

INHIBIDORES DE LA AROMATASA Y OSTEOPOROSIS

X. NOGUÉS I SOLÁN

UNITAT DE RECERCA EN FISIOPATOLOGIA ÒSSIA I ARTICULAR.
SERVEI DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL DEL MAR.
URFOA- INSTITUT MUNICIPAL D'INVESTIGACIÓ MEDICA.
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA. HOSPITAL DEL MAR.
BARCELONA.

La introducción, hace ya unos años, de la terapia hormonal coadyuvante para el cáncer de mama se ha traducido en un aumento de la supervivencia y un descenso de la recidiva del cáncer de mama. Tamoxifeno ha sido hasta ahora el tratamiento estándar para la mujer posmenopáusica con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos¹.

Recientemente, la introducción de los inhibidores de la aromatasa ha cambiado ligeramente las pautas terapéuticas oncológicas establecidas hasta el momento². La recomendación actual es incluir en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos los inhibidores de la aromatasa que pueden ser introducidos tras dos o tres años de tratamiento con tamoxifeno hasta completar los 5 años de terapia, o bien inicialmente durante 5 años³. Este grupo de fármacos se clasifican en no esteroideos, como anastrozol y letrozol y esteroideos como exemestano (fig. 1). Los tres producen una marcada reducción de los estrógenos circulantes en la mujer posmenopáusica al bloquear la conversión por la enzima aromatasa de andrógenos a estrógenos (fig. 2). Esta acción deja a la mujer sin estrógenos residuales, que se produce tras la menopausia, como el estradiol residual y la estrona. Así pues, las pacientes que inician tratamiento con inhibidores de la aromatasa son firmes candidatas a presentar osteoporosis.

Es bien conocido que la osteoporosis posmenopáusica se produce, desde el punto de vista fisiopatológico, por la desaparición

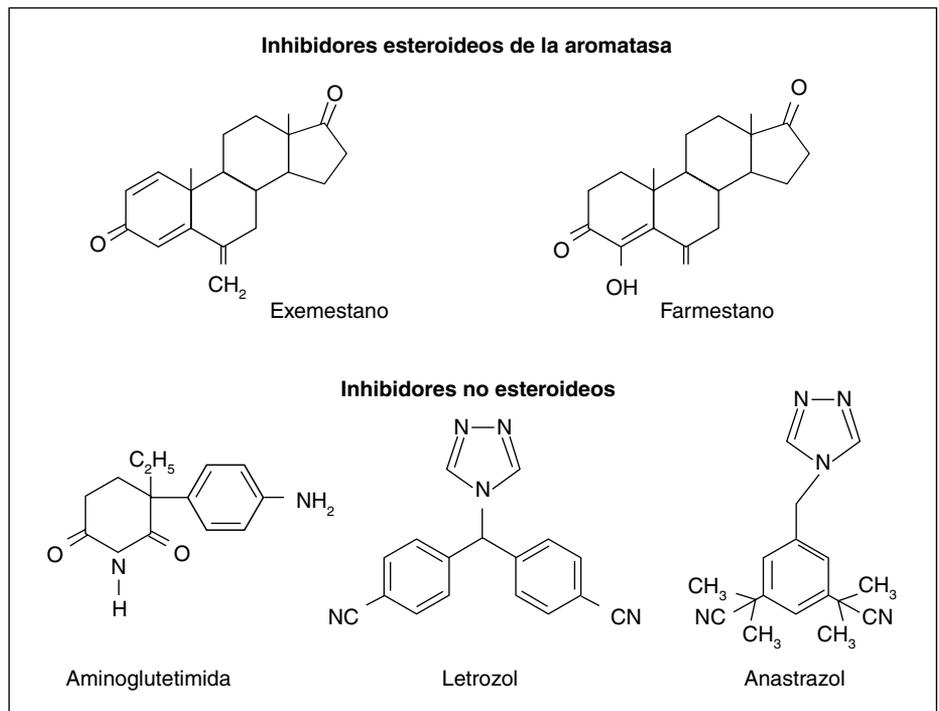


Fig. 1. Inhibidores de la aromatasa. Estructura química.

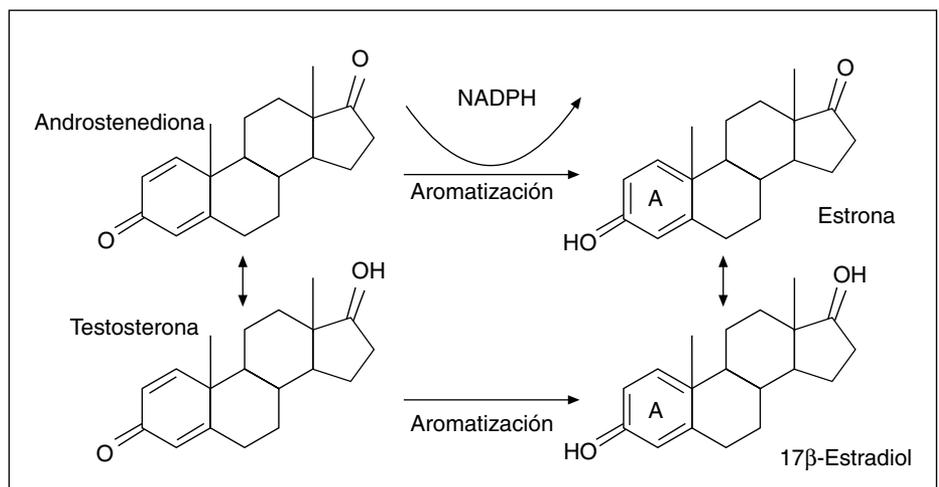


Fig. 2. Conversión de andrógenos a estrógenos mediados por la enzima aromatasa. Adaptada de Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. 2002;346:340-52.

Correspondencia: X. Nogués Solan.
Hospital del Mar.
Passeig Marítim, 25-29.
08003 Barcelona.
Correo electrónico: 85382@imas.imim.es

de los estrógenos, que son un factor regulador de la resorción ósea y depresor de la activación osteoclástica mediada por el sistema OPG/RANK-L.

La privación de la formación de estrona y del estradiol residual que se produce con los inhibidores de la aromatasa repercutirá, teóricamente, aún más en la pérdida de

masa ósea de las pacientes posmenopáusicas en tratamiento con estos fármacos. Sin embargo existen diferencias en cuanto a su mecanismo de acción que pueden repercutir en su acción sobre el hueso. Así, exemestano es un inhibidor esteroideo no reversible que produce un metabolito activo, el 17-hidro-exemestano, con acción androgénica, mientras que los otros dos carecerían de esa acción al comportarse como inhibidores esteroideos reversibles. Esta acción androgénica podría ser la responsable de una acción diferente de exemestano sobre el hueso de las pacientes tratadas⁴. Así como los diferentes estudios pivota-les⁵⁻⁷, en los que los inhibidores de la aromatasa han demostrado su efecto beneficioso sobre la recidiva del cáncer de mama y de la aparición de una segunda neoplasia parecen haber establecido nuevas pautas de tratamiento oncológico^{3,8}, respecto a los efectos sobre el hueso no se han definido completamente los efectos. Así, en los tres estudios, la presencia de fracturas osteoporóticas se recogieron como efectos secundarios y no se protocolizaron como se hace generalmente en los ensayos clínicos con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. Los datos, aunque poco precisos, pues no eran considerados como objetivos de los diferentes estudios, apuntan hacia un incremento en la incidencia de osteoporosis y de fracturas en estas pacientes. En los tres ensayos clínicos se recogió mayor incidencia de fracturas que placebo o tamoxifeno. En el estudio con letrozol no se hallaron diferencias significativas respecto a placebo en cuanto al diagnóstico de osteoporosis por haberse producido nuevas fracturas (3,6% frente a 2,9%) aunque no se detallan con exactitud ni el tipo de fracturas ni los criterios diagnósticos que se siguieron en la recogida de datos⁶. En el estudio con anastrozol frente a tamoxifeno la incidencia de osteoporosis en el grupo tratado con el inhibidor de la aromatasa fue estadísticamente significativa respecto a tamoxifeno (7,1% frente a 4,4%) con una $p > 0,001$ ⁵. En el estudio con exemestano la tendencia también fue hacia una mayor inciden-

cia de osteoporosis establecida respecto a tamoxifeno (3,1% frente a 2,3%) sin llegar a la significación estadística con una $p = 0,08$ ⁷.

En un estudio a dos años con exemestano frente a placebo⁹, en el que se observaron parámetros surrogados como la masa ósea medida mediante densitometría (DXA) y marcadores de remodelado, no se observaron diferencias significativas respecto a placebo en columna lumbar, con una pérdida anual del 2,7% frente al 1,84% en el grupo placebo y un aumento significativo en la pérdida anual en cuello femoral respecto a placebo (2,7% frente a 1,48%; $p = 0,024$). Se observó además un incremento en los marcadores de resorción ósea C-telopéptido y N-telopéptido y también en los de formación de fosfatasa alcalina específica ósea, pro-colágeno aminoterminal propéptido I y osteoclastina.

La recomendación que parecería oportuna sería la de realizar una densitometría ósea a todas aquellas pacientes que iniciasen una terapia con inhibidores de la aromatasa, y un seguimiento anual para comprobar su evolución desde el punto de vista óseo. El tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D probablemente estaría indicado en todas las mujeres menopáusicas que no llegaran a las recomendaciones establecidas, mientras que el inicio de un tratamiento antirresortivo para frenar la pérdida de masa ósea probablemente estaría indicado en aquellas mujeres que fueran diagnosticadas de osteoporosis y en las que se evidenciara una pérdida de masa ósea durante su seguimiento¹⁰. No existen, sin embargo, datos que puedan apoyar la idea de iniciar un tratamiento antirresortivo conjuntamente con los inhibidores de la aromatasa, pero sí podrían emplearse los mismos criterios que se aplican para la osteoporosis posmenopáusica.

En resumen, con los inhibidores de la aromatasa se abren grandes esperanzas para el tratamiento del cáncer de mama en la mujer posmenopáusica. Al mismo tiempo, supone ocuparse de enfermedades que podrían considerarse como secundarias, como la osteoporosis, que debido a las frac-

turas puede condicionar una merma de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campos SM, Winer EP. Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology*. 2003;64:289-99.
2. Kudachadkar R, O'regan RM. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:145-63.
3. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol*. 2005;23:619-29.
4. Johannessen DC, Engan T, Di Salle E, Zurlo MG, Paolini J, Ornati G, et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. *Clin Cancer Res*. 1997;3:1101-8.
5. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003;98:1802-10.
6. 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;349:1793-802.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al; Intergroup Exemestane Study. 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;350:1081-92.
8. Lake DE, Hudis C. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer: An Update. *Cancer Control*. 2002;9:490-8.
9. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5126-37.
10. Shapiro CL. Aromatase Inhibitors and bone loss: risks in perspective. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4847-9.