



# Terapia antiestrogénica en los cánceres de mama

J. Medioni

*La hormonoterapia es el primer tratamiento dirigido que ha demostrado su eficacia en los cánceres de mama que expresan receptores de estrógeno y progesterona. El perfil de toxicidad es globalmente más aceptable que el de una quimioterapia. El tamoxifeno, como terapia adyuvante, es el medicamento de referencia para las pacientes no menopáusicas. La duración recomendada de estos tratamientos es de 5 años, pero ensayos aleatorizados han demostrado que su prolongación a 10 años aumenta el beneficio en algunas pacientes. Algunos de sus efectos secundarios son graves aunque poco frecuentes: trastornos tromboembólicos y segundos cánceres. Otros afectan a la calidad de vida, como las oleadas de calor o la ganancia de peso. En el cáncer de mama metastásico, el tamoxifeno es un tratamiento activo que se puede usar como primera o segunda línea. Para la enfermedad metastásica de la paciente menopáusica, un antiestrogénico de mecanismo de acción original, el fulvestrant, ha mostrado resultados prometedores.*

© 2016 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Cáncer de mama; Hormonoterapia; Menopausia; Antiestrógeno

## Plan

■ <b>Reseña histórica de la hormonoterapia</b>	1
■ <b>Generalidades</b>	2
■ <b>Bloqueantes selectivos de los receptores de estrógenos</b>	2
Tamoxifeno	2
Otros antiestrógenos	4

## ■ Reseña histórica de la hormonoterapia

En 1895, Beatson realizó la primera ovariectomía bilateral para un cáncer de mama y observó una regresión de las lesiones torácicas desarrolladas después de la mastectomía en una paciente joven [1]. Más adelante, en una serie de 54 pacientes tratadas por ovariectomía bilateral, describió una mejoría de las lesiones en un tercio de ellas [2]. Posteriormente, la ovariectomía quirúrgica fue remplazada a partir de 1922 por métodos no invasivos como la irradiación, con resultados equivalentes a largo plazo, pero con una disminución de la concentración de estrógenos circulantes sólo varios meses después de la irradiación [3].

La era moderna de la hormonoterapia comenzó cuando Huggin y Bergenstal introdujeron el concepto de hormonodependencia de algunos cánceres [4] y otros tratamientos vieron la luz, como la adrenalectomía y la hipofisectomía, eficaces pero a costa de una elevada morbilidad. El descubrimiento del papel de los estrógenos en el cáncer de mama supuso un enorme avance. El desarrollo de los tratamientos modernos partió de los trabajos de

Dodds realizados durante la década de 1930, en los que se descubrió un estrógeno no esteroideo, el dietilestilbestrol (DES) [5].

En 1958, Lerner describió las propiedades biológicas del primer antiestrogénico no esteroideo, el MER-25 (etamoxitriptol) [6]. Este producto, sin embargo, presentaba efectos secundarios importantes, por lo que sólo se desarrolló uno de sus sucesores, el MRI-41 o clomifeno. Este último era un potente antiestrogénico, pero sobre todo, y paradójicamente, podía inducir ovulaciones en mujeres infértiles [7].

Harper y Walpole demostraron que tanto el tamoxifeno como el clomifeno tenían propiedades antitumorales y anticonceptivas, aunque se recomienda una anticoncepción en mujeres bajo tratamiento con tamoxifeno. El primer ensayo con tamoxifeno para el cáncer de mama se realizó en 1971, con una respuesta en el 22% de las pacientes [8]. Estos resultados fueron similares a los obtenidos con el DES, pero con menos efectos secundarios, por lo que, en la década de 1970, el tamoxifeno se convirtió en la hormonoterapia de elección para los cánceres de mama avanzados. En 1986, el tamoxifeno obtuvo su autorización para comercialización (AC) como adyuvante en los cánceres de mama de mujeres menopáusicas con ganglios afectados. En 1990, el tamoxifeno obtuvo la AC como adyuvante para mujeres no menopáusicas y menopáusicas sin afectación ganglionar [9].

Los inhibidores de la aromatasa (IA) previenen la transformación periférica de la androstenediona en estrógeno, lo cual reduce la concentración de estrógenos circulantes [10]. Los IA no resultan eficaces en la mujer no menopáusica, en la que los ovarios constituyen la fuente principal de emisión de estrógenos. Los antiguos IA, como la aminoglutetimida, se toleraban mal y fueron remplazados en la década de 1990 por otros más modernos, como el

anastrozol, el letrozol y el exemestano. Estos IA modernos han demostrado una potente actividad como adyuvantes en las mujeres menopáusicas con enfermedad metastásica [11]. En las mujeres con enfermedad metastásica no menopáusicas, el tamoxifeno sigue siendo el tratamiento adyuvante de elección. El tratamiento más reciente, el fulvestrant, es un regulador selectivo de los receptores de estrógenos (RE). Ha demostrado su eficacia en los tumores hormonosensibles en estadio metastásico [12].

## ■ Generalidades

Alrededor de los dos tercios de los cánceres de mama sobreexpresan receptores hormonales, RE, receptores de la progesterona (PR) o ambos. Los criterios que se manejan para optar por una hormonoterapia son la eficacia, la facilidad de administración, los efectos secundarios y el estatus menopáusico.

Existen numerosas técnicas para determinar el tipo de receptores hormonales. Se pueden buscar los RE mediante un método de ligando-receptor, para lo que se necesita tejido tumoral fresco [13]. La inmunohistoquímica, sin embargo, sigue siendo el método más utilizado. El inconveniente que presenta esta técnica es su subjetividad, que depende del patólogo y que además no aporta una cuantificación adecuada de los niveles de expresión de los receptores. Nuevas técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (rt-PCR) o los microarreglos (*microarrays*) están en fase de estudio [14, 15].

Entre un 75 y un 80% de los tumores que sobreexpresan los receptores responden a la hormonoterapia [13]. La tasa de respuesta es más baja en los tumores RE+, PR [13, 16]. Sin embargo, los tumores que sobreexpresan muy débilmente los receptores pueden responder a la hormonoterapia.

Es posible recurrir a factores clínicos para predecir la respuesta a la hormonoterapia. Los tumores con una supervivencia de duración prolongada sin enfermedad tienen una probabilidad más alta de expresar receptores hormonales. Asimismo, los tumores que metastatizan en tejidos blandos o en huesos, pero no en vísceras ni en sistema nervioso central, tienen una probabilidad más alta de expresar receptores hormonales [17].

Los IA son, al menos, tan eficaces como el tamoxifeno, y sus efectos secundarios se controlan mejor. Hoy en día, constituyen el tratamiento de elección de los cánceres de mama metastásicos en la mujer menopáusica.

Algunas pacientes que han respondido a una primera línea de hormonoterapia responden también a una segunda línea de hormonoterapia. Esta tasa fluctúa entre el 19 y el 38% [18]. De las pacientes que han recibido tamoxifeno, un 25% responde a los IA [19, 20], y un 20% responde al fulvestrant [21, 22]. Algunas pacientes pueden incluso beneficiarse de una tercera línea [23].

## ■ Bloqueantes selectivos de los receptores de estrógenos

### Tamoxifeno

#### Tamoxifeno en estadio metastásico

El tamoxifeno tiene la AC para el tratamiento del cáncer de mama hormonosensible en todos los estadios. En los Estados Unidos, el tamoxifeno se usa también en la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.

Numerosos ensayos [24-27] han demostrado la eficacia del tamoxifeno en pacientes tanto menopáusicas como no menopáusicas. El beneficio clínico es del 50-60% en los tumores RE+ y/PR+. La duración de la respuesta es de

12-18 meses, aunque en algunos casos puede ser de varios años. En la mujer no menopáusica, el tamoxifeno con o sin bloqueo central es el tratamiento de elección para el cáncer metastásico. Los IA son el tratamiento de elección en la mujer menopáusica, porque su tasa de respuesta es más elevada y por una duración más larga sin progresión [28]. Aun así, el tamoxifeno se sigue utilizando con frecuencia porque muchas de estas pacientes han recibido IA como tratamiento adyuvante.

### Tamoxifeno como terapia adyuvante

El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) es un grupo internacional que se reúne cada 5 años para evaluar los resultados de los tratamientos sistémicos adyuvantes sobre las recidivas y la supervivencia [29]. La publicación más reciente corresponde a 2005 y analiza los efectos a 10 y a 15 años de 5 años de tamoxifeno [30]. El seguimiento a largo plazo es de especial importancia, ya que la recidiva puede aparecer varios años después del diagnóstico.

En todas las pacientes con tumores RE+, el tratamiento adyuvante de 5 años con tamoxifeno lograba una disminución del riesgo relativo de recidiva del 41% y una disminución del riesgo relativo de muerte del 34%. Esto correspondía a una disminución del riesgo absoluto de recidiva del 12% a los 15 años (33% frente al 45%) y del 9% del riesgo absoluto de mortalidad (26% frente al 35%). Los efectos sobre las recidivas se veían sobre todo durante los primeros 5 años, y los efectos sobre la supervivencia se observaron más tarde y siguieron aumentando después de 15 años de seguimiento [30].

El beneficio del tamoxifeno era independiente del uso de la quimioterapia. En pacientes de todas las edades tratadas con quimioterapia, la disminución del riesgo absoluto de recidiva asociada al tamoxifeno era del 10,6% (17,5% frente al 28,1%). Con una dosis diaria de 20 mg de tamoxifeno, la reducción del riesgo era similar a la de dosis más elevadas, por lo que la primera fue la pauta recomendada. Por último, el tamoxifeno como adyuvante reduce el riesgo relativo anual de cáncer contralateral en un 39% [30].

Numerosos ensayos han evaluado la duración óptima del tratamiento con tamoxifeno. Se ha demostrado que 5 años de tamoxifeno comparado con un tratamiento de 2 años reducía el riesgo de recidiva y mejoraba la supervivencia, por lo que la duración de 5 años ha pasado a ser la recomendada [31, 32]. Tres ensayos diferentes han comparado un tratamiento de 5 años con tamoxifeno y uno más prolongado. Tanto en los ensayos del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 [33] como en el ensayo Scottish Adjuvant Tamoxifen [34] no se ha observado ningún beneficio cuando se prolonga el tamoxifeno más allá de 5 años. En cambio, en el ensayo del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), en el que sólo se incluían tumores con invasión ganglionar, se observó un beneficio no significativo en términos de supervivencia sin enfermedad (85% frente al 73%) con tamoxifeno en tratamiento prolongado. En la actualidad, una serie de ensayos están en curso (*tamoxifen treatment offer more* [aTTom] y *adjuvant tamoxifen longer against shorter* [ATLAS]). Los primeros resultados del ensayo ATLAS parecen mostrar un beneficio con un tratamiento prolongado.

En general, el tratamiento con tamoxifeno suele comenzar después de la quimioterapia y de la radioterapia. Ensayos preclínicos han mostrado que la radiosensibilidad podría disminuir con el tamoxifeno [35], y se ha descrito un aumento del riesgo de fibrosis pulmonar radioinducida bajo tratamiento con tamoxifeno [36]. El tamoxifeno, por último, debe administrarse de manera secuencial y no concomitante con la quimioterapia, ya que la administración simultánea disminuye el tiempo de supervivencia sin enfermedad [37].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3918798>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3918798>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)