

EDITORIAL

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Desde la publicación de Michael Sporn en 1976 se acepta como definición de quimioprevención a la "acción de sustancias que previenen el desarrollo de tumores al ser capaces de impedir o revertir el proceso de carcinogénesis".

En el caso del cáncer de mama las estrategias investigadas se han basado fundamentalmente en su estrógeno dependencia.

A partir de la observación de Trevor Powles en 1986, de la disminución del cáncer contralateral de mama en pacientes tratadas con tamoxifeno, varios grupos de investigadores recomendaron el uso de este modulador selectivo de la acción sobre estrógeno para diseñar estrategias de prevención primaria.

En el Reino Unido, en el Royá Marsden Hospital y con la supervisión de la Imperial Cancer Research Foundation Trevor Powles, Michael Baum y Jack Cuzik reclutaron en un estudio doble ciego 1.250 mujeres a un brazo con tamoxifeno y 1.244 mujeres a otro con placebo, utilizando como criterios de inclusión el alto riesgo familiar de primer grado para cáncer de mama.

En los Estados Unidos de Norteamérica y Canadá, con el auspicio del National Cancer Institute y la FDA, Bernard Fisher y colaboradores incluyeron 6.681 mujeres en un grupo con tamoxifeno y 6.707 mujeres en otro grupo placebo, incorporadas según resultados arrojados por el modelo matemático de Gail de $>1,66$ (NSABP-P1).

En Italia, con el auspicio del Ministerio de Salud y el Consejo Nacional de Investigaciones, Umberto Veronesi *randomizó* 2.700 mujeres en un brazo con tamoxifeno y 2.708 mujeres en un brazo placebo, sin riesgo para cáncer de mama, a condición que estuvieran con histerectomía por el efecto potencial del tamoxifeno sobre el endometrio.

El International Breast Cancer Intervention Study reclutando pacientes con alto riesgo familiar, *randomizó* 3.579 mujeres a tamoxifeno y 3.575 mujeres a placebo (IBIS I).

Del análisis comparativo de los cuatro ensayos y examinando los resultados a 5 años, dos de ellos reportaron una disminución significativa de la incidencia del cáncer de mama, NSABP-P1 del 49% y el IBIS I del 32%; y fueron a la vez, los que mayor número de pacientes incluyeron.

Pero pese a esos resultados, no se ha podido demostrar que el tamoxifeno prevenga el cáncer *de novo*. Podría ser que fuera un tratamiento efectivo para

el cáncer subclínico y que la prevención representase sólo una demora en la manifestación específica de los tumores hormono-dependientes.

En el protocolo dirigido por Bernard Fisher se previnieron 21 casos de cáncer por cada 1.000 mujeres tratadas durante 5 años, lo que implica que utilizando los criterios de selección actuales, se necesitarían tratar 50 mujeres para prevenir un cáncer, teniendo en cuenta que la aparición de fenómenos colaterales indeseables como hiperplasia, cáncer de endometrio, retinopatías, cataratas o fenómenos tromboembólicos no son un dato menor.

Con el objeto de minimizar los efectos colaterales del tamoxifeno sobre el endometrio se evaluó el raloxifeno en pacientes posmenopáusicas con antecedentes de riesgo para cáncer de mama, en un protocolo que comparó ambos fármacos, STAR (Study of Tamoxifene and Raloxifene) que arrojó resultados similares en disminución del cáncer invasivo para ambos fármacos y paralelamente mayor riesgo de incidencia de carcinoma in situ en el brazo raloxifeno.

Con raloxifeno, otro protocolo como el MORE, que se diseñó para estudiar el efecto de la droga en la prevención de osteoporosis, demostró como observación secundaria la prevención del cáncer de mama, lo que llevó al CORE como continuación del anterior.

Otro estudio denominado RUTH, tuvo como criterio de inclusión el alto riesgo coronario y a pesar que se calculó por el modelo de Gail el riesgo para cáncer de mama, éste no fue criterio de inclusión. De todos modos, ninguno de los protocolos evaluó la mortalidad por cáncer de mama.

Siempre con el concepto de hormono-dependencia, los moduladores selectivos de la acción del estrógeno conseguirían una mejora en el balance hormonal en mujeres en aparente estado de salud. Si el objetivo fuese eliminar el estrógeno, en la menopausia se puede pensar en la utilización de los inhibidores de aromatasas, que impiden la conversión periférica de andrógeno en estrógeno.

Dos estudios dan cuenta de ello, el IBIS II que utiliza anastrozol *versus* placebo, ha demostrado que es necesario tratar 36 mujeres para prevenir un cáncer luego de 7 años de tratamiento, con un aumento considerable del riesgo de fracturas.

El MAP 3 (Mammary Prevention 3 Trial) que incluyó 2.285 mujeres en un brazo con exemestane y 2.275 mujeres en otro con placebo, reportó una reducción del 65% en la incidencia de cáncer de mama, por lo que se infiere que se necesitarían tratar 94 pacientes para prevenir un cáncer de mama durante un período de 3 años. El seguimiento de este protocolo es relativamente corto, el número total de eventos es pequeño (43 cánceres en 36 meses), el costo es elevado y aún no ha demostrado beneficio en la sobrevivencia global. Como un

dato a tomar en cuenta sería imperativo el monitoreo de la densidad mineral ósea por los riesgos de osteopenia y/o osteoporosis.

No existen respuestas sobre a qué edad debería iniciarse la quimioprevención.

Las dosis utilizadas en todos los protocolos mencionados y la duración de la terapia fueron extrapolaciones de las estandarizadas para el tratamiento del cáncer de mama.

Debe tenerse en cuenta que publicaciones actuales sugieren continuar la hormonoterapia más allá de los 5 años tradicionales.

Dado el mecanismo de acción de los SERMS y de los inhibidores de aromataasa en la inhibición de los efectos de estrógeno, es dable inferir que no reducirían la incidencia de los tumores receptor negativo, pensando sobre todo en los cánceres hereditarios con mutaciones BRCA1 que en su gran mayoría tienen esa característica.

En la propuesta de utilización de dichas drogas se debería definir el criterio de prescripción de la medicación en la práctica diaria, y la valoración del impacto en la calidad de vida, dado que por los fenómenos secundarios existe potencialmente un riesgo interpuesto a personas aparentemente sanas.

En el pensamiento científico tradicional con criterios de prevención se han recomendado entre otros parámetros, cambios en el estilo de vida, modificaciones en la dieta, o en el control hormonal.

El nuevo paradigma debería ser un enfoque fisiológico en lugar del farmacológico, dado que no caben dudas que en cáncer de mama es más lo que ignoramos que lo que falta por conocer, a pesar de los múltiples avances registrados en los últimos tiempos en la concepción molecular de los tumores.

Prof. Dr. Jorge E. Novelli