

¿Es posible la quimioprotección primaria en el cáncer de mama?

José M. Fernández Moya¹, Jackie Calleja²

¹Grupo Jóvenes Expertos de la A.E.E.M. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Hablar de quimioprotección primaria en el cáncer de mama, a la vista de los datos actuales, no es posible. Sin embargo, la información de la que disponemos nos hace contemplar dicha posibilidad como un reto tremendamente ambicioso, con problemas que resolver, pero no inalcanzable.

Entender la situación actual pasa por recordar, muy rápidamente, conceptos básicos de la acción de las hormonas ováricas sobre el tejido mamario a través de receptores específicos. Sabemos que la neoplasia mamaria está relacionada con el equilibrio hormonal ovárico y que, aspectos tan puramente femeninos como el mero hecho de ser mujer, la menarquía precoz o la menopausia tardía, son factores de riesgo para desarrollar una lesión cancerosa a este nivel.

De ahí que se planteara como hipótesis de trabajo que el bloqueo de los receptores estrogénicos en la glándula mamaria implicaría cierto nivel de protección frente al riesgo oncogénico que supondría la exposición prolongada a los estrógenos.

Así surge las primeras propuestas terapéuticas encaminadas a cumplir este propósito y que culminan en la aparición de los SERM (Tabla 1), moduladores selectivos de los receptores estrogénicos^{1,2}, sustancias con capacidad de bloquear dichos receptores y generar una respuesta positiva o negativa en función del tejido sobre el que actúen.

El tamoxifeno ha sido la primera sustancia estudiada en este sentido. De los cuatro estudios desarrollados para demostrar su eficacia³, y pese a que los resultados en tres de ellos eran desfavorables, ha sido el NSABP⁴, ensayo doble ciego, randomizado, contra placebo y

Hormonoprotección. Sustancias Antiestrogénicas			
	Mama	Utero	Hueso
Tamoxifeno	Antagonista	Agonista	Agonista
Raloxifeno	Antagonista	Antagonista	Agonista
ICI 164384	Antagonista	Antagonista	Antagonista
ICI 12870*	Antagonista	Antagonista	Antagonista

Tabla 1.
SERM

* DeFriend, et al. *Cancer Res* 1994. Howell, et al. *Lancet* 1995.

estratificado por edades, diseñado para la prevención del cáncer de mama en 13.388 mujeres con alto riesgo de padecerlo, el que le ha permitido a esta sustancia obtener la aprobación de ser el único fármaco indicado para la prevención del carcinoma de mama (Figura 1).

Sin embargo, aunque a día de hoy el tamoxifeno siga siendo la primera elección, pese al los efectos secundarios a nivel uterino y a nivel vascular que presentan⁴, debemos plantearnos qué entendemos por prevención en población de riesgo y cómo determinamos dicha población.

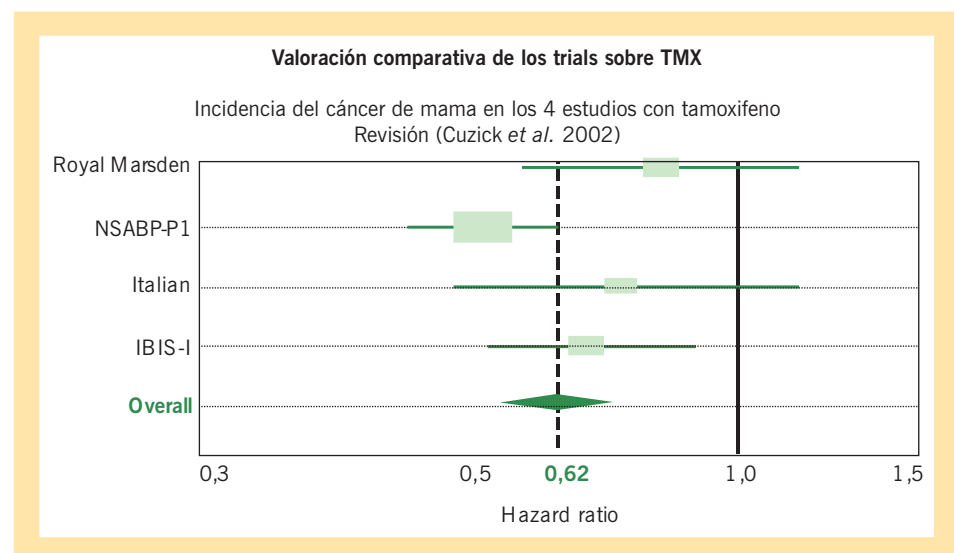
No existe una uniformidad de criterios en cuanto a qué modelo seguir a la hora de seleccionar población de riesgo de cáncer de mama. Los antecedentes familiares riesgo, los factores de riesgo, la densidad mamográfica, la determinación de la BCR1 y BCR2 o incluso la aplicación de modelos prospectivos no validados en nuestro país como el Gail⁵, son las alternativas aplicadas según la experiencia clínica de cada grupo de profesionales o de cada centro.

Cabría preguntarse a cuántas mujeres catalogadas como de alto riesgo, por cualquiera de las posibilidades de screening planteadas, les damos tamoxifeno de forma preventiva, sin que previamente hayan desarrollado una neoplasia. Y, sino es así, ¿estamos, entonces, en condiciones de hablar de prevención del cáncer de mama, o más bien estaríamos hablando de prevención de una recidiva o de una metástasis de la lesión neoplásica?.

La respuesta es clara. Solo tratamos con tamoxifeno a aquellas mujeres que presentan un cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Por lo tanto es necesario plantearnos nuevas alternativas terapéuticas que posibiliten la prevención en mujeres de riesgo sin tener que esperar a que se manifieste una lesión cancerosa. En este sentido los resultados obtenidos con raloxifeno, primero en el estudio MORE⁶ y posteriormente corroborados en estudio CORE⁷, han abierto una nueva puerta.

El estudio MORE (Figura 2) realizado sobre 7.705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis planteó como objetivo secundario el análisis de la incidencia del cáncer de mama, invasivo y con receptor estrógeno positivo, en mujeres tratadas con raloxifeno frente a placebo. Los resultados señalaban una reducción significativa de la incidencia de cáncer de mama del 62%, del 72% si hablamos de cánceres invasivos y del 84% si nos centramos en la presencia, en estos, de receptores estrógeno positivos⁸.

Figura 1.
Estudios realizados con tamoxifeno



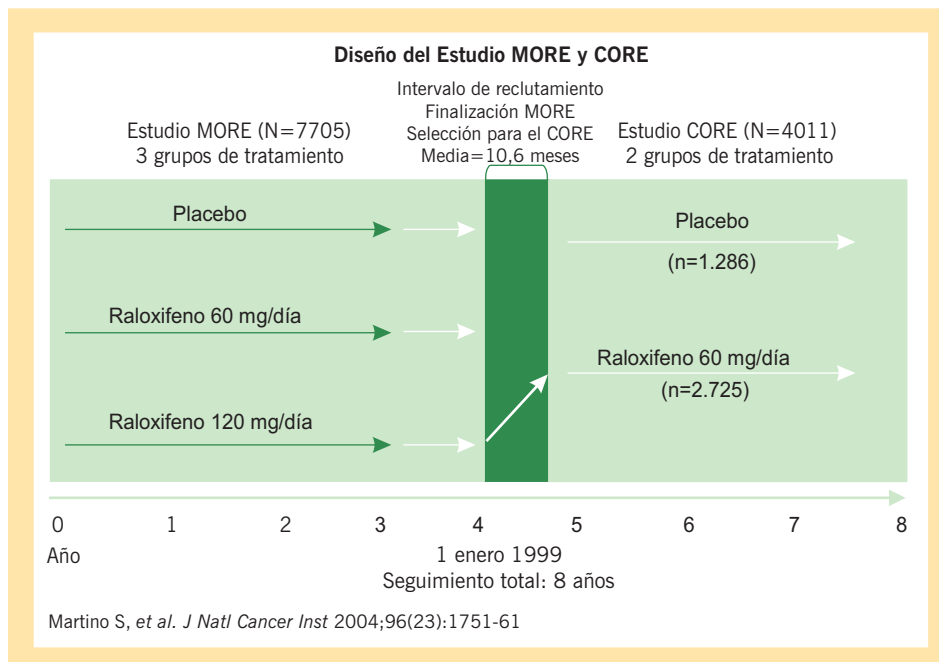


Figura 2.
Diseño de los estudios MORE y CORE

Ante estos resultados se plantea el CORE (Figura 2) como seguimiento durante 4 años más de un número importante de estas mujeres, pero ya presentado como objetivo principal del estudio continuar con el análisis de la incidencia de cáncer de mama, valorando los aspectos anteriormente señalados. Los resultados de los 8 años de tratamiento con raloxifeno frente al grupo control indican una reducción global significativa de un 66% frente al cáncer invasivo de mama y de un 76% frente al cáncer invasivo con receptores estrogénicos positivos⁷.

Todos estos datos asocian, además, un alto nivel de seguridad para las pacientes. Sin embargo debemos de ser prudentes en el análisis de los resultados ya que se han obtenido en un grupo de mujeres postmenopáusicas y osteoporóticas, que en la rama del CORE han sido reanalizadas retrospectivamente aplicando el modelo Gail⁹, para identificar, dentro de las mismas, las mujeres que presentaban inicialmente un mayor riesgo de padecer un cáncer de mama y valorar su comportamiento posterior.

No obstante, toda esta información debe ser refrendada con la publicación de los resultados de dos estudios, el estudio RUTH¹⁰ y el estudio STAR¹¹.

El estudio R.U.T.H. (*Raloxifene Use for The Heart*) ha sido diseñado sobre 10.101 mujeres postmenopáusicas, siendo uno de los objetivos principales del mismo la incidencia del cáncer de mama invasivo en población de riesgo, aplicando como modelo prospectivo de dicha población de riesgo el Gail⁵. El seguimiento se pretende realizar durante más de 7,5 años. Sus conclusiones se esperan para el 2010.

El estudio S.T.A.R (*Study Tamoxifen And Raloxifene*) está patrocinado por la NSABP, pretende comparar la acción de 20 mg/día de tamoxifeno frente a 60 mg / día de raloxifeno en 22.000 mujeres postmenopáusicas que presentan un alto riesgo de padecer cáncer de mama, según el modelo Gail. El seguimiento se realizará durante más de 5 años. Los resultados estarán disponibles a comienzos del 2007.

Si como parece, los resultados específicos sobre cáncer de mama se mantienen, y se prueba la utilidad del fármaco y su mayor seguridad, nos encontraremos ante la paradoja de

que, a día de hoy, no tendremos un sistema validado y globalmente aceptado de identificar población de riesgo y por lo tanto podríamos caer en una inadecuada utilización del raloxifeno con este propósito.

Los inhibidores de la aromataasa son otro grupo de sustancias utilizados en la prevención del carcinoma de mama, cuyo principio de acción se basa en la inhibición de la síntesis de estrógenos a nivel mamario¹². En la actualidad se está aplicando como terapia coadyuvante en la prevención de metástasis contralaterales donde parece mostrarse más eficaz que el tamoxifeno y con menos efectos secundarios. No obstante presentan efectos indeseables a nivel del hueso, del metabolismo de los lípidos y de la función cognitiva.

En la actualidad múltiples estudios tratan de ampliar las posibilidades terapéuticas de dicho grupo de sustancias, bien aplicadas de forma única o asociadas a otros fármacos, para tratar de identificar la más eficaz y la más segura frente al objetivo de la quimioprevención (Tablas 2 y 3).

Para concluir queremos incidir en que, pese a que a día de hoy no es posible practicar quimioprotección primaria en el cáncer de mama, existen diversas vías de investigación que hacen pensar que esta posibilidad no es una utopía.

No obstante, además de en lo anterior, deberíamos centrar nuestros esfuerzos en consensuar criterios únicos de selección de población de riesgo para el carcinoma de mama, que permitan dirigir adecuadamente la posibilidad de una quimioprotección primaria en el futuro.

Tabla 2.
Panorama actual de los inhibidores de la aromataasa

Inhibidores de la aromataasa. Revisión 2004	
Clinical Trials Group National Cancer Institute of Canada (MAP 1, MAP 2)	Letrozol. 120 mujeres postmenopáusicas Doble ciego / randomizado Densidad mamográfica PAAF para control anatomopatológico
IBIS Investigation Writing Committee (IBIS 2)	Anastrozol Randomizado / fase III Prevención primaria en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo
Italian Trial	Examestano Randomizado / fase III Prevención primaria en mujeres postmenopáusicas con mutación de los genes BCR1/2

Tabla 3.
Panorama actual de los inhibidores de la aromataasa

Inhibidores de la aromataasa. Revisión 2004	
North American Trial	Examestano. Mujeres postmenopáusicas Doble ciego / randomizado Densidad mamográfica alta o moderada Evolución
NCIC CTG MAP 3 OEXE - 027	Examestano + Celecoxib Randomizado / fase III Prevención primaria en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo
Otros estudios	Letrozol + Raloxifeno Examestano + Raloxifeno Letrozol + lesiones preinvasivas

Bibliografía

1. De Ffriend, *et al.* Investigation of a pure new antiestrogen in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:408-14.
2. Howell, *et al.* Response to a specific antioestrogen in tamoxifene - resistant breast cancer. *Lancet* 1995;345:29-30.
3. Cuzick, *et al.* Firts results from de Breast cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prospective study. *Lancet* 2002;360(9336):817-24.
4. Fisher, *et al.* Tamoxifene breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88.
5. Gail MH, *et al.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
6. Ettinder B, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3 years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:633-45.
7. Martino S, *et al.* Continuing outcomes relevant to Evista (CORE). *J Natl Cancer Ints* 2004;96(23):1751-61.
8. Cauley J, *et al.* Continued breast cancer reduction in posmenopausal women treated with raloxifene form the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treatment* 2001;65:125-34.
9. Cauley J, *et al.* Abst 1018. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Junio* 2004.
10. Wenger NK, *et al.* Raloxifene use for the heart. *Am J Cardiol* 2002;90:1204-10.
11. STAR (Study of Tamoxifene and Raloxifene). <http://www.nsabp.pitt.edu/STAR/index.html>.
12. Goss P. Strasse-Weippl K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. *Best Practice. Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;18:113-30.