

NUEVAS DROGAS EN EL TRATAMIENTO ENDOCRINO DEL CÁNCER DE MAMA

Dr. Michael Baum

Conferencia pronunciada el 6 de septiembre de 2005
Transcripción de la videgrabación

Rev Arg Mastol 2005; 24(85): 361-368

Señor Presidente, señoras y señores. Muchas gracias por sus gentiles palabras. Quiero agradecer al público por persistir después de tres días de presentaciones y debates científicos. Esta última presentación es muy teórica y confieso que estos temas a mí me resultan complejos. Los describiré despacio.

El estradiol controla el crecimiento del tejido mamario a través de mecanismos clásicos y no tan clásicos, como veremos. Hay una mejor comprensión también de la comunicación entre el estradiol y los receptores del factor de crecimiento, y como este diálogo actúa mediando el crecimiento de las células tumorales, esto nos da una nueva comprensión de los receptores hormonales. En parte, estos trabajos brillantes, se lo debemos a Kent Osborne y su grupo, también Angelo Di Leo y su grupo, y R. Blamey y su grupo, en Londres.

Como simple recordatorio, en las vías clásicas de una célula *target* estrogénica, tenemos el receptor de estrógeno, ya sea en la membrana celular o en el citoplasma ligado al ADN, y la proteína de golpe de calor; cuando el receptor no ha sido estimulado con el estrógeno, entonces la transcripción del mensaje genético se ve reprimida. Cuando el estrógeno entra en la célula, la proteína de golpe de calor se pierde en el receptor y los dos receptores unidos por dimerización en ambos más el estrógeno se unen al

ADN y reclutan a los coactivadores. Como resultado de esto tendremos crecimiento de las células tumorales y ésta sería la vía clásica perfecta. Una de las proteínas que son inducidas a través de este mecanismo, es el receptor de progesterona, que se considera un marcador y una vía clásica intacta.

Además del mecanismo de los receptores de estrógeno, tenemos los receptores de la membrana celular y los otros mecanismos, por los cuales el crecimiento de células tumorales se ve desencadenado a través de otras vías. Tenemos unión de ligandos y podría ser el factor de crecimiento epidérmico, la activación de receptores; y estas vías de activación que estimulan la transcripción de genes en el núcleo con proliferación y maduración, sobrevida de la célula, angiogénesis y metástasis. Esto es todo a través del sistema de las proteínquinasas y esto es estimulado a nivel de la membrana celular.

Hay una nueva comprensión de la señalización de los receptores de estrógeno (Cuadro 1). Nuevos conceptos biológicos que tienen que ver con el diálogo entre los receptores del factor de crecimiento y los clásicos receptores de estrógeno. Hoy en día se cree que juegan un rol muy importante en la biología del cáncer de mama. El receptor del factor de crecimiento, medido por fosforilación, actuando sobre los receptores de estrógeno y los coactivadores, pueden en forma

NUEVA BIOLOGÍA DE LA SEÑALIZACIÓN DEL RE
<ul style="list-style-type: none"> • El intercambio entre el receptor del factor de crecimiento (GFR) y la señalización del RE juega un rol importante en la biología del cáncer de mama. • La fosforilación del RE y los coactivadores del RE, mediada por el GFR, puede aumentar en forma significativa el crecimiento del tumor mediado por estrógeno. • La señalización del GFR tiene un rol importante en la resistencia a la terapia endocrina. • La señalización del GFR puede activar el RE en ausencia de estradiol. • Las formas adicionales "no clásicas" de señalización del RE pueden contribuir al crecimiento del tumor de mama.

Cuadro 1

sinérgica activar el factor de crecimiento mediado por estrógenos en esta "conversación". También, en la forma de resistencia de la terapia esto puede estar involucrado y puede actuar en ausencia de estradiol. Además, hay formas no clásicas de señalización de receptores que pueden contribuir al crecimiento de células tumorales en la mama, como describiré en instantes.

Con este diagrama empezamos a ver lo complejo que es esto cuando consideramos la transducción de las señales del factor de crecimiento, como resultado de la unión de un factor de crecimiento con el receptor. Tenemos el receptor y su dimerización, una homodimerización y después tenemos dos cascadas que surgen. Una cascada de la activación de la proteinquinasa a través de ras, Raf, etc. se liga a la proliferación; y la otra cascada a través de estas vías está ligada a la inhibición de la apoptosis. Así que la estimulación de los receptores de los factores de crecimiento se traducen en crecimiento tumoral por inhibición de la apoptosis y por estimulación de la proliferación.

Todo se complica cuando la célula tumoral sobreexpresa la proteína erb-B2. La proteína erb-B2 puede heterodimerizar con el receptor del factor de crecimiento epitelial. Así que tenemos TGF α o factor de crecimiento epitelial, ligándose al receptor del factor de crecimiento epitelial, heterodimerizando con el receptor erb-B2, que se cree que en forma constitutiva estaría activado. Luego esto activaría las dos vías que ya les describí en forma conjunta. Tenemos la unión de estrógeno con el receptor de estrógeno en el ADN, obtendríamos un adicional de estimulación reclutando a los coactivadores del receptor de estrógeno. Así que a este nivel, es donde creemos que existe ese diálogo por la cascada de los receptores del factor epitelial actuando sobre los coactivadores para la ligadura y transcripción de genes en el receptor de estrógeno. Por ello tenemos un realce en el crecimiento tumoral seguido al diálogo entre todas las vías.

Así que una combinación de erb-B y las señales que están generadas por los receptores de estrógeno en forma sinérgica realza el crecimiento tumoral en las mamas, por las dos vías que les mostré; es decir la proliferación y la inhibición de la apoptosis. Después tendremos un crecimiento tumoral extremo.

Ahora, los nuevos conceptos biológicos acerca de la señalización de los receptores de estrógeno que se tornan más y más evidentes, serían una vía alternativa a las vías recién descritas (Cuadro 2). En la actualidad se cree que el receptor de estrógeno per se, sin portar estrógeno, puede estimular el crecimiento ligándose y activando a otros factores de transcripción sin ligarse directamente al ADN. El receptor de estrógeno combinado puede activar complejos de señalización en la membrana celular. Así que hay dos posibles mecanismos por los cuales el receptor de estrógeno per se, sin estrógenos unidos o ligados puede afectar al ADN, directa o indirectamente en la membrana celular.

Veremos que el receptor de estrógeno estimula el crecimiento sin ligarse al ADN a través de este mecanismo. El receptor de estrógeno se liga a la API fos/jun, produciéndose el crecimiento celular.

Hay otro mecanismo por el cual el receptor de estrógeno en la membrana celular puede interactuar entre el receptor del factor de crecimiento epitelial erb-B2 y los heterodímeros correspondientes y exacerbar la estimulación en las vías a nivel génico.

Así que actualmente se cree que el receptor de estrógeno, tanto como el estradiol per se, puede ser el culpable aquí, y que alguno de los casos que se han tornado resistentes a la terapia endocrina serían los casos donde la célula tumoral ha aprendido o ha mutado. Llega a autoestimularse por la unión del receptor a nivel de la membrana celular o a nivel del núcleo, en ausencia del estrógeno, como dije. Estos son datos recientes.

Así que con esto en mente, quiero presentarles datos sobre el rol posible de fulvestrant, que es un nuevo agente estrogénico; es un antagonista del receptor de estrógeno sin efectos agonistas. También, como cosa muy sorprendente, regula en menos al receptor, una vez que se une al mismo.

Si consideramos las estructuras químicas del estradiol, drogas como tamoxifeno, por ejemplo, y el fulvestrant se parece en gran medida al estradiol, con excepción del apéndice metilado.

En experimentación animal, utilizando células MCF-7 que expresan al receptor de estrógeno, tenemos el control mostrando el receptor de estrógeno y tenemos los mismos tumores que han sido expuestos a cuatro-hidroxi tamoxifeno y los tumores que han sido expuestos al fulvestrant. Estos son trabajos de B. Nicholson en el Tennessee Cancer Center.

**NUEVA BIOLOGÍA
DE LA SEÑALIZACIÓN DE RE
Formas alternativas de señalización
"no clásicas" para la acción del estrógeno**

- El RE puede estimular el crecimiento tumoral por unión y activación de otros factores de transcripción, sin unirse directamente al ADN.
- El RE puede unirse y activar los complejos de señalización en la membrana celular.

Cuadro 2

Cuando el fulvestrant se une al receptor de estrógeno, fulvestrant entra y apaga la proteína del golpe de calor, los dos receptores se dimerizan; así que hay dos receptores de fulvestrant y estrógeno que se dimerizan. Como resultado de esto ocurren dos cosas: por un lado la combinación de fulvestrant y receptor de estrógeno se une al ADN, pero no activa a dicho ADN, y al mismo tiempo el receptor de estrógeno se regula en menos y gradualmente desaparece de la célula. Así que esto ofrece dos mecanismos que se crean, porque fulvestrant actúa tanto como anti-estrógeno sin efecto agonista y como modulador en menos del receptor de estrógeno.

El fulvestrant puede ser de particular utilidad en tumores que sobreexpresan al erb-B; en experimentos en animales. La unión de fulvestrant al receptor interfiere con las vías que están mediadas por el receptor de estrógeno. Ese diálogo que les mencioné antes, se apaga. Entre las vías del factor de crecimiento y las vías de receptores de estrógeno ya no puede ocurrir, porque el receptor de estrógeno per se está desapareciendo. En el contexto de la experimentación animal implica un realce en la inhibición del crecimiento tumoral.

Resumiendo, en el Cuadro 3 vemos los datos preclínicos para fulvestrant. Regula en menos a los receptores de estrógeno en células cancerosas de mama. No tiene actividad estrogénica.

RESUMEN DE DATOS PRECLÍNICOS DE FULVESTRANT
<ul style="list-style-type: none"> • Subregula los receptores de estrógeno en células de cáncer de mama. • No tiene actividad estrogénica. • Bloquea completamente la acción del estrógeno. • Mayor eficacia que el tamoxifeno en modelos de cáncer de mama. • Efectivo en cáncer de mama resistente al tamoxifeno.

Cuadro 3

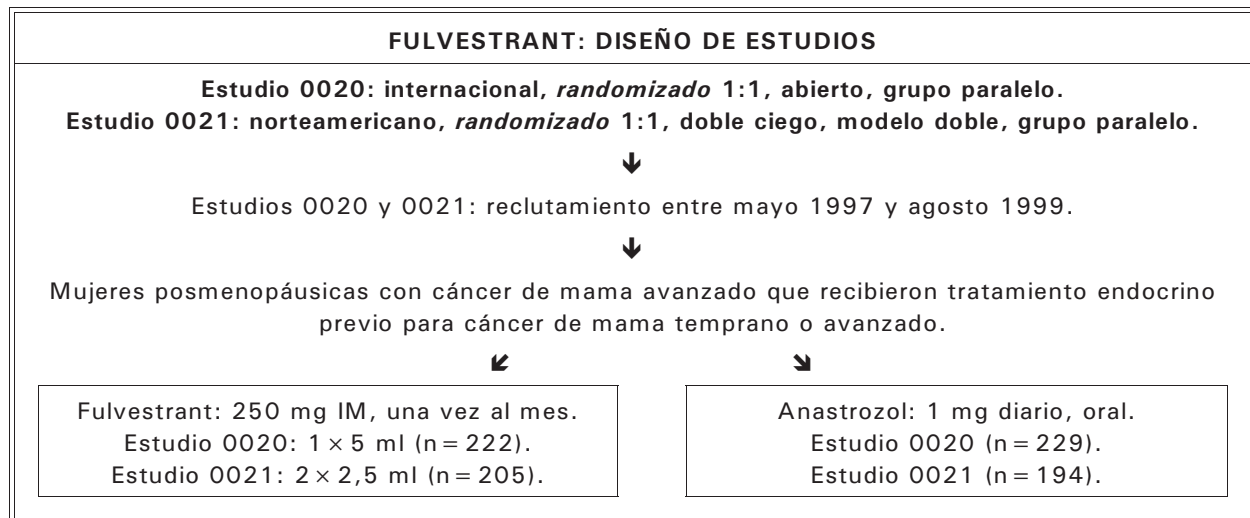
Bloquea la acción de los estrógenos completamente. Tiene mayor eficacia que el tamoxifeno en el modelo de cáncer de mama. Es eficaz en modelos de cáncer de mama resistentes al tamoxifeno.

El mecanismo por el cual ocurre esto se empieza a explicar con nuestra nueva comprensión de la biología que encierra.

Ahora quiero pasar de los modelos experimentales o teóricos a la experiencia clínica con fulvestrant. La droga se administra en forma in-

yectable, 250 mg en una sola inyección de 5 ml, una vez por mes. La inyección se da en la nalga, evitando el nervio ciático. Se tolera extremadamente bien. No entraré en los detalles de la toxicidad porque hay muy poca toxicidad. Como cosa sorprendente, las mujeres (y tengo algo de experiencia ya, usando esta droga) toleran la inyección, en forma muy parecida a lo que vemos con el goserelín, y no les molesta volver todos los meses. Recuerden que estamos hablando de cáncer de mama avanzado y la mayoría de estas mujeres se sienten tranquilas con esto de volver cada mes, verlo al especialista y recibir esta inyección.

En el Cuadro 4 tenemos unos estudios en el contexto clínico realizados por John Robertson en Nottingham. Esto muestra los tumores y la tinción de los receptores de estrógeno, tamoxifeno pretratamiento y tamoxifeno postratamiento; hay el mismo nivel de tinción de receptores. El fulvestrant pretratamiento y el fulvestrant postratamiento. Pueden ver que, como en el modelo MCF-7, hay una desaparición o debilitamiento de la tinción para el receptor de estrógeno. Así que lo mismo está ocurriendo en la experiencia clínica. Yo realicé unas experimentaciones, estu-



Cuadro 4

FULVESTRANT: COMBINACIÓN PROSPECTIVA DE ANÁLISIS			
Tolerabilidad: eventos adversos predefinidos			
	Número de eventos adversos		
	Fulvestrant (n = 423)	Anastrozol (n = 423)	Valor p
Sofocos	89 (21,0)	87 (20,6)	0,91
Trastornos gastrointestinales	196 (46,3)	185 (43,7)	0,53
Aumento de peso	4 (0,9)	7 (1,7)	0,35
Vaginitis	11 (2,6)	8 (1,9)	0,51
Enfermedad tromboembólica	15 (3,5)	17 (4,0)	0,68
Trastornos de articulaciones	23 (5,4)	45 (10,6)	0,0035
Infecciones urinarias	31 (7,3)	18 (4,3)	0,062
Discontinuación debida a efectos adversos	12 (2,8)	8 (1,9)	

Cuadro 5

ve trabajando con M. Townsend, logramos confirmar los hallazgos de John Robertson.

El fulvestrant fue sometido a ensayos clínicos, en comparación con el anastrozol, como terapia de segunda línea para cáncer de mama avanzado. La mayoría de estas pacientes si hubieran recibido tamoxifeno, eran todas receptor de estrógeno positivo. La mayoría tuvieron tamoxifeno. En una terapia en segunda línea se hizo una comparación de fulvestrant 250 mg, una vez por mes *versus* anastrozol 1 mg por día. Se hicieron dos ensayos de diseño parecido, un estudio internacional en el resto del mundo y otro estudio norteamericano. El análisis ha sido publicado después de 340 eventos, analizando la progresión o muerte antes de la progresión.

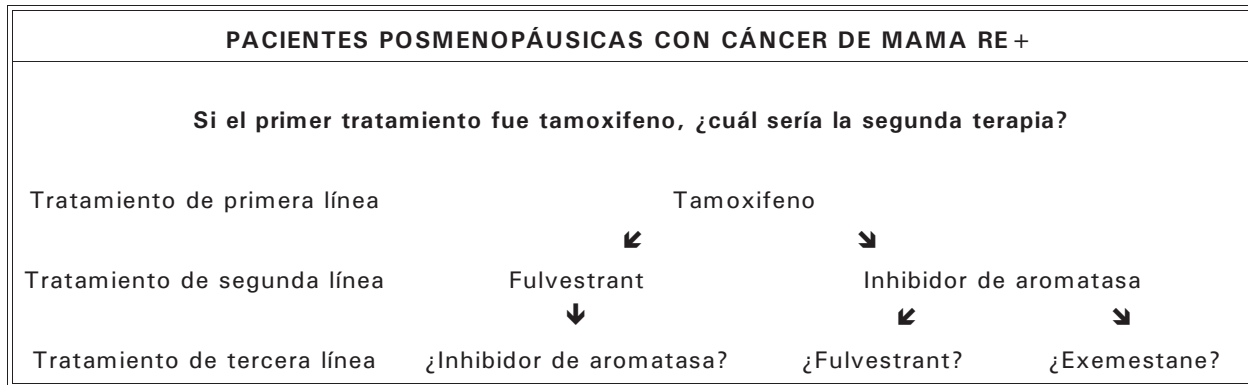
Cuando vemos los resultados combinando los dos estudios, con el análisis del tiempo de este tratamiento y la progresión, se ve que el anastrozol y el fulvestrant tienen curvas virtualmente superpuestas; así que no se puede elegir entre uno u otro, aunque tienen formas de acción muy distintas como tratamiento de segunda línea para patología metastásica.

Sin embargo, si analizamos los datos desde

el comienzo de la respuesta a la progresión, entonces hay una leve ventaja a favor de fulvestrant. Esto no me impacta demasiado porque hay muchas formas en las que podemos analizar los datos. Cuando más veces disecamos los datos, más chances hay de que surjan artefactos estadísticos. Pero existe esta impresión de que la durabilidad de la respuesta, una vez que hemos logrado una respuesta, repito, es mayor con fulvestrant que con anastrozol.

En el Cuadro 5 se ve la tolerabilidad de las drogas que se comparan, no hay diferencias para sofocos o para trastornos gastrointestinales, en ganancia ponderada, vaginitis, tampoco hay diferencias. La única diferencia significativa que surge, tiene que ver con las poliartralgias que son características de los inhibidores de aromatasas. Pueden ver esto en aproximadamente el 10% de los casos que reciben inhibidores de aromatasas; suele ser leve, pero a veces hay que interrumpir el tratamiento. Esto no se ve con fulvestrant. Por razones que no se comprenden hubo un aumento en infecciones del tracto urinario que no llegó a tener niveles significativos de notoriedad.

El sitio de las inyecciones no es problemático (Cuadro 6). En los dos ensayos combinados



Cuadro 6

había apenas un 7% de efectos adversos leves, en cuanto a dicha inyección, e interés al tratamiento debido a eventos adversos por el sitio de la inyección en una única paciente. Así se toleró extremadamente bien la administración por inyección.

Estamos ante una molécula interesante que tiene una nueva forma de actuar, que empezamos a copiar. El fulvestrant iba a ser un antiestrógeno puro, pero la sorpresa fue descubrir la regulación en menos del receptor. Así que, ¿cuándo tendríamos que utilizar el fulvestrant? Hasta hace poco tiempo el tratamiento de primera línea para cáncer de mama avanzado RE positivo, era el tamoxifeno. Después se podía elegir entre un inhibidor de aromatasa y fulvestrant; y parecían muy semejantes en los ensayos. Si optan por fulvestrant, entonces la tercera línea puede ser un inhibidor de aromatasa. Si optan por un inhibidor de aromatasa, entonces la tercera línea de terapia podría ser el fulvestrant o un inhibidor esteroideo de aromatasa. Hay signos de interrogación aquí por la equivalencia que existe.

Ahora, siéntanse ustedes como hago yo, eligiendo el anastrozol como primera línea de tratamiento para RE positivo. ¿Qué harían como segunda línea?, un inhibidor esteroideo como el exemestane. Sí pueden obtener algo de respuesta con estos inhibidores después de un no esteroideo. Tendrán una pequeña cantidad de res-

puestas con tamoxifeno después de un inhibidor de aromatasa. Hay ciertas evidencias, no tenemos tiempo para profundizar esto, de que podemos tener una respuesta con el fulvestrant como segunda línea, después de usar anastrozol. Como tercera línea volvemos al campo especulativo, no tenemos los datos para eso.

Así que hay muchas preguntas interesantes acerca de dónde ubicar este regulador en menos del receptor de estrógeno. En el Reino Unido hay un ensayo llamado SOFEA, realizado por el Instituto de Investigación Oncológica, en el Royal Marsden Hospital. El diseño del ensayo es progresión. El uso de anastrozol o letrozol después de la progresión se *randomiza* en brazos de fulvestrant más placebo, fulvestrant más anastrozol o exemestane. Esto obviamente es un diseño lógico para ubicar la colocación del fulvestrant.

Hay otro ensayo en evolución en el Reino Unido. Se llama el ensayo EFECT, que es la evaluación de fulvestrant y exemestane. El diseño de este estudio es terapia de inhibición de aromatasa con un no esteroideo previo y si esto fracasa, con una *randomización* de fulvestrant o exemestane. Se podrán imaginar que es difícil reclutar gente para estos ensayos. Para mí siempre resultó muy difícil incluir pacientes en ensayos de terapia endocrina de segunda línea. Hay siempre una razón u otra por las cuales las pacientes no llegan a la cita. Actualmente tienen

complicaciones rápidamente progresivas que necesitan quimioterapia o cirugía. Yo no me siento muy optimista de que obtendremos respuestas útiles de estos ensayos.

Me gustaría plantearles las preguntas más importantes que tengo en un listado, como las cuatro nuevas preguntas o los cuatro nuevos interrogantes. ¿Cuál tendría que ser el estándar de atención para adyuvancia en receptores positivos posmenopáusicas?, esa es la primera pregunta. Ya les di mis ideas, yo optaría por un inhibidor de aromatasa. Tengo entendido e incluso me perturba, pensaba que quizás yo haya influenciado en vuestras ideas, porque ustedes estaban de acuerdo con los inhibidores de aromatasa de entrada, pero eso sigue siendo una primera pregunta. La segunda pregunta es, si vamos a usar un inhibidor de aromatasa de entrada como el anastrozol, ¿qué tenemos que usar en la recaída?, porque esto es un territorio nuevo. La endocrinoterapia que se hace, ¿cómo puede funcionar? Si hay mecanismos por los cuales puede funcionar, ¿qué agente debemos usar? Ahora, yo creo que las respuestas a estas preguntas estaban incluidas en el largo preámbulo que les ofrecí. Yo creo que tenemos que utilizar algo como el anastrozol de entrada y si hacemos eso en el comienzo, yo creo que teóricamente por lo menos, el fulvestrant puede ser el tratamiento adecuado, ante una recaída. Recuerden, estas mujeres tienen tumores estrógeno-dependientes que han hecho una recaída en un ambiente con privación de estrógeno; apenas se pueden medir los niveles de estrógeno en una posmenopáusica tratada con inhibidor de aromatasa. En consecuencia, sus cánceres que tienen el mecanismo para la respuesta a estrógeno, han progresado en ausencia de estrógeno. Yo creo que el único mecanismo por el cual un agente endocrino puede actuar en esta etapa, es eliminando el receptor, porque es factible que la independencia de estrógeno de receptores positivos se deba al receptor per se, que estaría activando o coactivando a las vías de los receptores del factor de creci-

miento, que serían estimulados y activando también en el sentido de los genes estrógeno-medidos a nivel del ADN.

Como conclusión entonces, en ausencia de ensayos controlados y *randomizados*, parecería ser lógico optar por el fulvestrant como terapia de primera línea para recaídas, después de tratamiento adyuvante con inhibidores de aromatasa. Parecería ser lógico, pero yo soy científico clínico y espero que esté hablando ante científicos clínicos. La historia del cáncer de mama está atiborrada de cosas que parecían ser lógicas, pero que no funcionaron a la larga. Así que este es el tema y la respuesta a la pregunta es, tenemos que hacer ensayos clínicos. Lo que necesitamos ahora es un grupo cooperativo dispuesto a hacer un ensayo clínico con pacientes con una primera recaída después de los adyuvantes con inhibidores de aromatasa, comparando el fulvestrant con, digamos, el tamoxifeno, que supongo es la opción más factible.

¿Quién hará este ensayo? ¿Por qué no ustedes, por qué no ser líderes en este tipo de ensayo? Esta Sociedad, ¿por qué no puede asumir el liderazgo en este tipo de ensayos? Me remito a vuestro entusiasmo. No logré persuadir a colegas en Londres. Así que a ver si tengo suerte y los puedo persuadir a ustedes; hay que ser líder. Habitualmente, los hombres y las mujeres de vuestra Sociedad en este caso, pueden ser los líderes; éste es el desafío.

Finalmente, yo he disfrutado mi estadía en Argentina en forma impresionante. Lo saben los que han hablado conmigo o con mi mujer. La semana pasada fue inolvidable. En la biblia, después de la inundación apareció Noé, y aparecieron los arco iris en el cielo y fue la promesa de Dios a las subsiguientes generaciones de que no habría otras inundaciones. Creo que la semana pasada Dios lamentablemente nos falló, pero gracias a esa historia bíblica el arco iris se convirtió en símbolo de esperanza. Usamos al ar-

co iris como símbolo de la esperanza en todo el mundo. Yo creo que estos nuevos agentes endocrinos ofrecen una genuina esperanza para las mujeres en todo el mundo, para prolongar su vida y mejorar su calidad de vida. El desafío es

tratar que los tumores receptores negativos, se conviertan en receptores de estrógeno positivos. Se puede ver en el futuro, pero es otro cantar. Con esto, señor Presidente, señoras y señores, muchas gracias y adiós.