

USO DE INHIBIDORES DE LA AROMATASA

EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE MAMA

JORGE URIBE, CAROLINA MARTÍNEZ, MARÍA EUGENIA MÁRQUEZ, FRANCISCO MENOLASCINO, ROGER FEBRES

CLÍNICA DE MAMAS DE BARQUISIMETO, BARQUISIMETO, VENEZUELA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Existe la tendencia a utilizar tratamiento sistémico, en aquellas pacientes con cáncer de mama, en quienes la preservación de la mama no es factible en el momento en que se presentan. La hormonoterapia ha demostrado una alta efectividad y baja toxicidad, en aquellos tumores que expresan receptores hormonales. **MÉTODOS:** En este estudio no controlado, fueron incluidas 20 pacientes con cáncer de mama, posmenopáusicas y con titulaciones de receptores estrogénicos superiores al 50 %. Las pacientes fueron sometidas a biopsia ecoguiada por aguja gruesa, y se registró una medida basal del tumor por examen físico y ultrasonido. Las pacientes recibieron tratamiento con anastrozole 1 mg diario durante 4 meses. **RESULTADOS:** De las 20 pacientes, 2 fueron excluidas. De las 18 pacientes restantes, 6 fueron perdidas para seguimiento y no recibieron tratamiento quirúrgico dentro de nuestra institución, pero fueron evaluables para respuesta a los 4 meses. Un 77,8 % de las pacientes se ubicó en los estadios II-A a III-B. El índice de respuestas fue de 50 %, sin embargo, cuando se utilizó el criterio ecosonográfico, fue de 66,7 %. Todas las respuestas clínicas fueron parciales y en las pacientes intervenidas no se documentó respuesta patológica completa alguna. En 7 de las 12 pacientes intervenidas (58,3 %) los ganglios axilares fueron negativos. **CONCLUSIONES:** Si bien se trata de una serie muy pequeña y de un estudio no controlado, estos resultados son comparables a los que se obtiene con el uso de quimioterapia primaria.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, receptores estrogénicos, tratamiento, terapia hormonal primaria, cirugía preservadora.

Recibido: 08/08/2005

Revisado: 16/08/2005

Aceptado para Publicación: 15/10/2005

Correspondencia: Dr. Jorge Uribe

Clínica de Mamas de Barquisimeto, Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela.

E-mail: j4554@telcel.net.ve

SUMMARY

INTRODUCTION: There is a tendency to use systemic treatment, in those patients with breast cancer, in who the preservation of the breast is not feasible at the moment at which they present. The hormone therapy has demonstrated a high effectiveness and low toxicity, in those tumors that express hormonal receptors. **METHODS:** In this noncontrolled study, was including 20 postmenopausal breast cancer patients, and with degrees of estrogenic receptors superior to the 50 %. The patients were put under ecoguide biopsy by core needle, and we registered a basal tumor measurement by physical examination and ultrasound. Patients received daily treatment with anastrozole 1 mg during 4 months. **RESULTS:** From the 20 patients, 2 were excluded. Of the 18 remaining patients, 6 they were lost for pursuit and they did not receive surgical treatment inside of our institution, but they were valuables for treatment answer to the 4 months. 77.8 % of the patients were located in stages II-A to III-B. The index of answers were of 50 %, nevertheless, when the criterion was used ecosonographic, was of 66.7 %. All the clinical answers were partial and in the taken part patients complete pathological answer was not documented some. In the 7 of the 12 taken part patients (58.3 %) axillary nodes they were negative. **CONCLUSIONS:** Although one is a series very small and of a no controlled study, these results are comparable to that it is obtained with the use of primary chemotherapy.

KEY WORDS: Cancer, breast, estrogenic receptors, treatment, primary hormone therapy, conservative surgery.

INTRODUCCIÓN

L

a concepción del cáncer de mama como enfermedad sistémica y el uso creciente de la cirugía preservadora, han motivado la

tendencia a utilizar el tratamiento sistémico, no sólo en el cáncer inoperable, sino también en cáncer operable y particularmente en aquellas pacientes en quienes la preservación de la mama no es factible en el momento en que se presentan. La hormonoterapia ha demostrado ser un recurso terapéutico de alta efectividad y baja toxicidad en aquellos tumores que expresan receptores hormonales, constituyendo de esta manera, un excelente ejemplo de tratamiento dirigido al blanco. La emergencia de los inhibidores de aromatasa ha venido a constituir un notable avance en la hormonoterapia del cáncer de mama. Estudios en enfermedad avanzada han demostrado mayor, o al menos igual efectividad, cuando se comparan con tamoxifeno⁽¹⁻³⁾. Los inhibidores de aromatasa igualmente han demostrado su efectividad en el tratamiento adyuvante, tal como ha sido confirmado en los estudios ATAC y MA-17^(4,6).

Recientemente se han publicado 2 estudios aleatorizados, utilizando letrozole y anastrozole respectivamente, con resultados no concordantes. Desde el año 2001, en la Clínica de Mamas de Barquisimeto, se han venido utilizando los inhibidores de aromatasa en mujeres menopáusicas con altas titulaciones de receptores estrogénicos. El presente trabajo resume dicha experiencia.

MÉTODOS

Este es un estudio no controlado en el cual fueron incluidas pacientes con cáncer de mama, posmenopáusicas y con titulaciones de receptores estrogénicos superiores al 50 %. Las pacientes fueron sometidas a biopsia ecoguiada por aguja para comprobación histológica y determinación de receptores hormonales y se registró una medida basal del tumor por examen físico y ultrasonido. Las pacientes recibieron tratamiento con anastrozole 1 mg diario durante 4 meses, al cabo de los cuales, se obtuvo un análisis inicial de evaluación de respuesta. Las

pacientes fueron seguidas mensualmente con determinación del tamaño del tumor, tanto clínico como ecográfico. La progresión tumoral durante ese lapso constituyó criterio para exclusión del estudio y manejo a la discreción del médico tratante. El objetivo principal del estudio fue la respuesta medible al tratamiento, constituyendo la incidencia de cirugía preservadora un objetivo secundario.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 20 pacientes, de las cuales 2 fueron excluidas. Una de ellas tenía un carcinoma metastásico en axila, que expresaba receptores estrogénicos y tuvo una excelente respuesta al inhibidor de aromatasa, pero el primario en mama no fue comprobado; la otra exclusión se hizo por fallas en la recolección de datos. De las 18 pacientes restantes, 6 fueron perdidas para seguimiento y no recibieron tratamiento quirúrgico dentro de nuestra institución, pero fueron evaluables para respuesta a los 4 meses. El total de 18 pacientes tenían un promedio de edad de 67,7 años, con una DS $\pm$ 12 (Cuadro 1), distribuyéndose 15 de ellas entre los 50 y 79 años.

De las pacientes incluidas, 11 (61,1 %) tenían un tamaño tumoral catalogado como T 2, en 6 (33,3 %) el tamaño tumoral correspondía a T3, y en la paciente restante el tumor no era medible.

Cuadro 1. Edad de las pacientes en estudio.

Edad (años)	N°	%
50 – 59	5	27,8
60 – 69	5	27,8
70 – 79	5	27,8
80 - 92	3	16,6
Total	18	100,0

Promedio de edad: 67,7 D. Estándar: 12.0

La distribución por estadios que es demostrada en el Cuadro 2, apreciándose que un 77,8 % de las pacientes se ubicaban en los estadios II-A a III-B. El estudio incluyó 2 pacientes con enfermedad metastásica en el momento de la presentación.

Cuadro 2. Distribución por estadios de la enfermedad.

Estadio	Nº (%)
I	1 (5,6 %)
II-A	6 (33,3 %)
II-B	3 (16,7 %)
III-B	5 (27,8 %)
IV	3 (16,7 %)
Total	18 (100 %)

Respuesta

Cuando las pacientes fueron evaluadas por examen físico, el índice de respuestas fue de 50 %, sin embargo, cuando se utilizó el criterio ecosonográfico, dicho índice fue de 66,7 %. Los mejores porcentajes de respuesta fueron obtenidos con tumores de tamaño intermedio, pues 6 de las 9 pacientes que respondieron correspondía a las categorías II-A y II-B. Cuando la respuesta fue medida por ultrasonido, la mayoría de las pacientes pertenecían a la categoría II-A.

Todas las respuestas clínicas fueron parciales y en las pacientes intervenidas no se documentó respuesta patológica completa alguna. En 7 de las 12 pacientes intervenidas (58,3 %) los ganglios axilares fueron negativos.

Cirugía preservadora

De las 18 pacientes incluidas, 12 fueron intervenidas. Las 6 restantes acudieron a otras instituciones u optaron por terapia alternativa.

De las 12 intervenciones practicadas, en 6 se realizó cirugía preservadora, lo cual, representa un 50 % del total de pacientes y un 85,7 % de las pacientes que tuvieron respuesta.

Sobrevida

El análisis de sobrevida no fue un objetivo del estudio. Hasta el momento del análisis, todas las pacientes participantes están vivas. De ellas, 2 han recaído con intervalos de 32 y 19 meses, respectivamente. Con un seguimiento medio de 28,5 meses, la sobrevida mediana libre de enfermedad es de 66,6 %.

DISCUSIÓN

La experiencia de nuestra institución señala un índice de respuesta de 66,7 % en pacientes menopáusicas con cáncer de mama y alta expresión de receptores hormonales, luego de 4 meses de tratamiento con un inhibidor de aromatasa. Un 50 % de las pacientes tratadas fueron tributarias de preservación de la mama. Si bien, se trata de una serie muy pequeña y de un estudio no controlado, estos resultados son comparables a los que se obtienen con el uso de quimioterapia primaria. La hormonoterapia neoadyuvante es hoy motivo de controversia. Eierman y col.⁽⁷⁾, reportaron el estudio Letrozole P024 Fase III, en el cual, pacientes con cáncer de mama y al menos 10 % de receptores estrogénicos fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno vs. letrozole. Las pacientes estudiadas no eran elegibles para cirugía preservadora y recibieron 4 meses de hormonoterapia neoadyuvante. El letrozole fue superior en términos de respuesta, tanto clínica como radiológica, y en cuanto a la posibilidad de preservación de la mama.

Smith y col.⁽⁸⁾, reportaron recientemente los resultados del estudio IMPACT. En este estudio, realizado en Alemania y en el Reino Unido, 330 pacientes fueron aleatorizadas a recibir

anastrozole, tamoxifeno o la combinación de ambos, en un diseño similar al ATAC, bajo la hipótesis de que los resultados finales deberían reflejar los obtenidos en el ATAC. No hubo diferencias en las respuestas obtenidas en ninguno de los 3 brazos. Los autores concluyeron que el anastrozole era tan efectivo como el tamoxifeno pero la hipótesis de que la evolución clínica era predictiva de la evolución final no fue cumplida. Es de señalar que en este estudio se incluyeron mujeres con tumores pequeños, se exigió un 1 % en la expresión de receptores estrogénicos y la aleatorización incluyó un brazo que en el ATAC no había demostrado ventajas (tratamiento combinado). Por otra parte el diseño incluyó 3 meses de tratamiento neoadyuvante; 1 mes menos que el requerido en el letrozole P024. Estas características de diseño, particularmente en lo que refiere a la duración del tratamiento y el nivel de receptores hormonales pudieran haber tenido influencia sobre el resultado final. Varios estudios han demostrado correlación entre el nivel de receptores y la respuesta al tratamiento.

Si bien no hubo respuestas patológicas completas, el porcentaje de pacientes con axila negativa (58,3 %) es superior a lo esperado, lo cual, nos hace inferir que hubo un subestadiamiento, también a nivel axilar, producido por el tratamiento con anastrozole.

En conclusión, el tratamiento neoadyuvante con inhibidores de aromatasa es factible. Los índices de respuesta y factibilidad de cirugía preservadora se aproximan a los obtenidos con quimioterapia, a un costo, en fondos monetarios y en toxicidad, mucho menor. No puede aún recomendarse como conducta de elección, sin embargo, puede constituir un tratamiento apropiado en grupos seleccionados de pacientes, constituidos fundamentalmente por pacientes menopáusicas con niveles altos de receptores hormonales y particularmente en aquellas que no son candidatas para el uso de quimioterapia, bien sea por avanzada edad o presencia de enfermedades concomitantes.

REFERENCIAS

1. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3758-3767.
2. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2596-2606.
3. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3748-3757.
4. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9324):2131-2139.

-
5. 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.
 6. 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.
 7. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-1532.
 8. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108-5116.