

Quimioprevención del cáncer de mama

Hasta hace poco tiempo las únicas opciones de las que disponía cualquier mujer con riesgo elevado de desarrollar CM eran los controles mamográficos periódicos o bien la mastectomía profiláctica con reconstrucción inmediata.

La observación de una reducción de la incidencia de carcinoma mamario en la mama contralateral tras la administración de tamoxifeno como tratamiento adyuvante en las mujeres diagnosticadas por esta enfermedad provocó la sospecha de que este fármaco podría resultar útil para la prevención del CM. Existe una mayor reducción del riesgo de CM contralateral cuanto más prolongado es el tratamiento; así, en mujeres tratadas por menos de 2 años, 2 años y más de 2 años, el riesgo se reduce el 26, 37 y 53%, respectivamente. En mujeres con CM, ganglios axilares negativos y receptores estrogénicos positivos tratadas con tumorectomía y radioterapia más tamoxifeno se obtiene una reducción del 50% en la incidencia de carcinoma mamario contralateral. El National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project puso en marcha en 1992 el Breast Cancer Prevention Trial (P-1). Este ensayo clínico abrió una nueva dimensión en la lucha contra esta enfermedad y sus publicaciones, con resultados preliminares en 1998, constituyen sin duda un evento histórico, no exento de polémica ya desde su inicio.

Surge frente al CM un nuevo concepto: «quimioprevención». Y se vislumbra la posibilidad de que grupos de mujeres sanas con alto riesgo de padecer la enfermedad (población diana) sean candidatas de una prevención farmacológica que logre reducir la incidencia y la mortalidad por CM. En el momento actual la pauta idónea para la quimioprevención resulta ser el tamoxifeno a dosis de 20 mg/día durante 5 años.

La quimioprevención puede definirse como aquella intervención mediante agentes químicos, antes de la aparición del tumor, con objeto de evitar o detener la carcinogénesis. Se dirige esencialmente hacia aquellos pasos que intervienen en este proceso, previniendo el daño en el ADN, suprimiendo la proliferación de células epiteliales e incrementando la diferenciación de las mismas. En fase preclínica se han estudiado varias clases de vitaminas, fármacos y elementos naturales. Aunque todavía son sólo unos pocos los que han pasado a la fase de estudio clínico.

Históricamente, bajos niveles séricos de selenio en las enfermas con CM fueron interpretados como secundarios a un déficit dietético, por lo que se abrió una vía para la quimioprevención con suplementos de selenio. Recientemente se demostró que el descenso sérico del selenio en estas enfermas es un fenómeno posterior a la aparición del cáncer, derivado del metabolismo del propio tumor, registrándose concentraciones tisulares 3,6 veces más elevadas en el tejido tumoral que en el tejido sano peritumoral. Estos hallazgos parecen descartar al selenio como un buen agente quimiopreventivo para esta enfermedad.

El estudio NSABP-1 demuestra que la administración de 20 mg diarios de tamoxifeno durante cinco años disminuye de modo significativo el riesgo de presentar un CM clínicamente evidente en mujeres con alto riesgo de padecer esta enfermedad según los criterios de Gail. En este ensayo clínico participan 13.388 mujeres, que fueron divididas en dos grupos, a uno se le dio tamoxifeno y al otro un placebo. Con un seguimiento medio de 3,6 años y con sólo un tercio de las mujeres seguidas durante más de 5 años se alcanzó una reducción de la incidencia del 50% en todos los grupos de edad. El descenso de la incidencia se circunscribe a los tumores con receptores estrogénicos positivos sin que exista ningún efecto sobre los que tienen receptores estrogénicos negativos. La administración de tamoxifeno no modificó la tasa media anual de cardiopatía isquémica; sin embargo, se observó una reducción de las fracturas de cadera, radio y columna vertebral y un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, enfermedad tromboembólica (accidentes vasculares cerebrales, embolias pulmonares y trombosis venosas profundas) y alteraciones oculares. La mortalidad general y la específica por CM son ligeramente más bajas en las mujeres que tomaron tamoxifeno, pero sin alcanzar la significación estadística.

En Londres un estudio diseñado para valorar la toxicidad y la adhesión al tratamiento con tamoxifeno no obtiene resultados tan esperanzadores, aunque las primeras conclusiones fiables para este ensayo clínico no se esperan hasta finales del año 2000. El otro gran estudio, realizado en Milán, tampoco confirmó los resultados del ensayo americano, si bien los criterios de inclusión de las mujeres son diferentes de éste. La conclusión que parece sacarse del estu-

dio italiano es que la quimioprevención con antiestrógenos no debe estar indicada en la población femenina exenta de un riesgo incrementado de CM.

En la actualidad, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, tales como el raloxifeno y otros, tratan de mejorar los resultados obtenidos con el tamoxifeno al intentar mantener la acción antiestrogénica sobre el tejido mamario y endometrial a la vez que actúan como agonistas estrogénicos en el resto de los tejidos, previniendo al mismo tiempo la osteoporosis y los problemas cardiovasculares. El análisis integrado de los datos de ensayos multicéntricos aleatorios y doble ciego con aproximadamente 12.000 mujeres postmenopáusicas, recopiladas de estudios diseñados para evaluar el papel del raloxifeno tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis, obtiene una reducción del riesgo de CM del 58%, pero de nuevo este efecto se reduce a los tumores con receptores hormonales positivos. En el estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), un ensayo clínico multicéntrico, que tiene como objetivo principal medir si el tratamiento con raloxifeno disminuye el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y como objetivo secundario valorar la incidencia del CM, tras sólo 3 años de seguimiento se observó una reducción del riesgo de CM infiltrante de un 76%, pero como en los ensayos previos, esta reducción se limitó a cánceres con receptores estrógenicos positivos. Si se logra demostrar que se mantiene esta reducción del riesgo y se traduce en disminución de la mortalidad, así como si se descartan sesgos en los criterios de inclusión y se comprueba que a las mujeres de ambos grupos (raloxifeno y placebo) se les practicaron las mismas pruebas de diagnóstico por imagen en sus mamas, se abre un camino muy esperanzador, aunque no exento de polémica.

Otros productos quimiopreventivos: los retinoides, cuya eficacia como agentes quimiopreventivos ya ha sido probada en modelos animales de CM, han comenzado a utilizarse en ensayos clínicos con enfermas de CM. Se discute su mecanismo de acción, y los resultados finales tardarán algunos años en conocerse. Existen dudas en cuanto al preparado retinoide más adecuado. Otras sustancias químicas que han sido ensayadas son: los monoterpenos, grupo

de aceites esenciales que se encuentran en una gran variedad de plantas. En 1995 se iniciaron en los EE. UU. los estudios de fase I con el peryllol alcohol; el limonene se encuentra en período de ensayo clínico en el Reino Unido. Esta última sustancia es el mayor componente de la piel de las naranjas y limones. El isoflavonoide de genisteína, un inhibidor natural de la tirosina-cinasa, se encuentra en altas concentraciones en la semilla de soja y en los productos derivados de la misma. Ha sido probada su eficacia en modelos animales, pero falta su valoración en ensayos clínicos. Es curioso destacar que las poblaciones asiáticas (con baja incidencia de CM y próstata), tradicionalmente son grandes consumidoras de soja y genisteína. La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide adrenocortical que previene los tumores mamarios inducidos por carcinógenos en modelos animales; actúa induciendo la diferenciación del lobulillo y haciéndolo menos sensible a la acción carcinógena. También se están preparando ensayos clínicos con este agente.

A corto y medio plazo se hace necesario esperar las conclusiones definitivas de los ensayos clínicos en marcha. De entrada, la quimioprevención debe dirigirse a poblaciones diana que agrupan a mujeres con riesgo incrementado. Debido a que estos estudios exigen un gran número de participantes, seguimientos prolongados, cumplimientos terapéuticos exhaustivos y un coste económico elevado, se están ensayando biomarcadores celulares y moleculares que puedan predecir con un menor coste económico y de tiempo la eficacia de los agentes quimiopreventivos.

El futuro de la prevención del CM probablemente pase no sólo por la modificación de hábitos de nuestro estilo de vida, sino también por la quimioprevención con agentes farmacológicos, terapias génicas y refuerzos inmunológicos mediante vacunas.

Aunque en la prevención primaria del CM cada vez cobra más peso la quimioprevención en grupos seleccionados de mujeres con riesgo incrementado, en la actualidad todavía deben centrarse los esfuerzos en el diagnóstico precoz (prevención secundaria). La lucha contra las secuelas del CM constituye el objetivo de la prevención terciaria.

**J. F. Cameselle Teijeiro, M. E. Cortizo Torres,
A. López Touza y A. Senra Varela**