

Letrozol comparado con tamoxifeno, como terapia neoadyuvante para cáncer de mama hormonodependiente localmente avanzado, en pacientes posmenopáusicas

Letrozol vs. tamoxifen as neoadjuvant therapy for breast cancer, hormone-dependent locally advanced, in postmenopausal patients

Novoa-Vargas Arturo,¹ Font-López Karla C,² Delgado-Amador Denys.²

▷ RESUMEN

Objetivo: Presentar la incidencia de respuesta objetiva, suma de la respuesta clínica completa y patológica completa con el uso neoadyuvante o de inducción de letrozol y tamoxifeno.

Material y métodos: Estudio clínico, meta-análisis prospectivo, doble ciego, de 40 pacientes con cáncer de mama, tratadas con letrozol o tamoxifeno; vía oral, diario: 2.5 mg y 20 mg respectivamente, durante 36 meses consecutivos. Se tomaron reportes al inicio, posterior a tres, seis y doce meses, para evaluar la frecuencia de respuestas completas. Las pacientes quienes no mostraron respuesta a la terapia neoadyuvante con letrozol ni con tamoxifeno, fueron sometidas a tratamiento con radioterapia. Las enfermas que mostraron buena respuesta patológica parcial o respuesta clínica parcial fueron candidatas a mastectomía radical. Las pacientes, después de la cirugía, quienes mostraron respuesta patológica parcial y respuesta clínica parcial, continuaron manejo adyuvante con letrozol y tamoxifeno por dos años consecutivos o hasta la presencia de progresión de la enfermedad. Se utilizó como método

▷ ABSTRACT

Objective: To present display the complete clinical answering frequency and the complete pathological answer with the use of induction hormonotherapy.

Methods: Meta-analysis in 40 patients with breast cancer, to channicular infiltrate, eligible were treated in a prospective study, to double blind person, using: letrozol, 2.5 mg, or tamoxifen, 20 mg, known widely like selective modulator of estrogen receptors; oral route, during 36 consecutive months. Reports at the beginning were taken, subsequent to 3, 6 and 12 months to evaluate the frequency of complete respond. The patients, who did not show answer neoadjuvant therapy, were put under treatment with radiotherapy. The patients, who showed good partial pathological respond, or clinical partial respond, went candidates to radical mastectomy.

According to the protocol of the study, the patients subsequent to surgery who showed partial pathological respond or complete pathological respond, continued adjuvant handling adjuvant therapy by two years consecutive or until the presence of progression of the disease. It was used like statistical method Ji square, with p of Table cloth to evaluate the differences.

1Coordinador de Educación e Investigación en Salud del HGZ 57 IMSS. México, D. F.

2Médicos residente del 3er año de GO Hospital Ángeles Lomas. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Arturo Novoa Vargas. Tuxpan N° 29, 5° piso, consultorio 516. Colonia Roma Sur. CP: 06760, México, D. F. Teléfono y Fax: 0155 5265 2949.

Correo electrónico: novoaart@prodigy.net.mx

estadístico *Ji cuadrada*, con *p* de Mantel-Haenszel para evaluar las diferencias.

Resultados: Durante el periodo de enero de 2003 a enero de 2006, se estudiaron dos grupos de pacientes, 40 en total; la edad promedio fue de 65.5 años, con un rango de 55 a 75 años, con cáncer de mama, en etapas: IIA a IIIB. Se evidenció que no hubo respuesta clínica en 25% del grupo con tamoxifeno y 20% con letrozol; las pacientes pasaron a radioterapia.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el letrozol como tratamiento neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, tienen mejor respuesta que aquellas tratadas con tamoxifeno.

El letrozol, como terapia neoadyuvante, fue mejor tolerado, presentó mayor efectividad y mejoró la frecuencia de respuestas objetivas en mujeres con cáncer de mama en la posmenopausia.

El protocolo nos sirve para determinar la indicación de hormonoterapia, sea con letrozol o con tamoxifeno; e identifica a aquellas enfermas con cáncer de mama localmente avanzado en la posmenopausia, con mejor pronóstico para ser rescatadas con mastectomía radical.

El estudio requiere mayor seguimiento para determinar el impacto del letrozol, como hormonoterapia utilizado en neoadyuvancia, además de ponderar si mejora el periodo libre de enfermedad o la sobrevida, antes de mastectomía. En un futuro cercano, será importante investigar si es útil la mastectomía en aquellas pacientes con respuesta patológicas completas, posterior al uso de un inhibidor de aromatasa, como el letrozol.

Palabras clave: cáncer de mama, hormonoterapia neoadyuvante, México.

Results: During a period from January of the 2003 to January of the 2006, two groups of patients, 40 studied altogether; the age average was of 65.5 years, with a rank of 55 to 75 years with breast cancer, stages: IIA to IIIB. Without complete respond 25% of the group with tamoxifen; 20% with letrozol. Those patients happened to radiotherapy. The collateral effects of the use of hormonotherapy with letrozol appeared in a 55% and with the use of tamoxifen in a 60% of the patients with breast cancer ($p = 0.5$). They did not respond to neoadjuvant therapy (hormonal receptors < to 30%): with letrozol 19% of them and 25% with tamoxifen; reason why they received treatment with radiotherapy. All patients' candidates to surgery were benefitted with the mastectomy handling.

Conclusions: Results although preliminary, suggest that neoadjuvant treatment with hormone-therapy in postmenopausal patients with breast cancer, have good prognosis.

Induction therapy, were better tolerated, with greater effectiveness and improved the Clinical and objective respond in women with breast cancer in the postmenopausal.

Protocol serves as tool to determine the indication to us of induction hormonotherapy; and identify to those patients with breast cancer, locally advanced in post menopause with better prognosis to be rescued with radical mastectomy.

Key words: breast cancer, neoadjuvant hormonotherapy, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado en estudios previos que el letrozol y el tamoxifeno, son efectivos como fármacos en mujeres posmenopáusicas con tumores localmente avanzados, etapa III y hormonodependientes. Investigamos el papel del letrozol y del tamoxifeno, como terapia neoadyuvante. Presentamos un avance del estudio comparativo realizado en un Hospital General de Zona del IMSS, a mujeres con cáncer de mama. El objetivo de este trabajo fue demostrar la bondad de la hormonoterapia utilizada en forma de *inducción* o

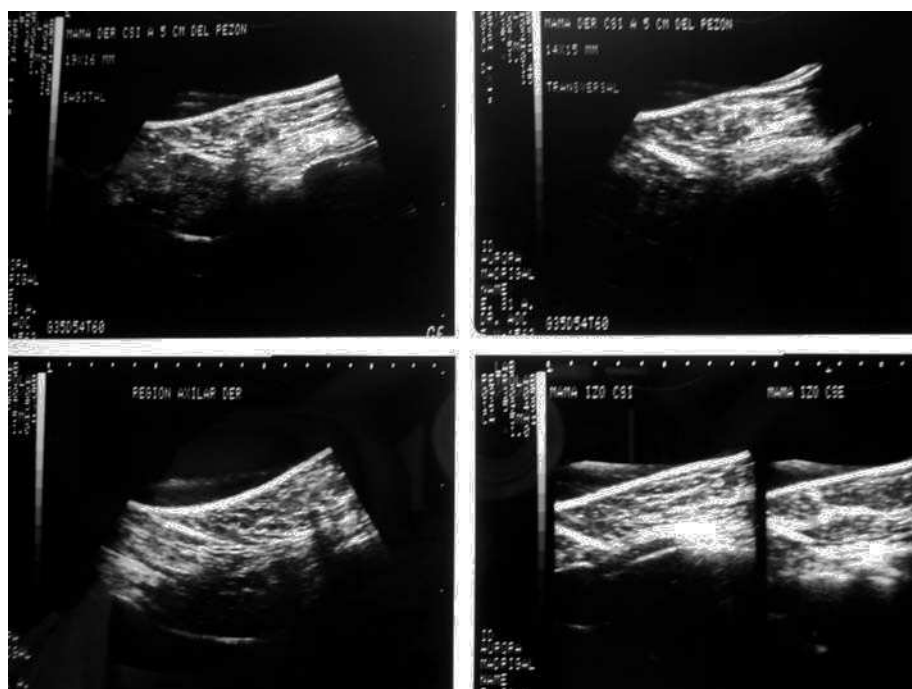
neoadyuvante, precisamente en aquellas mujeres posmenopáusicas, con etapas de la enfermedad, localmente avanzada y con receptores hormonales, tanto de estrógeno como de progesterona, positivos.

▷ OBJETIVO

Presentar la frecuencia de respuesta objetiva, clínica completa y la respuesta patológica completa con el uso de hormonoterapia neoadyuvante (HTNA) en mujeres posmenopáusicas (PM) con cáncer de mama (CA mama), localmente avanzado (etapas II y III).

Figura 1.

Biopsia de mama dirigida por ultrasonido.



► MATERIAL Y MÉTODO

En el Hospital General de Zona N° 57 del IMSS, previa aceptación por el comité local de investigación, el comité de ética y recabadas las firmas de consentimiento informado para el protocolo por parte de las pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama incluídas, se desarrolló un meta-análisis en 40 pacientes con cáncer de mama, etapas II y III, tratadas en un estudio prospectivo, doble ciego, utilizando todas las pacientes con estirpe de canalicular infiltrante, con reportes receptores hormonales de estrógeno y progesterona mayores de 30%. Se utilizaron dos grupos al azar; los fármacos para hormonoterapia de inducción o neoadyuvante, administrados durante 36 meses consecutivos fueron 20 pacientes con tamoxifeno, conocido ampliamente como modulador selectivo de receptores de estrógeno, a dosis de 20 mg diarios, por vía oral. El otro grupo recibió letrozol: 20 pacientes, a dosis de 2 mg diarios, vía oral. Se tomaron reportes al inicio, posterior a tres, seis y doce meses, para evaluar la frecuencia de respuestas completas. Las pacientes quienes no mostraron respuesta a la terapia neoadyuvante con letrozol ni con tamoxifeno, fueron sometidas a tratamiento con

radioterapia. Las enfermas que mostraron respuesta parcial por patología o respuesta clínica parcial, fueron candidatas a mastectomía radical. De acuerdo con el protocolo del estudio, las pacientes que después de la cirugía mostraron respuesta parcial, clínica y por patología, continuaron con manejo adyuvante, con letrozol y tamoxifeno, por dos años consecutivos o hasta la presencia de progresión de la enfermedad.

Se utilizó como método estadístico *Ji cuadrada* con *p* de Mantel-Haenszel para evaluar respuesta objetiva. Como antiemético fue utilizado ondansetrón, por vía oral: 4 mg en todas las pacientes, durante las primeras dos semanas de iniciada la hormonoterapia.

► RESULTADOS

Durante el periodo de enero del 2003 a enero del 2006, se estudiaron dos grupos de pacientes, asignadas al azar y doble ciego: 40 enfermas en total; 20 pacientes recibieron tamoxifeno y 20 pacientes letrozol. La edad promedio fue de 65.5 años, con un rango de 55 a 75 años con cáncer de mama en etapas IIA a IIIB. No se evidenció respuesta completa en 25% de los casos del grupo con tamoxifeno y de 20% con letrozol (**Figuras 1 a 4**).

Figura 2.

Cáncer de mama derecha antes de hormonoterapia, proyección CC.

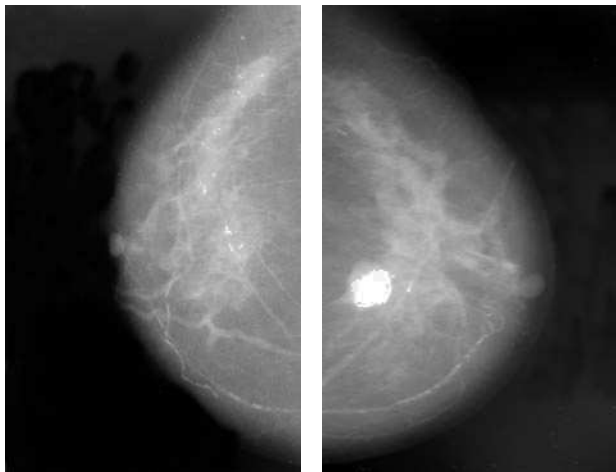
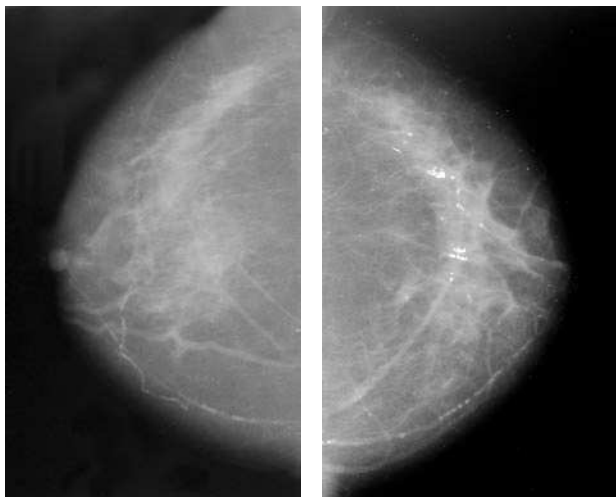


Figura 4.

Mastografía con proyección CC. Nótese la ausencia radiológica de tumor, posterior a un año de hormonoterapia neoadyuvante.

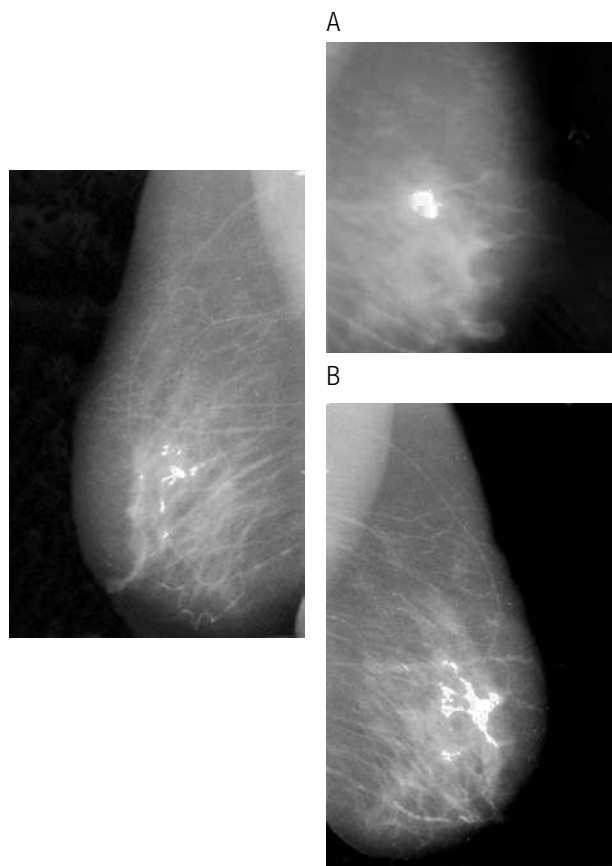


Respuesta clínica (RC): Se presentó en 45% con tamoxifeno y 55% con letrozol (19 y 21 pacientes, respectivamente (**Figura 5**).

Respuesta por patología (RP): Las pacientes con letrozol, mostraron una respuesta objetiva: en 15% de ellas, hubo respuesta por patología completa. Las del grupo que recibió tamoxifeno, 5% tuvieron respuesta por patología completa ($p = 0.5$).

Figura 3.

Paciente con respuesta clínica parcial (A) y con respuesta completa, clínica y por mastografía, posterior a tratamiento con inhibidor de aromatasa (B).



Respuesta objetiva (RO): Respuestas clínicas parciales más respuestas clínicas completas de 80% y 83% respectivamente ($p = 0.59$). Todas las enfermas candidatas a cirugía, recibieron tratamiento con mastectomía radical (**Figura 6**).

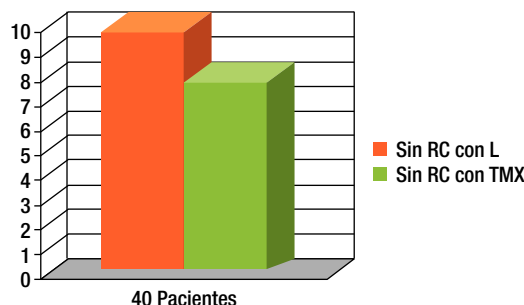
Efectos colaterales: Con el uso de monoterapia con letrozol, se presentaron en 55% y con el uso tamoxifeno en 60% en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ($p = 0.5$). No respondieron a la terapia neoadyuvante (receptores hormonales < al 30%); con letrozol, 19% de ellas y con tamoxifeno 25%; por lo que recibieron manejo con radioterapia.

► DISCUSIÓN

Además de la etapa de la enfermedad, el estado de los receptores hormonales juegan un papel primordial en el pronóstico de sobrevida en las enfermas con cáncer de

Figura 5.

Sin respuesta clínica (RC) se observó en 25% del grupo con tamoxifeno (TMX) y 20% con letrozol (L); las pacientes pasaron a radioterapia



mama, pues es bien conocido, con base en evidencia, el beneficio de utilizar en ellas hormonoterapia, ya sea con antiestrógenos o con inhibidores de aromatasas, para pacientes con receptores de estrógeno y receptores de progesterona positivos.

El beneficio con el uso de antiestrógenos utilizados por vía oral, como tamoxifeno, de forma adyuvante para la paciente posmenopáusica, ha demostrado, con el paso del tiempo su gran beneficio y vigencia hasta la actualidad.¹ Hoy, es la terapia adyuvante estándar para enfermas con cáncer de mama en la posmenopausia, independiente de su etapa.²

Algunos ensayos clínicos han demostrado el beneficio del uso neoadyuvante de la quimioterapia, particularmente en pacientes con factores de mal pronóstico, como el “triple negativo”, premenopáusicas y casos con receptores hormonales negativos.³

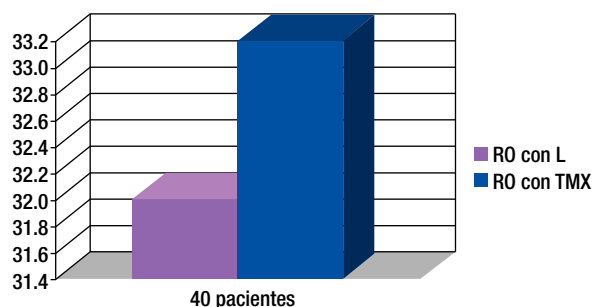
En México, no ubicamos algún informe relativo al uso de hormonoterapia en forma neoadyuvante, para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y con receptores hormonales positivos; ello motivó nuestro interés para comunicar los resultados de este trabajo.

De manera comparativa, se utilizó el beneficio de los dos medicamentos más utilizados en nuestro medio, reconocidos mundialmente en el ámbito de manejo hormonal adyuvante: tamoxifeno, así como un agente inhibidor de aromatasas de tercera generación, letrozol; ambos, utilizados en forma neoadyuvante.

Tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos en el tejido mamario; es un antagonista competitivo del receptor estrogénico nuclear, de tal manera que inhibe la actividad mediada por estrógenos una vez que se une al receptor. Bloquea los eventos de transcripción y post-transcripcionales. En el hueso, el hígado y el tejido endometrial, la transcripción de genes

Figura 6.

Respuesta objetiva (RO) (respuestas clínicas completas más respuestas patológicas completas) de 80% y 83%, respectivamente.



regulada por estrógenos es inalterada; después, el tamoxifeno actúa en estos sitios como un agonista estrogénico.

Letrozol ha tenido el mayor impacto en el tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en mujeres en las que la función de las gónadas ha mermado o culminado, ya sea en forma natural por la menopausia o inducida en forma artificial (quimioterapia) o quirúrgica. Este inhibidor de aromatasas inhibe la aromatización de la enzima P450 que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos, como la grasa, hígado, mama y células musculares,⁴ así como en el tejido tumoral de la mama; por sí solo, reduce la síntesis y el gasto de estrógenos en la mujer posmenopáusica.

En la paciente posmenopáusica, tamoxifeno, induce aumento de los niveles de estradiol, a 3000 pmol/L o más, lo cual reduce la ocupación de los RE por éste y sus metabolitos. Dicho aumento se previene con los agonistas GnRH, los cuales pueden participar superioridad observada en la combinación con enfermedad avanzada.⁵ En la mujer posmenopáusica, ocupa 99.9% de los receptores de estrógeno. Su efecto agonista estrogénico puede ser dominante como cuando tamoxifeno está presente con un inhibidor de aromatasas.⁶

El tamoxifeno actúa como un agonista estrogénico en las células con cáncer de mama, expresando niveles elevados de un co-activador, AIB1 y HER2/neu, resultando en resistencia al tamoxifeno *de novo*.⁷

El pronóstico de supervivencia está asociado con el tamaño, grado de diferenciación, los márgenes de resección y los niveles de expresión de los receptores de estrógeno y la edad. Tamoxifeno reduce la recurrencia de receptores positivos en el carcinoma ductal *in situ*, y muestra discreta evidencia de beneficio en la enfermedad con receptores negativos.⁸

La radioterapia reduce la recurrencia del tumor *in situ* y del invasor, pero algunas ocasiones se omite, especialmente para lesiones con bajo grado.⁹

Es importante tomar en cuenta el costo, riesgo/beneficio de la enferma, antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de iniciar hormonoterapia y complementar su manejo al utilizar como método quirúrgico paliativo la mastectomía *toilette*, para enfermas con cáncer de mama localmente avanzado.¹⁰

▷ CONCLUSIONES

La hormonoterapia de inducción en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, se constituye como una buena alternativa de tratamiento.

La hormonoterapia neoadyuvante demostró una alta frecuencia en respuesta objetiva, por lo que debe ser considerada una buena alternativa, con alta efectividad y menor morbilidad, en mujeres con cáncer de mama en la posmenopausia.

El estudio demostró la eficacia de la hormonoterapia de inducción como herramienta para identificar enfermas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y enfermedad localmente avanzada en

la posmenopausia, tener mejor pronóstico de supervivencia y poder ser rescatadas con mastectomía.

REFERENCIAS

1. Forbes JF. The control of breast cancer: the role of tamoxifen. *Semin Oncol* 1997;24 (suppl 1):s5-19.
2. Ponles TJ. Efficacy of tamoxifen as treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 1997;24 (suppl 1):s48-54.
3. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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;349:1793-1798.
4. Tobias JS. Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: Implications for treatment and prevention. *Ann Oncol* 2004;15:1738-1747.
5. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353.
6. Dowsett M. The biology of steroid hormones and endocrine therapies. *Breast* 2005;14 (Suppl):S5.
7. Shou J, Massarweh S, Osborne CK et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:926-935.
8. Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, et al. The prognosis significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. *Cancer* 2004;100: 2317-2327.
9. Ceilley E, Jaggi R, Goldberg S et al. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Results of a survey *Cancer* 2004;101:1985-1967.
10. Fisher B, Constantino JP, Wicheham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.