

Nuevo tratamiento del cáncer de mama

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Exemestano es un nuevo fármaco indicado para tratar el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas en las cuales la enfermedad se encuentra en fase metastásica pese haber sido ya tratadas con antiestrógenos. Se trata de un inactivador irreversible de la aromatasa, que en lugar de ser administrado por vía intramuscular, se administra por vía oral, siendo así el primer exponente de una nueva opción de fármacos hormonales.

En los últimos 30 años se han logrado importantes avances en el conocimiento de la biología del cáncer de mama que han mejorado notablemente el diagnóstico precoz y los tratamientos de esta enfermedad. A pesar de ello, no se ha logrado una mejoría significativa de la supervivencia de las pacientes.

La terapia hormonal es un tratamiento eficaz para las pacientes con cáncer de mama con receptores positivos de estrógeno o de progesterona.

En la actualidad, el tamoxifeno es el tratamiento de primera línea utilizado, pero si éste fracasa, el tratamiento con otra terapia hormonal puede ser eficaz. La inhibición de la enzima aromatasa, que

interviene en la producción de estrógenos, es un medio eficaz para disminuir los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres. Según las cifras de incidencia global, es el tercer tipo de cáncer más frecuente en la población general. Se estima un índice de mortalidad-incidencia del 61%.

Su etiología es desconocida por el momento, pero se asocia a diversos factores de riesgo que incluyen una historia genética o familiar de

cáncer de mama, menarquia precoz, menopausia tardía, paridad y edad al nacer el primer hijo, así como antecedentes de hiperplasia atípica benigna. Los factores de riesgo adicionales incluyen la obesidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales o de estrógenos en la menopausia. A pesar de ello, el 50% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presentan factores de riesgo no identificables.

Los carcinomas de mama pueden clasificarse en dos grupos: hormonodependientes y hormonoindependientes. En mujeres premenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el ovario. En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se

producen enzimáticamente a través de la aromatización de los andrógenos, androstendiona y testosterona, los cuales son producidos principalmente por las glándulas suprarrenales. La aromatización de los andrógenos tiene lugar en el tejido adiposo, hígado, folículos pilosos, cerebro, piel y músculo, así como también en los tumores de mama.

Diversos estudios han demostrado que la presencia de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RPg) en el tumor se correlaciona con la respuesta a la terapia hormonal. Las tasas de respuesta a la terapia hormonal en el cáncer de mama avanzado alcanzan un promedio del 33% en los tumores que son positivos para unos de estos receptores y del 50 al 70% para los tumores que son positivos a ambos.

El pronóstico del cáncer de mama depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de las características del tumor primario. Cuando la enfermedad se detecta precozmente, el pronóstico es excelente.

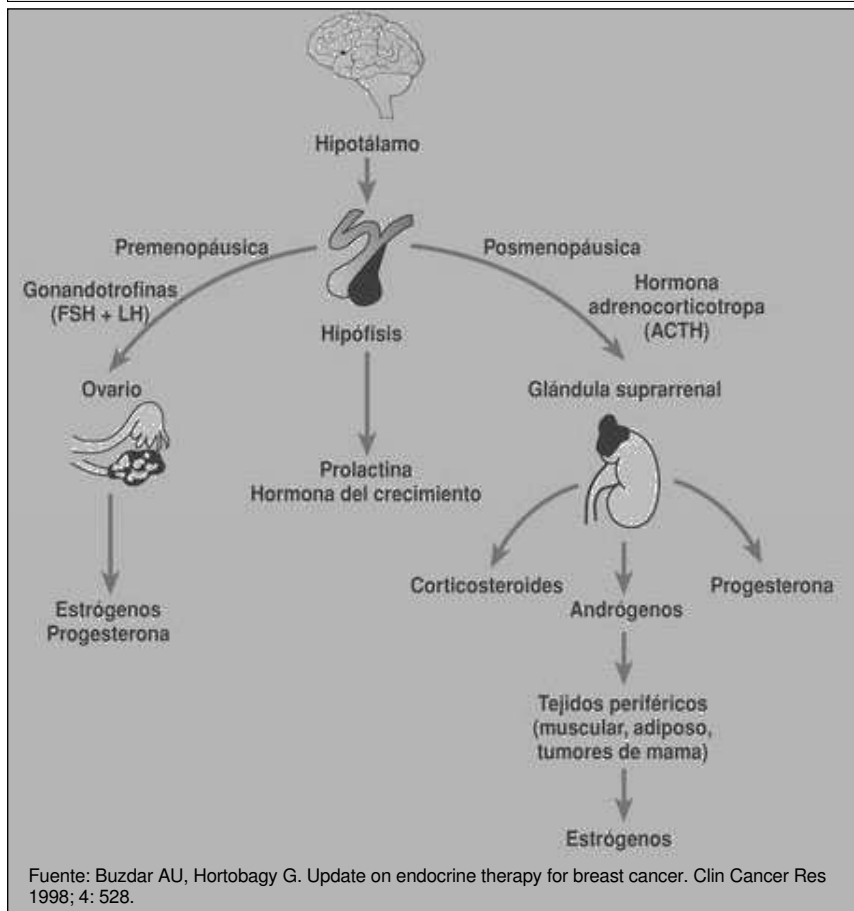
Terapia hormonal

Para reducir los niveles de hormonas asociadas al crecimiento del cáncer de mama se han desarrollado varias estrategias. En muchas pacientes, el cambio en el nivel de estrógenos se asocia al alivio de los síntomas del cáncer de mama. La ooforectomía quirúrgica reduce los niveles séricos de estrógenos en pacientes premenopáusicas, induciendo remisiones en el 30% de todas las pacientes y en un 50-60% de las pacientes con tumores con RE positivos.

El enfoque farmacológico de la terapia hormonal del cáncer de mama se basa en la disminución de los niveles de estrógenos, lo cual se consigue inhibiendo la síntesis de estrógenos o utilizando un inhibidor de estrógenos que interfiera en la fijación de éstos al RE en las células del cáncer de mama, o mediante una combinación de ambos métodos.

Los fármacos hormonales incluyen antiestrógenos, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), progestágenos y fármacos que inhiben la aromatasa, que se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

Vías de síntesis de estrógeno y progesterona en las mujeres



Antiestrógenos

Inhiben el crecimiento tumoral mediado por estrógenos a través del bloqueo competitivo de la fijación del estrógeno al RE. El más utilizado en la actualidad es el tamoxifeno, que induce respuestas objetivas en alrededor de un tercio de las pacientes y una tasa de respuesta mayor en pacientes con tumores RE.

Agonistas de la LHRH

Están indicados en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Son fármacos análogos a la hormona liberadora de la gonadotropina y actúan para provocar una ooforectomía médica en las mujeres premenopáusicas. Goserelina y leuprolida pertenecen a esta clase de fármacos.

Progestágenos

Son derivados de la progesterona y se han utilizado ampliamente para tratar el cáncer de mama. Su mecanismo de acción es desconocido. Su uso es limitado por sus efectos adversos.

Inhibidores de la aromatasa

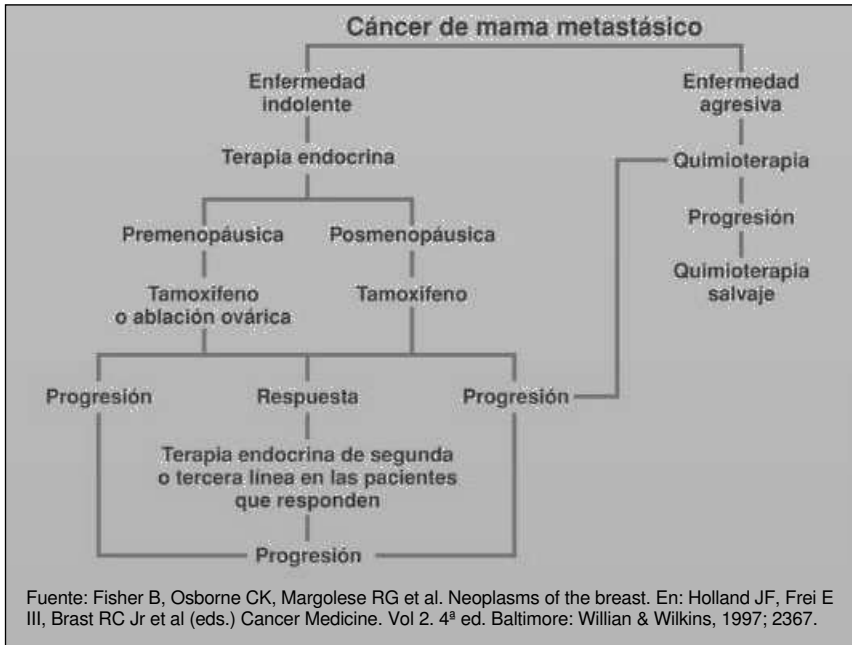
El uso de estos inhibidores es un desarrollo reciente en la terapia hormonal. Su acción terapéutica se ejerce bloqueando la actividad enzimática de la aromatasa, que afecta la conversión final de los precursores esteroideos con estrógenos en el ovario, en tejidos periféricos tales como el muscular adiposo y en el propio tumor de mama.

Son inhibidores competitivos selectivos para la aromatasa el anastrozol y el letrozol, fármacos que se fijan de manera reversible al centro catalítico de la enzima y evitan la biosíntesis de estrógenos mientras estén unidos a la enzima.

Inactivadores de la aromatasa

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. Los inactivadores de la aromatasa inhiben la

Estrategia de tratamiento del cáncer de mama metastásico



síntesis de estrógenos, uniéndose de manera irreversible a la aromatas, de manera que bloquean la síntesis de estrógenos hasta que se sinteticen nuevas moléculas de aromatas.

Aromatasa

La síntesis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas tiene lugar a través de la conversión de androstendiona en estrona y a continuación en estradiol. El complejo enzimático de la aromatas interviene en la conversión de andrógenos en estrógenos, por lo que juega un importante papel en la regulación de la biosíntesis de los estrógenos.

La actividad de la aromatas se centra en los ovarios, tejidos periféricos y también se ha aislado en homogenezados de tumor de mama. Recientemente se ha hallado actividad aromatas significativa en las células epiteliales que componen el tumor y en el componente estromal de los tumores.

La inhibición de la aromatas ofrece significativas ventajas sobre otros tipos de terapia hormonal, entre ellas la posibilidad de realizar una comparación directa de la potencia y especificidad de los diferentes inhibidores de la aromatas, ya que el mecanismo de inhibición de la síntesis de estrógenos está bien definido

y puede medirse la actividad biológica de estos compuestos. El concepto de la inhibición de la aromatas es un enfoque más lógico de la terapia hormonal del cáncer de mama que el uso empírico de dosis farmacológicas de hormonas esteroideas, cuyos mecanismos de acción no están bien definidos. Comparativamente con el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatas no poseen actividad estrogénica y se asocian con poca probabilidad a los cambios endometriales.

Inhibidores e inactivadores de la aromatas

El primer inhibidor de la aromatas utilizado para el tratamiento del cáncer metastásico fue la aminoglutetimida. Este fármaco inhibe la síntesis de todos los esteroides, incluidos los estrógenos. Por lo general, se administra conjuntamente con corticosteroides, ya que posee efectos significativos sobre los niveles de cortisol y aldosterona, pero posee una incidencia elevada de efectos secundarios.

Más recientemente se han desarrollado los inhibidores e inactivadores selectivos de la aromatas en el tratamiento del cáncer de mama. Son compuestos más potentes que la aminoglutetimida respecto a la inhibición de la aro-

matasa, así como mucho menos tóxicos. Estos fármacos se unen con gran facilidad a los centros activos de la enzima aromatas, in vivo bloquean la fijación de los sustratos naturales, androstendiona y testosterona al centro activo de la aromatas, evitando la biosíntesis de estrógenos. Pueden dividirse en dos grupos: inhibidores reversibles e inactivadores irreversibles.

Inhibidores reversibles

Tales como el anastrozol y el letrozol, que compiten con los andrógenos en la unión a la aromatas y evitan la biosíntesis de estrógenos bloqueando el centro activo de la aromatas. La formación de estrógenos se evita sólo mientras el inhibidor ocupa el centro catalítico. Además, las concentraciones crecientes de andrógenos pueden desplazar al inhibidor de la enzima y restablecer la actividad aromatas.

Diversos estudios experimentales recientes sugieren que los inhibidores reversibles actúan para estabilizar la enzima, evitando su degradación y dando lugar a niveles elevados de enzima funcional.

La administración crónica de estos fármacos puede, potencialmente, dar lugar a una reducción de su eficacia a la larga.

Inactivadores irreversibles

Es el caso del exemestano. Son similares estructuralmente a los sustratos naturales de la aromatas y son reconocidos como sustratos por la zona catalítica del citocromo P450 de la aromatas. Una vez unidos a la enzima, los inactivadores irreversibles forman un complejo que se une covalente e irreversiblemente a la parte catalítica de la aromatas. 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.

Exemestano ha demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas, reduciendo significativamente las concentraciones plasmáticas de estrógenos y la aromatización total del organismo. □