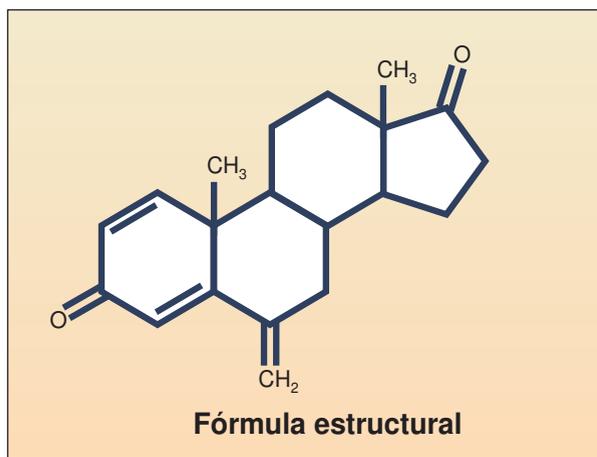


Exemestano

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Exemestano es el primer inactivador irreversible oral de la aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama avanzado y representa un avance importante en el tratamiento hormonal de esta enfermedad, ya que posee varias características notables que lo distinguen de los inhibidores de la aromatasa y lo convierten en la principal elección para pacientes posmenopáusicas en las que fracasó la terapia con tamoxifeno.

Los inactivadores de la aromatasa representan un nuevo tipo de fármacos con un único mecanismo de acción que les diferencia de los inhibidores de la aromatasa. A diferencia de anastrozol y letrozol, los inactivadores de la aromatasa inhiben la síntesis de estrógenos uniéndose de manera irreversible a la aromatasa y bloqueando así la síntesis de estrógenos hasta que se sinteticen nuevas moléculas de aromatasa.

Los inactivadores irreversibles son similares estructuralmente a los sustratos naturales de la aromatasa y son reconocidos como sustratos por la zona catalítica del citocromo P450 de la aromatasa. Una vez unidos a la enzima, los inactivadores irreversibles forman un complejo que se une covalente e irreversiblemente a la parte catalítica de la aromatasa. Dado que los inactivadores irreversibles no pueden ser desplazados del centro

activo en presencia de andrógenos, la inactivación de la enzima es completa y sólo puede restablecerse con la síntesis de nuevas moléculas de la enzima.

Las características principales de exemestano son las siguientes:

- Inactivación irreversible del complejo enzimático de la aromatasa.
- Reducción de los estrógenos plasmáticos en más del 90% y aromatización total del organismo en un 98%.
- Ventaja de supervivencia demostrada prospectivamente en comparación con el acetato de megestrol.
- Actividad en pacientes con cáncer de mama con enfermedad visceral.
- Ausencia de resistencia cruzada con los inhibidores reversibles de la aromatasa sugeridos en un ensayo de la fase II.

Mecanismo de acción

Exemestano es un inactivador irreversible de la aromatasa, relacionado estructuralmente con el sustrato natural de la androstendiona. Imitando al sustrato natural, se une a la enzima aromatasa y es procesado por ésta para unirse irreversiblemente a su centro activo, causando su inactivación. La enzima, por tanto, no está nunca disponible para el sustrato natural. Es necesaria una nueva síntesis de la enzima aromatasa para la recuperación de la actividad enzimática. Debido a la inactivación irreversible de la aromatasa de exemestano, se da:

- Una concentración de estrógenos circulantes significativamente menor en mujeres posmenopáusicas.
- Efectos no detectables sobre la biosíntesis adrenal de cortisol o aldosterona.

- Ausencia de efecto sobre otras enzimas involucradas en la vía esteroidogénica.

Farmacocinética

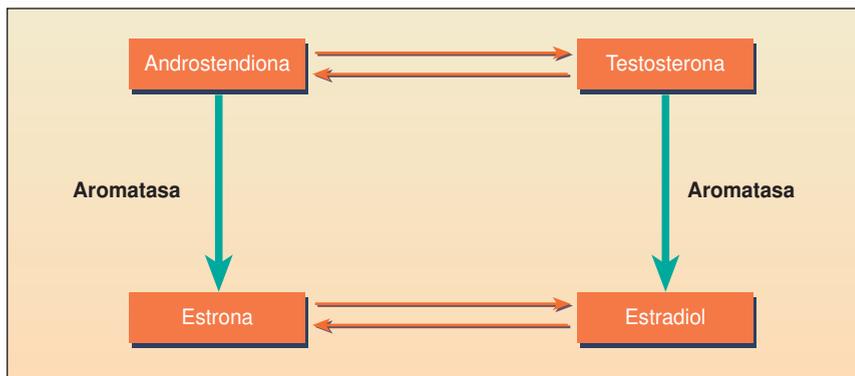
Los estudios farmacocinéticos revelan que, tras la administración oral, la absorción de exemestano es rápida y amplia (> 42%). Las concentraciones plasmáticas máximas medias de 18 ng/ml se logran a las 2 horas de la toma de una dosis única de 25 mg. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se consiguen alrededor de los 4 días con la administración repetida. La vida media terminal de exemestano es de 22 horas.

Exemestano posee un volumen de distribución elevado y se distribuye ampliamente en los tejidos. La fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 90%. Tras la administración oral de una dosis única radiomarcada se produce una eliminación completa al cabo de una semana, con proporciones iguales eliminadas en orina y heces.

El aclaramiento de exemestano es alto, debido en gran parte a la oxidación del grupo metileno en posición 6 y a la reducción del grupo 17-ceto por las aldocetorreductasas, o por ambos procesos a la vez. Los metabolitos secundarios son inactivos o menos activos que el compuesto original en la inhibición de la aromatasas. El citocromo P450 3A4 es la isoenzima principal identificada en la oxidación de exemestano.

Exemestano es altamente selectivo respecto a las enzimas involucradas en la vía esteroidogénica. No muestra ninguna actividad progestogénica y sólo a dosis elevadas se ha observado una ligera actividad androgénica, probablemente debido al derivado 17-hidro. En ensayos con dosis múltiples, exemestano no modificó la secreción de cortisol o aldosterona en situación basal o en respuesta a ACTH a ninguna dosis. Los resultados demostraron la selectividad de exemestano y la ausencia de necesidad de aplicar una terapia de sustitución con glucocorticoides o mineralocorticoides. Se ha observado un ligero aumento en suero de LH y FSH incluso a dosis bajas, un efecto esperado como

Papel de la aromatasas en la síntesis de estrógenos



resultado de la retroalimentación a nivel hipofisario. Una reducción en las concentraciones de estrógenos estimula la secreción hipofisaria de estas hormonas.

Eficacia y seguridad

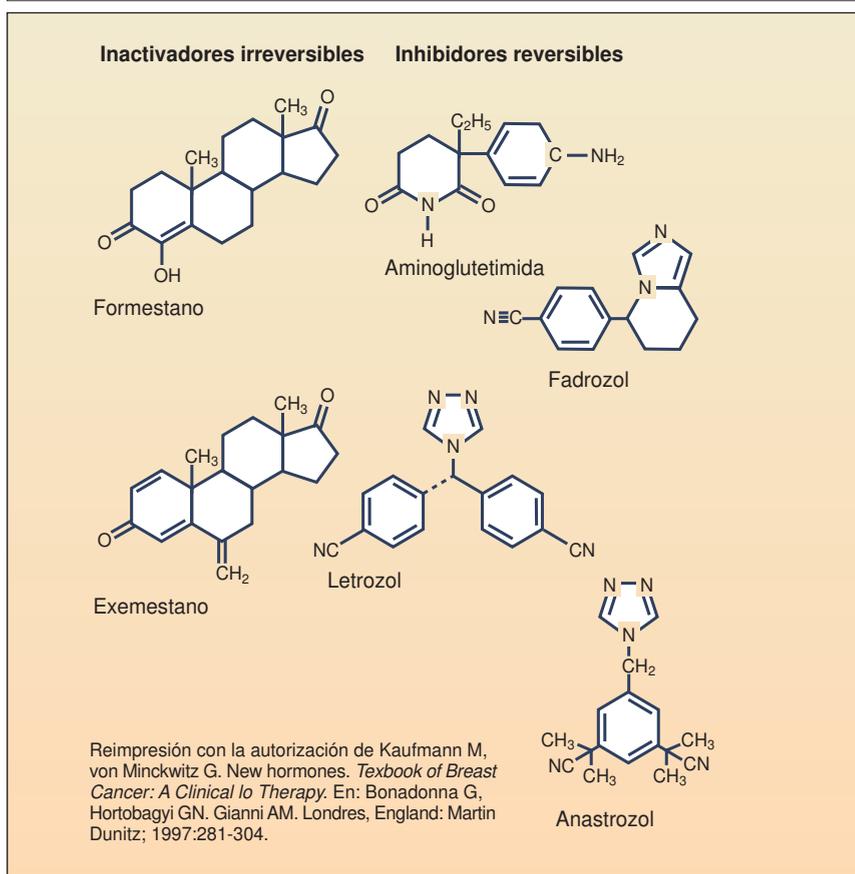
La eficacia y seguridad de exemestano 25 mg una vez al día, como una nueva terapia hormonal para mujeres posmenopáusicas con cán-

cer de mama metastásico, han quedado demostradas en un estudio de fase III y 5 estudios de fase II.

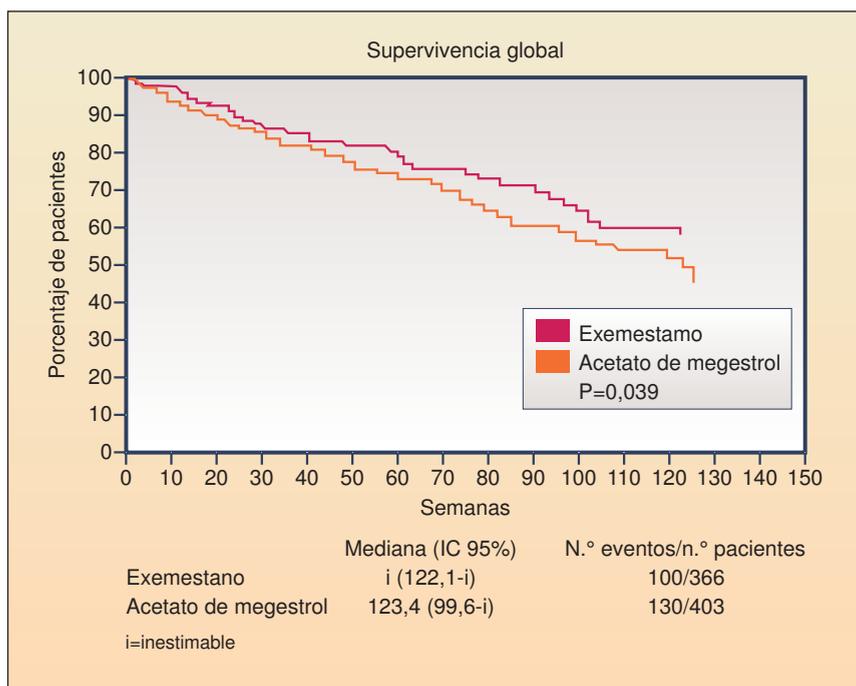
Datos de ensayos clínicos fase II sugieren que no existe resistencia cruzada entre exemestano y los inhibidores reversibles de la aromatasas. En algunas pacientes se ha obtenido respuesta con exemestano frente a tumores que no han respondido al tratamiento con fármacos reversibles.

Los beneficios de exemestano se demostraron en un amplio ensayo

Inactivadores irreversibles e inhibidores reversibles de la aromatasas



Supervivencia global en un estudio de fase III en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado tratadas con exemestano o acetato de megestrol como terapia de segunda línea



de fase III, que incluyó a 769 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, en el que se comparó con acetato de megestrol. Las pacientes tratadas con exemestano presentaron una mayor duración del beneficio clínico global, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta el fracaso del tratamiento y tasa de supervivencia en comparación con aquellas que recibieron acetato de megestrol.

Específicamente, el tratamiento con exemestano se asoció con:

- Aumento significativo de la supervivencia: 19,6 semanas de mejoría (75% de supervivencia, percentil 25) y 23% de reducción en el riesgo relativo de muerte con independencia de la afección visceral.

- Aumento significativo en la duración del beneficio global, definido como la suma de la tasa de respuesta global.

- Aumento significativo en el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor. Un análisis retrospectivo de los datos de estudio y de dos estudios más de la fase II sugieren que exemestano es activo en pacientes con enfermedad visceral predominante.

- En los estudios de fase III, las tasas de respuesta fueron del 25% para las lesiones pulmonares medibles y del 19% para las lesiones hepáticas en pacientes tratadas con exemestano, en comparación con el 17% y el 11% respectivamente para aquellas pacientes tratadas con acetato de megestrol.

Las pacientes que recibieron exemestano experimentaron mejorías significativas en la sensación de bienestar general, así como:

- En la función física y estado funcional.

- En la aparición de fatiga, estreñimiento y disnea.

- En los síntomas emocionales, pérdida de apetito y dolor, aunque las mejorías fueron incluso mayores con acetato de megestrol.

Tolerancia

Se trató a un total de 1.058 mujeres con exemestano a una dosis de 25 mg diarios. En el programa clínico, el fármaco demostró una tolerancia excelente, similar a la de los inhibidores de la aromatasa. La mayoría de los acontecimientos adversos fue-

ron de intensidad leve a moderada. Sólo el 2,8% de las pacientes abandonaron el tratamiento a causa de los acontecimientos adversos, principalmente en las 10 primeras semanas de tratamiento.

Los acontecimientos de todos los grados considerados relacionados con el fármaco o de causa indeterminada incluyeron sofocos, náuseas, vómitos, fatiga y erupción cutánea. La proporción de pacientes que experimentaron un aumento excesivo de peso fue significativamente mayor en el grupo de acetato de megestrol que con exemestano.

Futuras indicaciones

Los resultados de los estudios clínicos de fase II/III indican que la terapia con exemestano no sólo ofrece un beneficio clínico en el marco metastásico, sino que su estudio representa una valiosa ayuda para determinar el beneficio potencial en adyuvancia. Los estudios clínicos han demostrado que la terapia adyuvante con tamoxifeno durante 5 años en el tratamiento del cáncer de mama precoz y posmenopáusico se asocia con una mayor supervivencia, ya que se consigue un beneficio clínico adicional mediante el aumento de la actividad antitumoral, a la vez que se reduce el riesgo de acontecimientos adversos.

Conclusión

Exemestano ofrece una opción terapéutica nueva y eficaz en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas. Se distingue de otros fármacos antineoplásicos por su diferente mecanismo de acción, así como por sus beneficios clínicos únicos y aumento de la supervivencia. Debido a su especial mecanismo de acción, la disminución de estrógenos se ve maximizada con exemestano. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos se reducen en más del 90%, mientras que la aromatización total se reduce en un 98%. Exemestano se administra sólo una vez al día en forma de un comprimido de 25 mg. □