

¿QUÉ HACER EN LA PACIENTE DE ALTO RIESGO?

"Si un hombre no tiene sus conocimientos en orden,
cuantos más posea, mayor será su confusión".
H. Spencer

A pesar de los siglos transcurridos, desde la descripción del cáncer de mama y de la denodada investigación para conocerlo más y mejor, esta preocupante enfermedad crónica, que todavía se cierne victoriosa y dueña de estadísticas de presentación de manera tal, que se la define como "epidemia" y en un presente, en el que el mastólogo se esfuerza en encontrar parámetros de referencia, para, si fuera posible, hallar selectivamente el perfil de mujer que le permita actuar previniendo el desarrollo del cáncer.

Las estrategias en marcha, algunas todavía dentro de la fase de investigación, difieren entre las de quimioprevención y alternativas quirúrgicas preventivas.

Quimioprevención es la que se logra por la acción de sustancias que previenen el desarrollo de tumores, al ser capaces de impedir (bloquear) o revertir (suprimir) el proceso de la carcinogénesis. Para Boone y Kelloff, "es la estrategia de bloquear el efecto mutagénico y mitogénico". Son agentes quimiopreventivos: los antagonistas hormonales, retinoides, antiinflamatorios no esteroides (aine), antioxidantes, fitoestrógenos, agentes antimutagénicos y antimitogénicos, necesitando cierto tiempo de acción para ejercer sus efectos protectores y de un prolongado tiempo de observación.

Una posibilidad para poder concretar la "prevención primaria" es la identificación de grupos de alto riesgo, definidos éstos recientemente con el modelo de Gail que considera: edad, menarca < 11 años, edad al nacimiento del primer hijo vivo > 30 años, nuliparidad, antecedente de cáncer de mama en primer grado, antecedente de biopsia de mama e hiperplasia atípica. Este modelo matemático empleado en el ensayo NSABP-P1, podemos decir que proporciona una estimación preliminar, pero a la vez pone de manifiesto alguna de-

ficiencia, como por ejemplo, no considera la edad a la que se diagnosticaron los casos de cáncer de mama en la familia, ni incorpora los resultados de test genéticos.

Los resultados del estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - P1 (NSABP-P1; *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88) empleando tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama, indican que disminuyó el riesgo de cáncer invasor en un 49% y el cáncer de mama no invasor en el 50%.

Resultados no revalidados por los hallazgos de quimioprevención con tamoxifeno del Royal Marsden Hospital, de Powles y col. (*Lancet* 1998; 352: 98-101) quienes observaron un riesgo relativo (RR) de 1,06; refiriendo que el tamoxifeno no afecta la incidencia de cáncer de mama en mujeres en salud.

A conclusiones similares arribaron los italianos, con Umberto Veronesi (*Lancet* 1998; 352:93-97).

Si los evaluamos, desde la incidencia de cáncer de mama por 1.000 mujeres, las pacientes que recibieron tamoxifeno comparándolas con las que recibieron placebo, presentaron en el NSABP-P1 una incidencia por 1.000 de 3,4/6,7; para Powles y col. fue de 4,7/5,5; y para Veronesi fue de 2,1/2,3; está a la vista que el único que mostró beneficios fue el NSABP-P1. Los tres ensayos, si los analizamos, partieron de diferentes propuestas de alto riesgo, en mujeres en salud, y sí en cambio observaron por igual los efectos colaterales adjudicados al tamoxifeno, con incremento de riesgo en lo relativo a tromboembolismo y aparición de cáncer de endometrio, entre otros.

En la búsqueda de resultados beneficiosos con agentes farmacológicos antihormonales, el MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Trials) Cummings SR y col. (*JAMA* 1999; 281:2189-2197), iniciado para demostrar la eficiencia del raloxifeno en la prevención de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas, en la observación de los primeros 40 meses muestra que además de cubrir beneficiosas expectativas en su *endpoint*, disminución de la osteoporosis, sorprende a los investigadores con beneficios sobre la prevención, porcentaje de cáncer de mama sobre 1.000 mujeres/año y RR en todos los casos: placebo 4,3; raloxifeno 1,5; RR 0,35. Cáncer invasor: placebo 3,6; raloxifeno 0,9; RR 0,24.

Pero recordemos que el MORE no se inició como protocolo de investigación de quimioprevención.

Que el raloxifeno es, evidentemente, una interesante alternativa de investigación en quimioprevención, lo demuestra el inicio del STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifen; NSABP-P2; Craig Jordan V, 1999) que está transcurriendo y que tiene el objetivo primario de mostrar si el raloxifeno supera los resultados del tamoxifeno mostrados en el NSABP-P1.

Para los americanos la disyuntiva sobre quimioprevención ¡sí o no!, tiene por el momento, el estándar que fijó la FDA en octubre de 1998, donde acepta el uso del tamoxifeno como agente quimiopreventivo en pacientes de alto riesgo en estado de salud.

Recomendación que mantiene el NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, May 2003).

Actualmente los europeos y australianos continúan manteniendo mucho interés en este área de la investigación y están realizando lo que se conoce como (IBIS-I, The International Breast Cancer Intervention Study) empleando tamoxifeno / placebo, y los primeros resultados han sido recientemente publicados (*Lancet* 2002; 360:817-24) y muestran un beneficio del 32% a favor del tamoxifeno, sobre la población placebo; pero la problemática continúa, en el incremento que se observa de la enfermedad tromboembólica, y ello ha determinado que estos investigadores pongan en marcha el IBIS-II, donde buscan demostrar, con el uso de inhibidores de las aromatasas, los mayores beneficios con los menores riesgos; pero a esta carrera investigadora se agregan, a las circunstancias tan apremiantes que se viven desde la medicina asistencial con el cáncer de mama, nuevos protagonistas, y así se inicia el IBIS-RAZOR Study (Raloxifen and Zoladex Research Study: for high-risk women) supervisado por Mitch Dowsett y Jack Cuzick.

Si además consideramos a las investigaciones referidas, las distintas propuestas preventivas, para las pacientes enroladas en la población de alto riesgo por antecedentes genéticos, portadoras de las mutaciones presentes en el BCRA 1 y/o BCRA 2, que van desde el empleo del autoexamen mamario, el examen clínico, la mamografía, la resonancia nuclear magnética, hasta llegar a propuestas quirúrgicas preventivas, como la mastectomía bilateral profiláctica e incluso la ooforectomía, uno siente estar inmerso en una vorágine de alternativas, con distintos grados de complejidad ; pero es muy útil recordar nuestra humanidad, nuestras limitaciones y no querer correr por delante de los ensayos clínicos, que son amplios y arduos, como lo acabamos de ver.

Cada uno de nosotros, diariamente se encuentra ante el dilema, si tengo

una paciente de alto riesgo, ¿cómo procedo? La gama de alternativas parecen múltiples, pero hasta la actualidad el único estudio con resultados publicados y aceptado para quimioprevención es el tamoxifeno; y recordando que lo indicamos en una paciente en salud y no en una paciente enferma, razón por la cual debemos tener la mente muy clara, para que el beneficio no obnuble los efectos indeseables, sin olvidar "primero no dañar".

Aunque muchas sean a diario las presiones, recordemos a H. F. Amiel: "El sentido común es la medida de lo posible. Está compuesto de experiencia y previsión. Es el cálculo aplicado a la vida".

Dra. Clelia M. Vico