

Tamoxifeno y Cáncer de Mama.

Mario Pardo Gamboa.

Resumen

El tamoxifeno ha sido un pilar importante en la terapia adyuvante del cáncer mamario. Utilizado inicialmente como un antiestrógeno, el tamoxifeno demostró ser un modulador selectivo de receptores de estrógeno, es decir, ejerce un agonismo estrogénico en ciertos tejidos junto con una acción antagónica estrogénica en otros.

Probada su utilidad en la terapia paliativa del cáncer mamario avanzado, investigaciones posteriores indicaron que el tamoxifeno produce efectos benéficos significativos en la terapia adyuvante de los tumores mamaros invasores e in situ como también su uso profiláctico en mujeres con riesgo elevado de desarrollar un cáncer de mama.

En esta revisión analizamos la utilidad del tamoxifeno en la terapia del cáncer de mama, sus efectos benéficos sobre el sistema óseo y cardiovascular y el efecto adverso en el endometrio.

Summary

Tamoxifen has proven to play an important role in adjuvant breast cancer therapy.

First used as an antiestrogen, further investigations demonstrated that tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator (SERM), that means tamoxifen has estrogen-like activity in some tissues and antiestrogenic activity in others.

Initially used in advanced breast cancer as a palliative therapy, tamoxifen proved to have significant benefit actions in the adjuvant therapy in invasive and in situ breast cancer. It also has been proven to play an important preventive role in women with high breast cancer risk.

In this review we analysed the role of tamoxifen in the breast cancer therapy, its benefit actions on bone and cardiovascular system and adverse effects on endometrium.

Introducción

Sintetizado en la segunda mitad del siglo pasado el tamoxifeno ha jugado un rol muy importante en la terapia del cáncer mamario⁽¹⁾. Utilizado inicialmente como un antiestrógeno, investigaciones posteriores demostraron que el tamoxifeno se comporta como un modulador selectivo de receptores de estrógeno (MSRE), es decir, produce un antagonismo estrogénico en ciertos órganos como la mama y un agonismo estrogénico en otros tales como hueso, endometrio, etc ^(2, 3, 4).

Unidad de Mastología
Departamento de
Obstetricia y
Ginecología
Hospital Clínico de la
Universidad de Chile

ARCHIVO

Habiendo mostrado ser efectivo en el tratamiento paliativo del cáncer mamario avanzado, en 1980 se amplió el uso de Tamoxifeno como terapia adyuvante del cáncer mamario en mujeres postmenopáusicas con axila negativa y en mujeres premenopáusicas con receptores de estrógeno positivo (RE+) con cáncer mamario avanzado. En la década de 1990 se agrega a la terapia adyuvante para cáncer mamario en pre y postmenopáusicas con axila negativa y RE+. Actualmente el tamoxifeno tiene amplias indicaciones como terapia adyuvante en el cáncer mamario con RE+ en pacientes pre y postmenopáusicas independiente del compromiso axilar. Los efectos colaterales son mínimos y sus efectos benéficos han sido demostrado en numerosos estudios

Estudios Clínicos

En un extenso metanálisis del Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG), que incluyó 37.000 pacientes de 55 estudios randomizados con grupo placebo que comprende cerca del 80% de la evidencia mundial, reporta una disminución del riesgo de muerte para pacientes con ganglios axilares positivos (N+) y para pacientes con ganglios axilares negativos (N-) en aquellas que utilizaron el tamoxifeno⁽⁵⁾. Se utilizaron terapias con tamoxifeno de diferentes duraciones, de uno, dos y cinco años. Los mejores resultados se obtuvieron en el grupo que utilizó la terapia con tamoxifeno por 5 años. Tratamiento sobre los 5 años es controversial, pues no ha evidenciado mayores beneficios.

En un subgrupo de 8.000 pacientes con receptores de estrógeno negativo (RE-) el efecto del tamoxifeno sobre la recidiva y mortalidad aparece mínimo. En 29.441 pacientes con tumores con RE+ o desconocidos la terapia adyuvante con tamoxifeno redujo el riesgo de recidiva a 5 años en un 47%, con una reducción de la mortalidad del 26% ($P < 0.0001$) en comparación al grupo placebo. También se asoció a una reducción del cáncer mamario contralateral obteniéndose los mejores resultados con esquemas tera-

péuticos de 5 años (47% reducción en comparación al grupo control).

En el estudio del National Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 para pacientes con Carcinoma ductal in situ, el tratamiento con mastectomía parcial, radioterapia y tamoxifeno, redujo el riesgo de recidiva a 5 años en comparación al grupo tratado sólo con cirugía y radioterapia⁽⁶⁾. En este estudio se randomizaron 1.804 pacientes a los dos esquemas de tratamiento. El grupo tratado con tamoxifeno presentó después de 5 años de tratamiento un menor número de recidivas (8,2%) que el grupo tratado solo con cirugía y radioterapia (13,4%). El efecto fue mas impactante en la reducción de la recidiva de tumores invasores con un 44% contra un 18% de los tumores no invasores (in situ). El uso del tamoxifeno también redujo el riesgo de cáncer contralateral. El riesgo relativo fue de 0.48, lo que representa 52% menos de tumores contralaterales en el grupo que recibió tamoxifeno.

El estudio americano Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) demostró que el tamoxifeno cuando se utiliza en forma profiláctica reduce el riesgo de desarrollar un cáncer mamario primario en mujeres con alto riesgo⁽⁷⁾. Este estudio fue planeado para evaluar el uso del tamoxifeno en una terapia preventiva de cáncer mamario. Se randomizaron 13.388 mujeres de 60 años o más, o mujeres entre 35 y 59 años con un riesgo proyectado a 5 años de al menos 1,67%, que es el riesgo de una mujer norteamericana de 60 años de desarrollar un cáncer mamario. Para calcular el riesgo se utilizó la escala de riesgo de Gail⁽⁸⁾. La reducción del riesgo de cáncer mamario invasor asociada al uso del tamoxifeno fue de un 49%, con una incidencia acumulada en el grupo placebo de 43 por 1.000 contra un 22 por 1.000 en el grupo con tamoxifeno. La reducción en la incidencia de cáncer mamario invasor ocurrió en todos los grupos etarios. También hubo un 50% de reducción en la incidencia de cáncer no invasor (ductal y lobulillar in situ). El

efecto del tamoxifeno sobre la reducción del riesgo en tumores mamarios RE+ fue de un 69%. No tuvo efecto sobre los tumores RE-.

Al contrario del estudio norteamericano, dos estudios europeos, italiano y británico, no demostraron beneficios con el uso del tamoxifeno. En el estudio italiano⁽⁹⁾ fueron reclutadas 5.408 mujeres histerectomizadas, consideradas en riesgo normal o disminuidos para cáncer mamario. Sólo hubo 49 casos de cáncer mamario comparados con los 368 del estudio norteamericano. Un 14% del estudio italiano recibió terapia de reemplazo hormonal (TRH), mientras que en el BCPT se consideró una violación del protocolo.

En el estudio británico⁽¹⁰⁾ el número de mujeres reclutadas fue mucho menor y un 41% utilizó TRH. Este estudio incluyó 2.741 mujeres con un 96% de ellas con antecedente familiar de cáncer mamario (BCPT 76%), minimizando los factores de riesgo no genéticos. Un 62% eran mujeres menores de 50 años (BCPT 39%). Se han buscado numerosas explicaciones para interpretar estos diferentes resultados^(11,12). En los estudios italiano⁽⁹⁾ y británico⁽¹⁰⁾ el tamaño de los grupos en estudio son mas pequeños. En el estudio italiano el efecto no protector del tamoxifeno es esperable dado su pequeño número de participantes con factor de riesgo para cáncer mamario, con un 48% de mujeres ooforectomizadas. En este estudio cerca del 26% de las mujeres discontinuó el tratamiento durante el primer año. Este estudio mostró un efecto preventivo significativo en mujeres que tomaron tamoxifeno por más de un año (19 cánceres en el grupo placebo y 11 casos en el grupo con tamoxifeno). Además en el estudio italiano solo un 12% de las mujeres eran mayores de 60 años, consideradas de mayor riesgo, contra un 30% en el BCPT⁽⁷⁾. El efecto preventivo del tamoxifeno es ligeramente aunque no significativamente mejor en mujeres mayores de 60 años que en mujeres jóvenes. Las diferencias con el estudio británico son más difíciles de precisar. En él se incluyeron un 62% de mujeres

menores de 50 años contra un 40% del BCPT y un 36% del estudio italiano. El antecedente genético de cáncer mamario de la población en estudio era altamente significativo (96%).

Mecanismo de Acción

Cuando el tamoxifeno se utiliza por períodos largos se asocia a una disminución de la aparición de cáncer mamario. Por su acción antiestrogénica a nivel de la célula mamaria evitaría la aparición del cáncer. Se han postulado dos mecanismos de acción del tamoxifeno, la interferencia del desarrollo de un tumor inicial o la supresión de un tumor oculto. Probablemente actuaría a través de ambos mecanismos. Podría provocar una detención transitoria del crecimiento de tumores mamarios hormonodependientes, sin disminuir la incidencia final del cáncer de mama. Podría suceder que tumores inicialmente suprimidos puedan posteriormente desarrollar resistencia al tamoxifeno o por su uso crónico transformarse en un agonista estrogénico e incentivar el desarrollo de los tumores hormono-dependientes.

Estas son interrogantes que aún permanecen sin respuestas⁽¹²⁾. En la práctica clínica se ha visto que una terapia prolongada con tamoxifeno produce un efecto protector posterior al término del tratamiento que puede alcanzar hasta los 5 años siguientes.

Efectos sobre otros Organos

1) Sistema óseo: El efecto del tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea no es igual en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas. El tamoxifeno produce un efecto protector sobre la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas impidiendo su pérdida. La protección en magnitud es significativa pero no se asemeja a la obtenida con los estrógenos⁽¹³⁾. En el estudio británico⁽¹⁰⁾ que incluyó pacientes entre 30 y 70 años, se vio una disminución en la densidad mineral ósea en columna lumbar y pelvis en mujeres premenopáusicas que tomaron tamoxifeno pero no en mujeres postmenopáusicas que utilizaron placebo. Las mujeres postmenopáusicas en

tratamiento con tamoxifeno muestran un incremento en la densidad mineral ósea en columna lumbar y pelvis frente a mujeres postmenopáusicas con placebo (14,15). Este efecto del tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea debería evitar la fractura osteoporótica, pero este concepto no ha sido dirigidamente investigado.

Aún se necesitan mas estudios para probar la efectividad del tamoxifeno sobre la preservación de la densidad mineral ósea.

2) Sistema Cardiovascular: El tamoxifeno tiene un efecto similar a los estrógenos disminuyendo el colesterol total y el LDL. Tiene escaso efecto sobre el HDL. Al igual que los estrógenos, aumentan los triglicéridos (16,17,18). Se señala que el tamoxifeno reduce el riesgo cardiovascular, mortalidad y morbilidad, pero esta disminución del riesgo no es estadísticamente significativa en todos los estudios (19).

El tamoxifeno aumenta la frecuencia de trombosis venosa en 2 a 3 veces (7) y eleva significativamente el riesgo de tromboembolismo pulmonar (Riesgo Relativo (RR) 3.1). Los efectos son similares a los que produce la TRH con estrógenos.

3) Efectos endocrinos: En mujeres premenopáusicas induce aumento de los niveles de estradiol y progesterona. Estas mujeres continúan ovulando. No modifica los niveles circulantes de la globulina fijadora de esteroides sexuales (20). En mujeres postmenopáusicas no tiene efectos sobre los niveles hormonales circulantes, aumenta la globulina fijadora de esteroides sexuales, reduce las gonadotrofinas y aumenta la incidencia de bochornos.

4) Cáncer endometrial: El uso del tamoxifeno duplica el riesgo de cáncer endometrial (RR 2,5 en el BCPT). Pero su efecto es diferente en mujeres premenopáusicas (RR de 1.21) en comparación al grupo de mujeres mayores de 50 años (RR de 4). (5,7,21). El seguimiento mediante ecografías de estas pacientes no es bueno, ya que el método presenta alto porcentaje de falsos negativos.

Referencias

1. Buzzoni R, Bajetta E, Di Leo A, Colleoni M. *Nuovi antiestrogeni, al di la' del tamoxifene. Argomenti di Oncologia* 1990; 11: 87-192.
2. Kauffman R, Bryant H. *Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos. DNP&P* 1995; 8: 531-9.
3. Kearney C, Pardie D. *Selective estrogen receptor modulators. Climateric* 1998; 1: 143-7.
4. Pardo M. *Moduladores Selectivos de receptores de estrógeno. Rev Hospital Clínico U de Chile* 1999; 10: 53-7.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. Lancet* 1998; 351: 1451-67.
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. *Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer. National Adjuvant Breast and Bowel Project B-24. Lancet* 1999; 325: 1993-2000.
7. Fisher B, Constantino J, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin W, et al. *Tamoxifen for the prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Can Inst* 1998; 90: 1371-88.
8. Gail M, Brinton L, Byar D, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. *Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Can Inst* 1989; 81: 1879-86.
9. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. *Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the italian randomised trial among hysterectomized women. Lancet* 1998; 352: 93-7.
10. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. *Interin analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. Lancet* 1998; 352: 98-101.

11. Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, Pfister DG.
American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on Breast Cancer Risk Reduction Strategies: Tamoxifen and Raloxifen. J Clin Oncol 1999; 17: 1939-55.
12. Pritchard K.
Commentary. Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer? Lancet 1998; 352: 80-1.
13. Grey A, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell M, Ames R, Reid I, et al.
The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. Am J Med 1995; 99: 636-41.
14. Love R, Mazess R, Barden H, Epstein S, Newcomb P, Jordan G, et al.
Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1992; 326: 852-6.
15. Kenny A, Prestwood K, Pilbeam C, Raisz L.
The short term of tamoxifen on bone turnover in older women. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3287-91.
16. Love R, Wiebe D, Newcomb P, Cameron L, Leventhal H, Jordan C, et al.
Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Ann Int Med 1991; 115: 860-4.
17. Guerra V; Lush R.M, Figg W, Waclawiw M, Cannon R.
Effects of the antiestrogen tamoxifen on low-density lipoproteins concentrations and oxidation in postmenopausal women. Am J Cardiol 1995; 76: 1072-3.
18. Bagdade J, Wolter J, Subbaiah P, Ryan W.
Effects of tamoxifen treatment on plasma lipids and lipoproteins lipid composition. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1132-5.
19. Brunning P, Bonfrer J, Hart M, Jong-Bakker M de, Linders D, van Loon J, Nooyen WJ, Fart A et al.
Tamoxifen, serum lipoproteins and cardiovascular risk. Br J Cancer 1988; 58: 497-9.
20. Craig Jordan V, Fritz N, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey D.
Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. J Natl Can Inst 1991; 83: 1488-91.
21. Fisher B, Constantino JP, Redmond C, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM.
Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients . Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-24. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 527-37