

Resumen

Salud ósea en mujeres con cáncer de mama

S. K. Ramchand, Y. M. Cheung & M. Grossman

Ramchand, S. K., Cheung, Y. M., & Grossmann, M. (2019). *Bone health in women with breast cancer. Climacteric, 1–7*.doi:10.1080/13697137.2019.1580257

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres australianas, de los cuales un 80% expresan receptores de estrógeno y la supervivencia relativa a los 10 años es de un 83%. Las modalidades de tratamiento que suelen utilizarse son terapia hormonal, quimioterapia, glucocorticoides y la radioterapia.

Mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, positivo para receptores de estrógeno, son tratadas con terapia hormonal adyuvante. La terapia hormonal, en la que se centra el presente estudio, consiste en bloquear el efecto deteriorante del estradiol sobre el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama, a través de 2 mecanismos: 1) el Bloqueo de la Aromatasa, enzima limitante en la síntesis periférica de estrógeno, a partir de sustratos androgénicos, el cual se realiza a través de Inhibidores de la aromatasa como el anastrozol 2) el Bloqueo de la unión de estradiol al receptor de estrógenos (RE) en el tejido mamario, a través de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), como el tamoxifeno.

Se sabe que en las mujeres premenopáusicas, 90% de la síntesis de estradiol proviene del ovario, y el 10% restante ocurre mediante la aromatización extragonadal andrógenos, presentando una relación estradiol/estróna >1. Ya en las mujeres posmenopáusicas, ocurre el cese síntesis ovárica, y la conversión periférica en los tejidos adiposo, piel, hígado, cerebro se transforman en la principal fuente para esta hormona, a través de la aromatización de testosterona a estradiol y la conversión de androstenediona a estróna, presentando una relación estradiol/estróna <1.

Por lo tanto, el tratamiento hormonal de primera línea en mujeres premenopáusicas será la monoterapia con SERMs, mientras que el de segunda línea será el bloqueo de la aromatasa, que a su vez inhibe feedback negativo, estimulando la síntesis ovárica de estrógenos, por lo que su uso se debe asociar a un método de supresión ovárica, a través de la ooforectomía ó del uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En mujeres posmenopáusicas el tratamiento de primera línea es el bloqueo de la aromatasa, a través de la monoterapia con inhibidores de esta enzima, que ha demostrado ser suficiente para bloquear un 95% del estradiol circulante; como segunda línea de tratamiento, se puede realizar monoterapia con SERMs, principalmente en pacientes de bajo riesgo que no toleran inhibidores de aromatasa debido a sus efectos adversos, como por ejemplo, artralgias.

Respecto a los beneficios oncológicos, se encontró que en las mujeres premenopáusicas hay mayor beneficio con un tratamiento más agresivo sobre la síntesis estrogénica. También se encontró que los inhibidores de la aromatasa asociados a la supresión ovárica,

aumentan la supervivencia en un 3,8% en pacientes de alto riesgo. En mujeres Posmenopáusicas, se encontró que hay mayor beneficio con tratamiento extendido durante 5 a 10 años con inhibidores de la aromatasa. El aumento supervivencia en este grupo de pacientes se da principalmente debido a la disminución del riesgo de recurrencia, que llega a un 3,8 % con inhibidores de la aromatasa, versus 2,1% con el Tamoxifeno.

Los inhibidores de aromatasa y, en mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno, aceleran la pérdida ósea y aumentan el riesgo de fractura. Por lo tanto, todas las mujeres que estén empezando la terapia hormonal necesitan un estudio dirigido para determinar el riesgo basal de fractura, y el monitoreo de la salud del hueso durante la terapia hormonal debe ser individualizado según este riesgo.

La evaluación de este riesgo debe ser determinada mediante tres herramientas principales: 1) la densitometría ósea, que se debe realizar a todas las pacientes iniciando terapia hormonal con inhibidores de aromatasa y a todas premenopáusicas iniciando tamoxifeno, y se debe repetir al año y luego según la particularidad de cada paciente; 2) un estudio de imagen de la columna, a las mujeres posmenopáusicas ó premenopáusicas con osteopenia; 3) el FRAX, una calculadora de riesgo de fractura por fragilidad ósea desarrollada por la Organización Mundial de Salud (OMS), que en este grupo de pacientes presenta algunas limitaciones, como el hecho de que no sirve para pacientes menores a 40 años, y al no incluir variables como la quimioterapia y terapia hormonal, puede subestimar el riesgo real de fractura.

La pérdida ósea es más marcada en el primer año de tratamiento y es más evidente en la columna lumbar. En mujeres premenopáusicas, que a su vez presentan una alta síntesis de estradiol, la pérdida ósea debido a terapia hormonal es más marcada que posmenopáusicas, pero también se sabe que se recuperan más rápidamente luego del cese del tratamiento. En este grupo de pacientes se observa una menor pérdida ósea con Tamoxifeno (6,4%) que con el tratamiento mediante inhibidores de la aromatasa asociado a supresión ovárica (13,6%). En mujeres posmenopáusicas, con baja síntesis de estradiol, los inhibidores de aromatasa causan mayor pérdida ósea que tamoxifeno, aumentando en 2 veces riesgo de osteoporosis (11% vs 6%, respectivamente); aumenta también en un 3,5% el riesgo absoluto de fracturas, mismo bajo tratamiento con bifosfonatos, por lo que el tratamiento siempre debe ser individualizado.

Aunque haya una carencia de evidencia de alta calidad específica para el cáncer de mama de estadio temprano, medidas no farmacológicas pueden ser adoptadas para mantener una óptima salud del hueso, tales como ejercicios físicos, suplementación de calcio y vitamina D. El tratamiento con antiresortivos debe ser iniciado en todas las mujeres con fracturas preexistentes (incluidas las fracturas morfométricas vertebrales) y deben ser considerado en mujeres con densidad de mineral ósea (DMO) de T-score <2 (ó Z-score en mujeres mayores de 50 años) o por aquellas que sufren pérdida ósea rápida (5% por año), llevando en consideración la densitometría basal y otros factores de riesgo para la fractura, tales como FRAX > 20% para fracturas mayores ó > 3% para fractura de cadera.

En pacientes premenopáusicas, no queda claro el beneficio con el uso de bifosfonatos, y el

uso de denosumab todavía no está estudiado. En posmenopáusicas, el uso de bifosfonatos, más precisamente el ácido zoledrónico, proporciona un aumento de masa ósea al implementarse su uso inmediatamente luego del inicio de la terapia hormonal. El Denosumab presentó en un estudio, una reducción a la mitad del riesgo de fracturas a los 36 meses.

En resumen, se concluye que son necesarios ensayos clínicos adicionales para establecer guías definitivas de criterios para el inicio de la terapia antirresortiva, elección de fármacos y duración del tratamiento, que consideren potenciales beneficios oncológicos de la terapia antirresortiva en los resultados relacionados al cáncer de mama.

Amanda Dutra Rufato