

# Medicamentos de alto costo para el cáncer de seno

## **Jorge Enrique Machado Alba**

*Médico, Especialista en Epidemiología, Director Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Profesor Titular Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Departamento de Farmacoepidemiología Audifarma S.A.*

## **Juan Carlos Moncada Escobar.**

*Médico, Especialista en Auditoría en Salud y Gerencia de la Calidad. Director Departamento de Farmacoepidemiología Audifarma S.A.*

## **Resumen**

---

*El cáncer de seno es la causa de muerte por cáncer más frecuente en las mujeres. Ocasiona más de 400.000 muertes al año en el mundo. Su distribución, incidencia, la mortalidad y la sobrevida sufren grandes variaciones entre distintos países. Estas diferencias se asocian con la estructura poblacional, estilo de vida, medio ambiente, nivel socioeconómico, uso de la mamografía, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y acceso a atención de alta calidad.*

*Se presentan grandes discrepancias en la presentación y el tratamiento del cáncer de mama entre el mundo industrializado y el mundo en desarrollo, relacionadas claramente con la falta de acceso a tamizaje mediante la mamografía, al diagnóstico tardío y al pobre acceso a la atención en salud.*

*Los países de mayor desarrollo económico muestran pronósticos*

*mejores y mayores expectativas de vida en sus pacientes, gracias a la implementación de pruebas de detección temprana y al diseño de nuevos tratamientos. Sin embargo, los nuevos antineoplásicos son muy costosos y existe una gran dificultad para que mujeres de países pobres puedan beneficiarse de ellos. Se revisarán algunos nuevos medicamentos (docetaxel, mitoxantrona y exemestano) que han aportado un importante valor terapéutico al manejo de este tipo de cáncer y han mejorado la sobrevida de las pacientes.*

**Palabras clave:** cáncer de mama, antineoplásicos, sobrevida (fuente: Bireme, DeCS)

## **Abstract**

---

*Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of cancer mortality among women worldwide, accounting for approximately 400.000 deaths each year. This burden is not*

*evenly distributed worldwide: there are large variations in incidence, mortality and survival between different countries. Many complex factors underlie these variations including population structure, lifestyle, environment, socioeconomic status, mammography use, disease stage at diagnosis and access to high quality care.*

*Some of the largest discrepancies in the breast cancer burden are found between the industrialized world and the developing world. This discordance is largely related to the lack of mammographic screening, the late stage at diagnosis, poor access to care and substandard treatment regimens.*

*The declining breast cancer mortality rate in the industrialized countries has been attributed to a combination of earlier detection via mammography and increased use of new chemotherapies. However, the new drugs are very expensive and the women in the developing countries can not access these treatments. Docetaxel, mitoxantrone and exemestane are new drugs and have contributed to decrease mortality and increase survival rates.*

**Key words:** breast neoplasms, antineoplastic drugs, survivorship (source: DeCS)

**Recibido para publicación:** 26-02-2007

**Aceptado para publicación:** 30-03-2007

## Introducción

El cáncer de seno es la causa de muerte por cáncer más común en mujeres, ocasionando aproximadamente 411.000 muertes cada año, lo que equivale al 15% de todas las muertes por cáncer. Aparecen alrededor de 4,4 millones de casos nuevos cada año en el mundo. Sin embargo, su distribución, incidencia, mortalidad y sobrevida tiene grandes variaciones entre diferentes países y regiones. Muchos factores complejos llevan a esas variaciones, incluyendo la estructura poblacional (edad, etnicidad), estilos de vida, medio ambiente, nivel socioeconómico, prevalencia de factores de riesgo, uso de mamografía, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y acceso a atención de alta calidad (1).

La incidencia varía y puede ser tan frecuente que 1 de cada 8 mujeres norteamericanas (12%) desarrollarán cáncer de seno en algún momento de su vida (2), hasta 1 en 16 mujeres chinas e indias y 1 en 28 mujeres de Malasia (3). Aproximadamente 200.000 mujeres y alrededor de 1500 hombres de Estados Unidos desarrollan este tipo de enfermedad cada año. Los tres grandes factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de seno son sexo femenino, edad avanzada e historia familiar de la misma enfermedad (2).

El cáncer de seno es una enfermedad rara en mujeres jóvenes, por eso la búsqueda se enfoca al grupo de mayores de 40 años, en quienes se re-

comiendan pruebas de tamizaje, además de la evaluación de otros determinantes como ser afrodescendiente, menarquia tardía, exposición a radiación y poca actividad física (4).

Algunas de las mayores discrepancias en la presentación del cáncer de mama se encuentran entre el mundo industrializado y el mundo en desarrollo. Aunque más de la mitad de todos los casos nuevos aparecen en los países industrializados, más de tres cuartas partes de las muertes ocurren en países en desarrollo. La discordancia en la incidencia y supervivencia está claramente relacionada con la falta de acceso a tamizajes con mamografías, a la tardía etapa del diagnóstico (más del 60% de pacientes son detectadas con estados III/IV), al pobre acceso a la atención en salud y a regímenes de tratamiento insuficientes (1).

El pronóstico y la expectativa de vida han mejorado progresivamente con la implementación de las pruebas de detección temprana y el diseño de nuevos tratamientos. En Estados Unidos la expectativa de vida a 5 años para el periodo 1995-2000 llegó a 87,7% (1). Sin embargo dicho acceso aún no está garantizado para la mayoría de mujeres del mundo. Los nuevos antineoplásicos son muy costosos y existe una gran dificultad para que las mujeres en los países pobres puedan beneficiarse de ellos (5).

En Colombia existe un listado de medicamentos para las personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) que contiene un impor-

tante número de quimioterápicos. Existe un rápido y creciente desarrollo de estos fármacos que ofrecen nuevas perspectivas de tratamiento los cuales aún no están disponibles para su utilización por parte del SGSSS, razón por la cual para acceder a estos, los prescriptores deben hacer solicitudes especiales a través Comités Técnico Científicos (CTC) o tuteladas (6).

Se hará una revisión de algunos nuevos medicamentos que han aportado un importante valor terapéutico en el manejo de esta enfermedad.

**DOCETAXEL** (Polvo para inyección de 20 y 80mg) es un quimioterápico cuyo mecanismo de acción es bloquear la despolimerización de los microtúbulos de la célula deteniendo la mitosis y causando la muerte celular. Está indicado en el cáncer de mama metastásico refractario a otros tratamientos (9).

Las reacciones adversas más importantes incluyen trombocitopenia, neutropenia, alopecia, vómito, retención hidrosalina (edemas periféricos, derrames severos), estomatitis, bradicardia, hipotensión arterial y artromialgias. Para atenuar los fenómenos de hipersensibilidad se aconseja un tratamiento previo con corticosteroides, ranitidina y difenhidramina. Se ha descrito neuropatía severa (30%) que usualmente desaparece con la suspensión del medicamento, además alteraciones visuales que obligan a controles periódicos por oftalmología (10).

**Evidencias de respuesta:** los taxanes como el docetaxel han sido incorporados en varios regímenes de quimioterapia como adyuvantes, demostrando su beneficio en el cáncer de seno conjuntamente con doxorubicina y ciclofosfamida. La toxicidad de los taxanes es generalmente aceptable (11), siendo importante su uso en la terapia conjunta en pacientes con cáncer de seno en estadios tempranos para reducir el riesgo de recurrencias y de muerte (12).

**Otros usos en investigación:** asociado con imatinib en el cáncer de próstata (13), en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (14), se viene usando en pacientes con tumores testiculares metastáticos que no han respondido al tratamiento de primera línea con cisplatino (15) y en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado (16).

En una base de datos de alrededor de 3,5 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 25 pacientes en tratamiento con docetaxel, y el costo mensual promedio fue de 1.420.000 pesos para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

**MITOXANTRONA** (frasco ampolla con 20mg). Se plantea que el fármaco se intercalaría entre las cadenas del DNA y del RNA, aunque también inhibiría a las topoisomerasas de tipo I y II, lo que evita la separación de la doble cadena del DNA y con ello la replicación y la transcripción (17). Está indicado como coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de seno (9); en combinación con otros fármacos, en el tratamiento inicial de la leucemia no linfocítica aguda en los adultos (18). Ésta categoría incluye las leucemias agudas de tipo mielógeno, promielocítico, monocítico y eritroide. Se ha utilizado solo o como coadyuvante en el tratamiento del linfoma no Hodgkin, de la leucemia linfoblástica aguda, de la enfermedad de Hodgkin y del carcinoma nasofaríngeo (19).

Las reacciones adversas más comunes incluyen leucopenia, trombocitopenia y anemia, incluso se eleva el riesgo de desarrollar leucemia secundaria (20); estomatitis, hemorragias gastrointestinales, descenso de la eyección ventricular izquierda, cambios en el ECG y arritmias. Necrosis tisular por extravasación accidental; elevaciones reversibles de creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo y de las enzimas hepáticas, a veces relacionados con insuficiencia hepática grave (21).

**Otros usos en investigación:** se ha utilizado en esclerosis múltiple con buenos resultados (21), con evidencias de que podría incluso ser medicación de primera línea en formas malignas de la enfermedad y de segunda línea en casos de formas recidivantes con falla al interferón B 1a y 1b (22).

En una base de datos de alrededor de 3,5 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 4 pacientes en tratamiento con mitoxantrona y el costo mensual promedio fue de 450.000 pesos para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

**EXEMESTANO** (tabletas de 25mg) es un inhibidor irreversible de la aromatasa, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenodiona. En las mujeres postmenopáusicas la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas (23).

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son sofocos y náuseas. Otras son: fatiga, aumento de la sudoración, depresión, alopecia, edema periférico, estreñimiento y dispepsia. Ocasionalmente, trombocitopenia y leucopenia, elevación de enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina. También es posible que se desarrolle hipercolesterolemia (24)

**Evidencias de respuesta:** varios ensayos clínicos han demostrado la superioridad de los inhibidores de la aromatasa sobre el tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama (25). Las Guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica sugieren que la terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno sensible a hormonas debería incluir un inhibidor de aromatasa. Sin embargo, se desconocen las consecuencias a largo plazo de la deprivación de estrógenos, principalmente sobre masa ósea y riesgo cardiovascular (26). El exemestano ha demostrado que mejora la sobrevida en 2 a 3 años (27). Existen estudios que demuestran la superioridad del exemestano y otros inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol) sobre el tamoxifeno como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de seno avanzado, mostrando menores tasas de recaídas y mayor supervivencia (28)

En una base de datos de alrededor de 3,5 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 21 pacientes en tratamiento con exemestano, y el costo mensual promedio fue de 532.000 pesos para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

## Referencias bibliográficas

- 1- Hortobagyi G, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis C, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer*. 2005; 6:391-401
- 2- Draper L, Breast cancer: trends, risks, treatments, and effects. *AAOHN J*. 2006; 54:445-51
- 3- Yip C, Taib N, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006; 7:369-74
- 4- Yankaskas BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis*. 2006; 23:3-8
- 5- Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. *Oncologist*. 2006; 11:590-601
- 6- Ministerio de Salud de Colombia. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 228 de 2002
- 7- Baker S, Sparreboom A, Verweij J. Clinical pharmacokinetics of docetaxel: recent developments. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:235-52.
- 8- Andre N, Meille C. Taxanes in pediatric oncology: and now? *Cancer Treat Rev*. 2006; 32:65-73
- 9- INVIMA. Actas de Comisión Revisora: 38-2002; 11-2005.
- 10- Schmid K, Kornek G, Scheithauer W, Binder S. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Sury Ophthalmol*. 2006; 51:19-40.
- 11- Dang C. Drug treatments for adjuvant chemotherapy in breast cancer: recent trials and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6:427-36
- 12- Wolff A. Current status of taxanes as adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *Int J Fertil Womens Med*. 2005; 50:227-9
- 13- Sonpavde G, Hutson T. New approaches in hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006; 29:196-201
- 14- Belani C. Optimizing chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: focus on docetaxel. *Lung Cancer*. 2005; 50:S3-8

- 15- Mituzani Y, Nakamura T, Nomoto T, Kawauchi A, Miki T. Progress in therapy for testicular tumors. *Gan Tol Kagaku Ryoho*. 2006; 33:183-7
- 16- Ajani J. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist*. 2005;10:49-58.
- 17- Fox E. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 2004;63:S15-8.
- 18- Tallman M, Gilliland D, Rowe J. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106:1154-63.
- 19- Hagemester F, Cabanillas F, Coleman M, Gregory S, Zinzani P. The role of mitoxantrone in the treatment of indolent lymphomas. *Oncologist*. 2005 Feb;10(2):150-9.
- 20- Setter K. Toxicity of the topoisomerase II inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:219-34.
- 21- Murray T. The cardiac effects of mitoxantrone: do the benefits in multiple sclerosis outweigh the risks? *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:265-74
- 22- Morrissey S, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J*. 2005;12:74-87.
- 23- Carpenter R, Miller W. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:S1-5.
- 24- Bundred N. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br J Cancer*. 2005;93:S23-7.
- 25- Howell A, Locker G. Defining the roles of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2005;6:302-9.
- 26- Chowdhury S, Ellis P. Recent advances in the use of aromatase inhibitors for women with postmenopausal breast cancer. *J Br Menopause Soc*. 2005;11:96-102.
- 27- Gradishar W. Safety considerations of adjuvant therapy in early breast cancer in postmenopausal women. *Oncology*. 2005;69:1-9
- 28- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:559-70