

Quimioprevención en cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres españolas. En España se diagnostican alrededor de 14.000 nuevos casos de cáncer de mama cada año¹.

Una de las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de mama es la detección precoz mediante programas de cribado y otra la mejora de los tratamientos disponibles. En España, de hecho, aunque la incidencia del cáncer de mama está aumentando, no sucede así con la mortalidad, que incluso está disminuyendo². No obstante, las mujeres que se someten a mamografías regulares y a seguimiento, un 10 %, presentarán un diagnóstico inicial con afectación de cuatro o más ganglios linfáticos³. Si se pudiesen añadir estrategias de prevención a las opciones de detección y tratamiento existentes en este momento, sería posible teóricamente reducir el número de muertes debidas a cáncer de mama.

La prevención implica la intervención con el fin de detener un cáncer en su fase inicial o antes de que sea clínicamente evidente. La prevención podría significar no sólo supresión, sino inversión de la carcinogénesis a nivel subclínico o premaligno. La quimioprevención del cáncer se ha definido como la "intervención farmacológica con nutrientes específicos o agentes químicos para suprimir o invertir la carcinogénesis y prevenir el desarrollo de cáncer invasivo"⁴.

Las estrategias de prevención de cáncer de mama pueden dividirse en tres categorías: modificación del estilo de vida o de conducta; mastectomía profiláctica y quimioprevención. De momento, ninguna de estas aproximaciones ha conseguido reducir la mortalidad de la enfermedad.

Se han identificado o sugerido numerosos factores de riesgo en el cáncer de mama. Las modificaciones del estilo de vida o de la conducta podrían reducir algunos de ellos. Una dieta rica en grasas aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, el adoptar una dieta baja en grasas podría reducir el riesgo; sin embargo, este efecto ha sido poco efectivo. Los anticonceptivos, hormonoterapia sustitutiva y grado de consumo de alcohol pueden alterar el riesgo de presentar cáncer de mama⁵.

La mastectomía profiláctica ha ofrecido resultados favorables, pero a un coste muy elevado. La capacidad de identificar con precisión a una mujer con una probabilidad de presentar cáncer de mama en su vida es muy limitada.

La quimioprevención es un método menos drástico que la mastectomía bilateral y puede administrarse a un grupo mayor de mujeres de riesgo. Los estrógenos tienen un papel en la carcinogénesis mamaria, por tanto resulta lógico emplear fármacos que se opongan a su acción. El tamoxifeno (TAM) fue introducido en la clínica en los años 1970 como antiestrógeno. Los ensayos de tratamiento adyuvante permitieron observar una reducción en la incidencia de cáncer de mama contralateral⁶, y los experimentos de laboratorio mostraban que el TAM podía resultar efectivo en quimioprevención. Con esta justificación se activó la primera generación de ensayos de quimioprevención.

El ensayo más importante es el NSABP P-1 (BCPT)³. Se seleccionaron 13.388 mujeres con un riesgo elevado de presentar un cáncer de mama. Las mujeres que participaron tenían más de 60 años, o tenían entre 35 y 59 años con un riesgo a 5 años de presentar cáncer de mama de, al menos, el 1,66 % según el Modelo de Gail modificado. El objetivo primario fue la reducción de cáncer de mama, y los objetivos secundarios fueron el efecto sobre el infarto, fenómenos tromboembólicos, fracturas óseas y efectos secundarios del TAM. Tras una mediana de seguimiento de 54 meses, el BCPT mostró una reducción del 49 % en la incidencia de cáncer de mama invasivo, así como una reducción del 50 % en la incidencia de cáncer de mama no invasivo en el grupo que recibió TAM. La reducción de aparición de tumores con receptores de estrógeno positivos fue de un 69 %, pero no hubo ningún efecto sobre la aparición de tumores con receptores de estrógenos negativos. También redujo la administración de TAM la incidencia de fracturas del fémur proximal, de muñeca, de columna y fracturas de Colles. No existieron diferencias respecto a la incidencia de enfermedad coronaria isquémica. El TAM indujo un incremento en la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres mayores de 50 años, un incremento en el número de ictus cerebrales y en el número de TEP. Otro efecto adverso fue el incremento de cataratas.

La duración de la administración del TAM en este estudio fue de 5 años; se eligió esta duración en base a la experiencia de ensayos sobre el TAM en el tratamiento del cáncer de mama. No obstante, respecto al componente preventivo, no se ha determinado la duración óptima del tratamiento con el TAM, lo que puede constituir

un obstáculo al considerar la posibilidad de este tratamiento entre pacientes y sus médicos.

Otro problema adicional a la utilización generalizada del tratamiento con TAM podría ser la carencia de datos probados sobre sus beneficios respecto a supervivencia. La corta duración del seguimiento, puede hacer que el beneficio obtenido con el TAM pueda reflejar el tratamiento de cánceres de mama precoces y ocultos que disminuirían o desaparecerían con el tiempo.

A mediados de 1998 se publicaron los resultados de dos ensayos europeos de prevención con TAM. Un estudio italiano que reclutó 5.408 mujeres que recibieron TAM o placebo. Las participantes debían haberse sometido a una histerectomía previa, pero no se requería que presentarán mayor riesgo de cáncer de mama. El 26 % de las mujeres abandonaron el tratamiento durante el primer año. No existieron diferencias en la frecuencia de cáncer de mama entre el brazo de placebo y el de TAM. Estos resultados no son sorprendentes dado el nivel de riesgo de cáncer de mama, el reducido tamaño de la muestra y el mal cumplimiento terapéutico⁷.

El segundo estudio fue el de Powles del Hospital Royal Marsden. En este estudio participaron 2.494 mujeres sanas entre 30 y 70 años, con antecedentes familiares de cáncer de mama, y recibieron de forma aleatoria TAM o placebo. Se permitió a las participantes el recibir hormonoterapia sustitutiva y más del 40 % la recibieron. No se observó una reducción en la incidencia de cáncer de mama tras una mediana de seguimiento de 70 meses⁸.

Se han argumentado varias posibilidades para explicar las diferencias encontradas en lo referente al impacto en la incidencia de cáncer de mama en los diferentes estudios de quimioprevención: 1) diferencias en las poblaciones de estudio (criterios de selección diferentes: riesgo, edad), todas las mujeres en el ensayo del Royal Marsden tenían antecedentes familiares de cáncer de mama; las participantes en el estudio italiano eran más jóvenes que las de otros ensayos; 2) que el TAM actúe sólo en cánceres estrógeno-dependientes; 3) bajo poder estadístico de los estudios que no encuentran diferencias; 4) porcentajes de abandono del tratamiento. En el BCPT hubo una mejor adherencia y la duración de la terapia con tamoxifeno fue mayor; 5) el uso de estrógenos fue permitido en los ensayos europeos pero no en el BCPT⁹.

El desarrollo de un nuevo tipo de fármacos, los denominados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) se han desarrollado con la intención de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Uno de ellos, el raloxifeno, presenta efectos antiestrogénicos

sobre la mama y el útero y efectos estrogénicos sobre hueso y el metabolismo lipídico. En 1998 se presentaron los resultados del ensayo MORE en el que participaron más de 7.700 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis confirmada que se aleatorizaron a raloxifeno o a placebo. Aunque el criterio de valoración principal fue la fractura, la incidencia de cáncer de mama fue un criterio de valoración secundario: en las mujeres tratadas con raloxifeno se identificaron el 76 % menos de cáncer de mama que aquellas que recibieron placebo, y no se identificó ningún cáncer de endometrio¹⁰. Estos resultados han llevado a un segundo estudio del NSABP (P2) STAR, que aleatorizará a las mujeres a ser tratadas bien con TAM o bien con raloxifeno.

Los resultados de los ensayos realizados sobre quimioprevención no han conducido al empleo masivo de los SERM en la práctica. No se ha alcanzado un consenso, a pesar de haberse debatido extensamente este tema en innumerables foros y publicaciones. A la hora de decidir el uso profiláctico del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama, deben tenerse en cuenta los potenciales efectos, tanto positivos como negativos, y otros aspectos relacionados con la salud.

Los datos actuales sobre quimioprevención dejan muchas preguntas sin contestar: ¿Los fármacos utilizados en quimioprevención, previenen el cáncer o tratan casos muy iniciales? ¿La baja incidencia de cáncer de mama, cuánto tiempo persiste tras suprimir el fármaco a los 5 años? ¿Las células de cáncer de mama desarrollarán resistencia a TAM?

En EE.UU, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 1998 el uso de TAM en mujeres de > 35 años con un riesgo a los 5 años mayor del 1,66 % (Gail). Recientemente el US Preventive Services Task Force (USPSTF) en base a las evidencias recomienda: "que el tratamiento con TAM puede reducir significativamente el riesgo de cáncer de mama receptor positivo, en mujeres de alto riesgo, y que la probabilidad del beneficio aumenta con el incremento del riesgo [...] El TAM y el raloxifeno aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos. Y que el TAM aumenta el riesgo de cáncer de endometrio". La USPSTF concluye que el "balance de beneficio/riesgo puede ser favorable para algún grupo de mujeres de alto riesgo, teniendo en cuenta los efectos secundarios, y la preferencia individual de la paciente"¹¹.

Consideramos que con los datos actuales no existe suficiente evidencia para realizar estimaciones de riesgo de desarrollo de cáncer de mama en las mujeres de nuestro entorno, ya que los modelos de Gail u otros utilizados no se han validado en nuestro medio. La evidencia proveniente de los ensayos clínicos comentados pa-

rece indicar que el TAM puede tener un papel en la prevención del cáncer de mama, y constituye un primer paso de gran importancia hacia la prevención del cáncer de mama, pero es tan sólo un paso. Son necesarios períodos de seguimiento más largos de las mujeres que han participado tanto en los estudios ya finalizados como los que continúan actualmente, para clarificar los riesgos y beneficios relativos en diferentes poblaciones y confirmar o no los resultados del estudio americano. Además, serán necesarios nuevos estudios y nuevos agentes, así como identificar y validar marcadores sustitutos que eviten la necesidad de llevar a cabo ensayos de gran tamaño con criterios de valoración de incidencia de cáncer y períodos de seguimiento prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno V, González JR, Soler M, et al. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit* 2001;15:380-8.
2. Quinn MJ, Martínez-García C, Berrino F, et al. Variations in survival from breast cancer in Europe by Age and Country, 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2204-11.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerman DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
4. Mavne ST, Lippman SM. Retinoids and carotenoids, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5.^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;585-89.
5. Fuchs CS, Stampfer M, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;332:1245-50.
6. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
7. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
8. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized Chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
9. Pritchard KI. Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer? *Lancet* 1998;352:9122.
10. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
11. Preventive Services Task Force. Chemoprevention of breast cancer: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:59-69.

Ana Lluch

*Profesora Titular de Oncología.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.*