



També en aquest número:

Ranelat d'estrónci en l'osteoporosi

pàg. 7

bg

Inhibidors de l'aromatasa en el càncer de mama inicial

El càncer de mama és la principal causa de mort per càncer en les dones. A Catalunya, una de cada 11 dones pateix un càncer de mama durant la seva vida, i una de cada 33 en mor.¹ En els darrers anys, però, la supervivència ha millorat.²

En les dones amb un càncer de mama operable després de la menopausa, el tractament hormonal adjuvant iniciat després de la cirurgia redueix el risc de recidiva local i l'aparició de càncer contralateral i de metàstasis, així com la mortalitat. Des de fa més de 20 anys el **tamoxifèn** ha estat l'antiestrogen d'elecció per al tractament adjuvant del càncer de mama amb presència de receptors als estrògens i/o als progestàgens. Una metaanàlisi de 55 assaigs clínics en més de 52.000 dones menopàusiques amb càncer de mama no metastàtic i presència de receptors hormonals va mostrar que el tractament adjuvant amb tamoxifèn (20 mg al dia) després de cirurgia durant 5 anys redueix la mortalitat anual en un 31% i la taxa de recurrència en un 41%.³ Més de 5 anys de tractament no n'augmenten l'eficàcia. El tamoxifèn augmenta el risc de càncer d'endometri (0,4 per 100 anys-persona en comparació de 0,1 per 100 en les controls), d'esdeveniments tromboembòlics i d'accident vascular cerebral (de 2,7 a 4,1 per 1.000 dones en 5 anys), sense que n'augmenti la mortalitat.

Els **inhibidors de l'aromatasa** (anastrozol, letrozol, exemestà) són una altra opció de tractament hormonal adjuvant del càncer de mama. Inhibeixen l'enzim que intervé en la síntesi d'estrògens en la dona postmenopàusica per conversió perifèrica dels andrògens de les suprarenals. La introducció

d'aquests fàrmacs ha generat expectatives, però planteja alguns dubtes. No se sap si és preferible el tractament amb un inhibidor de l'aromatasa després de cirurgia, o bé després d'uns anys de tractament amb tamoxifèn. D'altra banda, aquests fàrmacs no estan desproveïts d'efectes adversos (vegeu el quadre). Tot seguit resumim els assaigs clínics amb aquests fàrmacs (vegeu la taula 1).

Tractament adjuvant inicial

En l'assaig clínic ATAC, en 9.366 dones postmenopàusiques amb càncer de mama operat, l'**anastrozol** (1 mg al dia) va allargar la supervivència lliure de malaltia (en un 17%) i el temps fins a una recurrència (en un 26%) en comparació de tamoxifèn en les pacients amb receptors hormonals positius.⁴ També hi va reduir les metàstasis a distància i la incidència de càncer contralateral, però la supervivència global no va ser diferent entre els

Principals efectes adversos

Tamoxifèn

- Sufocacions
- Retenció de líquids
- Nàusea i vòmits
- Hemorràgia vaginal
- Càncer d'endometri
- Malaltia tromboembòlica
- Accident vascular cerebral (AVC)

Inhibidors de l'aromatasa

- Nàusea, vòmits i diarrea
- Mialgies i artràlgies
- Fractures òssies
- Trastorns cardíacs
- Hipercolesterolèmia

dos grups. L'anastrozol es va associar amb menys sufocacions, metrorràgies, càncer d'endometri i esdeveniments tromboembòlics, però amb més trastorns osteoarticulars, fractures i hipercolesterolèmia. També es va enregistrar una tendència a una incidència més alta de cardiopatia isquèmica amb anastrozol, però més baixa d'ictus.

En un altre assaig clínic (BIG 1-98), en 8.010 dones postmenopàusiques amb càncer de mama inicial, s'hi van comparar tamoxifèn amb **letrozol** després de la cirurgia.⁵ Després d'un seguiment de 25,8 mesos, la supervivència lliure de malaltia calculada als 5 anys va ser de 84% amb letrozol, i de 81,4% amb tamoxifèn. Els esdeveniments tromboembòlics, el càncer d'endometri i l'hemorràgia vaginal van ser més freqüents en les tractades amb tamoxifèn, mentre que les tractades amb letrozol van presentar més artràlgies i fractures, trastorns cardíacs, i hipercolesterolèmia.

S'esperen els resultats d'un altre assaig clínic en 7.000 dones postmenopàusiques (TEAM) comparatiu entre **exemestà** i tamoxifèn com a tractament adjuvant inicial després de cirurgia.⁶

Inhibidors de l'aromatasa després de tamoxifèn

Després de 2-3 anys de tractament amb tamoxifèn (tractament adjuvant seqüencial inicial), els resultats preliminars de l'assaig clínic ITA, de 36 mesos de durada, en 448 dones postmenopàusiques amb càncer de mama inicial i receptors estrogènics positius que havien rebut tractament amb tamoxifèn durant 2 a 3 anys, suggereixen que l'**anastrozol** millora la supervivència lliure de malaltia en comparació de continuar amb tamoxifèn.⁷ Els resultats, no obstant, es basen en un nombre reduït de pacients amb mal pronòstic (totes amb ganglis positius). En una anàlisi combinada de dos assaigs oberts en 3.224 pacients de les mateixes característiques, l'anastrozol també va

millorar la supervivència lliure de malaltia després de 28 mesos de seguiment.⁸ El tractament amb anastrozol es va associar amb més fractures i menys trombosis que amb tamoxifèn.

En un assaig clínic en 4.742 dones postmenopàusiques amb càncer de mama que havien rebut tractament adjuvant amb tamoxifèn durant 2 a 3 anys (IES) s'hi va comparar **exemestà** amb continuació del tractament amb tamoxifèn.⁹ La supervivència lliure de malaltia al cap de 3 anys va ser de 86,8% amb tamoxifèn i de 91,5% amb exemestà. No obstant, la supervivència global no va ser diferent entre els dos grups. Les tractades amb exemestà van presentar més trastorns visuals, artràlgies, diarrees i fractures (tot i que aquestes darreres sense significació estadística). En canvi, els trastorns ginecològics, les metrorràgies, rampes, malaltia tromboembòlica i l'aparició d'un segon càncer primari (sobretot d'endometri) van ser més freqüents amb tamoxifèn.

Finalment, **després de 5 anys de tractament amb tamoxifèn** (tractament adjuvant d'extensió), en un assaig clínic (MA.17) s'hi va avaluar el letrozol (2,5 mg al dia) en comparació de placebo.¹⁰ Hi van participar 5.187 dones menopàusiques amb càncer de mama operat i receptors hormonals positius. Tot i que la durada prevista era de 5 anys, l'assaig es va aturar després de 2,5 anys. Segons els resultats extrapolats a 4 anys, la supervivència lliure de malaltia va ser de 94,4% en les tractades amb letrozol en comparació de 89,8% amb placebo, sense diferències en la supervivència global. Els resultats d'un petit estudi d'extensió després de 5 anys amb tamoxifèn suggereixen resultats similars amb **anastrozol**.¹¹

Conclusions

En les dones que pateixen càncer de mama inicial amb receptors hormonals positius després de la menopausa, el tractament adjuvant amb tamoxifèn durant 5 anys redueix el risc de recurrència i millora la supervivència, a canvi d'una taxa significativa

Taula 1. Assaigs clínics amb inhibidors de l'aromatasa en el tractament adjuvant del càncer de mama inicial en dones postmenopàusiques.

	Després de cirurgia		Després de 2-3 anys amb tamoxifèn			Després de 5 anys amb tamoxifèn
	ATAC ^a	BIG 1-98 ^a	ITA ^a	ABCSG/ARNO ^a	IES ^a	MA.17
Fàrmac	anastrozol ^b	letrozol ^b	anastrozol ^b	anastrozol ^b	exemestà ^b	letrozol ^c
Pacients (n)	9.366	8.010	448	3.224	4.742	5.187
Edat (mitjana)	64	61	63	62	64	62
Seguiment (mesos)	68	26	36	28	30,6	30
RAR ^d (anys)	2,5% (5)	2,6% (5)	5,8% (3)	3,1% (3)	4,7% (3)	4,6% (4)
NNI ^e	40	38	17	32	21	22

^a ATAC: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; BIG 1-98: The Breast International Group; ITA: Italian Tamoxifen Anastrozole; ABCSG/ARNO: Austrian Breast and Colorectal Study Group/Arimidex, Nolvadex; IES: Intergroup Exemestane Study.

^b En comparació de tamoxifèn.

^c En comparació de placebo.

^d Reducció absoluta del risc. Entre parèntesis s'indica en quants anys de tractament (durada diferent en cada assaig clínic).

^e Nombre de pacients que cal tractar amb l'inhibidor de l'aromatasa en comptes de tamoxifèn (durant 5 anys després de cirurgia, o bé durant 3 anys després de 2-3 anys amb tamoxifèn), per tal que una pacient es mantingui lliure de malaltia.

d'efectes adversos molestos (sufocacions, hemoràgies vaginals) i també greus.

Els resultats d'alguns assaigs clínics suggereixen que uns anys de tractament amb un inhibidor de l'aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestà) poden allargar la supervivència lliure de malaltia, bé que la mortalitat global no és diferent de l'obtinguda amb tamoxifèn, i que són freqüents les artràlgies i les miàlgies. No obstant, cal esbrinar si és millor administrar-los d'entrada o després d'uns anys de tractament amb tamoxifèn, quina seria la durada òptima del tractament, els efectes adversos a llarg termini, i si algun d'aquests fàrmacs és preferible als altres.

Atès que aquests fàrmacs s'han de prendre durant períodes prolongats, per a la selecció i el seguiment del tractament cal tenir present el perfil d'efectes adversos. El tamoxifèn augmenta la incidència de càncer d'endometri i malaltia tromboembòlica, mentre que els inhibidors de l'aromatasa poden produir fractures, trastorns cardíacs i hipercolesterolèmia.

Bibliografia

- 1 González JR, Moreno V, Fernández E, et al. Med Clin (Barc) 2005;124:411-4.
- 2 Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Lancet 2005;365:1727-41.
- 3 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005;365:1.687-717.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73732>
- 4 ATAC Trialists' Group. Lancet 2005;365:60-2.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72429>
- 5 The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. N Engl J Med 2005;353:2.747-57.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75740>
- 6 Jones SE. Clin Breast Cancer 2006;6(suppl 2):41-4.
- 7 Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. J Clin Oncol 2005;23:5.138-47.
- 8 Jakesz R, Jonat W, Gnani M, et al. Lancet 2005;366:455-62.
- 9 Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. N Engl J Med 2004;350:1.081-92.
<http://jncicancerspectrum.oxfordjournals.org/cgi/reprint/jnci;97/17/1262.pdf>
- 10 Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. J Natl Cancer Inst 2005;97:1.262-71.
<http://jncicancerspectrum.oxfordjournals.org/cgi/reprint/jnci;97/17/1262.pdf>
- 11 Howell A. Lancet 2005;366:431-3.

bg

Ranelat d'estronci en l'osteoporosi

En els darrers deu anys s'han comercialitzat com a mínim cinc nous tipus de fàrmacs per al tractament de l'osteoporosi. Aquesta activitat innovadora contrasta amb l'escassetat de dades epidemiològiques sobre l'osteoporosi al nostre medi. L'osteoporosi es defineix com a una disminució de la densitat mineral òssia per sota de 2,6 desviacions estàndard del valor mitjà, però cal tenir en compte que es tracta d'un dels nombrosos factors de risc de fractura no traumàtica, com ho són l'edat o l'antecedent de fractura,¹ però no d'una malaltia.

Per a la prevenció de les fractures en dones amb osteoporosi postmenopàusica, en primer lloc cal assegurar una ingesta adequada de calci i de vitamina D, una activitat física regular i l'evitació del tabac. Les indicacions del **tractament hormonal substitutiu** (THS) han quedat restringides al tractament, durant un període breu, dels símptomes intensos de la menopausa, a causa del risc d'esdeveniments tromboembòlics i cardiovasculars i de càncer de mama. El **raloxifè**, un modulador dels receptors estrogènics, que no és eficaç per alleujar els símptomes de la menopausa, redueix el risc de fractures vertebrals, però no s'ha demostrat que redueixi les de maluc. En dones que ja havien patit una fractura (prevenció secundària) i que prenen suplementes de calci i

vitamina D, els **bifosfonats** (alendronat, etidronat, risedronat) poden reduir el risc d'una nova fractura vertebral, i en menor grau, de maluc. La **teriparatida**, un anàleg recombinant de la parathormona que s'administra per via parenteral, redueix la incidència de fractures vertebrals radiològiques, però només en prevenció secundària, i no les de maluc. Atès que en estudis en animals s'ha associat amb un risc d'osteosarcoma, no es pot descartar aquesta possibilitat amb un tractament prolongat.

El **ranelat d'estronci** (Protelos®, Osseor®) és un nou fàrmac comercialitzat per al tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques. Estimularia la formació òssia i reduiria la resorció. S'administra per via oral. L'estronci ja s'havia emprat en els anys cinquanta en aquesta indicació, però es va abandonar per l'aparició de trastorns de la mineralització òssia que es van atribuir a les dosis elevades administrades i a l'alimentació pobra en calci de les dones d'aquella època. Després, l'estronci-89 s'ha emprat per al tractament del dolor per metàstasis òssies.²

Eficàcia

Els resultats de dos estudis de cerca de dosi en 160 i 353 dones després de la menopausa suggereixen que la dosi mínima d'estronci eficaç

sobre la densitat mineral òssia seria d'1 g al dia en prevenció primària i de 2 g al dia en prevenció secundària.³

L'assaig SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*), en 1.649 dones amb osteoporosi postmenopàusica que havien patit almenys una fractura vertebral i que rebien calci i vitamina D, va mostrar que, en comparació de placebo, el tractament amb 2 g al dia de ranelat d'estranci durant tres anys redueix el risc de nova fractura **vertebral** simptomàtica de 17,4% a 11,3%.⁴

En l'assaig TROPOS (*TReatment Of Peripheral Osteoporosis*), en 5.091 dones amb osteoporosi tractades amb calci i vitamina D, l'addició de 2 g al dia de ranelat d'estranci durant tres anys es va associar amb una reducció (de 12,9% a 11,2%) del risc de fractures **no vertebrals** en comparació de placebo, però en el límit de la significació estadística ($p=0,04$).⁵ En el subgrup de 1.977 dones de 74 anys o més i amb osteoporosi important, el ranelat d'estranci hi va reduir el risc de fractura de maluc en un 2,1% (de 6,4% a 4,3%), també en el límit de la significació estadística ($p=0,046$). No obstant, aquests resultats no es poden considerar proves convincentes d'eficàcia, per la seva magnitud modesta i perquè deriven d'una anàlisi de subgrups. Caldria confirmar-los en un assaig clínic dissenyat amb aquest objectiu.⁶

L'estranci només s'ha comparat amb placebo, i no es disposa d'assajos comparatius amb bifosfonats ni amb altres fàrmacs emprats en la prevenció de les fractures osteoporòtiques. Tampoc no s'ha avaluat en altres formes d'osteoporosi, com la masculina o la secundària al tractament amb corticoides.

Efectes adversos

Els efectes adversos més freqüents són els trastorns gastrointestinals, com nàusea i diarrea, cefalea i dermatitis, sobretot durant els primers mesos de

tractament. Pot reduir les concentracions plasmàtiques de calci, bé que no se'n coneixen les repercussions clíniques. També s'han descrit increments transitoris de les CK en un 30% dels pacients (18% amb placebo), però no se sap si pot produir trastorns musculars més greus, com rabdomiòlisi. Els pacients amb insuficiència renal sotmesos a hemodiàlisi tenen més risc que l'estranci s'acumuli, i poden presentar osteomalàcia.⁷ També s'ha descrit augment del risc de malaltia tromboembòlica (trombosi venosa i tromboembolisme pulmonar).

Conclusions

En les dones amb osteoporosi postmenopàusica que han patit alguna fractura vertebral, el ranelat d'estranci podria reduir-hi la incidència de noves fractures vertebrals. No obstant, no s'ha demostrat que redueixi les fractures de maluc, ni s'ha comparat amb altres fàrmacs emprats en el tractament de l'osteoporosi. Les dades sobre la seva seguretat a llarg termini són escasses. S'han descrit augment dels enzims musculars, osteomalàcia i fenòmens tromboembòlics. En conclusió, hi ha massa incerteses sobre els riscos de l'estranci en absència de dades que demostrin que sigui un progrés real en termes d'eficàcia en comparació dels bifosfonats.

Bibliografia

- 1 Fogelman I, Blake GM. Lancet 2005;366:2.068-70. <http://icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75747>
- 2 Fuleihan GE. N Engl J Med 2004;350:504-6.
- 3 Reginster JY, Meunier PJ. Osteoporos Int 2003;14(suppl 3):56-65. <http://www.springerlink.com/media/lhe17qhty11tphf4uc5v/contribucions/h/v/w/hvwwn>
- 4 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. N Engl J Med 2004;350:459-68.
- 5 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2.816-22.
- 6 Rothwell PM. Lancet 2005;365:176-86. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72484>
- 7 D'Haese PC, Santacruz F, De Broe ME. N Engl J Med 2004;350:2.001-2.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50 ; estranger 18,75 .

Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.