

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Ana Lluch Hernández

Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

El cáncer de mama metastásico es incurable. El tratamiento hormonal mantiene la calidad de vida, y es muy bien adaptado a esta situación de la enfermedad. Las directrices actuales del tratamiento hormonal se dirigen a la introducción de nuevos fármacos, intentar perfilar mejor los criterios de selección y al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

BASES DEL TRATAMIENTO ENDOCRINO

Las células mamarias normales son sensibles a las hormonas sexuales. Debido a que las células del cáncer de mama se desarrollan habitualmente a partir de células mamarias alteradas, éstas también son, generalmente, sensibles a las hormonas sexuales. Los estrógenos promueven el crecimiento de muchas células de cáncer de mama, por lo que la disminución de sus niveles o la inhibición de su acción conduce, con frecuencia, a una respuesta clínica en pacientes con enfermedad avanzada con receptores hormonales (RH) positivos. Esto puede lograrse mediante diversas estrategias que actuarían a través de distintos mecanismos acción.

Los parámetros clásicos que reflejan la hormonosensibilidad del cáncer de mama son los receptores hormonales positivos, el grado histológico, el intervalo libre de enfermedad y el lugar de metastásis. Parámetros más recientes de hormonosensibilidad son la expresión de Her2 en el tumor o concentración de Her-2 circulante. Se ha realizado un meta-análisis que demuestra que la tasa de respuesta objetiva obtenida con un tratamiento hormonal es menor en aquellos pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her2 que en pacientes sin tal sobreexpresión. También se ha observado que el tratamiento hormonal es menos efectivo en pacientes cuyos niveles de Her-2 circulante en suero es elevado.

El tipo de tratamiento hormonal empleado depende en parte de la fuente de estrógenos y del nivel basal de los mismos. En mujeres premenopáusicas, la producción de estrógenos es elevada y localizada en los ovarios; en estas pacientes la ovariectomía quirúrgica, radioterápica o farmacológica puede utilizarse para reducir la producción de estrógenos. En mujeres postmenopáusicas y en aquellas cuyos ovarios no funcionan, se producen cantidades relativamente pequeñas de estrógenos en tejidos periféricos mediante la conversión de los andrógenos producidos por las glándulas adrenales; estos bajos niveles de estrógenos pueden inhibirse mediante el bloqueo del receptor de estrógeno o por medio de la inhibición de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos.

Entre los tratamientos hormonales farmacológicos del cáncer de mama están el tratamiento con antiestrógenos (entre ellos, moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) o los "downregulators" de los receptores de estrógeno (SERD), análogos de la hormona liberadora de hormona luteizante (LHRH), inhibidores de la aromatasa, estrógenos, progestágenos y andrógenos.

Los tumores que responden inicialmente a un tipo de tratamiento hormonal se tornan, generalmente, refractarios al mismo, pero pueden responder a otros tipos de hormonoterapia. Por tanto, los tratamientos hormonales se administran de forma secuencial, ofreciéndose tratamientos de segunda, tercera y cuarta línea a medida que se desarrolla resistencia y la enfermedad progresa. Cuando se han agotado todas las opciones hor-

monales, o no existe una respuesta inicial al tratamiento hormonal de primera línea, se plantea la administración de esquemas de quimioterapia.

TRATAMIENTO HORMONAL DE PRIMERA LÍNEA

Las terapéuticas hormonales que utilizamos en primera línea de tratamiento van a depender del estado menopáusico de las pacientes.

En pacientes premenopáusicas se suelen utilizar la combinación de dos tratamientos, tales como la castración más tamoxifen. Esta estrategia ha demostrado una mayor efectividad que cualquiera de los dos tratamientos utilizados separadamente.

Se ha realizado un meta-análisis que incluye varios ensayos aleatorizados, y muestra que el uso de análogos de la LHRH más tamoxifen es superior a el uso de análogos sólo, tanto en tasa de respuestas (39% vs 30% $p=0.03$), duración de la respuesta (19.4 vs 11.3 meses), supervivencia libre de progresión (8.7 vs 5.4 meses $p=0.001$) y supervivencia global (2.9 vs 2.5 años $p = 0.02$). Este meta-análisis sugiere que la combinación fue más efectiva, pero estos estudios tienen algunas críticas, como es el hecho de que no comparan la combinación con tamoxifen sólo o el uso secuencial de cada una de las opciones de tratamiento. Esto es importante ya que pueden existir circunstancias en las que el uso secuencial de tratamientos pueda ser más efectivo que la combinación de los mismos.

En la década de los 90, en pacientes postmenopáusicas, tamoxifen era el tratamiento hormonal de primera línea. No obstante en base a los tres ensayos que compararon los inhibidores de aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y examestano) frente a tamoxifen, en primera línea del tratamiento hormonal del cáncer de mama metastático y demostraron, en algunos aspectos, ser tanto o más efectivos que tamoxifen, y con un perfil de toxicidad más favorable, ahora pueden ser considerados como el nuevo estándar en primera línea del tratamiento para las pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

Anastrozol es un inhibidor de la aromatasa competitivo, no esteroideo y activo por vía oral. Dos estudios aleatorizados, uno Europeo y otro Americano, compararon anastrozol versus tamoxifeno en primera línea de cáncer de mama metastático. En total, en los dos ensayos participaron 511 mujeres en la rama de anastrozol y 510 en la de tamoxifeno. El criterio de inclusión fue: pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastático con tumores RH+ o desconocidos. Las variables primarias de valoración fueron el tiempo hasta la progresión (TP) y la respuesta objetiva al tratamiento. Teniendo en cuenta a todas las pacientes, la mediana del TP fue de 8.5 meses en el brazo de anastrozol y de 7 meses en el brazo de tamoxifeno ($p=0.103$). Sin embargo, cuando sólo se incluyeron en el análisis pacientes con tumores RE+, la mediana del TP fue significativamente mejor en el grupo tratado con anastrozol (10.7 meses frente a 6.4 meses en el brazo de tamoxifeno ($p=0.022$)). Asimismo, las pacientes de la rama de anastrozol experimentaron una incidencia menor de tromboembolismo y hemorragia vaginal.

Letrozol es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo competitivo, potente y selectivo. Se ha realizado un estudio aleatorizado en pacientes postmenopáusicas, con cáncer de mama metastático en primera línea, que compara letrozol versus tamoxifen. Se incluyeron 907 pacientes, 67% de ellas fueron RH+. Este estudio preveía un cruzamiento después del tratamiento inicial, cuando las pacientes progresaban. Solamente 50% de las pacientes fueron tratadas tras la progresión. El análisis de este estudio demuestra que letrozol mejoró el TP en 3.4 meses, y la tasa de respuesta objetiva de un 20% a un 30% a favor de letrozol. Estos beneficios se observaron tanto si las pacientes habían recibido o no tratamiento hormonal adyuvante, y en cualquier lugar de metastasis, oseas o viscerales. La supervivencia de aquellas pacientes que no fueron cruzadas en el momento de la progresión fue incrementada de 19 a 33 meses en el grupo de letrozol.

El examestano es un inhibidor irreversible esteroideo de la aromatasa con biodisponibilidad oral. Aunque el mecanismo de inhibición de la aromatasa es diferente al de los inhibidores no esteroideos anastrozol y letrozol, el examestano suprime la actividad de esta enzima en un grado similar. Se ha realizado un estudio fase II randomizado en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico, con examestano y tamoxifen, demostrando una tasa de respuestas objetivas a favor de examestano (40.9% *versus* 13.6%).

En conclusión, los inhibidores de la aromatasa han demostrado ser más efectivos que el tamoxifen como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastático. Estos fármacos son bien tolerados y pueden ser considerados como el nuevo estándar en pacientes postmenopáusicas RH+.

TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LÍNEA

En el momento de la progresión de la enfermedad metastásica tras tratamiento hormonal, la cuestión que se plantea es continuar con una segunda línea hormonal, o iniciar tratamiento con quimioterapia. Los parámetros que se utilizan a favor de una segunda línea hormonal incluyen haber alcanzado una respuesta objetiva con la primera línea, una prolongada duración de la respuesta, y una concentración baja de Her-2 circulante.

En las pacientes premenopáusicas que progresan tras una primera línea de tamoxifen, la ovariectomía puede ser útil en algunas pacientes. Si la primera línea fue la combinación de un análogo de la LHRH más tamoxifen, el sustituir el tamoxifen por un inhibidor de la aromatasa puede inducir una tasa de respuestas elevadas en estas pacientes.

En pacientes postmenopáusicas que progresan tras el tratamiento con tamoxifen los inhibidores de la aromatasa, anastrozol, letrozol o examestano fueron comparados con megestrol acetato en tres ensayos fase III. Los resultados muestran que letrozol mejora la tasa de respuesta de forma significativa ($p=0.04$) así como la duración de la respuesta ($p=0.0009$). El tiempo a la progresión fue superior con examestano ($p=0.037$). La supervivencia fue superior de forma significativa tanto para anastrozol ($p<0.0025$) como para examestano ($p=0.039$).

En las pacientes que utilizaron letrozol como primera línea de tratamiento, y que en la progresión recibieron tratamiento con tamoxifen se observó un tasa de respuesta del 8% y un beneficio clínico del 60.8%. Por tanto en esta situación el tratamiento con tamoxifen puede ser considerado.

En pacientes que progresan al tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa el tratamiento con el antiestrogeno puro, como es el fulvestrant debe ser considerado. Este fármaco tiene una alta afinidad por los receptores. Bloquea el receptor que media la transcripción y degrada "downregulates" el receptor de estrógeno (SERD). Es efectivo en cáncer de mama resistente a tamoxifen y ha sido evaluado en varios ensayos clínicos. Se han realizado dos estudios, uno Europeo y otro Americano que comparan fulvestrant con anastrozol. En el estudio europeo se ha demostrado una actividad similar en cuanto a número de respuestas (20.7% vs 15.7%, $p=.20$) y duración de las mismas en pacientes refractarias a tamoxifen. En el estudio americano se observaron algunas diferencias a favor de fulvestrant en cuanto al tiempo medio de progresión (5.4 vs 3.4 meses), tiempo al fallo del tratamiento (4.6 vs 3.3 meses), y la duración de la respuesta que fue dos veces superior con fulvestrant que con anastrozol (19.3 vs 10.5 meses).

CONCLUSIONES

Si consideramos toda la información actual respecto al tratamiento hormonal, podríamos considerar que los esquemas de tratamiento han cambiado. En mujeres premenopáusicas en primera línea la combinación de un análogo de la LHRH y tamoxifen es el tratamiento estándar. En pacientes postmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa parecen más eficaces que el tamoxifen, especialmente en cuanto al tiempo a la progresión, y en algún estudio en cuanto al número de respuestas y supervivencia. Estos beneficios, se observan especialmente en pacientes con RH+.



En segunda línea de tratamiento, en aquellos casos con resistencia a tamoxifen, los inhibidores de la aromatasa son el tratamiento estandar, pero fulvestrant puede obtener los mismos beneficios. En aquellos casos en que el tratamiento de primera línea han sido los inhibidores de la aromatasa, tras la progresión, el tratamiento con tamoxifen puede ser eficaz.

El tratamiento de tercera línea puede consistir bien en fulvestrant, ó progestágenos en mujeres postmenopáusicas tras fallo a inhibidores de la aromatasa y antiestrogenos. En pacientes premenopáusicas tras el fallo a la castración ovárica el tratamiento con inhibidores de la aromatasa puede ser una opción.

Actualmente nos faltan datos para saber cuál es el mejor momento de administrar los tratamientos hormonales que disponemos (SERM, SERD, Inhibidores de la Aromatasa), pero es muy importante tener fármacos muy activos que compiten por la primera, segunda o tercera línea del tratamiento hormonal.