

J. Torner Gracia*,
J. Cuzick**

Prevención farmacológica del cáncer de mama con tamoxifén. Revisión del tema

Pharmacological prevention of the breast carcinoma with tamoxifen. Review of the matter

SUMMARY

A selective screening based on risk factors: family cancer history and (or) personal benign breast disease history (proliferative hyperplasia ± atypia), etc., will identify women at a 2-10 times greater breast cancer risk regarding normal population and suitable for tamoxifen (TMX) chemoprevention. It is essential to perform large clinical trials to confirm, at a prevention basis, results of adjuvant TMX: 30-50% global cancer incidence reduction and a protective effect over myocardial infarction and bone mineral density in postmenopausal women. The ideal regime is TMX 20 mg/day/5 years. It offers good tolerance and low toxicity but, considering its minimal endometrial cancer inducement capacity, a complete gynecological study and surveillance is demanded in order to exclude high risk candidates in that concern.

* Miembro del International Breast Intervention Study. FEA. Cirugía General. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).
** Director del International Breast Intervention Study. Imperial Cancer Research Fund. Londres (Reino Unido).

Correspondencia:
J. Torner Gracia.
Servicio de Cirugía General.
Hospital Príncipe de Asturias.
Carretera Alcalá-Meco, s/n.
28805 Alcalá de Henares (Madrid).

Palabras clave

Cáncer de mama, Screening selectivo, Factores de riesgo, Prevención farmacológica con tamoxifén.

Key words

Breast cancer, Selective screening, Risk factors, Tamoxifen chemoprevention.

INTRODUCCION

La patogenia del cáncer de mama (CM) ha sufrido una progresiva evolución desde las teorías clásicas de Halsted (enfermedad con diseminación anatómica gradual: local, regional y sistémica) a la «nueva» concepción biológica de Fisher¹ (enfermedad potencialmente sistémica de entrada). La estrategia de diagnóstico y tratamiento del CM ha sido modificada en sincronía con esta evolución, culminando en una asistencia de tipo multidisciplinaria ubicada en unidades de patología mamaria (UPM).

Cronológicamente en el proceso instaurado para conseguir la máxima reducción en la mortalidad por CM se pueden distinguir 3 fases:

Eficacia de tratamiento

Mediante la óptima coordinación de las 3 armas terapéuticas convencionales se establece que el control local del CM corresponde a la cirugía, complementado por la radioterapia (RT) a nivel locorreional y por la quimiohormonoterapia (QT-HT) a nivel sistémico. Con ello se consiguió una notable mejoría en la supervivencia, al tiempo que se consolidó una cirugía conservadora (CC) para los estadios I-II de la enfermedad por ofrecer idéntica supervivencia a la mastectomía (70-75%, con seguimiento a 8-10 años²) a costa de una mejor calidad de vida y estabilidad psicológica por menor mutilación.³

Diagnóstico precoz

Se trata de conseguir la detección del CM en fase local con mínimas posibilidades de diseminación a distancia (estadio I) para poder ofrecer una CC (+ RT-QT-HT) con garantías de curación. En este sentido el desarrollo de programas de *screening* generalizado ha conseguido la detección del CM en fase subclínica y con ello un descenso del 20-40% en la mortalidad.^{4,5,6}

Reducción en la incidencia

Objetivo de los programas de chemopreención del CM y motivo de esta publicación. Mediante un *screening* selectivo realizado en base a unos factores de riesgo se pretende identificar a un colectivo de mujeres sanas y candidatas a padecer un CM para tratarlas profilácticamente con un determinado fármaco en un plazo establecido y evitar su aparición hasta en un 30-50% de casos.⁷

Por consiguiente, es probable que mediante la conjugación idónea de estos 3 objetivos, la mortalidad del CM podría descender en un 50%.

PRINCIPIOS BASICOS DE LA PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

Definición. Tipos de prevención farmacológica

La prevención farmacológica del cáncer o chemopreención (ChP) (del inglés *chemoprevention*) puede ser etiquetada de 3 tipos:^{8,9}

- *Primaria*. Dirigida a un colectivo de población sana pero sometida a un riesgo de cáncer superior al promedio de la misma antes de la presentación de lesiones premalignas para reducir su incidencia.
- *Secundaria*. Dirigida a pacientes con lesiones premalignas o estadio subclínico de la enfermedad con el objeto de conseguir su curación.
- *Tercearia*. Dirigida a pacientes tratadas por cáncer para evitar recidivas o nuevas neoplasias primarias.

Atendiendo a Baum,¹⁰ la chemopreención convencional del cáncer de mama sería «primaria» al estar contemplada hasta la frontera del carcinoma *in situ*.

Candidatas a la prevención farmacológica del cáncer de mama

Para identificar a las posibles candidatas resulta indispensable delimitar previamente los siguientes conceptos:

Screening generalizado-selectivo

En un programa de *screening* generalizado se trata de efectuar una mamografía sistemática a través del censo municipal a toda mujer con 40-60 años (cifras variables según el programa), con una periodicidad anual (preferible sobre la bianual para evitar cánceres de intervalo). Disponiendo de un grado de adherencia óptimo ($\pm 90\%$), se detectan entre 20-27 cánceres por 1.000.^{4,6} No obstante, un programa de estas características puede conducir a una tasa de mamografías con falsos (+) que implique excesivas biopsias, habiéndose planteado la conveniencia de reservarlos al colectivo de mujeres sometidas a riesgo (Wright¹¹).

A raíz de lo anterior, surge el concepto de *screening* selectivo, basado en identificar al conjunto de mujeres candidatas a padecer un cáncer en función de unos factores de riesgo.

Factores de riesgo (FR)

Atendiendo los criterios de Fentiman,¹² Cuzick¹³ y Page¹⁴ podemos distinguir:

Antecedentes familiares

Un 5% de los CM cursan con antecedentes de 1.º (madres-hermanas) o de 2.º (tías-abuelas), presentándose generalmente antes de los 50 años.¹² En otros términos un 6-10% de las mujeres mayores de 50 años cursan con antecedentes de 1.º.¹³ El índice de riesgo relativo (RR), efectuado en comparación con la población normal, oscilará entre un mínimo de 2 y un máximo de 10, dependiendo si existe uno o más antecedentes de CM, si son de 1.º o 2.º, en edad menor o mayor de 40-50 años o CM bilateral.¹³ En la patogenia la hipótesis de relacionar el CM a una mutación de la «p53» (gen inhibidor de tumor) en el brazo corto del cromosoma-17, ofrece grandes expectativas.¹²

Patología mamaria benigna (PMB)

Según Page,¹⁴ el riesgo por antecedentes personales de PMB depende de la actividad proliferativa:

- *PMB «no proliferativa»*. Representa un 70% del total, con un RR inferior a 2 (intrascendente), implicando a la hiperplasia fibroquística simple, fibroadenoma, etc.
- *PMB «proliferativa»*. Afecta al 30% restante, dentro del cual existe:
 - Un 26% de hiperplasia proliferativa (HP), con un RR mínimo o moderado (de 2-3), implicando entidades como la adenosis, adenosis esclerosante, papiloma, etc.
 - Un 4% de HP-atipia con RR-4. Lesión considerada como premaligna y en ocasiones de difícil diagnóstico diferencial con el carcinoma *in situ*, siendo necesario recurrir a la microscopía electrónica, inmunohistoquímica o citometría de imagen.¹⁵

La asociación de antecedentes familiares o de calcificaciones a una lesión proliferativa aumenta el RR de forma muy discreta en las HP, pero notoria en las HP-atipia (alcanzándose un RR-11).

Patrón radiológico de Wolfe

Atendiendo la escala de N-normal; P₁-componente ductal glandular inferior al 25%; P₂-ídem superior al 25%; DY-ídem anterior con displasia concomitante. A pesar de que se le haya otorgado un RR de 1,6,¹³ Fentiman¹² concede valor a un P₂-DY en mujeres postmenopáusicas nulíparas.

Nuliparidad o primípara a los 28-30 años

Colectivo que engloba a un 25% de mujeres implicando un RR de 1,5, basado en los cambios de tipo protector en la diferenciación glandular inducidos por un embarazo precoz y viceversa.^{6, 13}

Alteración de la «SHBG» plasmática

Se admite una correlación inversa entre la concentración plasmática de «globulina ligada a la hormona sexual» y el riesgo de CM, concediéndose un RR de 1,7.¹³

Se trata de un exponente de actividad estrogénica también confirmado en la mastopastía fibroquística.¹⁶

Según Marchant,¹⁷ la American Cancer Society y College of Pathologists establecieron consenso en considerar como intrascendente a todo RR menor de 2, de riesgo mínimo a un RR de 2, riesgo medio a un RR de 5, al tiempo que se admite un RR máximo de 10-11.¹⁴

Atendiendo a Cuzick¹³ y Baum¹⁰, con 3 de estos 5 factores de riesgo descritos se puede delimitar a un colectivo de candidatas a ChP que implique a un 5-10% de mujeres mayores de 50 años con un RR de 3-5, el cual significa un riesgo absoluto «de por vida» de un 20-30%.

Por último, parece admisible que el techo de la ChP sea el carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), con una incidencia de cáncer infiltrante del 33% a \pm 20 años¹⁸ que implica un RR de \pm 10.¹⁹

Elección de fármaco para la prevención farmacológica

Agentes antioxidantes

Se ha descrito que dichos agentes (vitamina E, ácido ascórbico, etc.) pueden tener un efecto protector sobre la mama al neutralizar y mantener un equilibrio con los radicales peróxido-lipídicos, fruto de diversos procesos metabólicos y capaces de inducir una lesión en el genoma.¹⁰ En sincronía con este punto está la relación observada de las dietas ricas en grasa con el CM (RR de 1,2).⁸

Retinoides

Entre ellos destaca el 4-HPR por su capacidad de concentrar en el tejido mamario. Actúan estimulando el TGF-beta, inhibidor de crecimiento celular en varios puntos del organismo, incluido la mama.²⁰ Actualmente en el INT de Milán²¹ se está desarrollando un «estudio piloto» de 4-HPR, a dosis de 200 mg/día/5 años en pacientes de 35-65 años intervenidas de CM precoz [N (-)] *versus* grupo control. Se ha descrito una buena tolerancia con escasos efectos secundarios.

Progestágenos sintéticos

Sean del tipo «gestodene», al cual se le atribuye una afinidad específica para la célula cancerosa ma-

maria. Actúa estimulando el TGF-beta y consigue una notoria inhibición del crecimiento, prescindiendo del estado de receptores ER. Su propiedad de anti-conceptivo oral lo convertiría en especialmente atractivo para mujeres premenopáusicas con riesgo de CM. Mientras la actividad celular mamaria fuera normal, el gestodene actuaría exclusivamente como un anticonceptivo oral, pero si existieran alteraciones premalignas en la dinámica celular, el gestodene induciría la producción de TGF-beta y frenaría dicha tendencia.¹⁰

Tamoxifén

Se comenta en el próximo apartado.

PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA CON TAMOXIFÉN

Farmacología. Mecanismo de acción

El tamoxifén (TMX) es un antiestrógeno no esteroide cuya composición es el 1,4-dimetilaminoetoxifeno-trans-1,2 difenil, L-1-buteno.²²

Procede estudiar su mecanismo de acción a distintos niveles:

Célula mamaria

A nivel de la mama, el TMX actúa como un citostático bloqueando los receptores estrógeno (ER) en acción competitiva con el estríol, alterando su transporte al núcleo y deteniendo el crecimiento de las células tumorales en la fase G₀₋₁ del ciclo celular.^{10, 22} A consecuencia del bloqueo de los ER por el TMX, se produce una inhibición de los factores de crecimiento [factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor transformador del crecimiento (TGF-alfa)], al tiempo que se estimula el factor inhibidor del crecimiento (TGF-beta), reforzando el bloqueo de la proliferación celular.²³

No obstante, posteriormente se confirmó que el TMX también conseguía respuestas favorables en tumores ER (-) (aunque en distinta proporción). Por tanto, se tuvo que identificar las vías alternativas que justificasen los resultados clínicos:

- En estudios *in vitro* se apuntó la posibilidad de que el TMX también consiguiera la estimulación del TGF-beta a partir de los fibroblastos del stroma.²³
- Otra vía descrita es el «punto de fijación del antiestrógeno» (AEBS) por su elevada especificidad al mismo y su presencia en tejidos tanto ER (+) como (-).²⁴
- Las «células natural Killers» (NK) son un componente específico de linfocitos cuya misión es atacar directamente la célula tumoral. En el cáncer de mama el TMX pudiera estimular la actividad NK, tanto en tumores ER (+) como (-).²⁴
- La calmodulina se ha relacionado con la proliferación celular de algunos tejidos. El TMX podría inhibir su actividad.²⁴

Hígado

A nivel hepático el TMX se comporta como un agonista estrogénico, estimulando la síntesis de SHBG, lo cual disminuye el E₂ libre circulante¹² (E₂: estrógeno libre).

Estructura ósea

En la actualidad existe unanimidad en atribuir al TMX un efecto protector sobre la desmineralización ósea, preferentemente en mujeres postmenopáusicas. En efecto, Love²⁵ analizó la «densidad mineral ósea» (BMD) en el radio y la columna lumbar de 140 pacientes postmenopáusicas intervenidas por CM y tratadas con TMX coadyuvante, obteniendo un aumento del 0,61% por año frente al grupo control, que disminuyó un 1% por año.

Por su parte, Fentiman²⁶ analizó la BMD de un colectivo de mujeres premenopáusicas tratadas con TMX por mastodinia severa, no observando diferencias significativas.

Colesterol y lipoproteínas

Se acepta que el TMX reduce la tasa de colesterolemia global a costa de su «fracción ligera» (LDL), al tiempo que ejerce una acción dispar sobre las lipoproteínas [aumentando la «fracción pesada» (HDL) y disminuyendo la «fracción ligera» (LDL)], al igual que aumenta los triglicéridos.^{12, 27, 28, 29} En efecto:

- En el estudio de Love²⁷ se observó que la tasa de colesterolemia global había descendido un 12%, mientras que la del colesterol-LDL un 16% y la del colesterol-HDL un 7%. Por el contrario, la tasa de triglicéridos había aumentado un 21%.
- En un estudio paralelo, Bertelli²⁸ consiguió una reducción de la colesterolemia global de un 16% y del colesterol-LDL de un 28%.

A consecuencia de lo anterior, el TMX ejerce un efecto protector sobre la cardiopatía isquémica, preferentemente en pacientes postmenopáusicas. En este sentido, McDonald³⁰ observó una reducción en la incidencia de muertes por infarto de un $\pm 50\%$ comparando el colectivo de pacientes intervenidas por CM y tratadas con TMX coadyuvante con el grupo control (10/539 *versus* 25/531 pacientes, respectivamente).

En resumen, el TMX ejerce un efecto citostático primordial sobre la mama y otros 2 efectos secundarios positivos, a nivel óseo (protección de la desmineralización) y a nivel del colesterol-metabolismo de lipoproteínas (implicando una protección sobre la cardiopatía isquémica).

Tolerancia. Efectos secundarios inmediatos

En líneas generales, el TMX es un fármaco con buena tolerancia. Esta afirmación se basa en los resultados obtenidos por Powles (estudio piloto de ChP con TMX³¹) y Fentiman (TMX en el tratamiento de la mastodinia severa³²), aparte de la dilatada experiencia en la práctica clínica como tratamiento coadyuvante del CM (más de un millón de pacientes¹⁸). La tolerancia parece independiente del estado menstrual, pero está condicionada a la dosis (10 mg/día mejor tolerados que 20 mg/día³²).

Bajo esta perspectiva, en el «estudio piloto» de ChP³¹ se administró 20 mg/día de TMX *versus* placebo. Transcurridos 3 meses, en el grupo TMX se registró una significativa mayor incidencia de rubor cutáneo (*hot flushes*) (27 *versus* 11%), pero no se evidenciaron diferencias significativas respecto a los demás síntomas (dismenorrea, 13 *versus* 12%; cefalea, 9 *versus* 7%; náuseas, 8 *versus* 15%; aumento de peso, 4% en ambos).

El grado de adherencia de las participantes al estudio fue del 80% en ambos grupos, con tan sólo un 12% de cese por intolerancia en el de TMX.

Toxicidad. Efectos secundarios a largo plazo

A una dosis convencional de 20 mg/día,^{33, 34, 35, 36} la toxicidad del TMX es baja, pero doblando la misma (40 mg/día) puede ser significativa,³⁷ preferentemente a nivel endometrial.³⁸ A consecuencia de ello se ha producido una cierta controversia sobre su indicación en un programa de ChP con mujeres sanas.³⁹ Analizando con detalle:

Endometrio

A dosis de 20 mg/día se observa una mayor incidencia de hiperplasia proliferativa ($\pm 50\%$ ⁴⁰) y de pólipos, lo cual se traduce en metrorragias.⁴¹ A dosis de 30 mg/día se registra un engrosamiento endometrial ($\pm 50\%$ superior a 5 mm⁴²) y la incidencia de pólipos es muy superior (36%-TMX *versus* 4%-control⁴³), al tiempo que se detecta un mayor índice de «células picnóticas»⁴⁴ y se presenta un mayor riesgo de cáncer de endometrio (CE), aunque estadísticamente no significativo⁴⁵. A dosis de 40 mg/día la incidencia de CE en el grupo TMX es significativa (13 *versus* 2 en un colectivo de 1.846 pacientes; Fornander³⁷), lo cual confiere un RR de ± 6 .³⁸

Procede matizar que el riesgo de CE por TMX está en función de la dosis y duración del tratamiento (es decir, dosis acumulativa)⁴⁶ y que se puede obtener un RR de CE aceptable (± 3) tanto mediante una pauta de 30 mg/día durante 48 semanas como otra de 20 durante 5 años.

Ante un supuesto CE por TMX, un 88% de los mismos pertenecen a un estadio localizado (FIGO-I)⁴⁷ con un buen pronóstico (supervivencia a 10 años de un 73%-global³⁸).

Trastornos de la coagulación

Jordan⁴⁸ atribuye un descenso significativo de la antitrombina-III en un colectivo de pacientes postmenopáusicas tratadas con TMX coadyuvante, aunque sin otorgarle una traducción clínica. No obstante, Saphner⁴⁹ registra un 5,4% de complicaciones tromboembólicas sobre un colectivo de 2.673 pacientes tratadas con QT y/o TMX coadyuvante, observando una mayor incidencia en el grupo de pacientes premenopáusicas al asociar QT con el TMX.

Retinopatía

A dosis de 20 mg/día, la incidencia de retinopatía es de un 6% y cursa con carácter transitorio⁵⁰. A doble dosis su incidencia aumenta a un 10%⁵¹.

Efectos varios

Experimentalmente se ha descrito que el TMX induce hepatocarcinomas en la rata a una dosis 10 veces superior a la utilizada en seres humanos.⁵² En cualquier caso este hallazgo no ha experimentado una traducción clínica, puesto que sólo hay 2 casos descritos con carácter anecdótico en la literatura (a dosis de 40 mg/día).³⁷ Al mismo tiempo se ha atribuido al TMX un hipotético poder teratogénico a pesar de que no haya sido confirmado de forma experimental en ratas o conejos.¹³

Experiencia clínica con el tamoxifén

TMX paliativo

En el CM de estadio avanzado se ha obtenido un 20-60% de respuestas favorables en función de los «receptores estrógeno» [ER (+) o (-)].⁵³ En el CM senil se ha descrito hasta un \pm 50% de casos donde, prescindiendo de la cirugía inicial, la enfermedad ha sido controlada mediante TMX, a dosis de 30-40 mg/día de forma continuada.⁶

TMX coadyuvante

A dosis de 20 mg/día destaca la información obtenida de EBCTCG,³³ NSABP-B 14,³⁴ Scottish TMX Trial³⁵ y NATO.³⁶ En síntesis, comparando con los resultados del grupo control, el TMX reduce un 25-43% la tasa anual de recidivas locales, un 17-29% la mortalidad y un 39-50% la incidencia de cáncer contralateral, independientemente del estado menstrual^{34, 36} o incluso de sus ER.³⁶ El plazo convencional de tratamiento es de 5 años,^{33, 34, 35} dado que si bien se reducen las recidivas locales dentro de los 2 primeros años, la repercusión sobre la mortalidad se registra en los 2 años posteriores.³⁶

A dosis de 40 mg/día la incidencia de cáncer con-

tralateral se mantiene reducida en un 40% de forma constante, tanto a corto³⁷ como largo plazo,⁵⁴ pero con una significativa mayor morbilidad endometrial.³⁸ Estos datos son definitivos para el diseño de un ChP del CM con TMX.

Actitudes frente a la prevención farmacológica con tamoxifén

Instaurar la ChP sistemática del CM es un proceso lento que requiere previamente la confirmación en el terreno de la prevención de los resultados obtenidos con el TMX coadyuvante sin acusar morbilidad valorable.

Los detractores de la ChP alegan que es injustificable pretender la prevención del CM en mujeres sanas con un tratamiento de toxicidad manifiesta, incluyendo la inducción del cáncer de endometrio (CE).³⁹ Analizando con detalle, comprobamos que esta afirmación tiene poco fundamento:

- La dosis del TMX ha sido motivo de controversia previa^{37, 38, 55, 56}. Actualmente resulta indiscutible que prescindiendo del plazo de tratamiento (1-5 años), con TMX-20 mg/día no se registra una incidencia significativa de CE.^{34, 35, 57, 58} Fisher⁴⁷ confirma este punto con las cifras actualizadas del NSABP-B 14: con un seguimiento medio de 8 años sobre 4.063 pacientes se registran 24 casos de CE, de los cuales 22 pertenecen al grupo TMX y 21 cursan con estadio FIGO-I, implicándoles un RR de CE de 2.
- En algunas mujeres sanas el riesgo de CM por sus antecedentes es superior al propio de un cáncer contralateral de una mujer ya víctima del mismo⁵⁹.
- Comparando la repercusión sobre supervivencia de la incidencia y pronóstico de un CM *versus* su prevención con el riesgo de un CE inducido por el TMX, la balanza se decanta claramente en contra del CM.^{46, 47}
- No obstante, en todo tratamiento prolongado de TMX (ChP incluida), se impone una sistemática para reducir al máximo el riesgo de CE: a) historia y exploración física ginecológica de ingreso, ecografía pélvica-vaginal o citología-biopsia endometrial si procede, y b) seguimiento mediante control anual.^{6, 38, 46, 47} Además el CE ofrece unos factores de riesgo de los cuales destaca la hiperplasia atípica (29-45% de maligna).

nización), hiperplasia adenomatosa (1-14% de malignización),^{60, 61} seguido de la obesidad (RR de 3,5⁶²), diabetes (RR de 2,8⁶³), etc. Por tanto, resulta factible establecer una escala de riesgo para excluir de un programa con TMX a toda candidata con un RR de CE elevado.

En resumen, habiéndose realizado con éxito el estudio piloto de ChP,³¹ se impone el inicio de ensayos clínicos masivos.^{7, 47, 54, 64, 65}

Ensayos clínicos «a gran escala» de prevención farmacológica con tamoxifén

International Breast Intervention Study

Grupo de investigación al cual estamos afiliados, creado en Londres para coordinar este proyecto:

- *Diseño.* Estudio prospectivo, randomizado a doble ciego abarcando unas 50.000 mujeres del Reino Unido, Francia, Alemania, Suiza, Austria, Holanda, Dinamarca, Finlandia, Australia, Nueva Zelanda y probablemente España.
- *Medicación y duración.* Tamoxifén, 20 mg/día versus placebo. Admisión fraccionada durante 3 años. Período de seguimiento de 5 años.
- *Criterios de admisión.* a) Mujeres de 35-40 años, con supuestos compatibles con un RR de CM de 10, en función de antecedentes familiares o personales (mastopatía de «alto riesgo», LCIS); b) ídem de 40-45 años con un RR de 4-10, y c) ídem de 45-65 años con un RR de 2-10. Por tanto, los criterios de admisión son más estrictos en premenopáusicas
- *Criterios de exclusión.* a) Expectativa de vida inferior a 10 años o posibilidad de embarazo, y b) antecedentes de cualquier tipo de cáncer, de patología vascular-TEPA o «tratamiento hormonal sustitutivo».
- *Criterios de suspensión.* a) Intolerancia de la interesada; b) enfermedad sistémica grave, y c) aparición de un cáncer de mama.
- *Resultados previstos.* a) Reducción de un 30-50% en la incidencia del cáncer de mama, y b) en mujeres postmenopáusicas, reducción de un 50% en la cardiopatía isquémica y protección de la desmineralización ósea.

- *Plazo de incorporación.* Hasta la fecha el proyecto se ha iniciado en 3 países, con progresiva incorporación de los restantes durante 1994. En España hemos dado los pasos oportunos en organismos oficiales para obtener su apoyo institucional y estamos procurando la designación de un hospital de referencia capaz de canalizar la participación de los diversos centros nacionales interesados.

Breast Cancer Prevention Trial

Ensayo clínico multicéntrico integrado en el NSABP, operativo en Estados Unidos y Canadá, abarcando un colectivo de 16.000 mujeres con edades entre 35-78 años.⁶⁴ Sus criterios de admisión son menos estrictos respecto al nuestro, exigiendo un RR mínimo de CM de 1,7 (lo cual implica la posible participación de cualquier mujer mayor de 60 años). Los criterios de exclusión y los objetivos son idénticos.^{39, 64} La pauta de tratamiento también es idéntica.⁶⁴

Italia

Bajo la tutela del Istituto Nazionale di Tumori (Milán) se tiene previsto incluir a 20.000 mujeres con edades entre 35-69 años, histerectomizadas y sometidas a bajo riesgo de cáncer para tratarlas con TMX profilácticamente durante 5 años.

Comparando estos 3 ensayos clínicos, entendemos que el International Breast Intervention Study ofrece el diseño más completo y equilibrado al condicionar la participación de la candidata a su RR de CM en función de la edad.

Desde el punto de vista económico, la viabilidad de un proyecto de ChP con TMX está asegurada considerando el bajo coste de la medicación (112 libras esterlinas/paciente/año,³² ± 22.400 pesetas) y el ahorro sobre el tratamiento convencional del cáncer conseguido por la reducción de su incidencia en un ± 40%.⁶⁴

CONCLUSIONES

- La prevención farmacológica es un instrumento de futuro para proseguir la reducción de inci-

dencia y mortalidad por cáncer de mama. Dentro de la misma, la ChP con TMX ofrece las máximas expectativas y garantías.

- Proceden ensayos clínicos «a gran escala» para confirmar, en el terreno de la prevención, los resultados obtenidos con el TMX coadyuvante: a) reducción de un 30-50% en la incidencia de cáncer de mama, y b) efecto protector sobre la cardiopatía isquémica y la desmineralización ósea.
- Resultan más admisibles unos criterios de admisión basados en el RR de CM en función de la edad, con un RR mínimo de 2 para su aceptación.
- La pauta idónea de ChP es TMX-20 mg/día/5 años al ser eficaz y ofrecer una buena tolerancia y escasa toxicidad.
A esta dosis la incidencia de cáncer de endometrio no es significativa. No obstante, el riesgo de un CE debe ser reducido al máximo mediante una sistemática específica: a) estudio ginecológico completo previo al ingreso de la participante con exclusión de las candidatas que presenten un RR de CE elevado, y b) estricta labor de seguimiento durante y después del ensayo clínico.
- Nuestra participación en este trascendental proyecto internacional está condicionada a la sensibilidad mostrada por los organismos oficiales en la obtención de la infraestructura necesaria y también a la buena disposición de los diversos centros hospitalarios implicados.

RESUMEN

Mediante *screening* selectivo por factores de riesgo: antecedentes familiares de cáncer y/o personales de mastopatía benigna (hiperplasia proliferativa ± atípicas), etc., se identifica un colectivo con riesgo de cáncer de mama 2-10 veces superior al de la población normal y tributario de chemoprevención con tamoxifén (TMX). Ante todo proceden ensayos clínicos «a gran escala» que traduzcan al campo de prevención los resultados del TMX coadyuvante: reducir la incidencia global de cáncer en un 30-50% y lograr un efecto protector sobre la cardiopatía isquémica y desmineralización ósea en mujeres postmenopáusicas. La pauta idónea es TMX 20 mg/día/5 años. Su

tolerancia es buena y toxicidad escasa, pero ante la mínima incidencia de cáncer de endometrio registrada, se impone una sistemática de estudio y control ginecológico con exclusión de candidatas a riesgo del mismo.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Ore L. Sobre la infrautilización de la cirugía conservadora de la mama en el tratamiento del cáncer de mama. *Annals of Oncology* (edición española) 1993; 4: 305-307.
2. Torner Gracia J, Fernández Alonso A. Linfadenectomía axilar en el cáncer de mama. Pasado, presente y futuro. *Rev Senología y Patol Mam* 1994. En prensa.
3. Gori J. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Editorial Ascune Hermanos. Buenos Aires, 1991; 27-35.
4. Tabar L, Duffy SW, Burhenne LW. New swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. *Cancer* 1993; 72: 1437-1448.
5. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Medical progress breast cancer. 1.ª part. *N Engl J Med* 1992; 327 (5): 319-328.
6. Fentiman IS. Detection and treatment of early breast cancer. Editorial Martín Dunitz. Londres, 1990; 1-30, 58-72, 193-206.
7. Fentiman IS. Breast cancer prevention with tamoxifen. *Eur J Cancer* 1990; 26 (6): 655-656.
8. Pastorino U. Controversias sobre nutrición y quimioprevención. *Annals of Oncology* (edición española) 1993; 4: 325-328.
9. Renaud R. Prevención primaria y secundaria. Definición y bases. Resúmenes del X Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Barcelona, 1991; 21-22.
10. Baum M, Ziv Y, Colletta A. Prospects for the chemoprevention of breast cancer. *British Medical Bulletin*, 1991; 47 (2): 493-503.
11. Wright CJ. Breast cancer *screening*: A different look at the evidence. *Surgery*, 1985; 100: 594-598.
12. Fentiman IS. Prospects for the prevention of breast cancer. *Annu Rev Med* 1992; 43: 181-194.
13. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of breast cancer. *The Lancet* 1986; I: 83-86.
14. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-151.
15. Llombart-Bosch A. Proliferative diseases of the breast (mammary dysplasia). En: Abstracts book of the 7th International Congress on Senology. Rhodes. Greece, 1992; 29.
16. Junkerman H, Klinga K, Weber E, von Fournier D. Endocrinology of benign breast disease in relation to the severity of radiological dysplasia. En: Kubli, F. Breast diseases. Editorial Springer-Verlag. Heidelberg, 1989; 494-497.
17. Marchant DJ. Tratamiento de las mastopatías de alto riesgo. En: Resúmenes del X Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Barcelona, 1991; 68-69.
18. Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. *The Lancet* 1987; II: 1070-1072.
19. Prechtel K. Fibrocystic disease, precancerous lesions and carcinoma *in situ*: Characteristic morphology and

- risk of malignant degeneration. En: Kubli, F. Breast diseases. Editorial Springer-Verlag. Heidelberg, 1989; 474-478.
20. Sporn M. Retinoids. *Oncology Rev* 1989; 4: 15-16.
 21. Costa A, Malone W, Perloff M et al. Tolerability of the synthetic retinoid fenretidine (HPR). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 805-808.
 22. Fernández-Cid Fenollera A. Protocolos diagnósticos y terapéuticos del Instituto Dexeus. Editorial Sandoz. Barcelona, 1989; 65.
 23. Baum M, Stewart HJ, Jonat W, Howell A. Adjuvant endocrine therapy: Past, present and future. 4th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St. Gallen, Suiza, 1992.
 24. Murphy CS, Jordan VC. Aspetti endocrini del carcinoma mamario. En: Veronesi, U. Carcinoma della mammella. Edizione Sorbona. Milán, 1990; 121-143.
 25. Love R. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 852-856.
 26. Fentiman IS, Caleffi M. Bone mineral content of women receiving tamoxifen for mastalgia. *Br J Cancer* 1989; 60: 262-264.
 27. Love R, Newcomb P, Wiebe D. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82: 1327-1332.
 28. Bertelli G, Pronzato D, Amoroso MP et al. Adjuvant tamoxifen in primary breast cancer: Influence on plasma lipids and antithrombin-III levels. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 12: 307-310.
 29. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH. Serum cholesterol reduction with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 17: 3-7.
 30. McDonald C, Stewart H. Fatal myocardial infarction in the scottish adjuvant trial. *Br Med Journal* 1991; 303: 435-437.
 31. Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE et al. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 126-131.
 32. Fentiman IS. The endocrine prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 60: 12-14.
 33. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tratamiento sistémico del cáncer precoz de mama con hormonas, fármacos citotóxicos o inmunoterapia. *The Lancet* (ed esp) 1992; 20: (5) 261-277.
 34. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
 35. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC). Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer. *The Scottish Trial. The Lancet* 1987; II: 171-175.
 36. NATO. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Analysis at eight years by the «Novaldex» adjuvant trial organisation. *Br J Cancer* 1988; 57: 608-611.
 37. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *The Lancet* 1989; I: 117-120.
 38. Fornander T, Hellstrom AC, Moberger B. Descriptive clinico-pathologic study of 17 patients with endometrial cancer during or after adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 22: 1850-1855.
 39. Fugh-Berman A, Epstein S. Should healthy women take tamoxifen? *N Engl J Med* 1992; 327: 22: 1596.
 40. Leinster SJ, Shabib H, Farquharson RG, McDicken I. Is tamoxifen oestrogenic to the human endometrium? *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19 (174); abs. 71.
 41. Neven P, DeMuylder X. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *The Lancet* 1989; 21: 375.
 42. Cortese P, Giari M, Volpi E, Sismondi P. Endometrial patterns in patients receiving long term tamoxifen. *Eur J Gynecol Oncol* 1991 (suppl 5-6).
 43. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Laatikainen T. Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium of breast cancer patients. *Gynaecol Endocrin* 1992; 6 (suppl 2): 107.
 44. Ferrazzi E, Carlei G, Mattarazzo R. Oestrogen-like effect of tamoxifen on vaginal epithelium. *Br Med Journal* 1977; 1: 1351-1352.
 45. Andersson M, Storm H, Mouridson H. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1013-1017.
 46. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JWW et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *The Lancet* 1994; 343: 448-452.
 47. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537.
 48. Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Long term adjuvant therapy with tamoxifen: Effects on SHBG and antithrombin-III. *Cancer Research* 1989; 47: 4517-4519.
 49. Saphner T. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286-294.
 50. Pavlidis N, Petris C. Clear evidence that long term and low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. *Cancer* 1992; 69: 2961-2964.
 51. DeJong-Busnac M. Ophthalmological complications of low-dose tamoxifen in the treatment of breast carcinoma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133 (10): 514-516.
 52. Greaves P, Goonetilleke R, Nunn G et al. Two year carcinogenicity study of tamoxifen in alderly park wistar - derived rats. *Cancer Research* 1993; 53: 3919-3924.
 53. Goldhirsch A, Gelber RD. Trattamento della malattia in fase metastasica manifesta. En: Veronesi, U. Carcinoma della mammella. Edizione Sorbona. Milán, 1990; 225-239.
 54. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1299-1306.
 55. Stewart HJ, Knight GM. Tamoxifen and the uterus and endometrium. Letters to the editor. *The Lancet* 1989; 21: 375-376.
 56. Fornander T, Rutqvist LE. Adjuvant tamoxifen and second cancers. *The Lancet* 1989; I: 616.
 57. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG et al. Potential role of tamoxifen in the prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1450-1459.
 58. Ribeiro G, Swindell R. The Christie Hospital adjuvant trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 121-125.
 59. Fisher B, Redmond C, Ford LG, Nayfield SG, Greenwald P. Reply to should healthy women take tamoxifen? *N Engl J Med* 1992; 327 (22): 1596-1597.
 60. Studd J, Magos A. Estrogenoterapia y patología endometrial. En: Menopausia. Edición española de Menopause. Blackwell Scientific Publication, 1990; 219-235.