

VII CONGRESO ARGENTINO DE MASTOLOGÍA IV CONGRESO DE MASTOLOGÍA DEL MERCOSUR

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Dr. Richard Sainsbury *

Transcripción de la videgrabación de la conferencia

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):281-287

Hoy por hoy, vemos casi 40.000 casos nuevos de cáncer de mama todos los años, en nuestro país. De éstos el 10% llegarán con patología metastásica o avanzada, y recibirá tratamiento médico; el 90% serán lesiones aparentemente restringidas a las mamas. La mayoría son sometidas a la vía bien conocida de cirugía y tratamiento médico adyuvante. De estos casos un 70% se curarán y un 30% sufrirán patología avanzada y seguirán requiriendo tratamiento médico. Hay otro grupo de estas pacientes, que tratamos con tratamiento neoadyuvante o prequirúrgico, y este grupo de pacientes es interesante para el estudio de nuevas terapias.

Hoy voy a hablar fundamentalmente de los tres contextos: el tratamiento médico neoadyuvante, un poco acerca de patología avanzada y un poco del contexto prequirúrgico.

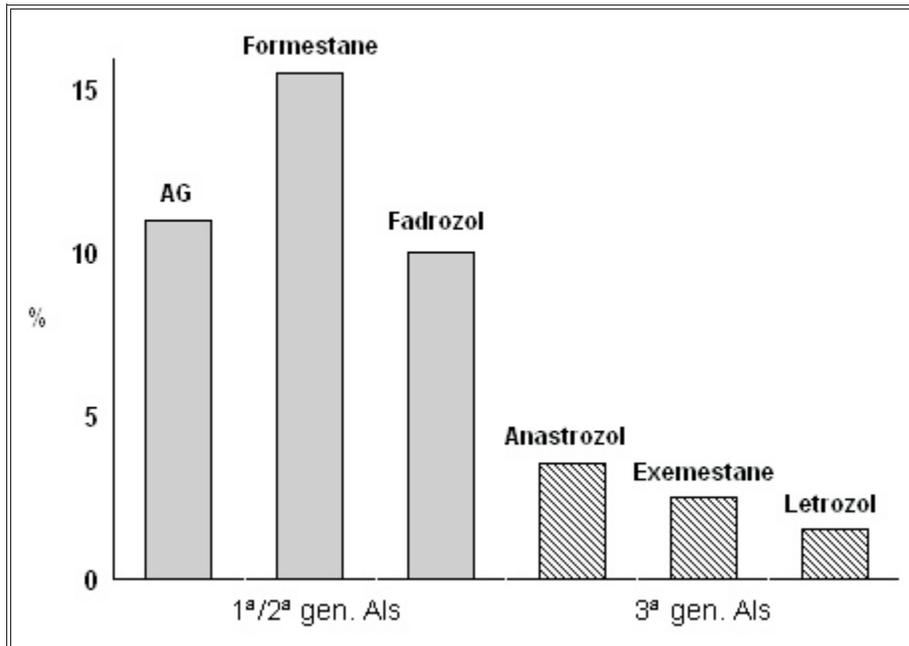
Tenemos que poner en contexto la endocrinoterapia. La endocrinoterapia, ya sea ovariecto-

mía u ooforectomía para mujeres jóvenes con RE positivos; o con tamoxifeno para todas las edades si son RE positivos, dará una tasa de respuesta mucho más elevada que la quimioterapia. Esto frecuentemente se olvida, y cuando pensamos en la calidad de vida tenemos que recordar que la endocrinoterapia tiene un rol fundamental en el manejo de nuestras pacientes.

Los nuevos agentes endocrinos buscan bloquear la enzima aromatasa para reducir la conversión de andrógenos en estrógenos. En consecuencia, habrá menos estrógenos para ligarse a los RE; y las drogas más nuevas que aparecerán son antiestrogénicas puras que buscan bloquear la unión de estrógeno al receptor de estrógeno, como fulvestrant, que entrará en vuestro país el año que viene.

Tenemos los inhibidores no esteroideos por un lado, y los inhibidores esteroideos; no parecen muy similares pero hay ciertas coincidencias

* Consultor quirúrgico del Colegio Médico Universitario. Miembro de la Asociación de Cirujanos Británicos. Miembro de la Asociación Oncológica Británica. Miembro del Grupo Británico de Mama. Miembro de la Sociedad de Investigación Quirúrgica. Miembro de la Sociedad Internacional de Cirugía. Miembro fundador de la Sociedad Internacional para el Tratamiento del Cáncer Regional.

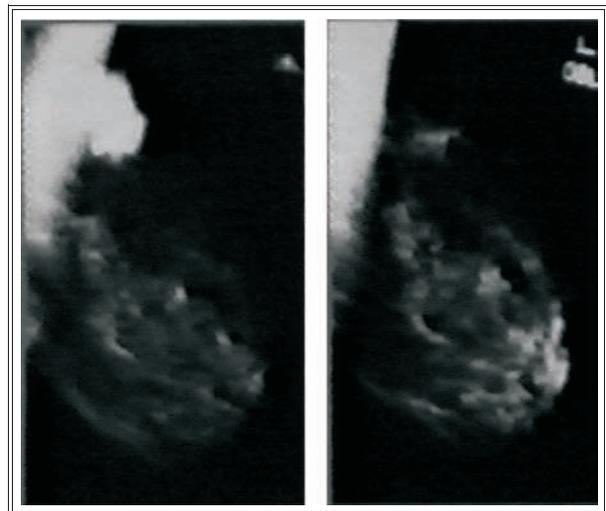


Cuadro 1. Efectividad de la inhibición con aromatasas: actividad residual.

estructurales. El vorozol no llegó al mercado, pero lo estudiamos a fondo mientras desarrollábamos estas drogas: anastrozol, letrozol; exemestane son otras drogas disponibles para quienes las quieran estudiar.

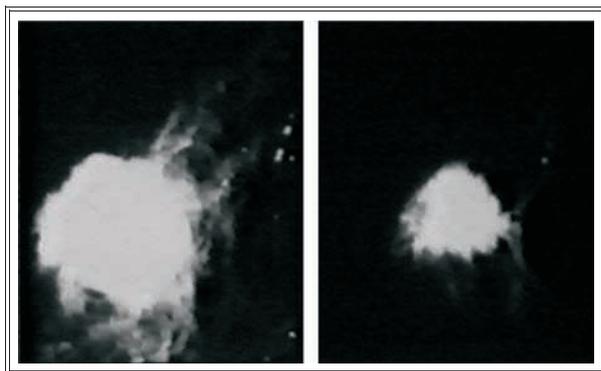
La aminoglutetimida, el anastrozol y el letrozol, son las tres drogas de modelos computarizados. Aminoglutetimida, este agente era una droga "sucia" con efectos colaterales, ya que bloqueaba la vía enzimática en la cascada, generando efectos colaterales de supresión suprarrenal. Anastrozol y letrozol, tienen semejanzas estructurales que permiten que se unan al sitio.

Cuando estudiamos la eficacia de estos inhibidores de la aromatasas (Cuadro 1) en comparación con la aminoglutetimida de primera generación, la segunda generación formestane y fadrozol (que se sigue usando en Japón) y la tercera generación de inhibidores de la aromatasas, mostraron muy bajos niveles de actividad residual de la aromatasas. Así que son agentes altamente eficaces in vitro.



Cuadro 2. Letrozol: respuesta a 3 meses.

¿Cómo funcionaron en la clínica? En algunos estudios de Edimburgo, se evaluaron posmenopáusicas con tumores RE positivos (tumores grandes) y las trataron con letrozol, anastrozol, exemestane.



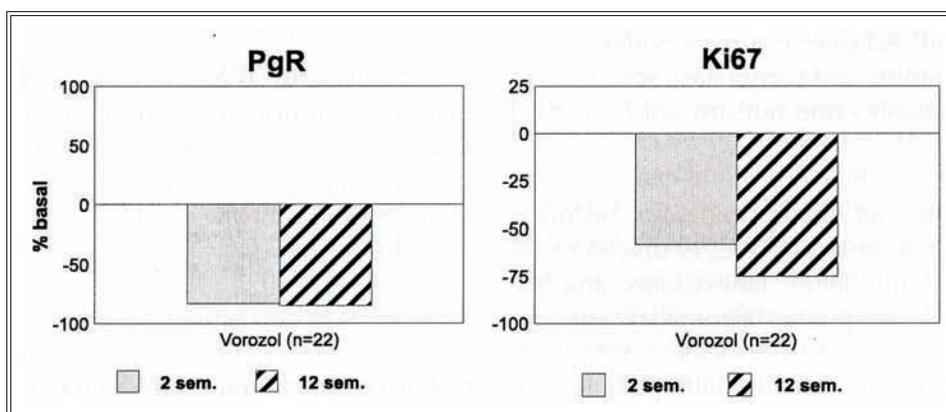
Cuadro 3. Preanastrozol (izquierda) y posanastrozol (derecha).

Un ejemplo de la respuesta a letrozol después de tres meses (Cuadro 2), muestra remisión tumoral; respuesta a anastrozol después de un mes, con evidente encogimiento del tumor (Cuadro 3). Se observó que si estudiamos la reducción porcentual, el volumen tumoral ya sea clínicamente, por ultrasonido o por mamografía, veremos que todos estos agentes lograron más o menos un 80% de respuesta para este grupo selectivo de pacientes, mientras que el tamoxifeno lograba apenas un 50% de respuesta. Así que en el contexto neoadyuvante, los inhibidores de la aromatasa aparentemente eran drogas mejores que el tamoxifeno para los RE positivos.

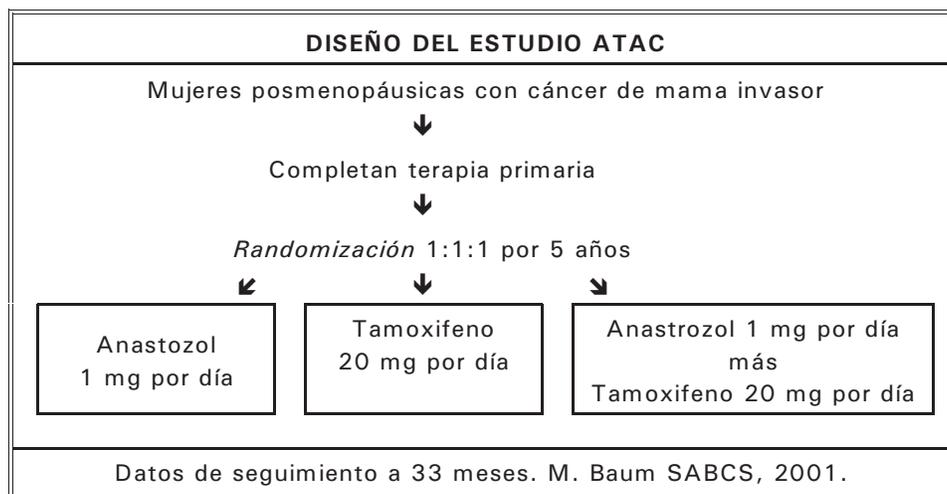
La conclusión era que los inhibidores de la

aromatasa eran eficaces como terapia sistémica primaria para cáncer mamario grande RE positivo. Un estudio (del cual yo también participé) era comparar vorozol y tamoxifeno. Para ver los efectos moleculares de la terapia muestreamos a los tumores; cuando obtuvimos muestras estudiamos el cambio en el sector progéstágeno y Ki67 (que es un marcador de proliferación). Hicimos biopsias a las 2 semanas para ver los efectos del tratamiento precoz y luego 10 semanas después, en las no respondedoras y en las respondedoras, respectivamente. Aquí también vimos los cambios (Cuadro 4); observamos el primer grupo y segundo grupo, viendo que el inhibidor de la aromatasa suprimía tanto a 2 semanas como a 12 semanas, al receptor progéstágeno y al Ki67; mientras que el tamoxifeno inicialmente estimulaba al receptor de progéstágenos y lo reducía mínimamente por debajo del valor basal después de 12 semanas; mientras que el Ki67 estaba suprimido 50% para el grupo de tamoxifeno, pero 80% para el grupo de iconazol. Así que aquí hay evidencias in vitro que sugieren que vorazol o los inhibidores de la aromatasa en general, quizás eran más útiles que el tamoxifeno.

Cuando se intenta resumir los estudios de cáncer mamario avanzado, letrozol se compara con tamoxifeno, y anastrozol con tamoxifeno,



Cuadro 4. Efectos de vorozol sobre PgR y Ki67 (proliferación) en cáncer de mama.



Cuadro 5

RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

- Pacientes reclutadas de 381 centros en 21 países.
- Pacientes reclutadas entre julio de 1996 y marzo de 2000.
- Ingresaron al estudio 9.366 pacientes

Anastrozol	n = 3.125
Tamoxifeno	n = 3.116
Combinación	n = 3.125

Cuadro 6

con RE positivos y para progestágenos; promedio de progresión 9,4 y 10,7 meses; 6,0 y 6,4 meses, con mejoría sintéticamente significativa para anastrozol, en el contexto avanzado por encima del tamoxifeno. Así que se suman evidencias de que los inhibidores de la aromatasa son más eficaces como agentes que nuestro *gold standard* actual.

Acá tenemos un cuadro con valor histórico (Cuadro 5). Es el ensayo ATAC, el diseño es de dos por dos: tamoxifeno, tamoxifeno, anastrozol, anastrozol. Acá preguntamos si hay que dar algo. Si era ético admitir personas en este tratamiento, y este ensayo fue diseñado para el estudio. ATAC, como saben, es el estudio más grande en cáncer mamario hecho jamás, con 9.366

pacientes de 21 países en 381 centros. Pacientes *randomizadas* ya sea a anastrozol con placebo, tamoxifeno con placebo o la combinación de ambos.

En el Cuadro 6 están los datos de la Argentina, que contribuyó al estudio. El resultado fue una mejoría a favor de anastrozol por encima del tamoxifeno, en cuanto a sobrevida libre de recurrencias a 33 meses. Las curvas se truncaron a los 42 meses.

Este efecto se sostuvo y ulteriores publicaciones aparecerán dentro de poco para mostrar si hay discrepancias en la sobrevida, pero anticipamos ver diferencias en la sobrevida porque estudios de cáncer mamario observaron una diferen-

cia importante en sobrevida libre de recaídas, que no se traduzca en la sobrevida global.

Otra cosa que surgió del estudio ATAC fueron las discrepancias en cuanto a los eventos colaterales o adversos. Hay muchos que estaban a favor del grupo anastrozol, con significativamente menos sangrado vaginal y flujo, ambos importantes, no sólo porque podrían ser representativos en el grupo tamoxifeno de un cáncer endometrial, sino también porque hay muchas investigaciones que desencadenan estos síntomas. Cualquier paciente que recibe tamoxifeno y que llegue ya con sangrado o flujo vaginal, es sometida a muchas pruebas extras. Es decir que ésta es una reducción muy importante y un ahorro importante. Hubo reducción en eventos trombóticos.

Una desventaja para el anastrozol y a favor del tamoxifeno era en el tema de trastornos músculo-esqueléticos y fracturas de cadera, muñeca y columna; es decir, fracturas potencialmente peligrosas. Sabemos que el tamoxifeno tiene un efecto parcial agonista y calculamos que quizás un 50% de estos trastornos se pueden explicar por el efecto adyuvante del tamoxifeno y un 50% por el efecto deletéreo del anastrozol.

Otra cosa interesante que surgió en estos estudios, fue la reducción en el cáncer mamario contralateral. El estudio ATAC indica que hay 30% que se basa en tamoxifeno, es decir, patología contralateral; apenas 9 lo hicieron en el brazo anastrozol.

Una crítica del estudio fue que quizás, que anastrozol no fue mejor, pero tamoxifeno se estaba comportando no tan bien (por así decirlo). Así que estudiamos la revisión de 1995 para pacientes receptores hormonales positivos, de más de 50 años de edad. Si vemos la curva del tamoxifeno en el ATAC, es idéntica; anastrozol aparentemente sería superior. Así que no es que el tamoxifeno no fuera tan eficaz.

Un estudio reciente de Ellis es bastante importante. Fue un estudio neoadyuvante de letrozol *versus* tamoxifeno en pacientes RE positivos. Estudiaron una tasa de respuesta clínica y vieron un 60% *versus* un 40%; muy parecido a los estudios de anastrozol. Pero lo interesante aquí es que si estudiábamos a las pacientes que eran EGFR o HER-2 positivas o negativas y vimos qué pasaba con tamoxifeno o letrozol, es evidente que las pacientes RE positivas y positivas también para el factor de crecimiento, respondían significativamente mejor al inhibidor de la aromataasa. Esto después se confirmó para anastrozol. Éste es un grupo de pacientes que nosotros tratamos con anastrozol inmediatamente, porque sabemos que tendrían un peor pronóstico si son positivas para ambos receptores.

Algunos datos que quizás no conozcan. Un hecho interesante que surgió del estudio ATAC, fue la diferencia de tasas de mastectomía entre distintos países. Digo con orgullo que la Argentina está en la zona más baja de las mastectomías. Lo interesante fue que en EE.UU. tenían una tasa de mastectomías significativamente más elevada, cosa que les preocupa mucho. Así que, muy bien la Argentina por la baja tasa de mastectomías.

¿Dónde estamos parados ahora con los inhibidores de la aromataasa? Hoy por hoy, ¿qué información podemos desprender? Si vemos los estudios que usaron anastrozol (Cuadro 7), hay seis conocidos por quien les habla. Un estudio austríaco, es de fase III, evalúa 2 años de tamoxifeno, después se hacen 3 años de anastrozol o 3 años de tamoxifeno. Hay un estudio italiano que hace lo mismo. Otro estudio internacional que hace lo mismo. Hay un grupo australiano que evalúa un estudio de fase III, 5 años de tamoxifeno *versus* 2 años de tamoxifeno más aminoglutetimida (por una u otra razón), después 3 años de tamoxifeno, después 3 años de anastrozol, para ambos grupos. Así que éste es un estudio complejo y no estoy seguro cuál será el re-

ESTUDIOS ACTUALES CON INHIBIDOR DE LA AROMATASA	
• Anastrozol	
◦ ABCSG AU08	Fase III, 2 años T, luego 3 años A o T.
◦ GR001	Fase III, como arriba.
◦ IT02	Fase III, como arriba.
◦ ABCSG AU06	Fase III, 5 años T vs. 2 años T más Ag, luego 3 años T, luego 3 años A, para ambos grupos.
◦ Ham-AT	6/12 A, T o A más T.
◦ ABCSG AU12	3 años A más Gos vs. T más Gos. Todas reciben zolendronato.
T: Tamoxifeno. A: Anastrozol. Ag: Aminoglutetimida. Gos: Goselerin.	

Cuadro 7

ESTUDIOS ACTUALES CON INHIBIDOR DE LA AROMATASA	
• Letrozol	
◦ BIG 01-98	Fase III, 5 años T vs. 2 años T más 3 años Let vs. 5 años Let vs. 2 años Let más 3 años T.
◦ NCIC MA 17	Fase III, 5 años T, luego 5 años Let o placebo.
• Exemestane	
◦ BIG 02-97	5 años T vs. 2 años T, luego 3 años Ex.
◦ NSABP 33	5 años T, luego 2 años Ex o nada.
T: Tamoxifeno. Let: Letrozol. Ex: Exemestane.	

Cuadro 8

sultado final, porque no utilizamos aminoglutetimida más. Hay otro grupo con 6 meses de anastrozol seguido ya sea por tamoxifeno o la combinación de ambas drogas. Son terapias de corta duración. Por último, un estudio de premenopáusicas, es un grupo australiano también. Son 3 años de anastrozol con goserelin *versus* tamoxifeno más goserelin, y todas las pacientes reciben zolendronato para proteger las estructuras óseas.

En los estudios de letrozol hay un estudio BIG (Cuadro 8). El grupo BIG 01-98 de fase III,

5 años de tamoxifeno y 2 años de droxifeno más 3 años de letrozol *versus* 5 años de letrozol y 2 años de letrozol y 3 años de tamoxifeno. Es un estudio interesante, pero los resultados no están todavía. Hay un grupo canadiense que evalúa 5 años de tamoxifeno, letrozol y placebo, y falta mucho para que tengamos esos resultados.

Con exemestane hay dos estudios, el norteamericano NSABP 33; 5 años de tamoxifeno por 2 años de exemestane o nada; o 5 años de tamoxifeno *versus* 2 años de tamoxifeno y 3 años de exemestane. Así que hay muchos estudios que

se están realizando con pequeñas variaciones, y será interesante ver cómo transcurren.

¿Dónde estamos parados hoy con los adyuvantes y los inhibidores de la aromatasas? Voy a resumir la información. No se usan en forma rutinaria en el contexto adyuvante y creo que hay grupos que tendrían que recibirlos precozmente. Nosotros los usamos en nuestros centros como primera línea para mujeres con riesgo por el uso de tamoxifeno, si tuvieron una trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trastornos uterinos, sangrados disfuncionales o pacientes con doble expresión positiva de RE y erbB-2 también. Lo usamos también para pacientes que han tenido terapia de reemplazo hormonal que indujeron tumores. Se podría debatir acerca de eso en otro contexto. Sabemos que el tamoxifeno ha contribuido en la dramática caída en mortalidad tanto en el Reino Unido como en los EE.UU. para aquellas pacientes que lo recibieron. Será interesante ver si los inhibidores de la aromatasas siguen mejorando las perspectivas.

¿Dónde estamos parados en cuanto al plan de la terapia endocrina para pacientes RE positivos? El grupo premenopáusico, goserelin con o sin tamoxifeno; incluso cuando tengamos los resultados del estudio australiano que es con o sin anastrozol, veremos qué pasará. La ablación ovárica, para ganglios negativos y positivos, respectivamente. La sobrevida sin eventos. La sobrevida global. Si hacemos la ablación ovárica hay

un beneficio a favor de las pacientes. Sabemos que para pacientes RE positivas, en el estudio ZEBRA, que el zoladex es tan eficaz como CMF, en el contexto adyuvante para pacientes de alto riesgo; eran todas pacientes con ganglios positivos.

Goserelin no debe ser olvidado para posmenopáusicas: Hoy por hoy se da tamoxifeno, pero creo que en 5 años veremos primero anastrozol; creo que anastrozol llegará allí primero porque tenemos más estudios con este agente que con otros agentes. El exemestane está en segunda línea hoy, pero creo que veremos el bloqueo de estrógeno total a través de fulvestrant y entrarán en primer lugar. Veremos terapias orientadas con drogas como Iressa, inhibidores FTI, agentes antiestrogénicos. Sé que alguno de ustedes ya están contribuyendo con ensayos y estudios de estos agentes.

Lo que veremos posteriormente serán terapias orientadas. En un trabajo desde Holanda o de los Países Bajos, se mostró que es posible aislar 70 genes que identificarán a pacientes que evolucionarán bien con endocrinoterapia. El ensayo está por comenzar en Europa, consiste en utilizar estos criterios y *randomizar* a las pacientes ya sea basados en los criterios del NCI endocrino *versus* quimioterapia, o para utilizar este chip para ver si hay diferencias. Así que éste es el primer ensayo de terapia dirigida que empezará. Gracias señoras y señores por esta invitación.