

Quimiopreención en cáncer de mama

Dr. Octavio Peralta M.
Profesor Asociado Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.
Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes.
Dr. José Miguel Reyes V.
Director Instituto Oncológico, Clínica Las Condes.

Resumen

Se define el concepto de quimiopreención de cáncer de mama. Se realiza un análisis crítico de los estudios clínicos de quimiopreención revisando los cuatro ensayos publicados de tamoxifeno versus placebo en mujeres de alto riesgo, los estudios de raloxifeno versus placebo y el estudio STAR de tamoxifeno versus raloxifeno recientemente publicado. Se analiza la importancia de los inhibidores de aromataasa en el tratamiento del cáncer mamario y su posible uso como quimiopreención en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo según lo demuestre en el futuro el estudio IBIS II.

Se concluye que es posible prevenir el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo mediante cambios en el ambiente hormonal estrogénico de la mujer, como lo demuestran los estudios con tamoxifeno y raloxifeno. Existen grupos de mujeres que pueden beneficiarse con los nuevos tratamientos pero los posibles efectos secundarios desaconsejan su uso indiscriminado.

INTRODUCCIÓN

La prevención primaria del cáncer de mama requiere cambios en el estilo de

vida, que incluyen dieta balanceada baja en grasas, moderación en el consumo de alcohol, aumento de la actividad física, evitar el sobrepeso en el período posmenopáusico y disminución de la exposición a carcinógenos ambientales (1,2,3). A estas estrategias preventivas se le agrega la cirugía profiláctica (mastectomía y ooforectomía) y la quimiopreención (4,5).

Genéricamente, quimiopreención significa la utilización de sustancias químicas para prevenir la aparición de una determinada enfermedad. En oncología, la quimiopreención del cáncer consiste en la administración de determinadas sustancias químicas, naturales o sintéticas, con el fin de impedir o revertir la carcinogénesis evitando el desarrollo de un cáncer (6). Se han descrito agentes quimiopreventivos que actúan por competencia (antiestrógenos), supresión (retinoides) o inhibición (beta caroteno, vitamina E, etc.). Una droga debe reunir ciertos requisitos para ser utilizada en quimiopreención. Su mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo deben conocerse y estar relacionados a los mecanismos de carcinogénesis que se trata de inhibir. Además de ello, debe presentar pocos eventos adversos para

mantener el tratamiento por varios años. El uso preventivo de un determinado medicamento para evitar el desarrollo de una neoplasia se basa en su mecanismo de acción y en los métodos específicos de carcinogénesis del tumor. En la génesis del cáncer mamario, la exposición a estrógenos es uno de los principales estimuladores de la división celular por lo que sería un excelente blanco para la acción farmacológica de moléculas que tiendan a neutralizar las células neoplásicas (7). Se han desarrollado moléculas antiestrogénicas capaces de inhibir el crecimiento celular mediante su acción sobre los receptores hormonales. Las más estudiadas son los Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos (SERMs) que incluye a Tamoxifeno y Raloxifeno los que han sido estudiados como agentes quimiopreventivos en ensayos clínicos controlados. Recientemente han comenzado estudios controlados con inhibidores de aromatasas en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.

TAMOXIFENO

Tamoxifeno se une al receptor de estrógeno y actúa tanto como agonista o antagonista estrogénico, dependiendo del órgano que se trate. En útero, huesos e hígado es agonista estrogénico mientras que en la mama bloquea el efecto del estrógeno endógeno. Específicamente en la mama, tamoxifeno disminuye la proliferación celular por los siguientes mecanismos: reducción de factores de crecimiento como el “transformante alfa” y el “insulina like”, estimulación de otros factores de crecimiento como el “transformante beta” e inhibición de la actividad proteínica quinasa (8). Por estas propiedades, tamoxifeno ha sido extensamente empleado en el tratamiento del cáncer de mama endocrino respondedor ya sea como adyuvante o como hormonoterapia en el cáncer metastático. La disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno llevó al concepto

TABLA 1 / ESTUDIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOPREVENCIÓN CON TAMOXIFENO

ESTUDIO	POBLACIÓN	TRATAMIENTO VS PLACEBO	DURACIÓN
Royal Marsden 1986-1996	Historia familiar N=2.471	Tamoxifeno 20mg/día	5-8 años
NSABP-P1 1992-1998	1.6% riesgo 5 años N=13.388	Tamoxifeno 20mg/día	5 años
Italiano 1992-1997	Riesgo normal Histerectomía N=5.408	Tamoxifeno 20mg/día	5 años
IBIS I 1992-2000	Riesgo >2 veces N=7.152	Tamoxifeno 20mg/día	5 años

de que podría ser empleado en la prevención del cáncer de mama (9).

QUIMIOPREVENCIÓN CON TAMOXIFENO

Se han publicado cuatro estudios prospectivos randomizados de quimiopreención con tamoxifeno, uno en los Estados Unidos de América y tres en Europa (Tabla 1) los que se describen a continuación.

Royal Marsden Hospital Prevention Trial.

Randomiza 2.471 mujeres de 30 a 70 años de edad, solo con historia familiar de cáncer de mama a recibir Tamoxifeno 20 mg/día versus placebo durante 5-8 años, no encontrando diferencias en la incidencia de cáncer de mama después de una mediana de seguimiento de 8 años (10).

Estudio Italiano de Prevención (11). 5.408 mujeres histerectomizadas sin factores de riesgo para cáncer de mama para recibir Tamoxifeno 20 mg/día versus placebo por 5 años. Con una mediana de seguimiento de 81 meses el número de cánceres de mama fue similar en ambos

grupos. Sin embargo, hubo un subgrupo que se beneficia con el uso de tamoxifeno que corresponde a aquellas mujeres que usaban terapia hormonal de reemplazo en la menopausia (TRH). Las que usaron concomitantemente TRH y tamoxifeno tuvieron menos cáncer de mama (6 de 793) que aquellas que reciben TRH y placebo (17 de 791).

El estudio italiano tiene poco poder estadístico por el bajo número de mujeres reclutadas y porque no todas completaron los 5 años de tratamiento. Además, algunas mujeres fueron sometidas a ooforectomía en el momento de la histerectomía lo que pudiere tener algún efecto en la incidencia de cáncer de mama (11,12)

The American Breast Cancer Prevention Trial (P 1)

El estudio fue conducido por National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (13,14) de los Estados Unidos de América e incluye mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama que clasifica en tres categorías: 60 años de edad o más, mujeres entre 35 y 59 años con un riesgo estimado a cinco años de 1.66% calculado según el modelo de Gail (15) (modelo multivariable de regresión que emplea cinco factores de