

Indicación de la Hormonoterapia en el Cáncer de Mama

Indication of Hormonotherapy in Breast Cancer

G. López-Vivanco, A. Viteri, M.T. Pérez, N. Fuente

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza / S.V.S.
Barakaldo. Bizkaia.

Introducción

El crecimiento y la diferenciación celular de algunos órganos y tejidos están regulados por hormonas, lo que hace que tumores originados en estas localizaciones puedan ser sensibles a los tratamientos hormonales, consiguiéndose un freno o una reducción del crecimiento celular. La hormonoterapia, además de actuar interfiriendo la acción inductora del crecimiento tumoral al cambiar el microambiente celular, en algunos casos actúa modificando el nivel de factores de crecimiento autocrino como el factor de crecimiento transformante alfa, el factor de crecimiento insulínico-1 o el factor de crecimiento transformante beta, lo que proporciona otro efecto antitumoral añadido (1).

El tratamiento hormonal lo podemos dividir en tres grupos, según su acción biológica:

- 1.- Ablativo: supresión o disminución de los niveles hormonales mediante un abordaje quirúrgico, radioterápico o farmacológico.
- 2.- Aditivo: administración de fármacos con acción hormonal positiva.
- 3.- Competitivo: administración de fármacos que compiten por el receptor hormonal, produciendo una acción hormonal negativa.

Desde que en 1896, Beatson de forma empírica demostró que la castración quirúrgica de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama producía respuestas, hasta la actualidad, se ha profundizado en el conocimiento de la relación entre la situación hormonal y esta enfermedad, en su origen, evolución y tratamiento.

El tratamiento locorregional del cáncer de mama no evita la aparición de recurrencias, pese a la aparente afectación local o regional de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Estas recaídas se deben a

la presencia de una diseminación precoz e inadvertida, existente en el momento del diagnóstico, lo que hace que se considere al cáncer de mama como una enfermedad potencialmente sistémica. El tratamiento adyuvante sistémico tiene como finalidad reducir la tasa de recurrencias tras la terapia locorregional, mediante la eliminación de las micrometástasis y, en definitiva, mejorar la supervivencia. Los dos tipos de tratamiento sistémico adyuvante que han demostrado utilidad en el cáncer de mama son la quimioterapia y la hormonoterapia. Además de las pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, un porcentaje no despreciable de pacientes con cáncer de mama inicialmente localizado, presentará metástasis a lo largo de su evolución. En esta situación clínica la enfermedad es incurable con los tratamientos convencionales de hormonoterapia y quimioterapia a dosis estándar, por lo que la estrategia debe tener un objetivo paliativo con tratamientos que ofrezcan un buen índice terapéutico, es decir, alta tasa de respuestas con baja toxicidad. Es por esto por lo que el tratamiento hormonal tiene aquí un especial protagonismo.

Tratamiento Adyuvante

El tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido objeto de diversas Conferencias de Consenso en las que se ha ido modificando a tenor del conocimiento generado en los diversos estudios clínicos realizados (2-6). En la última Conferencia Consenso celebrada en 1998 se establece que la indicación de tratamiento adyuvante debe ofertarse cuando la probabilidad de recidiva es superior al 10% a los 10 años (6). El factor más importante que predice el riesgo de recaída y muerte es la afectación ganglionar y el número de ganglios afectados. Sin embargo, no es esta la única situación clínica en la que está justificado el tratamiento adyuvante, como puede comprobarse en las tablas 4 y 5 del capítulo dedicado al Tratamiento con Quimioterapia

de este número, que hacen referencia a la última Conferencia Consenso (7).

La expresión de receptores hormonales en el tejido tumoral, en al menos el 10% de las células, es el factor de más peso en la predicción de la eficacia al tratamiento endocrinológico, que en el caso del tratamiento adyuvante al no haber enfermedad constatable se valorará como intervalo libre de enfermedad y supervivencia. Sin embargo, la amplificación y la sobreexpresión del oncogen HER2 puede implicar resistencia al tratamiento hormonal a pesar de la existencia de receptores hormonales positivos (8).

De los tratamientos adyuvantes hormonales, el Tamoxifeno es el más ampliamente estudiado y utilizado en la práctica clínica. La castración o ablación ovárica, menos utilizada, ha demostrado también su efectividad como tratamiento adyuvante.

• **Tamoxifeno:** Es un fármaco que se absorbe por vía oral, se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis. Su vida media es de 7 días, alcanzándose los niveles plasmáticos adecuados en 1-3 meses (1,9). Además de los efectos citotático y citocida, tiene una acción de agonista estrogénico parcial, lo que le proporciona efectos beneficiosos como el aumento de la densidad ósea y la disminución del LDL-colesterol, y perjudiciales como la proliferación endometrial (1). La dosis utilizada en el cáncer de mama es de 20 mg/día. Los efectos tóxicos más reseñables son amenorrea, sofocos, náuseas, cefalea y sangrado vaginal.

El tratamiento adyuvante con Tamoxifeno durante 5 años proporciona una reducción del riesgo de recaída del 47% y del riesgo de muerte por la enfermedad del 26% (10). Actualmente hay estudios activos para dilucidar si los tratamientos más prolongados aportan beneficios respecto al estándar de 5 años (11,12). Además de este beneficio en intervalo libre de enfermedad y supervivencia, merece la pena reseñar la reducción en un 47% del riesgo de segundo tumor primario de mama. Aspecto este, sumamente importante si consideramos que las mujeres que mayor riesgo de cáncer de mama soportan, son

Correspondencia:
Guillermo López-Vivanco
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Pz Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia
Tel: 94 600 6333
Fax: 94 600 6399
Correo electrónico: glvivanco@hcru.osakidetza.net

aquellas que han tenido esta enfermedad (1,10).

- **Castración:** Consiste en la supresión de la función estrogénica de los ovarios. Puede ser quirúrgica, radioterápica o farmacológica en función de la técnica empleada para su realización. Esta supresión de los niveles de estrógenos en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos supone la retirada de un factor importante del crecimiento tumoral.

El tratamiento adyuvante mediante Castración proporciona una reducción del riesgo de recaída del 6% y del riesgo de muerte por la enfermedad del 6,3% en mujeres menores de 50 años. Esto representa que con este tratamiento evitamos una recurrencia y una muerte por cada 17 pacientes tratadas (13). En un principio se pensó que la menopausia ocasionada produciría efectos secundarios como el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Sin embargo, el seguimiento de más de 15 años a pacientes sometidas a este tratamiento ha demostrado que no existe una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Por otro lado, hoy en día disponemos de fármacos eficaces en la prevención de la osteoporosis, como los suplementos de calcio y los bifosfonatos (14).

Tratamiento de la Enfermedad Metastásica

El tratamiento hormonal es el de primera elección cuando existen criterios de dependencia hormonal, que predicen sensibilidad a la hormonoterapia, como son los receptores hormonales positivos, respuesta al tratamiento hormonal previo, largo intervalo libre de enfermedad, afectación ósea o/y de tejidos blandos, enfermedad asintomática o poco sintomática, ausencia de amenaza vital o edad avanzada (1,15,16).

Cuando el estado de los receptores hormonales es desconocido, la probabilidad de respuesta objetiva es de 25-35%, variando las respuestas al 50-75% cuando éstos son positivos y al 10% cuando son negativos (15-17). La segunda línea de hormonoterapia, cuando la primera ha sido eficaz, proporciona un porcentaje de respuestas del 10-20% y de estabilizaciones del 15-30%. Además, las respuestas subjetivas pueden superar a las objetivas en un 20-30%, en general. Por lo tanto, algunas pacientes se benefician de varias líneas sucesivas de tratamiento hormonal con ostensible mejoría de sus síntomas y escasos efectos tóxicos durante años, que mencionaremos a continuación.

Premenopáusicas:

Primera línea: Antiestrógenos o la Castración.

Segunda línea: Castración o Antiestrógenos.

Tercera línea: Progestágenos o Inhibidores de la aromataza.

Cuarta línea: Andrógenos.

Postmenopáusicas:

Primera línea: Antiestrógenos

Segunda línea: Inhibidores de la aromataza.

Tercera línea: Progestágenos.

Cuarta línea: Andrógenos o Estrógenos.

• Antiestrógenos

También llamados recientemente Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERM), los antiestrógenos actúan fundamentalmente mediante el bloqueo competitivo del receptor estrogénico celular, lo que provoca la inhibición de los genes que codifican la síntesis de proteínas implicadas en la proliferación tumoral. El antiestrógeno más utilizado y estudiado es el tamoxifeno, cuyo uso fue aprobado en 1977, habiendo irrumpido en los últimos años otros antiestrógenos de segunda generación como el toremifeno, droloxifeno, raloxifeno, idoxifeno y faslodex.

– Tamoxifeno: Es el fármaco más utilizado y mejor conocido. Además de los efectos secundarios ya mencionados anteriormente, en las pacientes con afectación ósea, puede producir un cuadro en llamada o flare con exacerbación del dolor óseo e hipercalcemia, lo cual no significa progresión de la enfermedad. La suspensión del tratamiento con tamoxifeno después de un periodo largo de administración, en ocasiones se traduce en una respuesta antitumoral debida al cese de la privación estrogénica, constituyendo esta maniobra una línea de tratamiento más (1,15,16).

– Toremifeno, Droloxifeno, Raloxifeno, Idoxifeno y Faslodex: Los cuatro primeros pertenecen al grupo de no esteroideos, mientras que el Faslodex es un antagonista puro con estructura esteroidea y sin resistencia cruzada con el Tamoxifeno. Tienen menor o carecen de actividad de agonista parcial (1). De ellos el más estudiado es el Toremifeno que ha mostrado la misma eficacia que el Tamoxifeno con menos toxicidad (18).

• Castración

A la ooforectomía quirúrgica, introducida hace ya más de un siglo, se añadió en 1922 la ablación ovárica mediante irradiación. Posteriormente, se utilizaron otras medidas ablativas quirúrgicas, como la hipofisectomía y la adrenalectomía, que proporcionaban 32% y 36% de respuestas

respectivamente, pero que han sido abandonadas dada su morbilidad y sustituidas por tratamientos farmacológicos equivalentes (1,15,16).

La ooforectomía sigue vigente en algunos centros, con menos morbilidad gracias al desarrollo de las técnicas quirúrgicas laparoscópicas y con un 35% de respuestas. Sin embargo, su eficacia es similar a la del tamoxifeno y además, se puede conseguir una castración farmacológica con los análogos de la LHRH con la misma tasa de respuestas, pero 2-3 meses más tardías (19).

– Análogos de la LHRH: En condiciones normales el hipotálamo mantiene una secreción en pulsos de LHRH que actúa sobre la hipófisis activando la secreción de FSH y LH. La administración de altas dosis de los agonistas de la LHRH produce una elevación inicial de estas hormonas hipofisarias con un descenso posterior. Consiguientemente, en las mujeres premenopáusicas, se produce una disminución de la prolactina, de los estrógenos y de la progesterona.

Se dispone de tres agonistas: la goserelina, la buserelina y el leuprolide, en forma de preparados depot. La administración es subcutánea o intramuscular única mensual. Existe una preparación trimestral de goserelina y una presentación de buserelina para inhalación nasal. Entre los efectos tóxicos cabe destacar amenorrea, sofocos y erupción en el punto de inyección (1,19).

• Inhibidores de la Aromataza

Una fuente de estrógenos no gonadal procede de la conversión de los andrógenos mediante el sistema enzimático de la aromataza. Existe una producción de androstenediona por la glándula suprarrenal que se transformará en estrona y posterior en estradiol por la aromatización periférica, acción esta que se incrementa tras la menopausia. Esto ocurre en tejidos como la grasa, el músculo, el hígado y tejido mamario normal y tumoral (1).

Existen dos grupos de agentes que bloquean el sistema enzimático de la aromataza. Los inhibidores tipo I o esteroideos, como el formestano y el exemestano, que actuando como sustratos se unen irreversiblemente al enzima. Los inhibidores tipo II o no esteroideos, como la aminoglutetimida, el fadrozol, el letrozol, el vorozol y el anastrozol, que actúan en la cadena respiratoria celular mediante la unión competitiva al citocromo P-450. Tanto unos como otros producen una disminución de la síntesis de estrógenos (20,21).

– Aminoglutetimida: Fue el primero en utilizarse. Su acción produce un bloqueo de la síntesis de esteroides adrenales. Esto provocaría una insuficiencia suprarrenal que debe ser prevenida mediante la administración simultánea de corticoides.

Inicialmente se utilizaron dosis altas (1000 mg./día) pero luego se comprobó que dosis más bajas (250-500 mg./día) producían las mismas respuestas con menor toxicidad. La aminoglutetimida tiene una tasa de respuestas del 25%, pero ha caído en desuso por la aparición de otros inhibidores con menor toxicidad. Los efectos tóxicos más frecuentes son letargia, rash cutáneo, hipotensión y ataxia.

– Formestano: Se emplea a dosis de 250 mg. IM cada 14 días. Tiene una tasa de respuestas del 26%. El efecto tóxico más frecuente es la reacción local en la zona de administración.

– Otros inhibidores: Existe una amplia oferta de estos agentes, de administración oral con menos efectos tóxicos y eficacia similar, que están siendo valorados en ensayos clínicos, en un intento de búsqueda del tratamiento óptimo.

• Progestágenos

Son agentes esteroideos sintéticos relacionados estructuralmente con la progesterona. Su mecanismo de acción no está esclarecido, habiéndose establecido tres posibles vías de actuación: efecto citotóxico directo, inhibición de la LHRH y reducción de los receptores hormonales(1).

Disponemos de dos progestágenos, el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol.

– Acetato de medroxiprogesterona: Debido a su no óptima biodisponibilidad por vía oral, se comienza el tratamiento con dosis de 1000 mg/día oral o IM durante un mes para luego continuar con dosis de 500 mg/día oral. Dosis más altas no se asocian a mayor efectividad pero sí a más toxicidad. La tasa de respuestas es del 30%. Los efectos secundarios consisten en temblor, HTA, descompensación diabética, ganancia ponderal, retención hídrica e hipertriosis (1).

– Acetato de megestrol: Tiene menos efectos secundarios que el acetato de medroxiprogesterona por lo que su utilización es mayor. La dosis habitual es de 160 mg/día por vía oral. La tasa de respuestas es del 25%. Presenta efectos tóxicos como sofocos, aumento de apetito, ganancia de peso, sangrado vaginal, retención de líquidos y náuseas (1,21).

• Andrógenos

Los andrógenos a altas dosis actúan mediante la inhibición del receptor estrogénico, de la liberación de LHRH y de la producción de estrógenos, mientras que a dosis inferiores estimulan la proliferación tumoral. Su utilización ha descendido ya que no aportan ventajas sobre otros tratamientos y sí más efectos secundarios, fundamentalmente la virilización, pasando su uso a una cuarta línea de tratamiento (22).

• Estrógenos

El más utilizado es el dietilestilbestrol a dosis de 1-5 mg/día por vía oral. Además de la acción hormonal tiene un efecto citotóxico directo. Debido a la toxicidad que producen han sido desplazados por otros agentes en el tratamiento del cáncer de mama. Entre sus efectos tóxicos cabe destacar coronariopatía, HTA, insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica, ACV, sangrado vaginal y pigmentación areolar.

Conclusión

El tratamiento hormonal en el cáncer de mama, tanto adyuvante, cuando no hay evidencia de enfermedad tumoral, como terapéutico, cuando hay enfermedad tumoral presente, es eficaz, fácilmente administrable, de moderado coste y con baja toxicidad. En general, las respuestas obtenidas son de mayor duración que las de la quimioterapia, lo que probablemente se debe a dos comportamientos tumorales diferenciados, tanto en la historia natural como en la sensibilidad al tratamiento.

Aspectos como la asociación de diversos tratamientos hormonales, la asociación con quimioterapia y la asociación con el trastuzumab, anticuerpo monoclonal frente al oncogén HER-2, aportarán en el futuro nuevos esquemas terapéuticos de mayor rentabilidad. Otro aspecto importante a dilucidar, es el papel que la amplificación y sobreexpresión del oncogén HER-2 podría jugar en la resistencia del cáncer de mama al tratamiento con quimioterapia y con hormonoterapia.

Por último, merece la pena mencionar desde un aspecto preventivo, que la administración hormonal con SERM puede en el futuro disminuir la incidencia de esta localización tumoral, la de mayor incidencia en la mujer.

Referencias bibliográficas

1. Goldhirsch A, Gelber RD. Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 1996;4:494-505
2. Consensus Conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985;254:3461-3
3. NHI Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-5
4. Glick JH. Meeting Highlights: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1479-85
5. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, Senn HJ. Adjuvant therapy of primary breast cancer: 4th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St. Gallen Switzerland. *Ann Oncol* 1992;3:801-7
6. Goldhirsch A, Wood WC, Senn H-J, Glick JH, Gelber RD. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5

7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H-J. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8
8. Elledge RM, Green S, Ciocka RD, Pugh R, Allred DC, Clark GM, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12
9. Poon DH, ChuiYC, McCague R, Linning PE, Feng R, Rowlands MG, Jarman M. Analysis of phase I and phase II metabolites of tamoxifen in breast cancer patients. *Drug Metab Dispos* 1993;21:1119-24
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88
12. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:855-61
13. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96
14. Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. *Bone* 1996;18:179-84
15. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84
16. Kimmick G, Muss HB. Current status of endocrine therapy for metastatic breast cancer. *Oncology* 1995;9:877-90
17. Stuart NS, Warwick J, Blackledge GR, Spooner D, Keen C, Taylor AR, et al. A randomized phase III cross-over study of tamoxifen versus megestrol acetate in advanced and recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:1888-92
18. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, Goelhal L, Bezwoda WR, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2556-66
19. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:201-10
20. Buzdar AU, Plourde PV, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:28-32
21. Buzdar AU, Smith R, Vogel C, Bonomi P, Keller AM, Favis G, et al. Fadrozole HCL (CGS-16949 A) versus megestrol acetate in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: results of two randomized double blind controlled multi-institutional trials. *Cancer* 1996;77:2503-13
22. Schifeling DJ, Jackson DV, Zekan PJ, Muss HB. Fluoxymestrona as third line endocrine therapy for advanced breast cancer: a phase II trial of the Piedmont Oncology Association. *Am J Clin Oncol* 1992;15:233-5