

ANASTROZOL EN ADYUVANCIA

Dr. Michael Baum

Conferencia pronunciada el 5 de septiembre de 2005
Transcripción de la videgrabación

Rev Arg Mastol 2005; 24(85): 327-334

Doctor Núñez De Pierro, señoras y señores, tengo un gran placer de encontrarme entre ustedes y estoy muy contento que usted haya mencionado mis 40 años de casado, no es poca cosa. Los hijos de Israel caminaron por los desiertos antes de encontrar la tierra prometida y mi esposa y yo hemos encontrado la tierra prometida en la Argentina. Hemos disfrutado una semana magnífica. Empezamos en las Cataratas del Iguazú y hace un par de días que visitamos algunas de las cosas más hermosas en esta ciudad, Buenos Aires. Muchísimas gracias por su invitación. Quiero también mencionar a Astra-Zéneca, que ha permitido la realización de nuestra visita.

Quizás sorprenda que un cirujano ofrezca tres charlas sobre terapia endocrina en este Congreso, pero existe en mi país una tradición por la cual los cirujanos han sido los que han desarrollado la terapia endocrina. También es cierto, aunque el orden está un poco errado, que cuando lleguemos al tema de los inhibidores de aromatasa, tenemos que reconocer que la historia empezó con los trabajos de Jack Huggins, que hizo la primera adrenalectomía quirúrgica para cáncer de mama avanzado en el año 1953.

Yo repasé ese trabajo recientemente, porque estaba escribiendo un libro y me asombró ver cómo se equivocó totalmente en el fundamento teórico, detrás de lo que estaba haciendo. Pensó que al sacar los corticoesteroides se lograba esa

espectacular respuesta en un tercio de los casos de cáncer de mama avanzado.

Pero durante aproximadamente los últimos 40 años, hemos aprendido muchísimo más acerca de los mecanismos a través de los cuales ese sistema endocrino funciona en pacientes con cáncer de mama, tanto en pre- como en posmenopáusicas. Las premenopáusicas tienen una vía simple y hablé un poco de ello esta mañana. Pero es apenas en la última década aproximadamente, que logramos una total comprensión de lo que está ocurriendo en las posmenopáusicas. En ellas las suprarrenales son responsables de la producción de andrógenos, que luego se metabolizan en estrógenos por la enzima aromatasa. Gran parte de este metabolismo ocurre en los depósitos grasos del cuerpo. A través de los receptores de estrógeno, el mecanismo de la retirada de estrógeno afecta a los cánceres de mama que expresan al receptor de estrógeno. Así que actualmente tenemos un conocimiento bastante a fondo, porque la adrenalectomía logra respuestas en aproximadamente un tercio de los casos con cáncer de mama metastásico. Yo soy uno de los últimos de la generación de los cirujanos que hacíamos adrenalectomías para estas pacientes, que inhibía esta perspectiva.

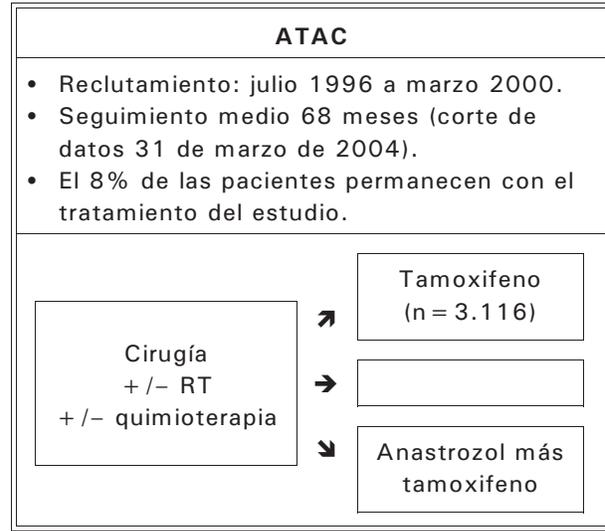
Actualmente tenemos una muy buena comprensión de las vías bioquímicas a través de las cuales los andrógenos se convierten en estrógenos; a los que median en testosterona en estrona

y estradiol. Actualmente contamos con la tercera generación de inhibidores selectivos de aromatasa, que funcionan a este nivel, en vez de las no selectivas del propio tipo, como la aminoglutimidina que eficazmente producía una ablación suprarrenal total.

Así que contamos con estas moléculas muy sofisticadas diseñadas en laboratorios. Hay tres inhibidores de aromatasa de tercera generación que se usan comúnmente hoy en día; dos no esteroideos, anastrozol y letrozol, y uno esteroideo, el exemestane. El inhibidor esteroideo de aromatasa se liga permanentemente al receptor de aromatasa y regula en menos a esta estructura en forma completa. Teóricamente los distintos mecanismos de acción y los distintos niveles de metabolismo, podrían sugerir que las tres moléculas tendrían distinto nivel de actividad o potencia; personalmente yo no creo que sea así y no tendré tiempo para entrar en los detalles de estas discrepancias bioquímicas o biológicas entre los tres inhibidores de aromatasa. Esa sería toda una charla aparte, y no me convence que sean tan importantes las discrepancias.

Pero, quiero empezar describiéndoles el primer ensayo y ensayos ulteriores en el tratamiento con adyuvancia del cáncer de mama. Quiero destacar que iniciamos el ensayo ATAC antes de contar con datos para el cáncer de mama avanzado. Quizás en el período de preguntas y respuestas les podré describir por qué, pero siempre he creído que el modelo de cáncer de mama avanzado no era un buen modelo para predecir lo que podría ocurrir en el contexto de adyuvancia. Estoy muy contento que no hayamos esperado a los estudios de patologías avanzadas que se hicieron después, antes de lanzar el primer ensayo de adyuvancia con un inhibidor de aromatasa.

Nosotros acá reunimos de 21 países a 381 centros (ahí está Argentina, gracias a ustedes). Esta es una de las verdaderas razones por la cual



Cuadro 1

quería estar aquí, para agradecer personalmente a todos los clínicos y pacientes, por la más importante contribución en el Hemisferio Sur, a este ensayo tan importante.

El diseño del ensayo seguramente lo conocen (Cuadro 1). Completamos el reclutamiento hace unos 5 años. El último análisis formal se hizo el año pasado, así que fueron más que 5 años. La mayoría de las pacientes están sin tratamiento. Les quiero recordar que un 20% de las pacientes tuvieron quimioterapia antes de la *randomización* a tamoxifeno o anastrozol. Había más de 3.000 pacientes en cada uno de los tres brazos. Como saben, nosotros cerramos el brazo combinado después del primer análisis, ya que no mostraba ventajas sobre el tamoxifeno. De hecho, había un cierto detrimento en este brazo. La mayoría de las pacientes eran positivas para receptores hormonales. Tener algunas pacientes con receptores negativos, fue interesante como control interno.

No los quiero aburrir con todos los resultados, quiero seleccionar quizás el análisis más importante, que es el que da la sobrevida libre de recurrencias (no libre de enfermedad, que incluye la patología contralateral), en la población

con receptor hormonal positivo.

¿Por qué creo que éste es el resultado más importante? Porque únicamente vamos a tratar a la población RH positivo. La recurrencia, como veremos en instantes, es un muy buen sustituto para patología a distancia eventual y sobrevida global. En este análisis, anastrozol *versus* tamoxifeno, tenemos una tasa de riesgo (HR) de 0,74; más que un 25% de reducción en el riesgo relativo por encima del tamoxifeno, no por encima de los controles. En términos absolutos esto se traduce en aproximadamente 4%, después de 5 ó 6 años.

Tenemos un resumen en cuanto a la eficacia, que muestra todos los análisis de los puntos finales, sobrevida libre de enfermedad, tiempo hasta la recurrencia, tiempo de recurrencia a distancia, sobrevida global, tiempo hasta muerte por cáncer de mama y el resultado fue extraordinario, cáncer mamario contralateral también. Para cada uno de estos análisis se muestra la población con intención de tratar y la población con receptores hormonales positivos.

Si analizamos algunos de los subgrupos en la población con receptores hormonales positivos, se puede ver que habría una referencia según el estatus ganglionar; un mejor resultado en una población con ganglios negativos. Pero debo recordarles que en la población con ganglios positivos, la mayoría de ellas habían tenido quimioterapia. Creo que tenemos un análisis de subgrupo muy interesante, que seguimos explorando, que sugiere que después de la quimioterapia hubo poco beneficio adicional a favor del tamoxifeno o de anastrozol por encima del tamoxifeno. El resultado más impactante que tenemos es para las que no habían sido sometidas a quimioterapia y que recibieron anastrozol por encima del tamoxifeno. Voy a volver a hablar de esto en instantes.

Quiero señalar que la sobrevida libre de en-

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) COMO SUSTITUTO PARA LA SOBREVIDA GENERAL

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Revisión de Oxford (Tam vs. control). • NSABP-B14 (Tam: 5 años vs. > 5 años). • Estudio sueco (Tam vs. control). • Estudio sueco (Tam: 2 años vs. 5 años). • Estudio escocés (Tam vs. control). |
|--|

<p>En todos los estudios la SLE fue un pronóstico confiable para la sobrevida general.</p>
--

Cuadro 2

fermedad es un sustituto muy útil para la sobrevida global (Cuadro 2). En dos de estos ensayos resultó ser que la sobrevida libre de enfermedad era un valor de predicción confiable para la sobrevida global.

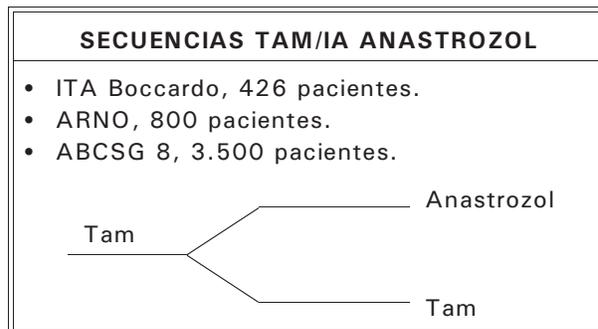
También quisiera destacar que en 1995 con el metaanálisis del Early Breast Cancer Trial con 18.000 pacientes, en el ensayo con tamoxifeno, en el grupo del cual hablamos, de más de 50 años con receptor positivo, con 5 años de tratamiento con tamoxifeno, había apenas 3.000 y pocas pacientes. La gente olvida esto. El ensayo ATAC de por sí, es tan potente como el primer metaanálisis, que nos convenció a usar el tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas. Estas cifras estadísticas son de extraordinario valor. Así que el ensayo ATAC tiene la misma potencia estadística a la visión global obtenida en 1995, que les mencioné.

Un comentario acerca de la tolerancia y toxicidad, temas que conocen bien. Esperados los beneficios, hay reducción en tromboembolismo, accidentes cerebro-vasculares, hay menos cáncer endometrial, sangrado vaginal, descarga vaginal, pero hay más fracturas y trastornos músculo-esqueléticos, según el ATAC; es un análisis reciente.

Presentado en una carta a Lancet ,que quizás a muchos se les haya escapado, dicen que debi-

do a estos síntomas ginecológicos, muchas mujeres que reciben tamoxifeno, se someten a histerectomía. Hubo una fenomenal reducción en la tasa de histerectomías en mujeres que recibían anastrozol con un *odds ratio* de 0,25; es decir, cinco veces más mujeres con tamoxifeno adyuvante termina con histerectomías, si las comparamos con mujeres que reciben anastrozol. Si usted ama a su ginecólogo, piense en anastrozol y su ginecólogo va a dormir mejor de noche.

Unas breves palabras acerca de lo que llamamos el TransATAC, transensayo ATAC. Tenemos un subcomité bajo el Prof. Blamey que está evaluando estos biomarcadores en el tumor y tratando de relacionarlos con los resultados. El único que hemos publicado hasta ahora, es el que tiene que ver con fenotipos RE/RPg. Todavía no logramos completar el ensayo sobre HER-2/neu, EGFr (*Epidermal Growth Factor receptor*), aromatasa intratumoral y VEGFr (*Vascular Endothelial Growth Factor receptor*), porque los lineamientos de la Unión Europea sobre ética médica, no nos permiten publicar esto. Tenemos que hablar con todas las pacientes vivas y muertas, y pedirles si podemos medir su HER-2/neu. A las muertas no les preocupa el tema, y a las vivas no les importa qué midamos en el tumor, es el Comité Europeo que ha retrasado la publicación de esta información, pero tenemos un grupo derivado de datos, que es interesante y que sugiere que el resultado más importante global es para RE más RPg negativos, para ese grupo, neonegativas. Lo que observamos con anastrozol comparado con tamoxifeno, es una gran diferencia. Globalmente hablando, para cada uno de estos subgrupos de genotipo RG/RPg, el anastrozol es mejor. Podemos especular acerca del porqué en este subgrupo en particular tiene un efecto tan importante. Simplemente, ¿un ruido estadístico?, o será porque muchas de estas pacientes, de hecho son HER-2 positivas; y creemos que esto último sería la realidad. RE+ y RPg- tienen una sobreexpresión del marcador HER-2, pero tendríamos que tener ese resultado publi-



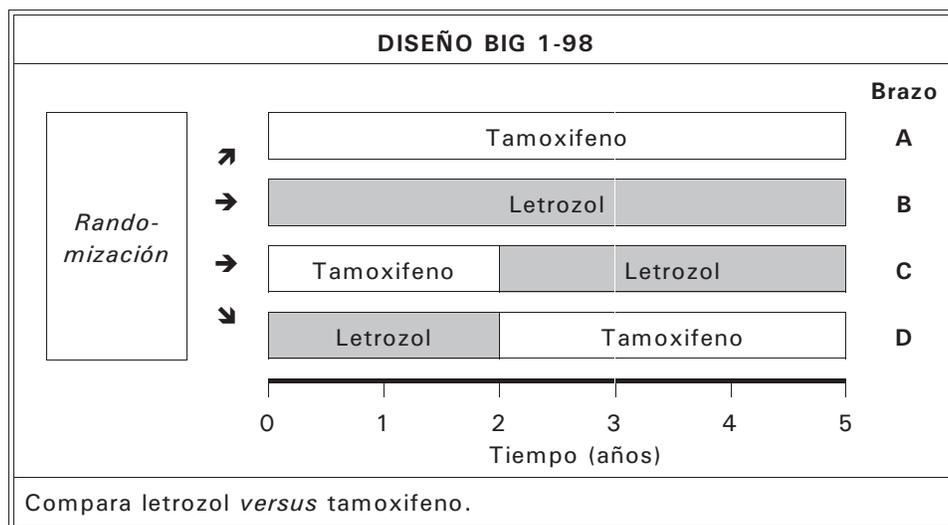
Cuadro 3

cado, espero, a principios del año que viene.

Quiero mencionar algunos otros ensayos, que han sido publicados, con estudios secuenciados de tamoxifeno y el inhibidor de aromataasa. En cuanto al anastrozol hay tres ensayos: el grupo de Boccardo ITA, el ARNO y el ABCSG; el estudio alemán y el austríaco, estos dos últimos. Éstos se han combinado y dan el tamoxifeno y después 3 años de anastrozol o 3 años de tamoxifeno (Cuadro 3).

Tenemos el diseño del estudio italiano ITA. El resultado extraordinario que el Dr. Boccardo logró con un ensayo muy pequeño, con 450 pacientes. Sin embargo, hay un beneficio adicional muy evidente de anastrozol por encima de tamoxifeno, después de entrecruzamiento a 2 años. Yo no creí en esos resultados porque el ensayo era pequeño, y yo pensé que el índice de riesgo de 0,42 no puede ser confiable, pero recientemente tenemos el resultado combinado del estudio austríaco y alemán, con un diseño parecido, que muestra un resultado muy parecido en sobrevida libre de eventos. Es bastante significativa la ventaja del cambio a anastrozol después de 2 años de tamoxifeno, en un análisis combinado de tres estudios. Así que estoy dispuesto a creer en esto, ahora.

En sobrevida libre de enfermedad a distancia, que es un muy buen sustituto para la sobrevida global, claramente a favor del anastrozol.



Cuadro 4

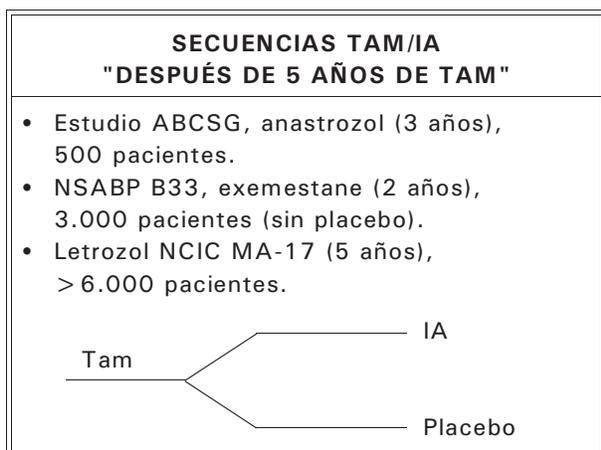
Otro diseño muy importante utilizó exemestane. También un diseño parecido, 2 años tamoxifeno, después entrecruzamiento a exemestane o tamoxifeno, es el BIG 97-02 para más de 4.000 pacientes; un ensayo muy bien realizado. Pero, debo mencionar que esta *randomización* tenía cuatro sentidos. Es una comparación frontal, también hay un componente entrecruzado en este diseño, pero en este análisis estamos únicamente viendo dos probabilidades (Cuadro 4). Nuevamente se ve resultado significativo en lo que les mostré antes. Así que creo que ya contamos con datos contundentes que el entrecruzamiento a un inhibidor de aromatasas después de 2 años de tamoxifeno, es ventajoso.

Una palabra de cautela, cuidado con esto. Habría un exceso de cardiopatía isquémica en las pacientes que reciben exemestane comparado con tamoxifeno (Cuadro 5). Quizás sea el efecto protector de tamoxifeno o el efecto dañino del exemestane. No sé cuán importante es, pero tengamos esto en el tapete.

Otros estudios más importantes, tienen que ver con la secuencia después de 5 años de tamoxifeno (Cuadro 6). Son los estudios ABCSG, el NSABP con exemestane y el NCIC MA-17 con letrozol. Yo me siento muy decepcionado con esto. Ni bien se publicó este último estudio, el estudio NSABP cerró su ensayo; un gran error,

EVENTOS CARDIOVASCULARES GRADO 3-5			
	Letrozol	Tamoxifeno	p
Pacientes	3.975	3.988	
CVA/TIA grado 3-5	1,0%	1,0%	1,0
Tromboembólicos grado 3-5	0,8%	2,1%	< 0,0001
Cardíacos grado 3-5	2,1%	1,1%	0,0003
Enfermedad cardíaca isquémica grado 3-5	1,1%	0,6%	0,013
Insuficiencia cardíaca grado 3-5	0,5%	0,1%	0,006

Cuadro 5



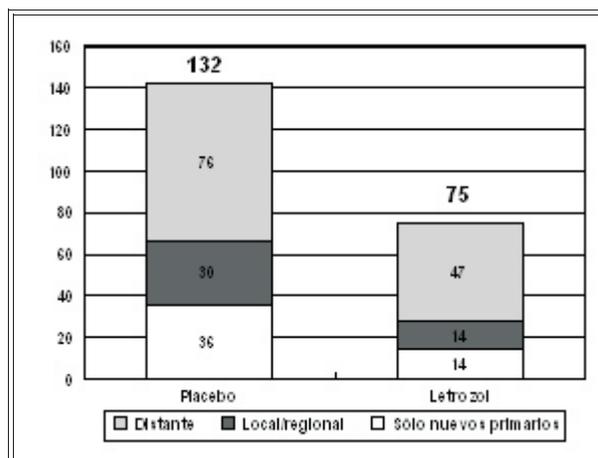
Cuadro 6

en mi opinión. No vamos a obtener datos adicionales para avalar o rechazar los hallazgos de NCIC MA-17, y yo he sido muy frontal con mi crítica a esa decisión.

El estudio NCIC es importante, no critico el diseño. Son 5 años de tamoxifeno, después se *randomiza* a placebo o al brazo de letrozol, con la intención de dar esto durante 5 años. Es un estudio potente, con más de 2.500 pacientes en cada brazo.

El resultado, publicado en el *New England Journal of Medicine*, mostró una ventaja significativa en sobrevida libre de enfermedad a favor del letrozol; y esto es un logro importante. Es la primera vez que mostramos algo que mejora la situación después de 5 años con tamoxifeno. Así que es un resultado muy importante.

Pero lo que me preocupa es que todo el manejo del cáncer de mama, en todo el mundo, ha cambiado de táctica, basándose en muy pocos eventos (Cuadro 7). Estos son los eventos en el brazo placebo después de 5 años y estos son eventos en el brazo de letrozol: recurrencia cardíaca, recurrencia local/regional y nuevos focos primarios. Pueden ver que hay diferencia en únicamente 30 eventos que amenazan con la vida, que han reducido este estado significativo que

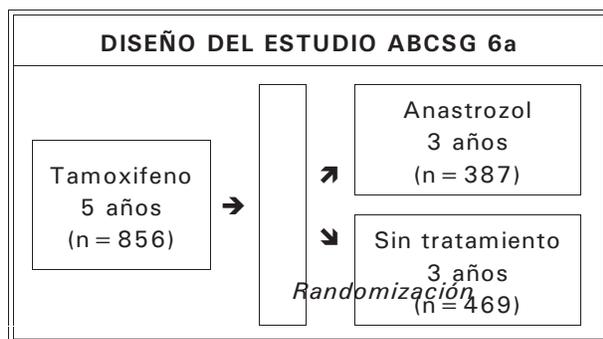


Cuadro 7. Recurrencias totales de cáncer de mama.

llevó al cierre del estudio NSABP, antes de tener datos con un seguimiento a largo plazo del NCIC, y antes de contar con la corroboración de estos resultados. No hay diferencias en la sobrevida. Yo creo que es una lástima que este ensayo dejó de ser ciego y su entrecruzamiento es irracional; que los hayan entrecruzado porque el seguimiento medio cuando cerraron el ensayo, fue 2,5 años. Así que hay grupos de pacientes que fueron entrecruzadas a letrozol, 2,5 años de tratamiento con placebo. Es un tratamiento no sometido a prueba. Pienso que esto es muy desprolijo, aunque pareciera haber un efecto, sin lugar a duda.

Un diseño semejante se presentó recientemente por el grupo austríaco (Cuadro 8). Después de 5 años de tamoxifeno están evaluando 3 años de anastrozol o 3 años de placebo, y efectivamente, vemos un resultado. Así que existen ciertas evidencias confirmatorias que un inhibidor de aromataasa después de 5 años de tamoxifeno, logra efectivamente una ventaja adicional, aunque sea modesta.

Ahora, la pregunta importante, en mi opinión sería, ¿cuándo hay que empezar a utilizar los inhibidores de aromataasa? ¿Hay que usarlos desde el comienzo, después de 2 años de tamo-

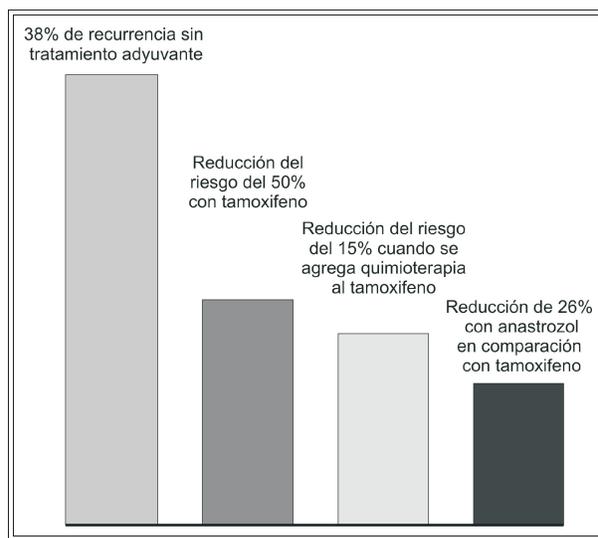


Cuadro 8

xifeno o después de 5 años de tamoxifeno? Esto se está debatiendo acaloradamente en muchos foros en todo el mundo, pero quiero contarles mi postura muy claramente.

Vuelvo al primer resultado que les mostré, la curva de Kaplan-Meier en el ensayo ATAC. La curva de Kaplan-Meier es un resumen de los eventos. No nos dice cuándo ocurren los eventos. La suma es el resultado acumulativo de los eventos.

Como hemos visto ya con todo el set de datos en el cáncer de mama inicial hay una curva bifásica para el peligro o riesgo de recaídas. Chequé por deporte las preguntas acerca de por qué esto ocurre y he escrito mucho sobre la tasa de riesgo bifásica, en lo que creo yo es muy importante, en el ensayo ATAC es este embotamiento, el primer pico de riesgo en los dos primeros años, comparado con el tamoxifeno; después las líneas se juntan y después se vuelven a separar hacia el segundo pico. Yo creo que si no damos un inhibidor de aromatasa de inicio, perderemos a estas pacientes. Estas mujeres sufren recaídas, recurrencias y eventualmente muchas de ellas morirán. No las podemos volver a la vida iniciando un inhibidor de aromatasa 2 años después; a esa altura es demasiado tarde. Así que si utilizamos el gráfico de la tasa de riesgo, yo personalmente estoy convencido de que si vamos a usar un inhibidor de aromatasa, yo diría que lo ideal es utilizarlo desde el inicio. Pero



Cuadro 9. Beneficio adicional del anastrozol.

también entiendo que si una mujer viene recibiendo tamoxifeno durante 2 años, se debe hacer el cambio. Si hace 5 años que está con tamoxifeno, sin vacilar, hay que cambiar a un inhibidor de aromatasa. Creo que hemos cubierto mucho territorio con el tratamiento endocrino de posmenopáusicas que tienen receptores positivos.

Hay datos globales de la EBCTCG que muestran la clarísima ventaja de tamoxifeno comparado con controles, llegando hasta 5 años. Ahora, en el ensayo ATAC la línea basal para el grupo de tamoxifeno, era un poco más favorable, que es lo que vimos para tamoxifeno en los datos mundiales; y esto es lo que vemos con anastrozol. Así que durante 25 años en la historia del cáncer de mama precoz, para este grupo de mujeres, hemos visto una sobrevida libre de enfermedad a 5 años que va de un 70% a más de un 90%. Esto se está reflejando en todo el Reino Unido cuando vemos la mortalidad por cáncer de mama en el período de años que mencioné.

Quiero ser algo pícaro y dejarles otra idea. Mirando un poco en el tiempo en forma retrospectiva (Cuadro 9); esto es lo que vimos en la

CONCLUSIONES
<ul style="list-style-type: none"> • No hay una evidencia abrumadora que indique que los IA tienen un lugar en el manejo del cáncer de mama temprano "desde su inicio", después de 2 años o de 5 años de tamoxifeno. • La elección de qué IA usar probablemente no es tan importante. • Mi prejuicio es dar un IA "desde el inicio". • Si es así, el agregado de quimioterapia es experimental.

Cuadro 10

década del 70 para el grupo control. Tenemos la reducción lograda con el tamoxifeno, es la reducción en las recurrencias de un 50% de reducción en el riesgo de recaídas. Tenemos lo que estamos viendo con el anastrozol, un beneficio adicional del 26% por encima de lo que ofrece el tamoxifeno. Esto es lo que vemos si le agregamos quimioterapia al tamoxifeno, de la visión global, 19%. Así que la reducción del riesgo del anastrozol por encima del tamoxifeno es mayor que el beneficio adicional de la quimioterapia agregada al tamoxifeno. Vemos tres análisis de subgrupos que sugerirían que si la paciente previamente tuvo quimioterapia, la ventaja del anastrozol se podría perder. Por ello me animo a decir que para combinar anastrozol con quimioterapia, sería experimental y no justificado.

Conclusiones. Creo que hay clarísimas evidencias que el inhibidor de aromatasa tiene un rol que jugar en el manejo del cáncer en lo inicial; desde el comienzo, después 2 años o de 5 años de tamoxifeno (Cuadro 10). Ahora, ¿qué inhibidor de aromatasa elegir? Quizás no sea tan importante esa elección. Yo, por supuesto, tengo una larga experiencia personal con anastrozol, pero también he utilizado los otros compuestos y no estoy aquí para vender drogas. No estoy convencido de que todavía tengamos evidencias de que una sea más favorable que otra. Mi impresión, o quizás mi prejuicio, es que hay que empezar con inhibidor de aromatasa, que no hay que esperar 2 años; porque creo que si esperamos 2 años, nunca vamos a subsanar la pérdida inicial del Prof. Jacuzzi y su modelo estadístico utilizando las tasas de riesgo para todas estas pacientes; llega a la misma conclusión basándose en estadísticas. Si esto es así, entonces creo yo que el agregado de quimioterapia a un inhibidor de aromatasa, es meramente experimental y no debe ser el tratamiento de elección o el *gold standard*.

Finalmente, quiero hacer un reconocimiento a las 9.366 mujeres que participaron en el ensayo, y en particular, a las mujeres argentinas que hicieron su contribución al beneficio de mujeres con cáncer de mama en todo el mundo. Muchas gracias.