

Un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado ha demostrado una eficacia significativamente superior de tamoxifeno – administrado a una dosis menor (5 mg/día) y durante un menor tiempo (3 años) que el tratamiento estándar– frente a placebo en la prevención de recurrencias del cáncer de mama tras cirugía. Una toxicidad limitada y similar a placebo afianza el perfil beneficio-riesgo de esta nueva estrategia terapéutica.

Tamoxifeno es un fármaco no esteroideo basado en trifeniletileno que muestra un espectro complejo de antagonismo estrogénico y efectos farmacológicos similares a los agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos. A nivel tumoral en pacientes con cáncer de mama (su indicación principal), tamoxifeno actúa principalmente como un anti-estrógeno, previniendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico. Suele administrarse a dosis de 20 (o 40) mg/día, y, en la actualidad, se recomienda una duración del tratamiento de unos 5 años en el tratamiento y prevención del cáncer de mama; no obstante, su toxicidad ha limitado su uso generalizado y la duración óptima del tratamiento sigue estando por determinar. Además, los estudios con biomarcadores tumorales han demostrado que la dosis de 5 mg/día es no-inferior en términos de eficacia a la dosis de 20 mg/día para evitar la proliferación del cáncer de mama.

Bajo la hipótesis de que una dosis más baja de tamoxifeno administrada durante un período más corto de tiempo que el tratamiento estándar podría ser igual de eficaz para prevenir la recurrencia de la neoplasia intraepitelial de mama pero con la ventaja de una menor toxicidad, se ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase 3 (confirmatorio de seguridad y eficacia) aleatorizado (1:1) y multicéntrico para comparar la eficacia de tamoxifeno (5 mg/día) frente a placebo administrado durante 3 años después de cirugía en mujeres con neoplasia intraepitelial mamaria sensible a hormonas o de naturaleza desconocida (incluyendo hiperplasia ductal atípica y el carcinoma lobular o ductal *in situ*). Se incluyeron un total de 500 mujeres de ≤ 75 años. La variable primaria de eficacia fue la incidencia de cáncer de mama invasivo o carcinoma ductal *in situ*.

Los resultados recientemente publicados muestran que, tras una mediana de seguimiento del estudio de 5,1 años, se registraron 14 eventos neoplásicos en el brazo de tratamiento de tamoxifeno y 28 con placebo (11,6 vs 23,9 eventos/1.000 persona-año; HR: 0,48; IC_{95%} de 0,26 a 0,92; p=0,02). El tamoxifeno también redujo en un 75% los eventos neoplásicos mamarios contralaterales (en la otra mama) reportándose 3 eventos, frente a los 12 registrados en el brazo placebo (HR: 0,25; IC_{95%} de 0,07 a 0,88; p=0,02). En relación a los síntomas reportados por los pacientes, no hubo diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento, con la excepción de un ligero incremento en la frecuencia diaria de sofocos con tamoxifeno (p=0,02). Se describieron un total de 12 eventos adversos graves con tamoxifeno y 16 con placebo, incluido un caso de trombosis venosa profunda y un cáncer de endometrio en estadio I con tamoxifeno y una embolia pulmonar con placebo.

En conclusión, el tamoxifeno, administrado a la dosis de 5 mg/día durante 3 años puede reducir a la mitad el riesgo de recurrencias de la neoplasia intraepitelial de mama (y hasta en un 75% el riesgo de eventos neoplásicos contralaterales) con una toxicidad limitada, lo que proporciona una nueva opción de tratamiento para estos trastornos. No obstante, para comprender su beneficio clínico real, aún se debe comparar en ensayos clínicos la eficacia de esta intervención frente a la dosis y duración estándar del tratamiento con tamoxifeno.

- **DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al.** Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.01779.