

“Quimioprevención”

Ponente: Dr. José Enrique Alés Martínez

Hospital Ruber Internacional - Madrid



Cáncer de mama en España

- 15.855 casos nuevos anuales
- 5.328 fallecimientos.
 - Disminuyen un 1,4% anual.
- 67.600 mujeres vivas con cáncer de mama (prevalencia de cinco años)

Cáncer de mama en España

- 15.855 casos nuevos anuales
- 5.328 fallecimientos.
 - Disminuyen un 1,4% anual.
- 67.600 mujeres vivas con cáncer de mama (prevalencia de cinco años)

Beneficios de la quimioprevención

- Costes psicológicos iniciales
- Cirugía, quimioterapia y radioterapia
- Tratamientos de soporte
- Problemas a largo plazo en mujeres supervivientes

Quimioprevención y GEICAM

- 2002: presentación en la Asamblea General de GEICAM de proyecto integral de investigación clínica en prevención
- 2002 → 2004: búsqueda de financiación pública y privada
- 2004: acuerdo de colaboración con NCIC para estudio ExCel/MAP.3

Propiedades ideales (necesarias) de agentes en quimioprevención

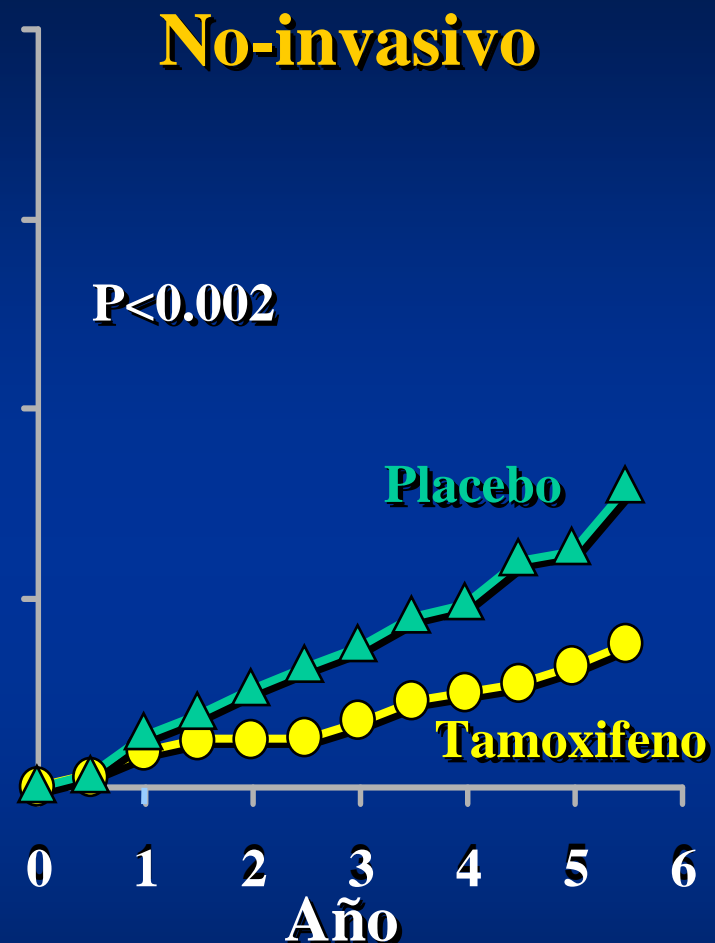
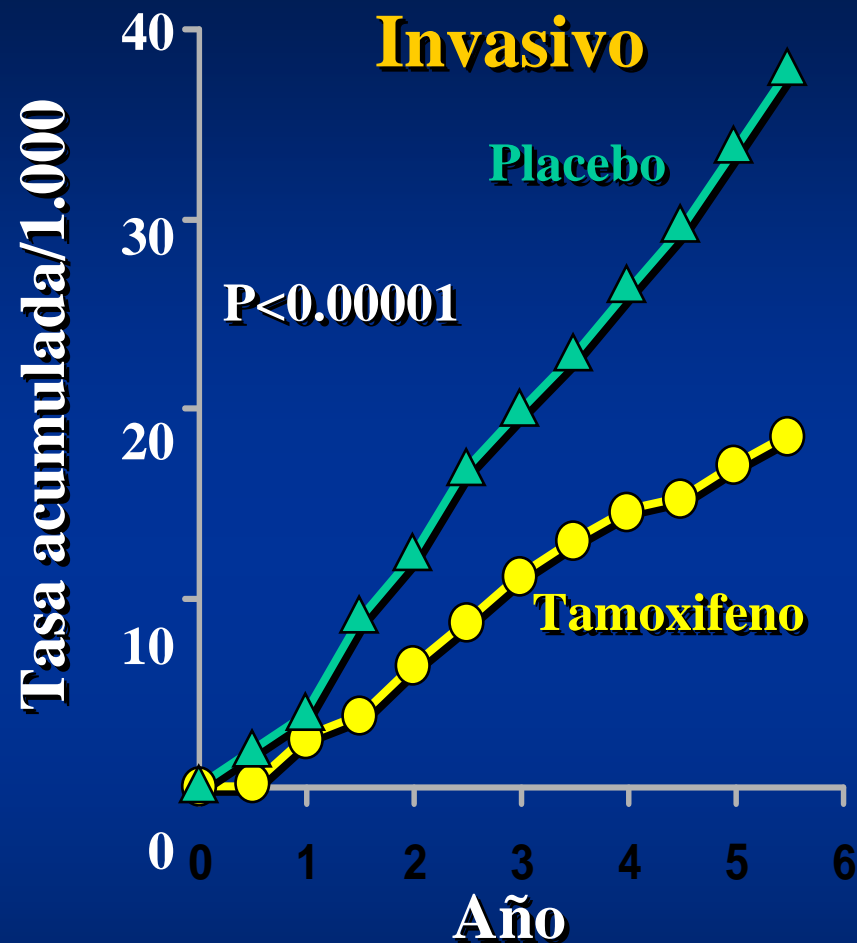
- Claro beneficio
- Mínima toxicidad
- Excelente tolerabilidad

¿Cuales son los factores de riesgo?

- Sexo
- Edad
- Cáncer de mama anterior
- Lesiones premalignas de alto riesgo
- Historia familiar (p.e. BRCA 1,2)
- RT sobre tórax antes de los 40 años
- “Exceso hormonal”:
 - Menarquia / Menopausia; THS
 - Nulíparas, primer hijo más de 35 años
- Obesidad, alcohol,...
- Densidad elevada en mamografía
- Desconocidos

La manipulación de la ruta
estrogénica es el protagonista
principal de la investigación para
la quimioprevención del cáncer
de mama

NSABP P1 (n=13,175)

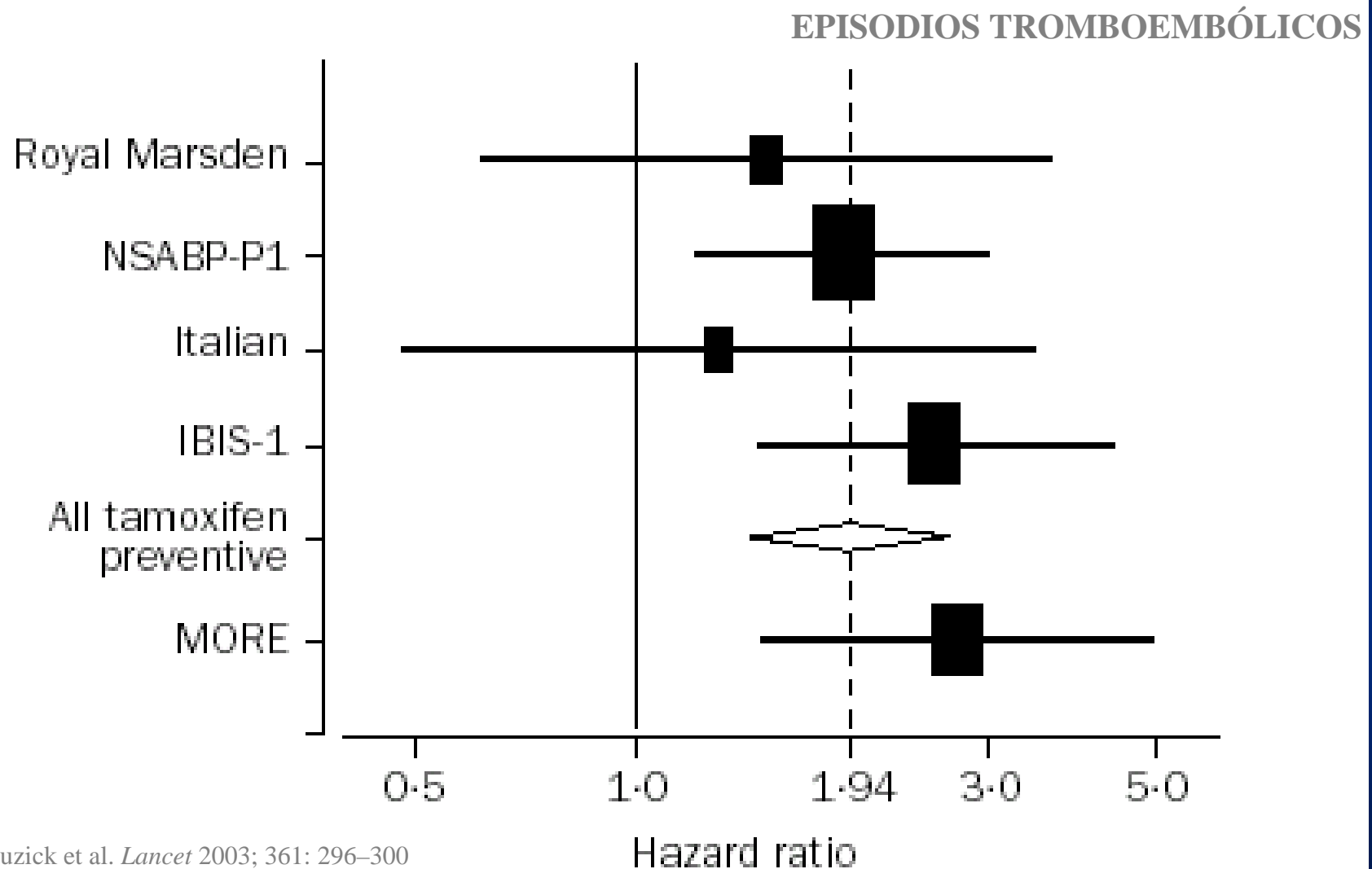


	Eventos	Tasa/1.000
Placebo	175	43,4
Tamoxifeno	89	22,0

	Eventos	Tasa/1.000
Placebo	69	15,9
Tamoxifeno	35	7,7

Fisher B et al: J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998

Efectos indeseables de tamoxifeno



ENSAYO STAR

n = 19.747

Criterios de inclusión:

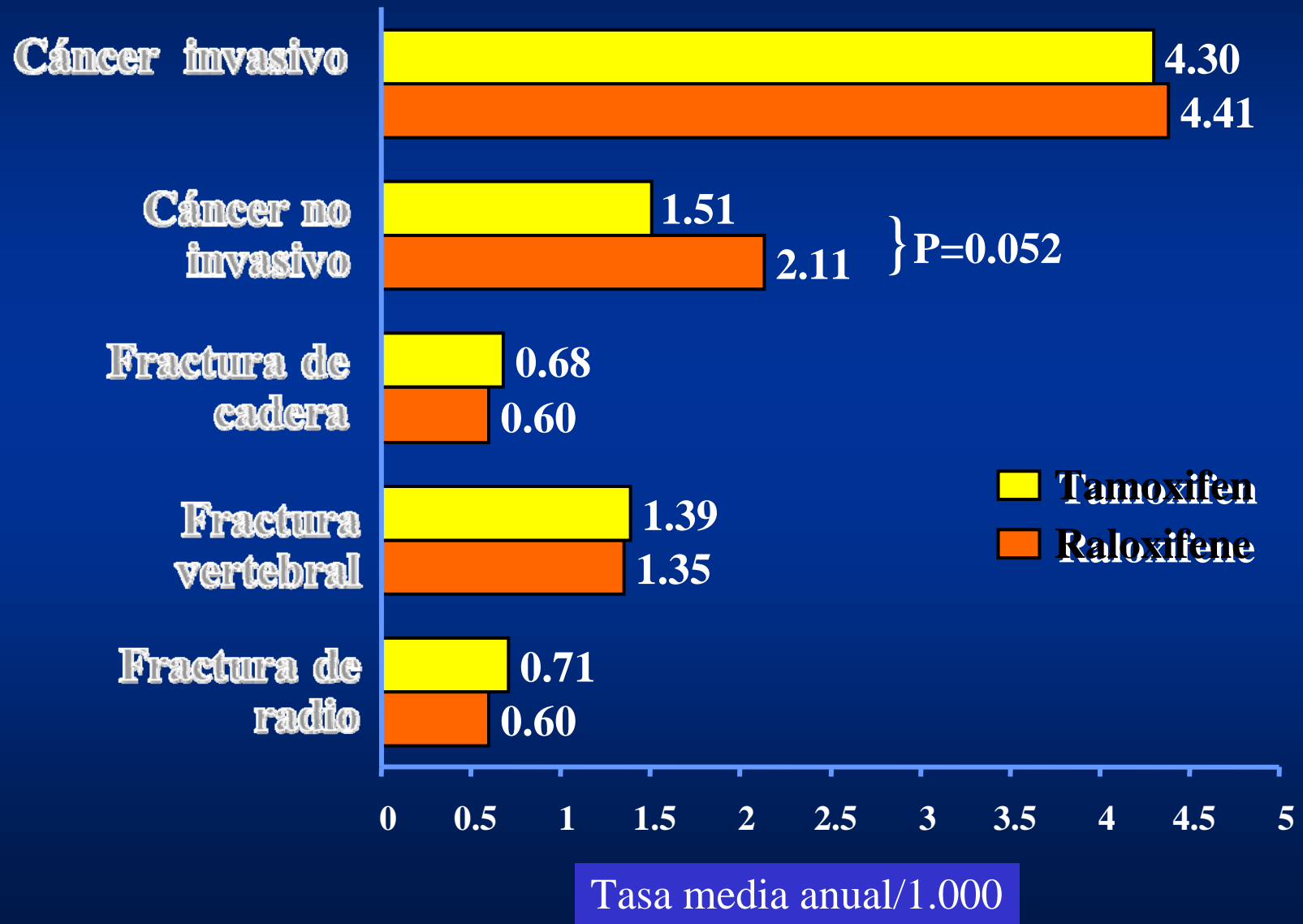
- Postmenopáusicas
- Alto riesgo cardiovascular
 - Gail > 1,66
 - ADH, LCIS
 - DCIS (Mastectomía)

A
L
E
A
T
O
R
Z
A
C
I
Ó
N

Tamoxifeno
20 mg/día
5 años

Raloxifeno
60 mg/día
5 años

STAR: beneficios



STAR: riesgos



Mujeres que hay tratar para evitar un cáncer de mama

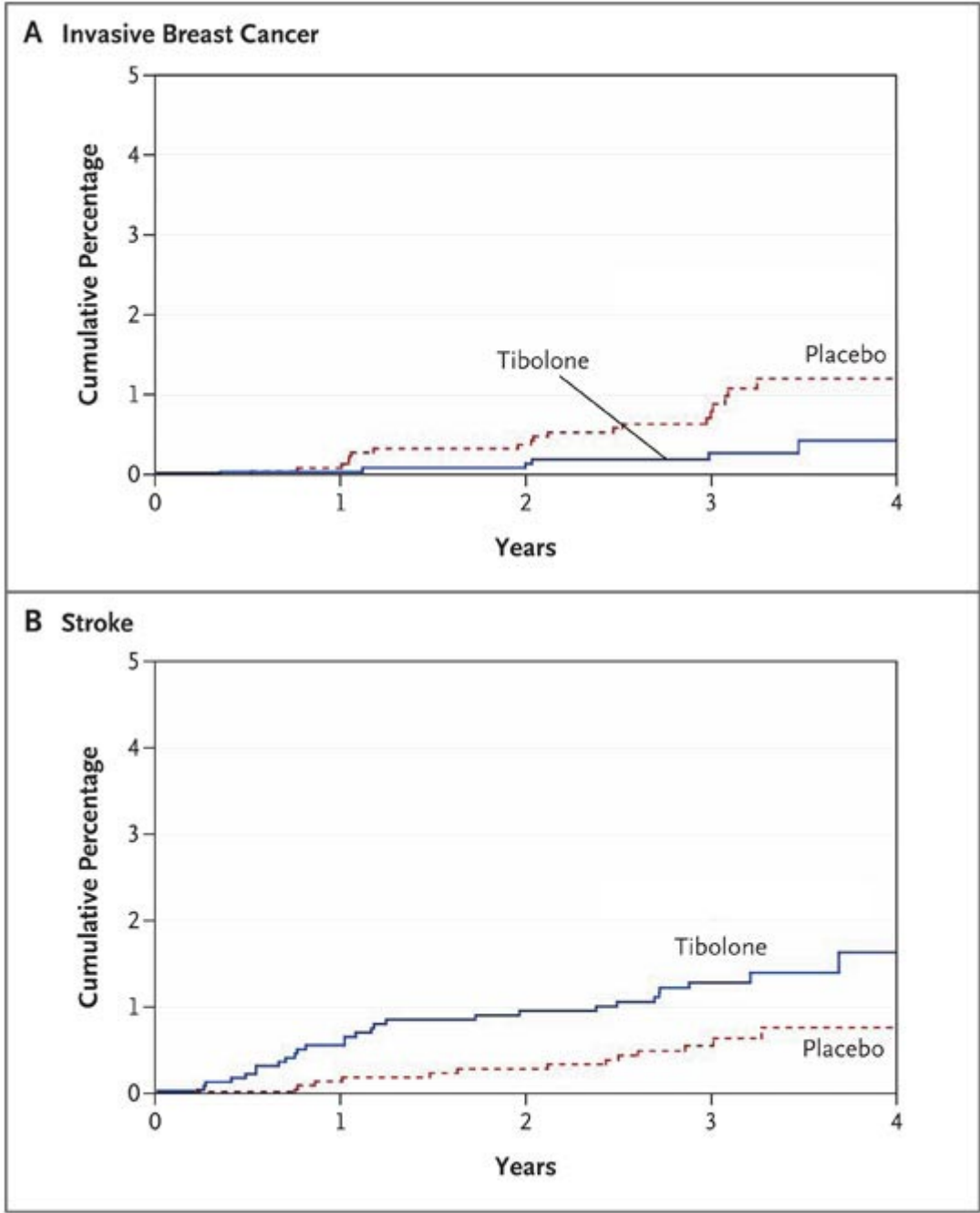
- Tamoxifeno → 303
- Raloxifeno → 323
- Antihipertensivos (ictus) → 370
- Atorvastatina (infarto) → 294
- Aspirina (infarto) → 753

TIBOLONA

CMI vs ICTUS

Se previenen 1,9 casos de cáncer de mama por 1000 mujeres/año

Se provocan 2,4 casos adicionales de ictus por 100 mujeres/año



La investigación actual

- Mejor cociente riesgo/beneficio
- Mayor eficacia
- Mayor seguridad
- Mejor tolerabilidad

Candidatos principales

- Lasofoxifeno, Arzoxifeno
- Anastrozol
- Exemestano

Lasoxifeno: estudio “Postmenopausal Evaluation and Risk-reduction with Lasofoxifene (PEARL)”

- 8,500 post-menopausal women
- Lasoxifeno vs. placebo for 5 years
- 0.1% vs. 0.8% breast cancer
- Reducción relativa cercana al 80%
- Aumento del riesgo tromboembólico

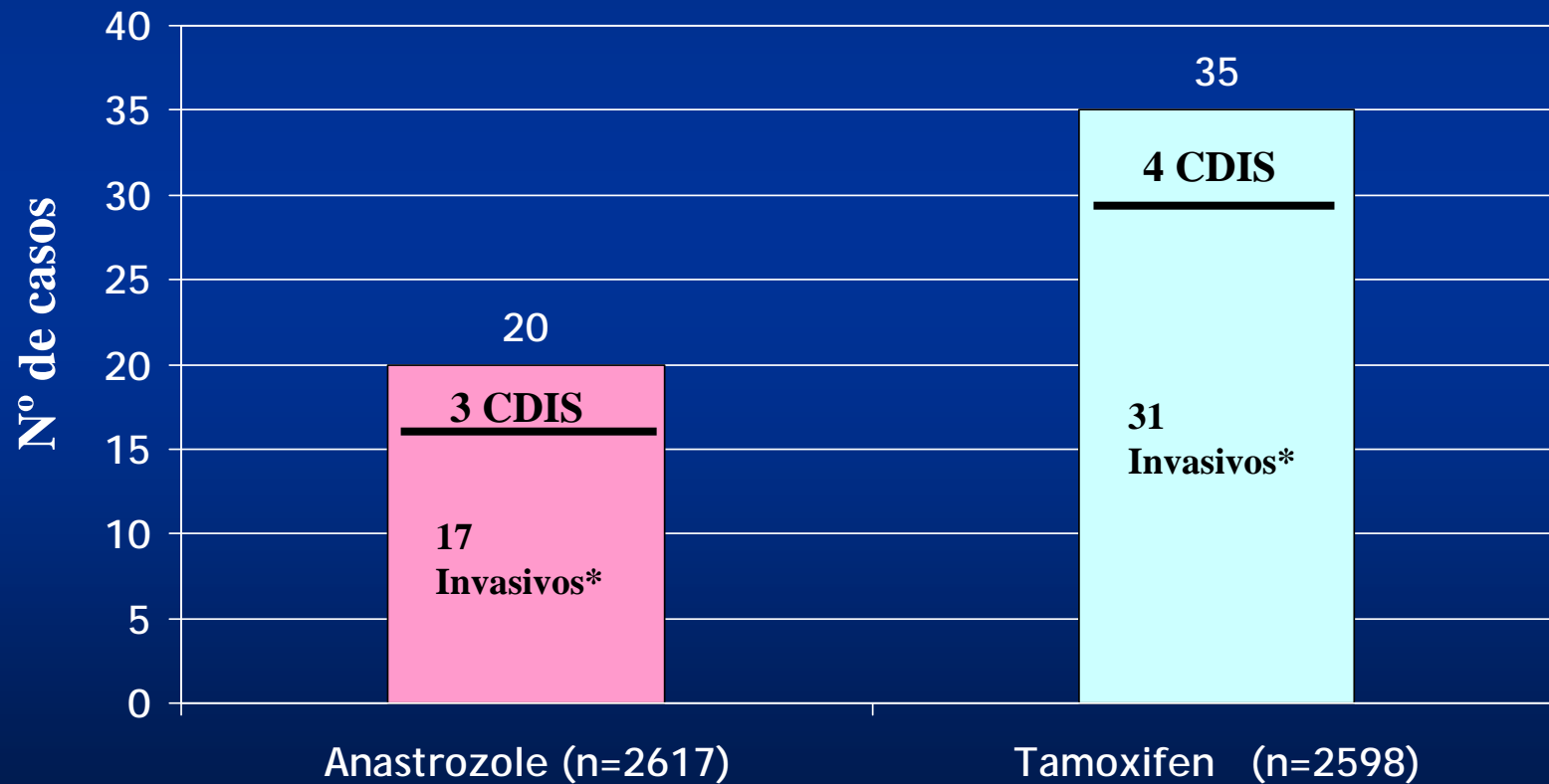
Los inhibidores de aromatasa

- Superiores a tamoxifeno en enfermedad avanzada y adyuvancia
- Superiores a tamoxifeno para tumores contralaterales
- Mejor perfil general de efectos secundarios

Anastrozol

Incidencia de cáncer contralateral en la población con receptores positivos

	OR	IC 95%	Valor de P
AN vs TAM	0,56	0,32-0,98	0,042



*p=0,043 para infiltrante. Análisis retrospectivo

Ensayos de quimioprevención con anastrozol

Estudio	Inclusión	Agentes	Tamaño	Situación	Resultados
IBIS-2	↑ riesgo cáncer de mama	Anastrozol/ placebo	6.000	2.700	d2012
IBIS-2 DCIS	Operadas de DCIS	Anastrozol/ Tamoxifeno	4.000	2.080	d2012
B-35	Operadas de DCIS	Anastrozol/ Tamoxifeno	3.000	Fin junio 2006	2009?



Exemestano

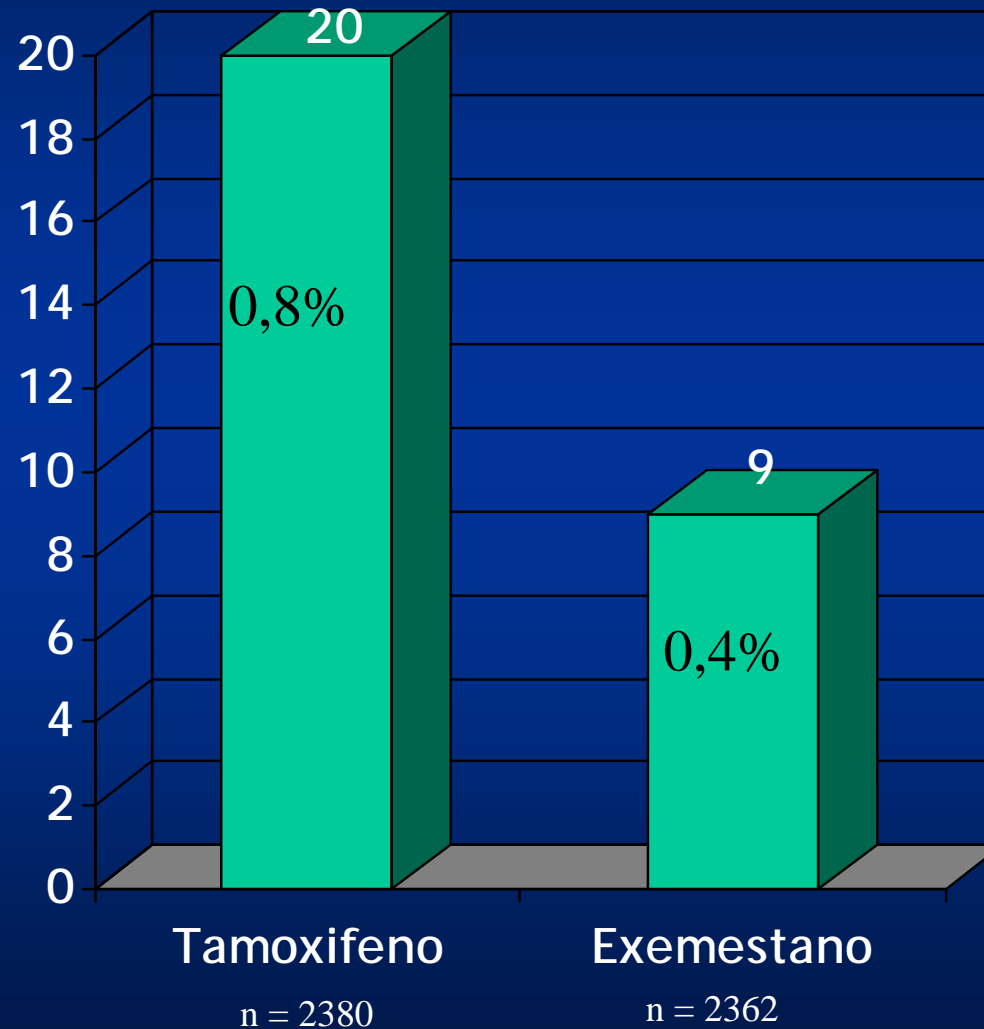
ELECCIÓN DE EXEMESTANO

- No cáncer endometrio
- No tromboembolismo
- Buena tolerancia
- Prevención cáncer contralateral

- ¿Prevención de otros tumores?
- ¿Prevención ósea?

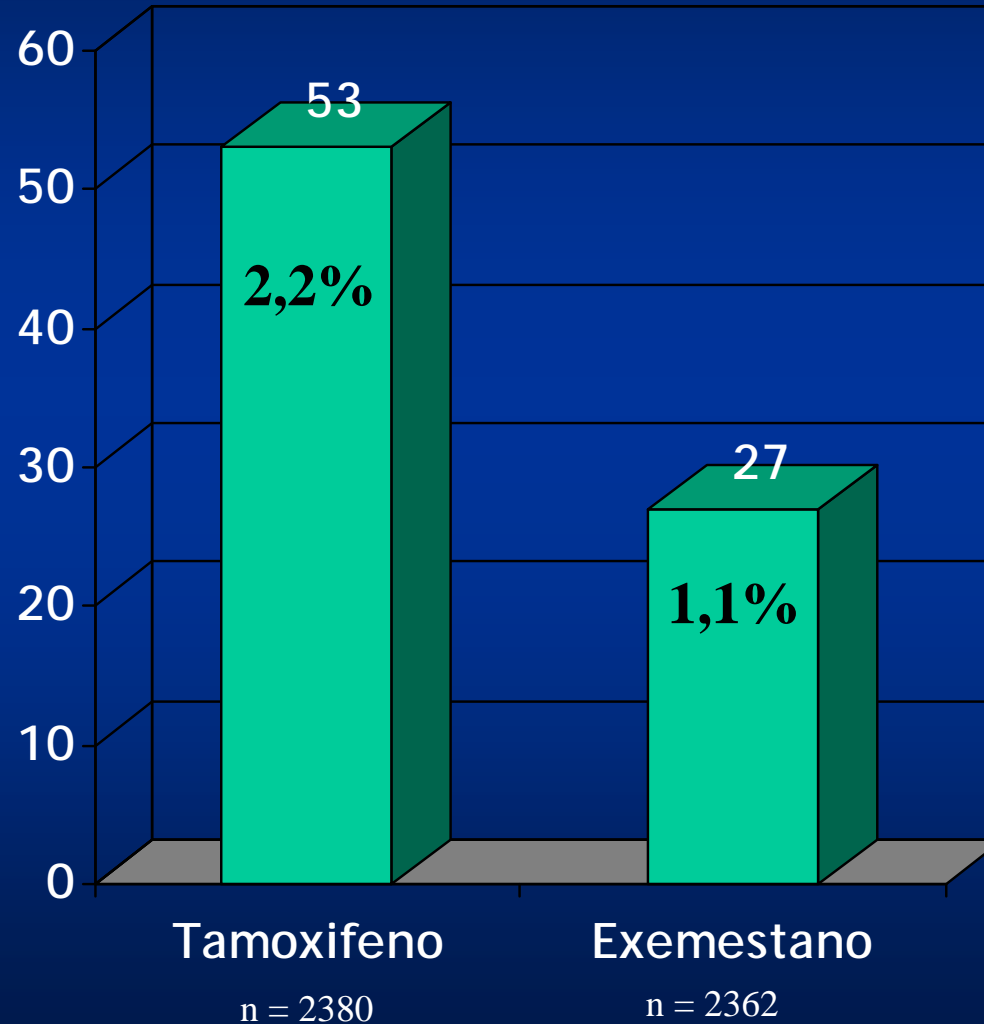
Cáncer de mama contralateral

- Intergroup Exemestane Study
- Tamoxifeno vs exemestano después de 2-3 años de tamoxifeno
- Seguimiento: 30,6 meses
- $p = 0,04$ HR: 0,44
- NEJM 2004;350:1081-92



Otros tumores

- Intergroup Exemestane Study
- Tamoxifeno vs exemestano después de 2-3 años de tamoxifeno
- Seguimiento: 30,6 meses
- $p = 0,003$; HR: 0,51
- NEJM 2004;350:1081-92



ENSAYO MAP3/ExCel

NCIC CTG & GEICAM

n = 4560 (500 en España)

Criterios de inclusión:

- Postmenopáusicas
- Alto riesgo
 - Gail > 1,66
 - 60 años
 - ADH, LCIS
 - DCIS (mastec.)

A
L
E
A
T
O
R
Z
A
C
I
Ó
N

Placebo
5 años

Exemestano
25 mg VO
1/d x 5 años

ENSAYO MAP-3

Objetivo principal

- Determinar si exemestano reduce la incidencia de cáncer de mama en un 65% respecto a placebo

ENSAYO MAP-3/ExCel

Estado actual de la inclusión

- 4.229 mujeres incluidas (93%)
- 400 GEICAM

Trascendencia de ExCel (1)

- Primer estudio con inhibidor de aromatasas que obtenga resultados en prevención del cáncer de mama
 - 93% de la muestra ya incluida
- Primer estudio de prevención que incluye un n° sustancial de mujeres de España

Trascendencia de ExCel (2)

- Mejor cociente beneficio/riesgo → mayor aplicabilidad
- Significaría la prevención de 2.000-3.000 nuevos casos de cáncer de mama al año en España

Futuro/asignaturas pendientes

- Mejor eficacia y tolerabilidad
- Prevención de cáncer de mama con receptores hormonales negativos
 - Vía del IGF-R: SOM230
 - Inhibidores de tirosín cinasa: lapatinib
 - Metformina
 - Hedgehog

Conclusiones

- La quimioprevención es posible
- Mujeres seleccionadas pueden beneficiarse del uso de tamoxifeno o raloxifeno
- En el futuro se podrá individualizar el tratamiento en base a información genética y molecular hasta disminuir sustancialmente el riesgo de cáncer de mama