

## QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA ENSAYOS CLÍNICOS EN LA PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

JAVIER J. RICART

*II<sup>da</sup> Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** El presente artículo trata sobre los ensayos clínicos presentados en quimiopreención del cáncer mamario. Hasta la fecha las drogas más estudiadas han sido los Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs). Cuatro estudios aleatorizados de tamoxifeno versus placebo fueron publicados y dos con raloxifeno están en curso. Dos de los estudios con tamoxifeno mostraron una reducción de incidencia de cáncer mamario entre el 30 y el 50%, sin embargo otros dos trabajos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. A esta controversia se le suma la incertidumbre sobre el verdadero impacto en la mortalidad que pudiera tener este tipo de terapia preventiva. Se citan además diversos estudios que evaluaron la ingesta de vitaminas y su relación con el desarrollo de tumores mamaros. Sin duda alguna el estudio y el seguimiento de los ensayos clínicos nos permitirán dilucidar qué pacientes requieren una terapia, preventiva del desarrollo de un tipo específico de cáncer, que se encuentra lejos de estar exenta de riesgos.

**Palabras clave:** quimiopreención, cáncer de mama, tamoxifeno, raloxifeno, prevención del cáncer, vitaminas

**Abstract** *Chemoprevention of breast cancer. Clinical trials in pharmacological prevention.* The following review article focuses on chemoprevention clinical trials of breast cancer. To date, SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) have been the most studied drugs. Four randomized trials with tamoxifen vs. placebo have been performed and two with raloxifene are being carried out. Two tamoxifen trials showed between 30 and 50% reduction in breast cancer incidence. However, two other studies showed no statistical differences. Moreover, the real impact on mortality that these therapies could have is still unknown. This article includes a revision of trials that evaluated the relationship between daily vitamin intake and breast cancer. A follow up of these trials will give us answers about which patients will benefit from chemoprevention therapies.

**Key words:** chemoprevention, breast cancer, tamoxifen, raloxifene, cancer prevention, vitamins

Cada año en la Argentina mueren alrededor de 5000 mujeres a causa del cáncer de mama<sup>1</sup>. Esto representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres argentinas, sobrepasando ampliamente a las muertes por cáncer de pulmón, ovario, colon y endometrio para el sexo femenino. Se calcula que en el mundo occidental 1 de cada 8 mujeres será diagnosticada con cáncer de mama durante su vida<sup>2</sup>. La mortalidad por este tipo de tumor aumenta dramáticamente a partir de los 45 años de edad<sup>1</sup>.

Recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de tamoxifeno para la quimiopreención de cáncer de mama en mujeres previamente sanas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, con-

virtiéndose en la primera droga con indicación en prevención primaria del cáncer.

El siguiente artículo examina los avances en quimiopreención de cáncer de mama, entendiéndose por esto, el uso de medicamentos en pacientes sanos con el fin de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. El enfoque del trabajo tiene especial énfasis en la droga que se ha aprobado y en las drogas que se encuentran aún en ensayos clínicos de prevención primaria de cáncer de mama.

### Enfoques en la prevención

Las principales modalidades de prevención de cualquier tipo de cáncer requieren cambios en el estilo de vida, especialmente evitar el tabaco, tener una dieta balanceada baja en grasas y alta en fibras, moderar el consumo de alcohol, aumentar la actividad física, evitar el sobrepeso

Recibido: 18-III-2003

Aceptado: 11-VIII-2003

Dirección postal: Dr. Javier José Ricart. Av. Coronel Díaz 1815, 1425 Buenos Aires, Argentina.  
Fax: (54-11) 4821-9608 email: javier\_ricart@yahoo.com

y disminuir la exposición a carcinógenos ambientales<sup>3-5</sup>. A estas estrategias se les suman los métodos de *screening* (prevención secundaria) para diversas enfermedades, en especial en el cáncer mamario, el cáncer de colon y recto, el cáncer de cuello uterino y el de próstata. También se plantea la posibilidad de la cirugía profiláctica, como la mastectomía bilateral<sup>6, 7</sup> o la ooforectomía bilateral<sup>8</sup>. Más recientemente el uso de drogas con el fin de disminuir la incidencia de cáncer (quimioprevención) ha sido estudiada para diversas neoplasias.

El uso preventivo de una droga para evitar el desarrollo de una neoplasia se basa en el mecanismo de acción de ésta y en los métodos específicos de carcinogénesis del tumor. En la génesis del cáncer mamario diversos factores juegan un rol importante: factores hormonales (estrógenos, andrógenos, progestágenos), factores de crecimiento y diversas citoquinas. La exposición a estrógenos es uno de los principales estimuladores de la división celular, por lo tanto serían un excelente blanco para la acción farmacológica de las moléculas que tiendan a neutralizar a las células neoplásicas<sup>9</sup>. Dentro de este pensamiento se han desarrollado moléculas antiestrogénicas capaces de inhibir el crecimiento celular mediante su acción sobre el receptor de estrógenos (RE). Las moléculas más estudiadas han sido los SERMs (Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos). Su característica importante es que poseen acción agonista parcial sobre los RE<sup>10</sup>. Dentro de este grupo se encuentran tamoxifeno y raloxifeno, dos de las drogas con ensayos clínicos controlados.

Una droga debe reunir ciertos criterios para ser estudiada como quimiopreventora. En principio, debe ser una droga cuyo mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo sean conocidos y que estén ligados a los mecanismos de carcinogénesis que se tratan de inhibir. En segundo lugar, debe ser una droga con evidencias preclínicas de interferencia en la iniciación y promoción de tumores o células malignas. Por último, debe presentar pocos efectos adversos para que se pueda mantener la toma a lo largo de varios años y así lograr el efecto deseado. Dentro de este marco, el tamoxifeno se presentó como una droga muy prometedora.

## Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERMs)

### *Tamoxifeno*

El tamoxifeno es la base del tratamiento hormonal más usado en todos los estadios de cáncer mamario<sup>9</sup>. Ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de mama contralateral en tratamientos adyuvantes<sup>11</sup> y recientemente (1998) fue aprobado para la prevención del mismo en pacientes con alto riesgo de desarrollarlo a raíz de los

resultados del estudio NSABP<sup>12</sup>. El tamoxifeno, al igual que otros SERMs, posee acción antagonista a nivel mamario y acción agonista en el hueso y el útero, conservando la densidad ósea y estimulando el crecimiento del endometrio<sup>13</sup>. Los RE fueron clasificados según subtipos en REa y REb, siendo similares en tamaño y estructura. Al parecer, el agonismo o antagonismo de la droga de acuerdo al órgano en cuestión se debería a las interacciones propias a nivel del complejo tamoxifeno-RE, haciéndolo estrogénico en un sitio y antiestrogénico en otro<sup>10</sup>.

A partir de estudios preclínicos se llegaron a desarrollar ensayos de quimioprevención de cáncer mamario con moléculas SERMs. En un primer momento, tamoxifeno fue estudiado en la prevención del cáncer de mama contralateral en aquellas mujeres que ya habían sido diagnosticadas con un tumor. El uso del tratamiento adyuvante con tamoxifeno fue probado efectivo y se aprobó entonces como quimioprevención secundaria<sup>9</sup>. El tamoxifeno probó ser efectivo en disminuir un 47% la incidencia de recurrencia de cáncer de mama. Ante estos resultados prometedores, se diseñaron diversos ensayos clínicos con el fin de probar su acción en la prevención primaria de cáncer de mama, es decir, su uso en mujeres sanas con el fin de disminuir la aparición del mismo y en una segunda instancia disminuir la mortalidad.

### Ensayos clínicos

El *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Tamoxifen Prevention Trial*<sup>12</sup>, un estudio randomizado controlado con placebo, evaluó si el uso de 20 mg de tamoxifeno por día por 5 años podía reducir la incidencia de cáncer mamario en mujeres de alto riesgo. Las pacientes estudiadas tenían un riesgo a 5 años de desarrollar cáncer similar a mujeres de más de 60 años (mayor a 1.66%). No se permitió el uso de terapia hormonal de reemplazo durante el ensayo. Con un seguimiento promedio de 4 años en 13 388 mujeres, el tamoxifeno redujo a la mitad el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo o no invasivo para el total de la población estudiada y en todos los rangos etarios, con un riesgo relativo (RR) de 0.51 (0.39-0.66). Su acción quimiopreventiva estadísticamente significativa se dio exclusivamente en aquellos tumores RE positivos con un RR de 0.31 (0.22-0.45), marcando disminuciones del riesgo que podrían llegar al 70% en este subgrupo de pacientes. En aquellas pacientes con historia previa de hiperplasia atípica los beneficios fueron superiores, con un RR de 0.14 (0.03-0.47). Ante estos alentadores resultados, la FDA, aprobó su uso en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer mamario según el modelo de Gail<sup>14</sup>. Es importante notar que no hubo diferencias significativas en aquellas mujeres que presentaron RE negativos, siendo su RR de 1.22 (0.74-2.03). Un resultado importante de mencionar es la

reducción de las fracturas de cadera, radio y de columna en el grupo tamoxifeno, con incidencias entre un 26 al 45% menor que en el grupo placebo. Es de resaltar el aumento de cáncer de endometrio en el grupo tratado con tamoxifeno con un RR de 2.53 (1.35-4.97). Sin embargo, todos los cánceres de endometrio se presentaron en Estado I y ninguna paciente murió a causa de este tipo de neoplasia.

Otros dos estudios europeos que evaluaron tamoxifeno no encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevención primaria. Estos dos estudios incluyeron una cantidad significativamente menor de pacientes que el estudio NSABP.

El ensayo británico del *Royal Marsden Hospital*<sup>15</sup> enroló a 2471 pacientes con un seguimiento promedio de 70 meses. El estudio fue randomizado, controlado, con placebo a doble ciego en el cual se le asignaba a la paciente 20 mg por día de tamoxifeno o placebo por un plazo máximo de hasta 8 años. Un punto importante de resaltar es que 42% de las pacientes dejó de tomar su medicación y solamente 79 en el grupo tamoxifeno y 77 en el grupo placebo completaron el período de 8 años. Los resultados de este estudio británico muestran que el riesgo relativo de desarrollar cáncer mamario fue similar para los dos grupos, con un RR de 1.06 (0.7-1.7), no mostrando por lo tanto diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Es interesante resaltar que la terapia hormonal de reemplazo fue permitida durante el seguimiento.

El estudio italiano, el *Italian Randomised Trial of Tamoxifen among hysterectomised women*<sup>16, 17</sup>, otro ensayo controlado, randomizado, con placebo a doble ciego estudió a 5408 mujeres hysterectomizadas con tamoxifeno 20 mg/día por 5 años. A las pacientes se les permitió el uso de THR para tratar los síntomas climatéricos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos estudiados (RR 0.75 (0.48-1.18)). Sin embargo, entre las pacientes que tuvieron terapia hormonal de reemplazo durante el estudio o previo a él, tamoxifeno fue protector para el desarrollo de cáncer de mama con un RR de 0.36 (0.14-0.91), a pesar de no haber sido randomizadas según el uso de THR.

Un cuarto estudio recientemente publicado, el *International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I)*<sup>18</sup>, un ensayo controlado con placebo a doble ciego, evaluó una vez más la toma de 20 mg, de tamoxifeno por un período de 5 años. En esta oportunidad, 7152 mujeres fueron estudiadas, encontrándose una reducción en el riesgo de 32% para el grupo tamoxifeno con un RR de 0.68 (0.50-0.92). Las pacientes estudiadas tenían un riesgo elevado de desarrollar cáncer (al menos duplicaba el riesgo con respecto a la población general). En cuanto a THR, el 41% tenía empleo previo y se permitió su utilización durante el ensayo. Una vez más las pacientes con RE positivo tuvieron resultados estadísticamente signifi-

cativos con respecto al grupo placebo, no existiendo diferencias entre las pacientes con RE negativo. Estos resultados se correlacionan con los obtenidos en el NSABP, el primer estudio mencionado, donde el tamoxifeno mostró ser protector para el desarrollo de la enfermedad. El desarrollo de cáncer de endometrio no fue significativamente mayor en el grupo tamoxifeno, sin embargo sí lo fueron los eventos tromboembólicos. Un dato importante de destacar es que las muertes (por cualquier causa) fueron significativamente mayores en el grupo tamoxifeno (25 vs 11, p=0.028). Los autores atribuyen esto al aumento de la enfermedad tromboembólica del grupo tamoxifeno.

### Raloxifeno

El raloxifeno, otro SERM, ha sido aprobado para el uso en prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas<sup>19</sup>. Este SERM, al contrario que el tamoxifeno, no tiene actividad estimuladora del endometrio. Diversos ensayos preclínicos muestran actividad contra células neoplásicas de la mama. En el seguimiento de los ensayos clínicos de la droga para el tratamiento de la osteoporosis, los investigadores también centraron su interés en los efectos que podría llegar a producir sobre la incidencia de cáncer mamario.

### Ensayos clínicos

En el estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)*<sup>20</sup> 7705 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis fueron asignadas a 60 o 120 mg de raloxifeno por día o placebo. Como *endpoint* secundario se evaluó la incidencia de cáncer mamario entre las pacientes, ya que el objetivo primario del ensayo era dilucidar una menor incidencia de fracturas en el grupo raloxifeno. Evaluado como objetivo secundario, y luego de un seguimiento de 40 meses, raloxifeno disminuyó significativamente la incidencia de cáncer mamario con respecto al grupo placebo, con un RR de 0.35 (0.21-0.58), es decir, una disminución del 65% entre los dos grupos tratados con raloxifeno y el grupo placebo. Es de mencionar que no se permitió la TRH durante el estudio. Nuevamente, la droga fue protectora sólo para los tumores que se presentaban con RE positivos (RR 0.10 (0.04-0.24)), pero no lo fue para el grupo RE negativo (RR 0.88 (0.26-3.0)). Si se tienen en cuenta solamente los tumores invasivos, raloxifeno muestra una protección aún mayor con respecto a placebo, habiendo una disminución del 76%, con un RR de 0.24 (0.13-0.44). Los resultados entre los grupos asignados a 60 mg o 120 mg de raloxifeno fueron similares en cuanto a prevención. Es de notar que no hubo aumentos en la incidencia del cáncer de endometrio. Un seguimiento posterior del estudio<sup>21</sup> estima que 93 pacientes osteoporóticas deben ser tratadas

con raloxifeno por 4 años para prevenir un caso de cáncer invasivo mamario. Los resultados de este seguimiento concuerdan con la publicación anterior<sup>20</sup>.

Gracias a los resultados alentadores en quimioprevención del tamoxifeno en el NSABP y los resultados de raloxifeno en el ensayo MORE, se diseñó un nuevo estudio clínico comparando las dos drogas en prevención primaria. El ensayo *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR)<sup>22</sup> es hasta el momento el único ensayo clínico que evaluará al raloxifeno (60 mg/d) en la prevención primaria de los tumores de mama comparándolo con tamoxifeno (20mg/d). El estudio comprenderá un total de 22 000 mujeres posmenopáusicas con un riesgo elevado de desarrollar cáncer mamario, definido por el modelo de Gail en 1.67% de probabilidades a 5 años. Un *endpoint* primario es la comparación en cuanto a las disminuciones del riesgo de desarrollo de una neoplasia, mientras que también se compararán los efectos adversos entre las dos ramas.

#### *Efectos adversos*

Ciertamente el cáncer de endometrio es uno de los efectos adversos serios o graves, del tamoxifeno que genera intensa preocupación. El aumento para todos los ensayos con tamoxifeno en relación con placebo es de 2 a 3 veces más que la rama control. No obstante, la forma de presentación de este tumor fue en general en Estadio I. Dentro del ensayo MORE con raloxifeno, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos tratados<sup>11</sup> en cuanto a la incidencia de este tipo de tumor.

Otros efectos adversos importantes que se presentaron fueron los eventos vasculares. En el NSABP hubo una incidencia 3 veces mayor de tromboembolismo pulmonar para el grupo tratado. A la vez, existió un aumento del 60% de trombosis venosa profunda y de un 59% en los accidentes cerebrovasculares.

Lo mismo ocurrió en el estudio MORE con raloxifeno, con magnitudes de aumento de riesgo cercanas a 300% para la enfermedad tromboembólica. Dentro de otros efectos adversos se encuentran aumentos de tuforadas, irregularidades menstruales y náuseas.

Es importante mencionar también un leve aumento del 14% en la incidencia de cataratas en el estudio NSABP que estuvo en el margen de lo estadísticamente significativo.

## **Retinoides**

### *Fenretinida*

Un análogo de la vitamina A, Fenretinida o N-(4-hidroxifenil)retinamida, con resultados alentadores en la evaluación preclínica, fue probado en prevención (secun-

daria) de cáncer de mama contralateral<sup>23</sup>. Se diseñó un estudio para pacientes con cirugía previa de cáncer de mama Estadio I o ductal *in situ* y se las agrupó en forma aleatoria a fenretinida 200 mg diarios vs. no tratamiento por 5 años. Se estudiaron 2972 pacientes en 10 centros italianos a las cuales no se les permitió el tratamiento con THR. Con un seguimiento promedio de 97 semanas no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la incidencia de cáncer de mama contralateral o ipsilateral, el primer *endpoint* estudiado. Sin embargo, entre las mujeres premenopáusicas hubo una disminución significativa del riesgo de aparición de un nuevo cáncer de mama ipsilateral (RR 0.65 (0.46-0.92)) y una tendencia a la disminución de aparición de contralateral (RR 0.66 (0.41-1.07)). Los resultados en las pacientes posmenopáusicas fueron opuestos. No hubo diferencias en el desarrollo de otros tipos de neoplasias o en cuanto a mortalidad. Ciertamente, estos resultados se deben considerar experimentales y nuevos ensayos son necesarios para confirmarlos.

## **Vitaminas A, C y E**

A partir del *Nurse Health Study*<sup>24</sup> y sobre un total de 89 494 enfermeras de Estados Unidos seguidas cada 2 años durante 8 años, se evaluó mediante un cuestionario el RR de cáncer mamario según división en quintiles de acuerdo a ingesta de vitaminas en la dieta y consumo de suplementos<sup>25</sup>. El ensayo se basó en un cuestionario por el cual se evaluaba la ingesta promedio de vitaminas tanto en la dieta como en suplementos. Para las vitaminas C y E no hubo un impacto significativo entre el quintilo más alto y el más bajo, los RR fueron 1.03 (0.87-1.21) y 0.99 (0.83-1.19) respectivamente. Sin embargo, la ingesta de vitamina A demostró una diferencia modesta entre el mayor y el menor quintilo, con una disminución del riesgo del 16% (RR 0.84 (0.71-0.99)).

## **Inhibidores de aromatasa**

Los inhibidores de aromatasa, podrían llegar a jugar un rol importante en la prevención del cáncer mamario<sup>26</sup>. Estas drogas son usadas en los tratamientos adyuvantes de cáncer mamario como segunda línea luego del tamoxifeno, y recientemente se las ha comparado en un ensayo clínico para identificar su posible uso como primera línea en monoterapia o en combinación con tamoxifeno (ATAC, *Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*<sup>27</sup>). Su investigación en el campo de la quimioprevención se basaría en la teoría de la sobreexpresión de la enzima aromatasa y la producción de estrógenos a nivel mamario, con el consiguiente estímulo para el desarrollo de una neoplasia. Una inhibición selectiva a este nivel podría abrir las puertas a una nueva clase de quimiopreventores, anulando

do la producción de estrógenos. Estas drogas inhibirían la producción de metabolitos genotóxicos del estradiol y a la vez la concentración del mismo a nivel mamario. Por lo tanto serían preventivos tanto en la iniciación de la carcinogénesis como en su promoción. Su uso en pacientes con contraindicación para tamoxifeno por riesgo aumentado de trombosis venosa o tromboembolismo podría ser factible. En el estudio ATAC, la rama anastrozole (un inhibidor de aromatasas) en comparación con la rama tamoxifeno tuvo menor incidencia de hemorragias vaginales, accidentes cerebrovasculares isquémicos, cáncer de endometrio y de trombosis venosa profunda. Sin embargo, hubo una mayor incidencia de fracturas vertebrales y de artralgias para el grupo anastrozole. Con un perfil distinto de efectos adversos, los inhibidores de aromatasas podrían ser una alternativa en la quimiopreención de aquellas pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica. Este tipo de estudios aún no se han diseñado.

## Discusión

En la comparación de los ensayos clínicos presentados parecería haber más acuerdo en cuanto a los efectos adversos que en los resultados finales (Tabla 1).

El más potente de los ensayos presentados es el NSABP, con miles de pacientes estudiadas; dio resultados fuertemente positivos a favor de tamoxifeno, datos que no se puede comparar a los resultados de los ensayos europeos. La disparidad en los resultados mostrados se puede deber a múltiples factores<sup>28</sup>. Se podrían nombrar los criterios de inclusión y exclusión, el uso de terapia hormonal de reemplazo durante el estudio, características demográficas de las pacientes estudiadas, adhesión al tratamiento, edad de las pacientes y presen-

cia de RE. Los criterios de inclusión han sido diferentes para los estudios mencionados: algunos ensayos requerían riesgo aumentado de desarrollar cáncer, como el IBIS o el NSABP, mientras que otros como el ensayo italiano evaluaba mujeres con riesgos normales y aún un poco menores a los de la población general, ya que gran parte de sus pacientes se encontraban ooforectomizadas. El uso de THR durante los estudios fue distinto entre ellos. Muchas de las pacientes entraban al estudio con uso concomitante de THR y se les permitía continuar con esa terapia a lo largo del ensayo (excepto para el NSABP y el MORE). Ciertamente la THR durante ensayos con drogas agonistas parciales de receptores estrogénicos plantea dificultades a la hora de analizar los resultados y más aún al comparar resultados entre ensayos clínicos.

La adhesión al tratamiento es importantísima para evaluar resultados en estudios de prevención primaria. Esta fue alta para todos los ensayos y las distintas ramas control (>70%). Algo importante de resaltar es que la *compliance* en el tratamiento del tamoxifeno fue de un 5 a 10% menor según los ensayos que para el grupo placebo, reflejando la importancia de los efectos adversos de la droga sobre el tratamiento a largo plazo.

Un punto en común de los ensayos presentados, es que ninguno de ellos fue diseñado con el objeto de averiguar el impacto de la intervención farmacológica en la mortalidad de las pacientes. Todos trataban de evidenciar una disminución del riesgo del desarrollo del cáncer, quedando pendientes en el diseño las respuestas sobre el impacto en la mortalidad. A pesar de esto, el estudio IBIS-1 tuvo un aumento de mortalidad en el grupo placebo que merece un estudio más profundo<sup>18</sup>.

Como se indicó anteriormente, la disminución en la incidencia de tumores mamaros fue estadísticamente significativa solamente para los tumores RE positivos en

TABLA 1.- *Ensayos clínicos en quimiopreención del cáncer de mama*

Ensayos clínicos	Número de pacientes estudiadas	Número de cánceres de mama			Riesgo Relativo (95% IC)
		Total de casos	Droga estudiada	Placebo	
<b>Tamoxifeno</b>					
NSABP <sup>12</sup>	13 388	368	124	244	0.51 (0.39-0.66)
Reino Unido <sup>15</sup>	2 471	70	34	36	1.06 (0.70-1.70)
Italiano <sup>17</sup>	5 408	79	34	45	0.75 (0.48-1.18)
IBIS-1 <sup>18</sup>	7 152	170	69	101	0.68 (0.50-0.92)
<b>Raloxifeno</b>					
MORE <sup>21</sup>	7 705	61	20	41	0.28 (0.17-0.46)
<b>Fenretinida</b>					
<i>Fenretinide</i> <sup>23</sup>	2 972	136	65	71	0.92 (0.66-1.29)

los estudios NSABP, IBIS y MORE. Esto nos lleva a la reflexión sobre en qué etapa de la carcinogénesis está actuando la droga y sobre qué células ¿Es realmente una prevención o se está tratando prematuramente a células neoplásicas ya desarrolladas? ¿Bloquea la iniciación o la promoción del tumor? La disminución importante del riesgo en pacientes con RE positivos puede hacer suponer que el tratamiento de carácter "preventivo" con tamoxifeno no es más que un tratamiento de la enfermedad subclínica. A partir de esto se plantea la pregunta: ¿y qué hay después? ¿qué evolución tendrá nuestra paciente? Son preguntas que quedarán sin responder hasta que no haya un seguimiento más extenso de los ensayos clínicos.

Una conclusión es difícil de formular a partir de ensayos clínicos similares en cuanto a diseño y con resultados dispares. Con rangos de disminución de incidencia que oscilan entre un 50 y un 30% para tamoxifeno y aproximadamente un 65% para raloxifeno la pregunta central sería: ¿qué paciente es la indicada para recibir quimioprevención? y ¿somos conscientes de los riesgos que eso implica? Por el momento, el tamoxifeno es la única droga aprobada con el fin de disminuir la incidencia (no mortalidad) por cáncer de mama en pacientes de alto riesgo de contraer la enfermedad. La indicación precisa es una toma diaria de 20 mg por 5 años en aquellas pacientes con un riesgo de desarrollar cáncer mayor a 1.66% en 5 años, determinado por el modelo de Gail. Este riesgo requiere ser evaluado en cada paciente en particular, es decir, la terapia debe ser individualizada en cada caso. Existe una reciente revisión sobre los métodos para estimar riesgos<sup>29</sup>. Es evidente que una excelente relación médico-paciente con un diálogo abierto es indispensable para tratar los riesgos y beneficios de este tratamiento antes de comenzar. Como los beneficios finales en la sobrevida aún no se conocen, las pacientes deben tener esto en cuenta a la hora de comenzar su terapia con tamoxifeno y evaluar sus propios riesgos junto a su médico para tomar una decisión personal.

Hasta la fecha, el uso de raloxifeno es indicado sólo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Su uso en la quimioprevención del cáncer de mama aún está investigándose. Pronto tendremos resultados de ensayos clínicos que comparan tamoxifeno y raloxifeno donde posiblemente se descubrirán nuevos horizontes en la quimioprevención del cáncer.

Cierto es que no sabemos cómo se ve afectada la mortalidad con la quimioprevención, ya que sólo se ha evaluado la incidencia de aparición de tumores en los ensayos. Parecería lógico usar términos como "reducción de riesgos" a los de quimioprevención, ya que las intervenciones farmacológicas no protegen completamente del desarrollo de una neoplasia, simplemente disminuyen significativamente los riesgos de su aparición.

A pesar de los muchos interrogantes que se formulan, el camino para la quimioprevención y para la investigación en este y otros tipos de tumores parece estar marcado. Las expectativas a futuro son alentadoras.

**Agradecimientos:** Se agradece al Prof. Dr. Pedro M. Politi por sus sugerencias y correcciones al manuscrito.

La publicación de este artículo ha recibido un subsidio educativo de Gador S.A. Buenos Aires.

## Bibliografía

1. "Agrupamiento de causas de mortalidad por división política territorial de residencia, edad y sexo. República Argentina. Año 2000." Mayo 2002, Dirección de Estadística e Información en Salud, Ministerio de Salud de la República Argentina. <http://www.msal.gov.ar/html/site/estadisticas.asp>
2. Lifetime Probability of Breast Cancer. In American Women. National Cancer Institute. [http://cis.nci.nih.gov/fact/5\\_6.htm](http://cis.nci.nih.gov/fact/5_6.htm)
3. Omenn GS: Cancer Prevention. In: Goldman L, Bennet JC (eds): Cecil Textbook of Medicine. 21<sup>st</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p 1033-5.
4. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 191-8.
5. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, et al: The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861-8.
6. Hughes KS, Papa MZ, Whitney T, McLellan R. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast cancer. *Cancer* 1999; 86: Suppl:2 502-16.
7. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic surgery in women with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1980-95.
8. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-9.
9. Wood AJJ. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-83.
10. Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Action. *JPET* 2000; 295: 431-437.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
12. Fisher B, Costantino JP, Wickerkam LD, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
13. O'Regan RM, Craig Jordan V. The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet Oncol* 2002; 3: 207-14.
14. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, 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.
15. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
16. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93-7.

17. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002; 359: 1122-4.
18. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-24.
19. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
20. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomised trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
21. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001, 64(2): 191.
22. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. The study of tamoxifen and raloxifene: preliminary enrollment data from a randomised breast cancer risk reduction trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 153-9.
23. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1847-56.
24. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective study of the intake of Vitamins C, E, and A and the risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 234-240.
25. Politi PM. Antioxidantes: Análisis crítico de su rol en la prevención del cáncer. <http://cancerteam.tripod.com/politi089.html>
26. Santen RJ, Yue W, Naftolin F, Mor G, Berstein L. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocrine-related Cancer* 1999; 6: 235-243.
27. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment fo postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.
28. Cuzick J. Future possibilities in the prevention of breast cancer. Breast prevention trials. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 258-263.
29. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 564-71.

-----

*It is the great prerogative of Mankind above other Creatures, that we are not only able to behold the works of Nature, or barely to sustain our lives by them, but we have also the power of considering, comparing, altering, assisting and improving them to various uses. And as this is the peculiar privilege of humane Nature in general, so is it capable of being so far advanced by the helps of Art, and Experience, as to make some men excel others in their Observations, and Deductions, almost as much as they do Beasts. By the addition of such artificial instruments and methods, there may be, in some manner, a reparation made for the mischiefs, and imperfection, mankind has drawn upon itself, by negligence, and intemperance, and a wilful and superstitious deserting the Prescripts and Rules of Nature, whereby every man, both from a derived corruption, innate and born with him, and from his breeding and converse with men, is very subject to slip into all sorts of errors.*

Es la gran prerrogativa de la Humanidad sobre las otras Criaturas, que no sólo somos capaces de *contemplar* las obras de la Naturaleza, o apenas *sustentar* nuestras vidas por ellas, sino que tenemos también el poder de *considerar, alterar, asistir y mejorarlas* para varios usos. Y como esto es el peculiar privilegio de la Naturaleza humana en general, es capaz de avanzar con las ayudas del Arte y la Experiencia, y hacer que algunos Hombres sobrepasen a otros en sus Observaciones y Deducciones casi como lo hacen las Bestias. Porque la adición de tales *Instrumentos artificiales y métodos*, podría de alguna manera ser una reparación por las travesuras e imperfecciones que la humanidad se ha hecho a sí misma por negligencia e intemperancia, y una voluntaria y supersticiosa deserción de las Prescripciones y Reglas de la Naturaleza, por la cual cualquier hombre ya sea por una corrupción adquirida o nacida con él, y de su crianza y trato con los hombres, es muy sujeto a deslizarse en toda clase de errores.

Robert Hooke (1635-1703)

*Micrographia* (1665). Preface. Tomado de [www.roberthooke.org.uk](http://www.roberthooke.org.uk); 9-9-03