediato.
- Dos o tres años de agentes antiaromatasa después de dos o tres 3 años de tamoxifeno ofrece más beneficios que continuar tratamiento con tamoxifeno hasta cumplir los 5 años (IES, ABCSG 8/ARNO 95/ITA).
- La adyuvancia extendida con inhibidores de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas después de finalizar tratamiento estándar con tamoxifeno ha demostrado claros beneficios (MA.17).
- Agentes antiaromatasa son el tratamiento apropiado de inicio para pacientes que tienen contraindicado el tamoxifeno.
- Desconocemos si un agente antiaromatasa es

superior a otro o si el uso de estos medicamentos después de tres años de tamoxifeno es más efectivo que el tratamiento con agentes antiaromatasa por 5 años.

- Desconocemos si prolongar el tratamiento con inhibidores/inactivadores de aromatasa por un lapso superior a los 5 años en pacientes tratadas con adyuvancia hormonal por 5 años ofrecerá beneficio a las pacientes.
- Aún no conocemos los efectos a largo plazo, especialmente cardíacos, cognoscitivos y óseos.

RECOMENDACIONES

1. Pacientes con tumores de mama y receptores hormonales negativos no deberían recibir tratamiento endocrino adyuvante.
2. El tratamiento adyuvante para menopáusicas con receptores hormonales positivos debería incluir un agente antiaromatasa.
3. No usar tamoxifeno después de agentes antiaromatasa, pues no existe evidencia suficiente en apoyo a esta conducta.
4. Determinar proporción de pacientes con cáncer de mama hormonossensibles en nuestro país.
5. Determinar densitometría ósea en toda paciente candidata a recibir agentes antiaromatasa.
6. En pacientes tratadas con agentes antiaromatasa restringir el cigarrillo y las bebidas alcohólicas. Estimular el ejercicio y controlar el peso corporal.
7. Suplementos de calcio y vitamina D.

REFERENCIAS

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-1467.
2. 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(9):684-690.
3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1569-1583.
4. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2738-2746.
5. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, 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(12):926-935.
6. [No authors listed]. Abstracts of the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8-11, 2004, San Antonio, Texas, USA. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88(Suppl 1):1-265.
7. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-62.
8. 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: An hypothesis-generating study. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7512-7517.
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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 Engl J Med.* 2003;349(19):1793-1802.
10. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert 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(17):1262-1271.
11. 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 Engl J Med.* 2004;350(11):1081-1092.
12. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5138-5147.
13. 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(9484):455-462.
14. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2747-2757.
15. Rea D. Phase III randomized study of adjuvant exemestane versus adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. Protocol CRC-TU-TEAM. Disponible en: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=69260&version=patient&protocolsearchid=2297307>
16. Goss P, Ingle J, Ellis M, Sledge G, Budd G, Rabaglio M, et al. Exemestane or anastrozole in treating postmenopausal women who have undergone surgery for primary breast cancer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=316325&version=patient&protocolsearchid=2297307>
17. 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(9472):1687-1717.
18. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431-2442.
19. Buzdar AU. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: An update. *Clin Breast Cancer.* 2004;5(Suppl 1):6-12.
20. Coombes RC, Bliss JM, Hall E. Safety of exemestane in the Intergroup Exemestane Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):3171-3172.
21. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5126-5137.