

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Inhibidores de aromatasas: anastrozol, letrozol y exemestane (cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo)

1. RESUMEN

Título del reporte: Efectividad y seguridad de la terapia hormonal con inhibidores de aromatasas (anastrozol, letrozol, exemestane) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo.

Información general de la tecnología: anastrozole, exemestane y letrozole se emplean en hormonoterapia, para el cáncer de mama. Pertenecen al grupo de inhibidores de aromatasas, cuya acción consiste en bloquear la producción del estrógeno evitando el crecimiento celular, mediante la inhibición de las señales celulares hormonales necesarias para que éstas crezcan y se dividan. Se usan generalmente en mujeres que han iniciado la menopausia. Estas tecnologías cuentan con registro sanitario para la indicación.

Autores: grupo desarrollador de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral. Seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama.

Declaración de conflictos de intereses: el grupo desarrollador declaró los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo, ¿cuál es la efectividad y seguridad de inhibidores de aromatasas (letrozol, exemestane o anastrozol) comparados con administrar otras terapias sistémicas hormonales para aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad?

Población	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo.
Intervención	Letrozol, exemestane y anastrozol
Comparación	Terapias sistémicas hormonales (leuprolide, goserelina, tamoxifeno o megestrol acetato) o quimioterapia (antraciclinas más taxanos)
Resultados	Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, eventos adversos.

Conclusiones

- Efectividad:
 - En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, los inhibidores de aromatasa no son superiores en efectividad al compararlos con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, en los desenlaces de tasa de respuesta patológica completa o supervivencia libre de progresión.
 - En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo, los inhibidores de aromatasa mostraron ser más efectivos que el tamoxifeno en el manejo prequirúrgico (neoadyuvante) de tumores hormonosensibles.
 - En mujeres premenopáusicas la terapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasa comparada contra tamoxifeno más goserelina no es conclusiva.
 - En mujeres posmenopáusicas los inhibidores de aromatasa como terapia hormonal prequirúrgica (neoadyuvante) tienen mayor efectividad comparados contra tamoxifeno para los desenlaces de respuesta clínica global y respuesta tumoral.
 - No se reporta evidencia de comparación directa entre los tres inhibidores que permita establecer superioridad de alguno de ellos.
- Seguridad: los eventos adversos mayormente asociados con los inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestane) son: sofocos, sangrados vaginales, osteoporosis, dolores musculares y eventos tromboembólicos. Los inhibidores de aromatasa fueron bien tolerados en comparación con tamoxifeno que presenta mayor tasa de eventos tromboembólicos y sangrado vaginal, las diferencias son estadísticamente significativas. No se reporta evidencia de comparación directa entre los tres inhibidores .
- Costo-efectividad: los inhibidores de aromatasa para cáncer de mama temprano en esquema switch, resultaron ser más costosos y efectivos para Colombia, con razón de costo-efectividad incremental de \$7.440.245 por año de vida ganado y de \$5.199.694 por año de vida ganado libre de enfermedad.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada en Colombia: según estimaciones locales, durante el periodo 2002-2006, Colombia tuvo una tasa cruda de incidencia anual de 32.6 por 100.000 habitantes y una tasa cruda corregida de mortalidad anual de 9.5 por 100.000 muertes. Según datos reportados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC por su sigla en inglés), la incidencia anual estandarizada por edad es de 31.2 por 100.000 mujeres y la mortalidad de 10 por 100.000 muertes de mujeres. Actualmente, es el cáncer de mayor incidencia del sexo femenino con una mortalidad similar a la del cáncer de cuello uterino. No se identificó información local específica sobre la frecuencia de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado, receptor hormonal positivo, que han tenido escisión quirúrgica completa.

Definición y gravedad de la enfermedad: el cáncer de mama es un crecimiento anormal e incontrolable de las células mamarias usualmente como resultado de mutaciones en genes que controlan la proliferación y muerte celular. En la mayoría de los casos, estas mutaciones ocurren debido a eventos aún no plenamente entendidos con efectos acumulativos durante el tiempo de vida de la persona. El tumor resultante tiene la característica de invadir localmente los tejidos sanos vecinos así como enviar células tumorales a órganos a distancia, con una destrucción progresiva de los mismos. La disminución en las tasas de mortalidad en países desarrollados se explica por la introducción de los programas organizados de tamización y por importantes avances en el tratamiento de quimioterapia citotóxica y hormonoterapia. Este fenómeno no se ve reflejado de la misma forma en países en desarrollo con recursos limitados, en donde se ha incrementado la mortalidad.

Carga de la enfermedad: el cáncer de mama ocupa la posición 26 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida total de 1,833 Años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 30 a 44 años; 5,105 en mujeres de 45 a 59 años y 4,663 en mujeres de 60 a 69 años; así como 3,562 en mujeres de 70 a 79 años.

Resumen de la evidencia

Existe un moderado volumen de evidencia sobre el uso de la terapia hormonal neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano. Los estudios se enfocan en población sin contraindicación para quimioterapia neoadyuvante. La mayoría son estudios fase II con tamaños de muestra reducidos.

Efectividad: Semiglazov y cols., 2007 en un estudio fase II comparó en 239 pacientes posmenopáusicas la terapia endocrina neoadyuvante (anastrozol o exemestane) con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclina taxano: doxorubicina paclitaxel. Las pacientes se encontraban en estadio clínico IIA a IIIB (T4,N0-2,M0). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta patológica completa, respuesta clínica completa, progresión de la enfermedad o cirugía conservadora de la mama. La tasa de respuesta global (respuesta completa mas parcial) fue de 65.5% en el grupo de inhibidores de aromatasa versus 63.6% en quienes recibieron quimioterapia. El estudio tiene limitación en el tamaño de muestra.

Terapia hormonal neoadyudante en postmenopausia: Ellis y cols. 2011, comparó en mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo, letrozol, anastrozol y exemestane con el propósito de seleccionar el inhibidor de aromatasa para un estudio fase III. Incluyó 374 pacientes en estados T2, T3 y T4. La tasa de respuesta clínica fue 74.8%, 69.1% y 62.9% para letrozol, anastrozol y exemestane respectivamente. La respuesta completa fue 21.3%, 17.9% y 21.8%. No hubo diferencia en la respuesta clínica en tumores luminales A y B.

Novoa y cols., 2011 comparó letrozol con tamoxifeno en neoadyuvancia de mujeres posmenopáusicas con tumores receptor hormonal positivo en estado temprano y localmente avanzado (IIA y IIIB). No se describe el tiempo de neoadyuvancia. El seguimiento fue de 48 meses. No presentó respuesta clínica el 20% de las pacientes tratadas con letrozol y el 25% de las que recibieron tamoxifeno. El estudio presenta riesgo de sesgo.

Olson y cols., 2009 es un estudio fase II no aleatorizado que evaluó el efecto de terapia neoadyuvante con letrozol 2.5mg/día por 16 a 24 semanas en pacientes posmenopáusicas receptor hormonal positivo. El 90% de las pacientes se encontraban en estado T2 y T3 y un 10% en estado T4. La tasa de respuesta clínica global (completa y parcial) fue del 62% y 12% presentaron progresión de la enfermedad. El 50% fueron a cirugía conservadora de la mama. Todas las pacientes que inicialmente eran consideradas inoperables (n:11) fueron llevadas a cirugía después del tratamiento con letrozol (3 casos de cirugía conservadora de la mama).

Barnadas y cols., 2009 en un estudio fase II, evaluaron la respuesta tumoral en 55 pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia neoadyuvante con exemestane 25mg día por 6 meses. Incluyeron 32 pacientes en estados T2 y T3 y 23 pacientes estado T4. Se observó respuesta clínica en 61.1% de las pacientes, la cirugía conservadora se realizó en el 55.8% y mastectomía en el 34.5%. No se llevaron a cirugía 12 casos, por decisión de la paciente o por criterio médico. Una paciente tuvo respuesta patológica completa en la mama y la axila.

Un metaanálisis de Seo y cols., 2009 incluyó los 4 estudios (1160 pacientes) que comparan inhibidores de aromatasa con tamoxifeno en el escenario neoadyuvante en mujeres posmenopáusicas (P024), IMPACT, PROACT y exemestane. Semiglazov y cols., 2005, mostraron que los inhibidores de aromatasa presentan mayor tasa de respuesta clínica RR 1.29, IC 95% 1.10-1.51, $p=0.002$ y mayores tasas de cirugía conservadora de la mama RR 1.36, IC 95% 1.16-1.59, $p<0.001$.

En cáncer de mama localmente avanzado, el estudio CAAN (Chow, 2008), asignó aleatoriamente a 34 pacientes a recibir exemestane 25 mg día más celecoxib 400 mg 2 veces por día (grupo A), 24 pacientes recibieron solo exemestane (grupo B) y 29 pacientes letrozol 2.5 mg día (grupo C). Se administró neoadyuvancia por 3 meses. Para las pacientes respondedoras se usó el mismo régimen por al menos 2 años después de la cirugía. La tasa de respuesta clínica fue de 61.8% en el grupo A, 54.5% en el grupo B y 62.0% en el grupo C. El 10% de las pacientes presentaron respuesta completa con exemestane más celecoxib y 2 pacientes tratadas con letrozol obtuvieron respuesta patológica completa.

Seguridad: los efectos adversos mayormente asociados con estas tecnologías son: sofocos, sangrados vaginales, osteoporosis, dolores musculares y eventos tromboembólicos. Tanto los datos de efectividad como los de seguridad están basados en evidencia de alta calidad. El estudio de Semiglazov y cols., 2007 mostró

que en términos de seguridad, los inhibidores de aromatasa fueron bien tolerados (oleadas de calor 23%, fatiga 15%, artralgias 7%, sangrado vaginal 7%), en contraste con la quimioterapia neoadyuvante (neutropenia grado 3/4 33%, alopecia 79%, reducción de la FEVI < 50% en el 7% y neuropatía 30%).

Costo-efectividad: los inhibidores de aromatasa para cáncer de mama temprano en esquema switch, resultaron ser más costosos y efectivos para Colombia, con razón de costo-efectividad incremental de \$7.440.245 por año de vida ganado y de \$5.199.694 por año de vida ganado libre de enfermedad.

Referencia: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias e Instituto Nacional de Cancerología (2013). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral. Seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Disponible en gpc.minsalud.gov.co