

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

# QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA CONSIDERACIONES ACTUALES

Sociedad Argentina de Mastología

### INTRODUCCIÓN

En Argentina, el cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por tumores en mujeres. Se producen 5.400 muertes por año por cáncer de mama y se estima que habrá 18.000 nuevos casos por año, lo cual representa el 17,8% del total de incidencia de cáncer en Argentina. Es por ello extremadamente importante poder identificar al grupo de mujeres que está en mayor riesgo de enfrentar esta enfermedad, para implementar estrategias de prevención primaria (farmacológica, quirúrgica, dieta, ejercicio, etc.) y secundaria (controles clínicos e imaginológicos estrictos), con el objetivo de disminuir la mortalidad por esta causa.

El cáncer de mama es considerado en la actualidad una entidad multifactorial donde herencia, ambiente y hábitos de vida, interaccionan sobre individuos con grados variables de susceptibilidad.<sup>1,2</sup> Este fenómeno se traduce epidemiológica y clínicamente en la presencia de diferentes estratos de riesgo en una misma población, que pueden ser clasificados en tres grandes grupos, según cuáles sean los factores más importantes que determinan su aparición:

- La gran mayoría de los casos (70-75%) son esporádicos y en general ocurren a edades mayores y en personas que no presentan antecedentes familiares. En los cánceres esporádicos, las alteraciones genéticas relacio-

nadas con la carcinogénesis sólo están presentes en el tejido mamario afectado. La adquisición de estas mutaciones se produce por factores ambientales, por el estilo de vida y por azar, lo que ocurre como parte del proceso normal de envejecimiento celular.

- En una menor proporción de casos, alrededor del 25-30%, se observa una predisposición familiar a desarrollar la enfermedad, esto significa que algunos factores genéticos débiles (no identificables), actuando en conjunto con el estilo de vida y el ambiente, hacen a los miembros de estas familias más susceptibles y debe ser aplicada en estos casos una prevención empírica.
- En un 5-10% de los casos el cáncer se produce por mutaciones heredadas que se transmiten de padres a hijos y de generación en generación, originando los llamados síndromes de cáncer hereditario. En general, una mutación en un gen determinado aumenta el riesgo de aparición de más de un tumor, y es por esto que cada síndrome posee un espectro de distintos tumores, sobre los que se focaliza la prevención.

Una correcta caracterización de los casos a lo largo de esta línea de susceptibilidad variable, permite determinar con mayor precisión el riesgo de aparición de la enfermedad, para luego adecuar las estrategias preventivas correspon-

Leve (RR: <2)	Moderado (RR: 2-4)	Alto (RR: >4)
Menarca precoz (<12 años)	Un familiar con CM u ovario	Mutación BRCA1/2 (RR 10-32)
Menopausia tardía (>55 años)	Antecedentes personales de cáncer de mama	Dos familiares de primer grado con CM u ovario
Nuliparidad	Alta densidad mamaria	Cáncer lobulillar in situ
Primiparidad tardía (>35 años)	Radioterapia torácica en menores de 30 años	Hiperplasia ductal atípica
Terapia de reemplazo hormonal combinada (>5 años)		
Obesidad (IMC >35)		
Alcohol (más de 2 vasos/día)		
Tabaquismo		
Vida sedentaria		
Enfermedades proliferativas de la mama		

**Cuadro 1.** Magnitud de los factores de riesgo.

dientes; y forma parte del estándar de cuidado que todo especialista debe ofrecer como parte de la práctica clínica habitual.

El proceso de evaluación, estudio y categorización del riesgo de desarrollar CM de un individuo o familia, se encuentra dentro del marco del asesoramiento genético en oncología (AGO) y debe ser realizado por profesionales específicamente entrenados para tal fin.<sup>50</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo es una característica cuya presencia lleva a que aumente la incidencia de una enfermedad. Cuando se evalúa una paciente se debe estimar el riesgo que tiene ésta de desarrollar un cáncer de mama, considerando una gran cantidad de factores, que sumados en torno de la misma paciente, establecen el riesgo real (Cuadro 1).

### Sexo

Al llegar a los 80 años, 1 cada 8 a 10 mujeres habrá sufrido CM. Según datos del SEER Program el riesgo de una mujer de contraer cán-

cer de mama en el transcurso de su vida es de 12,8%.

### Edad

Después del sexo, la edad es el principal factor de riesgo. El CM es poco frecuente en pacientes de menos de 30 años, aumentando vertiginosamente según avanza la edad, duplicándose cada 10 años hasta la menopausia, cuando la tasa de aumento se desacelera. En Argentina la media de edad para CM es de  $57,7 \pm 13$  años.

### Historia familiar

Luego del sexo y la edad, la historia familiar de cáncer de mama es el factor de riesgo más importante. Se debe indagar cáncer de mama u ovario, tanto en rama materna como paterna, en ambos sexos, discriminados en grado de parentesco, consignando la edad de aparición del cáncer.

## FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

- Alcohol.
- Tabaco.

- Peso.
- Actividad física.
- Dieta.

### **Alcohol**

De todas las asociaciones a factores dietarios, el consumo de alcohol es la más consistente con el cáncer de mama. Por cada vaso diario adicional hasta los 75 años (por cada 1.000 mujeres) se producen 11 casos extra de cáncer de mama, 1 caso de recto, 1 caso de cavidad oral y faringe y 15 casos extra en general de cáncer. Tres o más vasos diarios de alcohol aumentan a 1,38 el riesgo relativo (RR) de desarrollar cáncer de mama. La responsabilidad atribuible al alcohol es tal que en un metaanálisis del 2002, se sugiere que más del 3,5% de los cánceres de mama pueden ser producto del consumo excesivo de esta bebida. El mismo punto de vista comparte Shütze en su trabajo, donde sostiene que en ocho países europeos el alcohol es responsable de hasta el 8% de los cánceres de mama, con un consumo de 10 gramos por día (una copa). La reducción en el consumo diario cuando la ingesta es elevada, reduce el riesgo. Y como se vio que el aumento del riesgo se asocia a la baja ingesta de folatos (producto de la mala nutrición asociada al consumo alcohólico), pequeños suplementos diarios de estos nutrientes podrían ayudar a descender mínimamente el riesgo en aquellas mujeres con alto consumo alcohólico.

### **Tabaco**

Existen datos controvertidos en lo que respecta a la injerencia del tabaco sobre el riesgo de favorecer el desarrollo de cáncer de mama: Ha encontrado una asociación positiva y Prescott negativa. Pero en distintos trabajos se halló una relación positiva entre el hábito y el aumento del riesgo de cáncer de mama.<sup>22</sup>

En el trabajo de Luo se comparó la aparición de cáncer de mama en mujeres entre 50 y

79 años y se hizo una diferenciación entre las fumadoras activas (aumento del riesgo hasta un 16%), las ex fumadoras (9%) y las fumadoras pasivas, las que no se vio que presentaran mayor riesgo que las mujeres sin exposición al humo del tabaco.

Por supuesto que en mujeres fumadoras jóvenes y además, con mutaciones del tipo BRCA1 o BRCA2, aumenta aún más su riesgo de cáncer de mama.

### **Peso**

Es sabido que en el tejido adiposo se encuentra la enzima convertidora de andrógenos en estrógenos (aromatasa), que cobra mucha importancia a partir de la menopausia para la formación de hormonas femeninas. Es por ello que la mujer con sobrepeso (más aún si es ganado a partir de la menopausia) presenta un riesgo más aumentado no sólo de cáncer primario de mama sino también de recurrencia o recaída.

Según Eliassen, el 15% de las pacientes con cáncer de mama dentro del NHS son probablemente atribuibles al peso ganado en la adultez.

### **Actividad física**

Según algunos trabajos, cuando ésta se practica en la posmenopausia tiende a disminuir el RR (menor a 1). Pero estos hallazgos son controvertidos, ya que deben ser analizados dentro del contexto de cada paciente (historia clínica, antecedentes, etc.).

Algunos estudios encontraron que el mayor beneficio lo obtiene aquella paciente que desarrolló actividad física a lo largo de varios años (sobre todo si se inició entre los 14 y 20 años), y más aún si continúa realizándola a edades más avanzadas.<sup>23,24</sup>

### **Dieta**

Con respecto a la ingesta de grasas animales, se las asoció con el cáncer de colon, próstata y mama. Sin embargo, hubo estudios prospec-

tivos recientes que no pudieron demostrar la relación puntual con el cáncer de mama (sí con los otros).

Los hallazgos sobre este tema son controvertidos. Uno de los estudios, sobre 48.000 mujeres posmenopáusicas, llegó a la conclusión que una dieta baja en grasas no obtiene diferencia estadísticamente significativa en la reducción del cáncer de mama invasivo.

El estudio de Wang concluyó que cuando se produce mayor ingesta de grasa aumenta el riesgo 1,3 veces. Además, se asoció positivamente al ácido oleico y de oliva.

Una dieta rica en frutas y vegetales puede tener efecto protector contra el cáncer de mama invasivo, y el efecto puede ser mayor en cáncer con receptores hormonales negativos. Está muy en boga, desde hace unos años, el efecto protector del té verde. Este producto contendría una sustancia (EGCG) que inhibe entre otras vías oncogénicas la de la FI kinasa 3 (su efecto se vio tanto en animales como en humanos).

El consumo de aceite de oliva es beneficioso (alto contenido de ácido oleico, ácido graso monoinsaturado) ya que disminuye la peroxidación de ácidos grasos, influencia la composición de las mb celulares y del material genético, regula la adhesión celular y también intervendría reprimiendo la transcripción del HER2/neu (que regula la promoción del cáncer de mama, ovario y estómago).

Con respecto al ácido fólico, como se menciona más arriba, tendría un posible efecto protector en mujeres que toman alcohol.

La vitamina D también tendría efecto protector, igual que los carotinoides.

Pero sea cual fuera el alimento, la calidad de ingesta es más importante en la niñez y adolescencia, ya que el tejido mamario está más expuesto a los agentes carcinogénicos después de la menarca y hasta antes del primer embarazo.

Otro grupo importante de alimentos a tratar son los fitoestrógenos. Éstos son compuestos químicos elaborados por algunas plantas para su

propia protección, regulan el sistema hormonal vegetal y las protegen de las radiaciones y de animales depredadores. Son sustancias similares a los estrógenos con acción agonista-antagonista sobre los receptores hormonales. Por eso son útiles en la menopausia (osteoporosis, síntomas vasomotores y anímicos de este momento). También disminuyen los niveles de colesterol y así el riesgo cardiovascular.

Dentro de sus acciones encontramos que inhiben la topoisomerasa I, antioxidantes, inhibición de aromataza, interferencia con mecanismo de acción (vía kinasas) de EGF, IGF-1 y PDGF. Además, aumentan las globulinas fijadoras de esteroides sexuales (SHBG), con lo cual disminuyen los estrógenos libres con acción periférica (mama). Dentro de este grupo se encuentran las isoflavonas (soja su principal exponente).

Son fitoestrógenos la cebada, el trigo, la ceceza, la zanahoria, la col, el coco, canela, apio, avena, tilo, nueces, ciruelas, porotos de soja, semillas de lino, sésamo, piña, *ginseng*, arroz, metabolitos de la soja (genisteína) y las isoflavonas.

La alta ingesta de soja produce efecto protector para el cáncer de mama. Pero también es de remarcar la importancia de esta ingesta en la infancia y adolescencia.

## CM HEREDO-FAMILIAR

### CM familiar

Un tercio de los casos de CM presentan agregación familiar; es decir, que aparecen en dos o más individuos pertenecientes a una misma genealogía.

De todos los factores conocidos que aumentan el riesgo de aparición de CM, la historia familiar es uno de los factores con más peso, principalmente en familiares cercanos.<sup>2</sup>

La presencia de un familiar de primer grado con CM aumenta el riesgo de padecer la enfermedad entre 1,5 a 3,0 veces, por sobre la población general. Estos riesgos pueden ser aún ma-

Historia familiar	RR (95% CI)
Familiar de primer grado con CM	
• Cualquier edad	2,1 (95% CI: 2,0-2,2)
• Afectado con CM $\geq$ 50 años	1,8 (95% CI: 1,6-2,0)
• Afectado con CM <50 años	2,3 (95% CI: 2,2-2,5)
30-39 años	3,28 (95% CI: 1,91-4,65)
40-49 años	2,56 (95% CI: 1,89-3,24)
Familiar de segundo grado con CM	1,5 (95% CI: 1,4-1,6)
CM: Cáncer de mama. CI: Intervalo de confianza. RR: Riesgo relativo familiar de primer grado: hijos, padres hermanos / familiar de segundo grado: tíos, sobrinos, abuelos.	

**Cuadro 2.** Riesgos empíricos según antecedentes familiares.

yores mientras más temprana es la edad de aparición en el familiar afectado y mayor el número de casos en la genealogía.

El riesgo familiar a desarrollar CM puede ser calculado en forma empírica utilizando la información clínica familiar; y la magnitud de riesgo con relación a los antecedentes familiares ha sido evaluada en distintos estudios (Cuadro 2).<sup>3-5</sup>

### CM hereditario

Cuando la aparición de CM está asociada a la herencia de un gen mutado deficitario en su función (CM hereditario) los riesgos a los que están expuestos estos individuos son mucho mayores, alcanzando valores que pueden rondar hasta 80% a lo largo de la vida, según el síndrome y el gen involucrado.

Otra característica observada es la alta incidencia de nuevos CM o de afección bilateral, con riesgos que pueden superar el 50%, pasados los 10 años del primer diagnóstico.

Los casos de CM hereditario provocados por la alteración de genes puntuales, explican entre el 15-35% de la agregación familiar del CM.<sup>6,7</sup>

- Las mutaciones responsables de los síndromes de cáncer hereditario son denominadas germinales; es decir, que se encuentran en el individuo desde el momento de su concepción en todas las células de su cuerpo. Por lo tanto, pueden ser identificadas en individuos sin cáncer a partir de un análisis de

sangre, en la mayoría de los casos. Estas mutaciones hacen al individuo más susceptible a desarrollar CM cuando otras mutaciones adicionales se adquieren a lo largo de la vida en las células del órgano blanco.

- El patrón de herencia de la gran mayoría de los síndromes de CM hereditario corresponde al denominado autosómico dominante. Esto significa que sólo es necesario heredar una mutación en alguna de las dos copias del gen, ya sea la materna o la paterna, para que el riesgo de desarrollar CM aumente. De esta manera cada hijo o hermano de un individuo que posea una mutación tiene 50% de probabilidades de heredar la mutación y 50% de no heredarla. Dado que la localización de estos genes es autosómica, la herencia puede ocurrir tanto por la rama materna como paterna, con lo cual la historia familiar paterna es igualmente relevante para el análisis. Los individuos de la familia (con mutación probada) que no heredan la mutación responsable del síndrome, presentan riesgo bajo de desarrollar la enfermedad, similar a los de la población general.
- La probabilidad que tiene un individuo portador de una mutación de desarrollar CM, es denominada penetrancia y ésta aumenta con la edad y varía según las poblaciones estudiadas; por lo tanto, no está establecida en valores rígidos. Sin embargo, si bien el

rango de riesgo puede ser amplio, los valores siempre son significativamente más elevados que los de la población general.

### **EVALUACIÓN DE RIESGO Y SOSPECHA CLÍNICA**

La cuantificación del riesgo al que está expuesto un individuo con antecedentes personales o familiares de CM, es una parte fundamental del proceso de evaluación, que ayuda a comprender la magnitud que la patología tiene para el individuo y su familia, fundamenta la indicación de un estudio molecular y adecua las estrategias preventivas aplicadas.

#### **Estratificación de riesgo**

Con el objeto de caracterizar a ese individuo/familia en un estrato de riesgo determinado, el proceso de evaluación de riesgo utiliza:

- Toda la información clínica relevante (individual y familiar).
- Los cálculos empíricos.
- Los estudios moleculares necesarios.

Si bien de acuerdo a los conocimientos actuales, la predisposición genética a desarrollar CM podría ser considerada única y diferente para cada individuo, a los fines prácticos se pueden agrupar los casos evaluados en tres estratos o niveles principales de riesgo.

#### **Familias de bajo riesgo**

Se caracterizan por tener un riesgo equivalente al de la población general. Son familias con pocos casos, no relacionados entre sí (aislados), que no cumplen criterios para ningún síndrome definido y no siguen un patrón de herencia determinado.

La evaluación de riesgo en estos casos involucra la sugerencia de estrategias de prevención aplicadas a la población general, según las recomendaciones locales vigentes.

#### **Familias de riesgo moderado**

En estos casos se evidencia agregación familiar (agrupación de casos), pero sin un patrón de transmisión definido ni criterios que evidencien un síndrome en particular.

Los individuos pertenecientes a estas familias presentan un riesgo mayor que la población general de padecer CM, que está determinado por el número de casos y las edades de diagnóstico en la genealogía. Las medidas preventivas instauradas surgen de recomendaciones empíricas y sólo se dirigen a lo evidenciado por el cuadro clínico familiar.

Este grupo intermedio es el más difícil de definir, ya que encontramos aquí situaciones variables con riesgo empírico muy diverso. Hay casos con escasa agregación familiar donde el riesgo empírico es levemente superior al de la población general (por ejemplo, dos casos de CM posmenopáusico en familiares de segundo grado o dos casos en distintas ramas de la familia) y en el otro extremo están aquellos casos con mayor agregación familiar o inusuales por edades tempranas de diagnóstico, con estudios moleculares que no encuentran una mutación responsable del cuadro y cuyo riesgo empírico es sustancialmente mayor.

A los fines prácticos algunas guías internacionales definen rangos de riesgo moderado a aquellos comprendidos entre 15% y 25% (riesgo de desarrollar CM a lo largo de la vida a los 70-80 años).<sup>8</sup>

#### **Familias de alto riesgo**

Son aquellas familias donde el patrón de aparición de cáncer es altamente sugestivo de un síndrome determinado de cáncer hereditario, ya sea por la aparición de múltiples casos o por edades tempranas de diagnóstico con criterios definidos de sospecha, que orienten a una entidad específica.

Las familias donde una mutación puntual ya ha sido identificada pertenecen también a este

grupo y todos los familiares que no hayan sido estudiados genéticamente para conocer su estado de portación, también deben ser considerados de alto riesgo, hasta que el estudio se realice.

Aun en casos donde los estudios moleculares no evidencian una mutación causal, si la sospecha clínica del síndrome es alta, el grupo familiar debería ser considerado de uno u otro riesgo y las medidas correspondientes a aplicar, las pertinentes al síndrome sospechado.

Del mismo modo que para el grupo anterior, existen valores internacionalmente consensuados que consideran alto riesgo de CM a todo aquel que supere el 25-30% a lo largo de la vida, como corte para considerar estrategias específicas de prevención de alto riesgo.<sup>8,9</sup>

### **Cálculos empíricos de riesgo**

Existen modelos empíricos de predicción que toman en cuenta las características personales y familiares del caso, para así determinar los riesgos a los que están expuestas estas familias. Estos modelos pueden ser utilizados en individuos que ya han desarrollado cáncer y también en familiares asintomáticos.

Dependiendo del modelo empleado, se puede calcular la probabilidad de ser portador de una mutación deletérea o el riesgo de desarrollar la enfermedad, según antecedentes individuales y familiares. Estas herramientas sirven además para elaborar recomendaciones empíricas de prevención en aquellas familias en las que no se encuentran mutaciones o cuando el estudio genético no es realizado.

Los modelos de riesgo actualmente utilizados están basados en distintos estudios poblacionales que sólo se consideran precisos cuando las poblaciones estudiadas son comparables. Por lo tanto, los valores de riesgo obtenidos con estos modelos son aplicables a individuos de poblaciones similares a aquellas de donde fue extraído el modelo.

En el caso de nuestra población la aplicabilidad de estos modelos aún no ha sido validada y por lo tanto, el valor de riesgo que arrojan debería ser tomado con cuidado en el proceso de comunicación médico-paciente.

### **Modelos matemáticos**

Estos modelos permiten cuantificar el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en un período o a una edad determinada en las pacientes. El poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos facilita la toma de decisiones.

Es de gran utilidad disponer de estas herramientas para el manejo de las pacientes de alto riesgo, debido a que ahorran tiempo, estandarizan el riesgo en todas las pacientes y porque son los utilizados por los principales estudios internacionales multicéntricos, que nos han otorgado la información de los datos de prevención.

### **Modelos de predicción de riesgo para cáncer de mama en el tiempo**

- Gail.
- Claus.
- BRCA PRO.
- BOADICEA.

### **Modelos de predicción de riesgo de mutación de línea germinal**

- 1) Modelos empíricos (probabilidad que un testeo genético detecte mutaciones):
  - Myriad 2 / Penn 2.
  - Lamda model (Askenazi).
  - NCI model.
- 2) Modelos de predicción de riesgo genético (otorga mayor precisión respecto a la alteración genética):
  - BRCA PRO.
  - Yale University Model.
  - IBIS (modelo Tyrer-Cuzick).
  - BOADICEA.

### Modelo de Gail

En 1989, Gail y colaboradores desarrollaron un modelo para estimar el riesgo de cáncer in situ e invasivo de mama en mujeres participantes en un programa de *screening* llamado BCDDP, que constaba de 284.780 mujeres.

Una modificación de este modelo fue propuesta por Costantino y colaboradores en 1999, el cual calcula el riesgo de cáncer invasivo solamente. Este modelo se basó en los datos del estudio de prevención NSABP P-1.

Ambos modelos han sido validados por múltiples estudios, encontrándose una relación entre los cánceres esperados y los observados de 1,03; lo que es un muy buen resultado y habla de que el modelo funciona bastante bien.

El modelo modificado de Gail es una herramienta simple que se puede usar para estimar el riesgo durante toda la vida de cáncer de mama en mujeres de 35 años y mayores.<sup>2</sup> La herramienta está disponible en línea, de manera gratuita, y se puede completar en menos de un minuto (<http://cancer.gov/bcrisktool/default.aspx>). La herramienta del modelo de Gail calcula el riesgo de cáncer invasivo de mama a 5 años, y el riesgo durante toda la vida. Un riesgo de cáncer invasivo estimado a 5 años de 1,7% o más, de acuerdo al modelo modificado de Gail, califica a la paciente como de alto riesgo.

El modelo se basa en factores reproductivos (edad de menarca, paridad, edad en el primer parto, lactancia materna y edad de la menopausia), antecedentes familiares maternos limitados de cáncer de mama (madre, hermanas e hijas), biopsias mamarias previas, con o sin hiperplasia atípica, y raza. Este modelo no es aplicable a mujeres con carcinoma lobulillar in situ (CLIS), carcinoma ductal in situ, cáncer invasivo o mujeres menores de 35 años.

Esta herramienta no es apropiada para usar en: mujeres con antecedentes familiares importantes de cáncer de mama, particularmente si los cánceres se presentan en familiares en segundo y tercer grado, o en la rama paterna; en cáncer

de mama masculino; o en cáncer ovárico; porque ninguno de estos componentes de los antecedentes familiares es considerado en el modelo de Gail. Otra limitación es que sobreestima el riesgo de mujeres que no están en un programa de *screening* en aproximadamente un 30%. Esto último podría ser un problema debido a que las mujeres podrían vivir con una ansiedad innecesaria o incluso podrían ser sometidas a profilaxis innecesaria, como quimioprevención o incluso una mastectomía profiláctica. Utilizando como definición de riesgo un índice de Gail mayor a 1,67 sólo un 44% de todos los cánceres que se diagnosticaron en estos programas tenían un riesgo estimado mayor a 1,67 a 5 años; en otras palabras, la mayoría de las pacientes (56%) que desarrollaron un cáncer de mama tenían un riesgo estimado menor a 1,67 a 5 años, según el modelo de Gail.

En general, a pesar de todas las limitaciones de este modelo, otorga en forma rápida la estimación del riesgo de cáncer de mama en las pacientes. Es una herramienta útil y es el modelo que ha sido utilizado y que se está utilizando en los grandes estudios de prevención tales como el NSABP P-1, el NSABP P-2 o STAR (Cuadro 3).<sup>11</sup>

### Modelo de Claus

Este modelo fue publicado por Claus en el año 1994 con los datos del estudio CASH (Cancer and Steroid Hormone Study) y está diseñado para las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. A diferencia del modelo de Gail, éste incluye antecedentes familiares tanto de primer como de segundo grado, y la edad de diagnóstico de ellos. El modelo calcula la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama en un período determinado o a una edad determinada. Es un buen complemento del modelo de Gail en las mujeres con antecedentes familiares, sobre todo de segundo grado.

El modelo de Claus tiene tres inconvenientes importantes que limitan su uso. En primer lugar,



**Risk Calculator**

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations](#).)

- Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?
- What is the woman's age? This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.
- What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
- What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
- How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
- Has the woman ever had a breast biopsy?
- How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
- Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
- What is the woman's race/ethnicity?

**Results (Breast Cancer Risk)**

*Reminder: The Breast Cancer Risk Assessment Tool was designed for use by health professionals. If you are not a health professional, you are encouraged to discuss these results and your personal risk of breast cancer with your doctor.*

**Race/Ethnicity:**  
White

**5 Year Risk**

- This woman (age 44): 2.4%
- Average woman (age 44): 0.9%

**Explanation**

Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over the next 5 years is 2.4% compared to a risk of 0.9% for a woman of the same age and race/ethnicity from the general U.S. population. This calculation also means that the woman's risk of NOT getting breast cancer over the next 5 years is 97.6%.

**Lifetime Risk**

- This woman (to age 90): 22.2%
- Average woman (to age 90): 12%

**Explanation**

Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over her lifetime (to age 90) is 22.2% compared to a risk of 12% for a woman of the same age and race/ethnicity from the general U.S. population.

**Cuadro 3.** Calculadora de riesgo. Instituto Nacional del Cáncer. Herramienta de evaluación del cáncer de mama: instrumento interactivo para ayudar a estimar el riesgo de cáncer de mama de una mujer. Disponible en <http://www.cancer.gov/bcrisktool>. Descargado el 21 de septiembre de 2010. Pearlman. Breast Cancer Screening. *Obstet Gynecol* 2010.

el modelo no incluye ningún factor de riesgo no hereditario (por ejemplo, factores hormonales o reproductivos). En segundo lugar, las tablas de riesgo reflejan riesgos para las mujeres de América del Norte en la década de 1980, los cuales se sabe que son más bajos que la incidencia actual de cáncer de mama en América del Norte y en la mayor parte de Europa. En tercer lugar, las tablas publicadas y versiones computarizadas del modelo parecen dar resultados diferentes.

Es muy importante aclarar que tanto el modelo de Gail modificado como el modelo de Claus, no deben ser utilizados en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama o en portadoras conocidas de mutaciones genéticas.

## PENN 2

Este modelo puede ser utilizado para predecir la probabilidad que una persona tenga una

mutación BRCA1 o BRCA2. El consejo genético es recomendado cuando el modelo predice 5-10% o más de chances de que la persona tenga mutación de BRCA1.

Este modelo no predice el riesgo de cáncer de mama. Se centra sólo en la posibilidad de que una persona ha heredado una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2.

## BRCA-PRO®

Este software fue diseñado para determinar la probabilidad que una mujer pueda ser portadora de mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2. En sus trabajos, los autores demuestran que el programa tiene muy buena correlación en la predicción de mutaciones genéticas de las pacientes. Es razonable referir al consejo de alto riesgo genético, a pacientes que obtengan una probabilidad mayor al 5% de mutaciones para BRCA1/2. Cuando la probabilidad de mutación

BRCA1 y/o BRCA2 es mayor al 10%, hay que considerar la realización del test genético.

### IBIS

La herramienta IBIS (también llamada modelo Tyrer-Cuzick) es utilizada para calcular el riesgo de una persona de poseer una mutación BRCA1 o BRCA2. Esta herramienta estima el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama en 10 años y durante toda su vida. IBIS es utilizado para ayudar a decidir respecto a la necesidad de consejo genético y testeo para mutaciones.

Esta herramienta estima el riesgo basado en los siguientes factores:

- Edad.
- Edad al primer parto.
- Menopausia.
- Talla y peso.
- Uso de terapia hormonal de reemplazo.
- Historia familiar.

El consejo genético es recomendado cuando el modelo predice 10% o más de chances de que la persona tenga mutación de BRCA1, BRCA2 o ambos genes. Esta herramienta no incluye factores de riesgo asociados a estilos de vida o densidad mamaria.

### BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm)

El BOADICEA es un modelo usado para calcular el riesgo de sufrir cáncer de mama y ovario en mujeres. Calcula la posibilidad de que una mujer posea alguna alteración genética asociada a BRCA1 o BRCA2. También estima la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en los 5 años y durante toda la vida. Se utiliza para decidir respecto a consejo genético y testeo para mutaciones.

La mayor limitación de esta herramienta es que sólo considera el estatus de mutaciones genéticas y la historia familiar, sin tener en cuenta

ningún otro factor de riesgo.

La herramienta fue desarrollada a partir de datos del Reino Unido. Puede ser aplicable a las poblaciones de otros países de altos ingresos; sin embargo, las estimaciones de riesgo en otras poblaciones pueden ser poco fiables.

El consejo genético es recomendado cuando el modelo predice 10% o más de chances de que la persona tenga mutación de BRCA1, BRCA2 o ambos genes.

Si bien el BRCAPRO es el modelo más comúnmente utilizado, la correcta evaluación del riesgo es un concepto más amplio y debe ser realizada dentro del marco de un asesoramiento genético formal.<sup>10-13</sup>

### CATEGORÍAS DE RIESGO

1. RIESGO MEDIO: afecta a la población femenina en general.
2. RIESGO MODERADO: afecta a aquellas mujeres cuyo riesgo es más que lo normal para su edad. El riesgo es estimado según modelos matemáticos y estimaciones clínicas; es un grupo heterogéneo y de difícil caracterización.
3. ALTO RIESGO:
  - Antecedente personal de carcinoma lobulillar in situ.
  - Antecedente personal de hiperplasia atípica ductal o lobulillar más historia familiar de cáncer de mama.
  - Antecedente personal de hiperplasia atípica ductal o lobulillar.
  - Antecedente personal de cáncer de mama.
  - Antecedente personal de cáncer de ovario.
  - Antecedente de dos familiares con cáncer de mama u ovario.
  - Riesgo entre 15-20% determinado por modelo matemático basado en historia familiar y/o antecedentes personales.

<p>Generales de CM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CM antes de los 50 años.</li> <li>• CM bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico).</li> <li>• CM en el hombre.</li> <li>• CM en etnia de riesgo (por ejemplo, judía askenazí, etc.).</li> <li>• Dos o más casos de CM en familiares cercanos (primer y segundo grado).</li> <li>• CM y otro tumor primario en el mismo individuo.</li> <li>• CM triple negativo (menor de 60 años).</li> </ul>
<p>Específicas de síndrome (asociadas a otros tumores)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CO o carcinoma de trompa o carcinoma peritoneal primario.</li> <li>• Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo.</li> <li>• Familias con CM y tumores pediátricos como sarcomas, leucemias y tumores del SNC.</li> <li>• Familias con CM y afección gastrointestinal como por ejemplo, pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etc.</li> </ul>
<p>AGO: Asesoramiento genético. CM: Cáncer de mama. CO: Cáncer de ovario familiar de primer grado: hijos, padres, hermanos / familiar de segundo grado: tíos, sobrinos, abuelos.</p>

**Cuadro 4.** Pautas de derivación a AGO.

4. MUY ALTO RIESGO:

- Portadoras de mutación BRCA1 o BRCA2.
- Li Fraumeni (TP 53) Cowden (PTEN) Peutz-Jeghers (STK11/LKB1).
- Familiar de primer grado no testeado de un portador de mutación genética de cáncer de mama hereditario.
- Historia de irradiación torácica entre 10 y 30 años.
- Riesgo mayor de 20% determinado por modelo matemático basado en historia familiar y/o antecedentes personales.

**PAUTAS DE DERIVACIÓN A ASESORÍA GENÉTICA**

Comparados con los CM esporádicos, los casos familiares y hereditarios suelen presentar características clínicas distintivas, que deben ser tomadas en cuenta como parámetro que propicie una evaluación más profunda del caso individual y familiar.

Además de las características con relación al CM, existen otras pautas de sospecha particulares que dependen del síndrome involucrado, y es necesario tener en cuenta para la evaluación de riesgo de las pacientes.

Existen numerosos algoritmos propuestos con criterios de sospecha, que ayudan a detectar pacientes con posible alto riesgo de CM y propician su derivación a una consulta de AGO especializado. Si bien estos algoritmos varían según la sociedad médica involucrada,<sup>14-17</sup> la gran mayoría resaltan las pautas que se enumeran en el Cuadro 4.

NOTA

Algunas características histológicas han sido reportadas con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas; por ejemplo, el cáncer de mama asociado a mutación BRCA1, en un 75% de los casos se caracteriza por presentar receptores hormonales (receptores de estrógeno y progesterona) y HER2/neu negativos (triple negativo). Si bien no existe total acuerdo con respecto a la edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y su evaluación de riesgo, consideramos en acuerdo a las principales guías internacionales, evaluar a todas las pacientes menores de 60 años con este diagnóstico.<sup>18-21</sup>

## INTRODUCCIÓN AL MANEJO DE LOS INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO DE CM

El manejo de los casos con mayor riesgo de CM forma parte del abordaje integral de individuos y sus familias, donde están incluidas no solamente las estrategias específicas de prevención aplicadas al CM, sino también todos los demás componentes del proceso de AGO.

Este proceso comienza con la correcta estratificación de riesgo del caso, evalúa la necesidad de realizar estudios moleculares y su adecuada interpretación, y elabora una estrategia de contención y prevención que abarque todos los riesgos involucrados (no solamente de CM sino también otros órganos) y los aspectos psicosociales. Esto solamente puede llevarse a cabo a través del accionar de varios profesionales y en forma multidisciplinaria.

Por este motivo, es que el seguimiento de individuos con alto riesgo de CM debe estar siempre ligado a un correcto asesoramiento genético y a un manejo multidisciplinario, donde intervenga un equipo de profesionales que aborden todos los aspectos involucrados.

### Generalidades de manejo del CM de alto riesgo

Actualmente las mujeres con alto riesgo de CM cuentan con diferentes opciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer o para disminuir las probabilidades de morir por él. Las estrategias eficaces de prevención en estos casos incluyen desde la vigilancia de alto riesgo (prevención secundaria) hasta las cirugías de reducción del riesgo y la fármaco-prevención (prevención primaria).

Si bien todas son opciones a considerar, la decisión de adoptar una u otra deberá siempre realizarse en base a un correcto AGO y abordaje interdisciplinario, donde se evalúen los pro y los contra de cada elección, así como las diferentes implicancias involucradas.

Teniendo en cuenta lo hasta aquí expuesto, se consideran individuos o familias de alto riesgo para manejo clínico, a aquellos que se encuentren dentro de alguno de los siguientes grupos:

- Individuos portadores de mutaciones en algún gen asociado a CM hereditario.
- Familiares cercanos (primer y segundo grado) de portadores de mutaciones, que no hayan hecho estudio molecular.
- Familias con riesgo empírico elevado (alta sospecha clínica), que no hayan hecho estudio molecular o cuyo resultado haya dado negativo.

### NOTA

Se considera riesgo empírico elevado a todo aquel que supere el 25%, de acuerdo con los modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama que incluyan la historia familiar.<sup>8,9</sup>

Dado que el riesgo elevado involucra aquellos casos asociados a síndromes específicos de predisposición hereditaria y también aquellos donde no puede evidenciarse una causa puntual pero el cuadro familiar lo justifica, el manejo de cada una de estas instancias dependerá de cada caso. Es decir, que se seguirán recomendaciones específicas de cada síndrome o recomendaciones empíricas de alto riesgo según si la causa del cuadro ha sido identificada o no.

### Síndromes de CM hereditario

Los distintos síndromes de CM hereditario, se caracterizan por presentar riesgo elevado de desarrollar CM y además se asocian a la aparición de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico (Cuadro 5). Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicas.

El conocimiento detallado de estudio, diagnóstico genético y manejo de estas entidades, no forma parte de la consulta ginecológica u on-

Genes	Síndrome	Riesgo CM	Órganos/tumores asociados
BRCA1 / BRCA2	HBOC	50-87% *	Ovario, páncreas, melanoma, próstata, CM hombre, etc.
p53	Li Fraumeni	55% a 45 años >90% a 70 años	Sarcomas, colon, cáncer adrenal, leucemias, tumores cerebrales, osteosarcomas, etc.
PTEN	Enfermedad de Cowden	30-85% *	Tiroides, endometrio, génito-urinario, etc.
STK11 / LKB1	Peutz-Jeghers	45-57% *	Intestino delgado, colon, útero, testículo, etc.
CDH1	Cáncer gástrico hereditario	39-52% *	CM lobar, carcinoma gástrico difuso, etc.
CM: Cáncer de mama. HBOC: Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario. * Porcentaje acumulativo a los 70 años.			

**Cuadro 5.** Principales síndromes hereditarios con alto riesgo de CM.

cológica habitual, sino que es de incumbencia del genetista o profesional a cargo del AGO, que se desempeña como parte del equipo multidisciplinario de atención de alto riesgo. Por este motivo, estos conceptos no serán abordados en detalle en el presente documento.

### PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria consiste en evitar que el cáncer aparezca o que la incidencia sea menor. Las estrategias generales para reducir el riesgo de cáncer de mama son:

- Cambios en el estilo de vida.
- Dieta y nutrición.
- Evitar carcinógenos.
- Quimioprevención.
- Mastectomía de reducción de riesgo (ésta es la estrategia más efectiva ya que reduce el riesgo un 90%).
- Ooforectomía bilateral.

### QUIMIOPREVENCIÓN

Es conocida la relación entre la presencia de estrógeno y el cáncer de mama. Ya en 1936, Antoine Lacassagne sugirió que debía indicarse algún tipo de antagonista de estrógeno como medida preventiva para la génesis del cáncer de

mama. Sin embargo, por aquellos años, lo único disponible era la ooforectomía, ya que no se conocían fármacos antiestrógeno.

En 1962 Jensen y Jacobson, describieron el receptor de estrógeno. Más tarde, en 1970, se comprobaría que el tamoxifeno se une a aquel receptor, bloqueando la acción del estradiol en el tejido blanco.

La primera observación clínica de eficacia del tamoxifeno en quimioprevención fue realizada por Cuzic y Baum, quienes demostraron una reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral en pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante.

Posteriormente, la revisión de Oxford analizó 37.000 pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. Se observó una reducción del 30% de cáncer de mama contralateral, tanto en mujeres mayores como menores de 50 años.

A partir de estos hallazgos comenzaron los protocolos de quimioprevención con tamoxifeno. Prevención de una enfermedad significa la preparación y disposición de medidas que se toman por anticipado a fin de evitar o disminuir el riesgo de ocurrencia de esa enfermedad o minimizar sus efectos. Las medidas tomadas para cualquier tipo de prevención no eliminan definitivamente el riesgo de padecer la enfermedad, sino que lo reducen. Para implementar dichas

medidas se deben balancear previamente los riesgos y los beneficios.

La quimioprevención es la utilización de sustancias que previenen el desarrollo de tumores malignos, al impedir o revertir el proceso de carcinogénesis. La estrategia de quimioprevención es bloquear el efecto mutagénico y mitogénico.

El uso preventivo de una droga para evitar el desarrollo de una neoplasia se basa en su mecanismo de acción y en los métodos específicos de carcinogénesis del tumor. En la génesis del cáncer de mama diversos factores juegan un rol importante: factores hormonales (estrógeno, progestágeno), factores de crecimiento y diversas citocinas. El estrógeno es uno de los principales estimuladores de la división celular; por lo tanto, los receptores de estrógeno son un excelente blanco para la acción farmacológica de las moléculas que tiendan a neutralizar las células neoplásicas. Dentro de este contexto se han desarrollado moléculas antiestrógeno capaces de inhibir el crecimiento celular mediante su acción sobre el receptor de estrógeno.

Las moléculas más estudiadas han sido los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) y los inhibidores de aromatasas. Los SERM constituyen un grupo heterogéneo de compuestos de diversa estructura química, que perdiendo la configuración esteroidea del estradiol poseen estructuras que les permiten unirse al receptor de estrógeno.

Los SERM estudiados para la quimioprevención son el tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, arzoxifeno, lasofoxifeno (sólo nos referiremos al tamoxifeno y al raloxifeno que son los que actualmente se utilizan para quimioprevención). Todos actúan como antagonistas de estrógeno en la mama, disminuyendo en 50% o más el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, y como agonistas de estrógeno en hueso y en los lípidos, disminuyendo las fracturas óseas y aumentando la densidad mineral ósea.

Los resultados de los diferentes estudios hicieron que la FDA aprobara el uso de tamoxife-

no para quimioprevención del cáncer de mama en pacientes de alto riesgo.

El raloxifeno también fue aprobado para reducir el riesgo de fracturas óseas en pacientes con osteoporosis y la FDA aprobó el raloxifeno para quimioprevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo posmenopáusicas.<sup>53</sup>

## PROTOCOLOS DE QUIMIOPREVENCIÓN

Las drogas más utilizadas en los protocolos de quimioprevención y sus correspondientes *trials* son:

1. Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM).
  - Tamoxifeno.
    - NSABP BCPT (P-1).
    - The Real Marsden Hospital Study.
    - The Italian Tamoxifen Prevention Study.
    - The First International Breast Cancer Intervention Study (IBIS I).
    - STAR.
  - Raloxifeno.
    - CORE.
    - MORE.
    - RUTH.
    - STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene).
2. Inhibidores de la aromatasas.
  - Anastrozol.
    - IBIS II.
  - Exemestano.
    - MAP3.

### Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM)

El NSABP P-1, MORE, IBIS, PEAR y STAR, demuestran la utilidad de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) en la reducción de la incidencia del cáncer de mama en las mujeres de alto riesgo.

- La reducción de la incidencia del CM varía entre un 32% y 74%, pero no en el 100% de los casos. Esta reducción de la incidencia

es sólo para los cánceres de mama receptor de estrógeno positivo. Varios estudios están en marcha para demostrar la habilidad de ciertas drogas para prevenir el cáncer de mama receptor de estrógeno negativo (retinoides, metformina, lapatinib, atorvastatina, vitamina D).

- Su utilización se limita a pacientes mayores de 35 años. Su utilidad en menores de 35 años es desconocida.
- Su aplicación varía según la paciente sea:
  1. PREMENOPÁUSICA: se indica la ingesta de tamoxifeno, según la aprobación de la FDA, para las pacientes premenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama.
  2. POSMENOPÁUSICA: se indica la ingesta de raloxifeno, el cual es tan efectivo como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer invasivo en pacientes de alto riesgo, pero no es tan efectivo para prevenir el cáncer de mama no invasivo, tanto ductal como lobulillar in situ. Según Leslie Fored, de la División de Prevención de Cáncer del National Cancer Institute de EE.UU., sugiere que para posmenopáusicas con histerectomía es indistinto tamoxifeno o raloxifeno, y en las que no tienen realizada una histerectomía, se recomienda raloxifeno.

Por lo tanto, la mejor ecuación riesgo/beneficio se obtiene en mujeres premenopáusicas (<50 años), preferentemente con histerectomía, con un elevado riesgo de desarrollar cáncer de mama, especialmente si éste es debido a un antecedente de hiperplasia atípica.

## TAMOXIFENO

El beneficio del tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), está muy bien documentado en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama.

*Trials randomizados* comparando el uso de tamoxifeno contra no tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama, han demostrado una reducción en la incidencia de cáncer de mama primario contralateral.

El metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo anual de desarrollar cáncer de mama contralateral en las pacientes tratadas con tamoxifeno con cáncer receptor de estrógeno positivo o desconocido.

El hallazgo de una menor incidencia de cáncer contralateral en las mujeres tratadas con tamoxifeno como terapia adyuvante, llevó a pensar que esta droga podría ser útil en la prevención del cáncer de mama.

Los mecanismos de acción del tamoxifeno para la prevención de cáncer de mama son:

- Ejerce un efecto competitivo en la ligadura del estradiol a los receptores de estrógeno.
- Aumenta la fase G1 del ciclo celular (luego de producida la mitosis y antes de entrar en la fase S), con lo que disminuye el crecimiento celular.
- Inhibe la liberación del factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- Estimula la liberación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), con lo que inhibe el proceso de carcinogénesis.
- Se liga a la calmodulina, una proteína que participa en la síntesis del ADN e impide el crecimiento celular.
- Inhibe la proteinquinasa C (PKC) y la fosfolipasa (PLC).

En general el tamoxifeno es bien tolerado, pero tiene como efectos colaterales importantes el aumento de la incidencia de cáncer de endometrio y de eventos vasculares. Los síntomas de privación de estrógeno aumentan en 5% a 20% de las mujeres tratadas, especialmente en

premenopáusicas. El riesgo de tromboembolismo es tres veces superior, y el de accidente cerebro vascular dos veces superior al del grupo control.

En la posmenopáusica mantiene la densidad mineral ósea, pero en la premenopáusica puede ser causa de pérdida de masa ósea.

El efecto a nivel cardiovascular es controvertido, ya que si bien se observa un 13% de reducción en los niveles de colesterol, no hay disminución de los eventos cardiovasculares.

Los *trials* para evaluar si el tamoxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama son:

1. NSABP BCPT (P-1).
2. The Real Marsden Hospital Study.
3. The Italian Tamoxifen Prevention Study.
4. The First International Breast Cancer Intervention Study (IBIS I).

### **NSABP - BREAST CANCER PREVENTION TRIAL P-1**

#### **Diseño**

En junio de 1992 el NSABP implementó un *trial* clínico *randomizado* para evaluar el valor del tamoxifeno para la prevención de cáncer de mama en mujeres sanas de alto riesgo. El estudio se cerró el 30 de septiembre de 1997.

#### **Criterios de Inclusión**

- Edad mayor de 60 años.
- Entre 35 y 49 años con un riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años mayor a 1,66 según el modelo de Gail.
- Antecedentes de carcinoma lobulillar in situ.

#### **Condiciones para participar en el *trial***

- Firma de consentimiento informado.
- Tener una expectativa de vida de por lo menos 10 años.
- Tener un examen mamario y una mamografía con una antigüedad no mayor de 18 meses que no demuestre la presencia de un cáncer.

- Tener glóbulos blancos, recuento de plaquetas, función hepática y renal normal.
- No estar embarazada en el momento de ingresar y no planearlo durante la duración del mismo.
- Con posibilidad de *follow-up*.
- Con *sampling* de endometrio antes de la *randomización*.
- No ingesta de terapia hormonal de reemplazo, anticonceptivos orales o andrógenos, antes de 3 meses de la *randomización*.
- No antecedentes de trombosis venosa profunda o de embolismo pulmonar.
- Firma de consentimiento informado.

#### **Objetivos**

OBJETIVO PRIMARIO: demostrar si el tamoxifeno administrado durante 5 años prevenía la aparición de cáncer.

OBJETIVO SECUNDARIO: demostrar si el tamoxifeno puede reducir la incidencia de infarto de miocardio (el tamoxifeno altera el metabolismo lipídico) y de fracturas óseas (el tamoxifeno tiene un efecto agonista de estrógeno, con lo cual puede mejorar la osteoporosis).

OBJETIVOS ADICIONALES: evaluar la mortalidad por cáncer de mama, los efectos adversos del tamoxifeno y obtener información sobre la genética del cáncer de mama.

#### **Resultados**

- Fueron *randomizadas* 13.388 mujeres de alto riesgo para recibir tamoxifeno 20 mg/día (6.681) o placebo (6.707) durante 5 años.
- No tuvieron *follow-up* 212 pacientes, 108 en el grupo placebo y 104 con tamoxifeno.
- El 21,6% de las pacientes suspendieron el tratamiento (23,7% con tamoxifeno y 19,7% con placebo).
- Fueron incluidas en el análisis 13.175 participantes. El *follow-up* medio fue de 54,6 meses.
- El 39% de las pacientes tenían entre 35 y 49 años, el 31% entre 50 y 59 años, y el



30% tenían 60 años o más.

- El 37% de las pacientes estaban con histerectomía; 6,3% tenían antecedentes de CLIS y 9,1% de hiperplasia ductal atípica.
- El 57% de las pacientes tenían antecedentes de cáncer de mama en un familiar de primer grado.

Luego de un seguimiento de 54 meses, el tamoxifeno produjo una reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo del 49%, con 175 casos en el grupo placebo *contra* 89 casos en el grupo tamoxifeno. Esta reducción de riesgo se produjo en todos los grupos etarios.

El 44% de las mujeres eran de 49 años o menores, el 51% tenían entre 50 y 59 años, y el 55% tenían 60 años o más.

La diferencia en incidencia para carcinoma de mama invasivo fue de 3,30 casos por 1.000 mujeres (6,76 casos por 1.000 mujeres en el grupo placebo y 3,43 casos por 1.000 mujeres en el grupo tamoxifeno). La reducción de riesgo absoluto fue de 21,4 casos. En términos de números de pacientes necesarias para tratar esto, significa que debemos tratar a 47 mujeres con tamoxifeno para prevenir 1 caso de cáncer de mama. El resultado de un *update* indica que el riesgo de cáncer de mama se reduce a un 43% después de 7 años de *follow up*.

No hubo diferencia en la mortalidad.

Las pacientes con BRCA2 mutado tuvieron una reducción de riesgo del 62%. Sin embargo, el uso del tamoxifeno no fue asociado a reducción de riesgo en mujeres con BRCA1 mutado, esto probablemente se deba a que estos casos presentan en general cánceres de mama triple negativos.

La mayor diferencia entre las dos ramas fue más evidente en los tumores <2 cm en el momento del diagnóstico. También hubo diferencia con respecto al número de ganglios comprometidos: a favor del tamoxifeno cuando existían entre 1 a 3 ganglios metastásicos. Esta diferencia

desaparece con 4 ganglios metastásicos o más.

El tamoxifeno redujo el riesgo de carcinoma no infiltrante a un 50%.

El tamoxifeno redujo la aparición de tumores receptores hormonales positivos en un 60%, sin haberse logrado una reducción significativa de los hormono-independientes.

En las mujeres con antecedentes de CLIS, la reducción del riesgo fue del 56% y en las mujeres con hiperplasia atípica fue del 86%.

Las participantes que recibieron tamoxifeno presentaron:

- Un riesgo aumentado de 2,53 de desarrollar un carcinoma infiltrante de endometrio. Esto fue predominante en mujeres de 50 años o más. Este incremento de riesgo se vio en los primeros años del *follow up*. Los 36 cánceres de endometrio eran estadio I. Se reportaron 4 carcinomas in situ de endometrio, 3 en la rama placebo y 1 en la rama tamoxifeno. No se observaron muertes por carcinoma de endometrio.
- Eventos miocárdicos: 28 pacientes tuvieron infarto de miocardio en el grupo placebo y 31 en el grupo tamoxifeno. De la rama placebo 8 (29%) fueron fatales, comparado con 7 (23%) en el grupo con tamoxifeno. El tamoxifeno no alteró el promedio anual de enfermedad isquémica de miocardio.
- Reducción del 19% de fracturas por osteoporosis. Esta disminución se vio sobre todo en las pacientes mayores de 50 años.
- Aumento de riesgo de 1,59 para ACV o embolismo pulmonar. Tuvieron trombosis venosa profunda 35 pacientes con tamoxifeno, *contra* 22 con placebo. Estas diferencias se vieron más en las mujeres mayores de 50 años.
- Mayor índice de cataratas en las pacientes añosas.
- Mayor índice de tuforadas (45,7% *vs.* 28,7% en la rama placebo) y de secreción vaginal (29% *vs.* 13% en el grupo placebo).

- No hubo aumento de cáncer de colon, recto, ovario u otros tipo de cánceres, con la administración de tamoxifeno.

Ocurrieron 71 muertes en el grupo placebo y 57 en el grupo tamoxifeno (RR=0,81; 95% CI: 0,56-1,16).

Fueron producidas por cáncer 42 muertes en el grupo placebo y 23 con tamoxifeno. En el grupo placebo 6 cánceres de mama y 3 con tamoxifeno. En el grupo placebo 15 muertes y 22 con tamoxifeno fueron causadas por problemas vasculares. No hubo diferencia en la mortalidad entre los dos grupos con un *follow up* de 7 años. El estudio inicial de este protocolo reveló que la mortalidad anual para el tamoxifeno fue de 2,17 por 1.000 mujeres, comparado con 2,71 por 1.000 mujeres en el grupo placebo. La mortalidad anual después de 7 años de seguimiento fue de 2,80 por 1.000 mujeres, comparada con 3,08 por 1.000 mujeres en el grupo de tamoxifeno y placebo, respectivamente, para un riesgo de aumento de 1,10 (95% CI: 0,85-1,43).

### Discusión

La evaluación de las pacientes con mutación del BRCA2 demostró una reducción del riesgo de cáncer de mama del 62% en la rama con tamoxifeno. Sin embargo, esta reducción no se vio en las pacientes con BRCA1 (en general, las portadoras de BRCA1 mutado tienen tumores con receptores hormonales negativos). De todos modos este análisis se ve limitado, por ser pequeño el número de mujeres con mutaciones BRCA1/2.

De acuerdo a los resultados de P1, la pregunta que uno debe hacerse es quién tendría que recibir tamoxifeno para disminuir el riesgo de cáncer de mama. Las candidatas serían las mujeres de 50 años o menos que son elegibles para el P1, mujeres con antecedente de CLIS o hiperplasia ductal atípica, y mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con histerectomía.

### Conclusiones

- Luego de los resultados del P1 en octubre de 1998 la FDA recomienda el uso de tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años en mujeres de alto riesgo, para reducir el riesgo de desarrollar carcinoma invasivo de mama estrógeno positivo.
- El beneficio de utilizarlo por más de 5 años aún es desconocido.
- No está recomendado en mujeres con antecedentes de trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, infarto o ataque isquémico transitorio.

Estos resultados favorables contrastaron con los obtenidos por los estudios de quimioprevención inglés e italiano, en los que no se halló beneficio con tamoxifeno. No obstante, estos estudios tenían menor poder estadístico, menor cumplimiento del tratamiento asignado y, fundamentalmente, diferían en los criterios de inclusión. En el estudio italiano ingresaron mujeres de bajo riesgo, ya que se requería el ingreso de mujeres con histerectomía, muchas de las cuales presentaban también ooforectomía bilateral. En el estudio inglés, si bien presentar alto riesgo era criterio de inclusión, éste fue determinado sólo por los antecedentes familiares.<sup>26</sup>

## ROYAL MARSDEN INTERNATIONAL GROUP

### Diseño

Es un *trial* en el cual se incluyeron 2.471 mujeres entre 30 y 70 años de alto riesgo basado fundamentalmente en la historia familiar. Una rama recibió tamoxifeno 20 mg/día y otra placebo durante 8 años. Las participantes podían seguir y/o comenzar con terapia hormonal de reemplazo.

**Objetivo**

OBJETIVO PRIMARIO: evaluar incidencia de cáncer de mama.

OBJETIVO SECUNDARIO: analizar los cánceres de mama con receptores de estrógeno positivo.

**Resultados**

Recientemente un análisis de este estudio mostró que con un seguimiento a 20 años no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer de mama entre los dos grupos (82 rama tamoxifeno y 104 rama placebo HR=0,78; 95% CI: 0,58; p=0,1). De estos 186 cánceres, 139 fueron RE(+) (53 en rama tamoxifeno y 86 con placebo, HR=0,61; 95% CI: 0,43-0,86; p=0,005). El riesgo de cáncer de mama RE(+) no fue estadísticamente menor en el grupo tamoxifeno que en el placebo, durante los 8 años de tratamiento; pero sí lo fue en el período posttratamiento (23 con tamoxifeno y 47 con placebo; HR=0,48; 95% CI: 0,29-0,79; p=0,004).

No hubo diferencias en la mortalidad entre las dos ramas (54 muertes HR=0,99; 95% CI: 0,68-1,44; p=0,95). No hubo diferencia en la aparición de cáncer de mama en los dos grupos (62 casos en 1.238 mujeres en el grupo tamoxifeno *contra* 75 casos en 1.233 mujeres en el grupo placebo) durante el tratamiento.

**Conclusión**

Existió una reducción estadísticamente significativa en la aparición de cáncer de mama RE(+) en la rama con tamoxifeno, que ocurrió durante el seguimiento postratamiento, marcando una prevención a largo plazo con tamoxifeno de los cánceres estrógeno dependientes.<sup>27</sup>

### ITALIAN TAMOXIFEN PREVENTION STUDY

**Diseño y objetivo**

Entre el 1 de octubre de 1992 y el 31 de diciembre de 1997 fueron incluidas 5.408 mujeres

entre 35 y 70 años con histerectomía. Una rama con tamoxifeno 20 mg/día y otra con placebo, durante 5 años. Podían recibir terapia hormonal de reemplazo (THR).

**Resultados**

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de cáncer de mama en los dos grupos, con un seguimiento de 46, 81 y 109 meses.

Luego de 11 años de seguimiento 136 mujeres desarrollaron un CM (74 placebo, 62 tamoxifeno; RR=0,84; 95% CI: 0,60-1,17). La incidencia de cáncer de mama en los dos grupos fue semejante en las mujeres con ooforectomía bilateral y en las mujeres de bajo riesgo.

En la rama tamoxifeno un subgrupo de mujeres que usaron THR y tenían un riesgo aumentado por factores reproductivos y hormonales, tuvieron una significativa reducción de riesgo de cáncer de mama receptor hormonal positivo. Sin embargo, sólo un 13% de las mujeres eran de alto riesgo.

Durante el tratamiento la rama con tamoxifeno tuvo más tuforadas, secreción vaginal, molestias urológicas, hipertrigliceridemia y arritmia cardíaca, pero el porcentaje de mujeres con dolor de cabeza fue menor.

En la rama tamoxifeno tuvieron más eventos tromboembólicos, especialmente tromboflebitis superficial.

**Conclusión**

Una selección adecuada de mujeres de alto riesgo para desarrollar un cáncer de mama receptor hormonal positivo puede mejorar el costo beneficio de la administración de tamoxifeno.

No está claro por qué en la rama con tamoxifeno no disminuyó el riesgo de cáncer de mama. Posiblemente esto se deba a que las mujeres usaron THR y era una población diferente que en los otros ensayos (pacientes de bajo riesgo).<sup>28</sup>

## INTERNATIONAL BREAST CANCER INTERVENTION STUDY (IBIS-I)

### Diseño

Entre abril de 1992 y marzo de 2001 ingresaron 7.154 mujeres entre 35 y 70 años. Fueron *randomizadas* a 5 años de tamoxifeno o placebo. La elección se realizó en mujeres que tenían factores de riesgo para tener un cáncer de mama, que indicara al menos un riesgo relativo mayor de 2 si tenían entre 45 y 70 años, un riesgo relativo mayor de 4 entre 40 y 44 años, o un riesgo relativo mayor de 10 entre 35 y 39 años.

Específicamente fueron elegidas:

- Mujeres de más de 45 años si tenían: madre o hermana con cáncer de mama antes de los 50 años; dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama a cualquier edad; un familiar de primer grado con cáncer de mama a cualquier edad, si eran nulíparas o tuvieron una hiperplasia benigna.
- Mujeres de 40 años si tenían: hiperplasia lobulillar o ductal atípica; familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral a cualquier edad; dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama, uno de los cuales se presentó antes de los 50 años.
- Mujeres de 35 años si presentaban: carcinoma lobulillar in situ; dos familiares de primer grado con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años.

Fueron excluidas para entrar en el protocolo mujeres con cánceres de cualquier sitio excluido cáncer de piel no melanoma, con antecedentes de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, anticoaguladas o mujeres con deseo de embarazo.

### Resultados

Luego de un seguimiento de 96 meses se encontraron 337 cánceres de mama. La inci-

dencia en el grupo tamoxifeno fue 27% menor que en el grupo placebo (142 *versus* 195; RR=0,73; 95% CI: 0,58-0,91; p=0,004).

En el grupo tamoxifeno se redujo la aparición de cáncer de mama en un 32% hasta los primeros 4 años de tratamiento y en un 18% en los años subsiguientes. La incidencia de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en el grupo tamoxifeno fue 26% menor que en el grupo placebo durante los primeros 4 años, y 44% menor a partir de los 5 años. Es decir, que la disminución del riesgo parece persistir al menos por 10 años.

Sin embargo, los efectos colaterales del tamoxifeno fueron menores después de terminar el tratamiento que durante el mismo. Por ejemplo, el porcentaje de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar fue estadísticamente mayor en el grupo tamoxifeno, que en el placebo durante el tratamiento (52 *vs.* 23 casos; RR=2,26; 95% CI: 1,36-3,87) pero no luego de la interrupción del mismo (16 *vs.* 14 casos; RR=1,14; 95% CI: 0,52-2,53).

Se encontró un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar; pero sólo en las mujeres  $\geq 50$  años.

No obstante, no se demostraron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.<sup>23,24</sup>

Las dos ramas no difirieron en el riesgo de cáncer de mama receptor de estrógeno negativo (35 en cada rama), pero el riesgo de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo fue 34% menor en la rama con tamoxifeno (87 *vs.* 132 casos; RR=0,66; 95% CI: 0,50-0,87).

### Conclusión

El IBIS-I demostró que el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo, en las mujeres de alto riesgo. La reducción de riesgo del tamoxifeno parece persistir más allá de la finalización del tratamiento, por al menos 10 años, pero la mayoría de los

	NSABP-P1	IBIS-I	Royal Marsden	Estudio italiano
N° de pacientes randomizados	6.681 (tamoxifeno) 6.707 (placebo)	3.579 (tamoxifeno) 3.575 (placebo)	1.250 (tamoxifeno) 1.244 (placebo)	2.700 (tamoxifeno) 2.708 (placebo)
Edad	>35 años	35-70 años	30-70 años	35-70 años
Ingreso de datos	1992-1997	1992-2001	1986-1996	1992-1997
Seguimiento	7 años	10 años	20 años	13 años
Objetivo	Utilidad del tamoxifeno en quimioprevención			
Riesgo	35-39 años con riesgo aumentado (>1,66 Gail) >60 años con CLIS	Riesgo alto basado en historia familiar 45-70 años RR=2 40-44 años RR=4 35-39 años RR=10	Riesgo alto familiar de primer grado afectado	Riesgo bajo o normal con histerectomía (48% ooforectomía BT)
CLIS	Incluidas	Incluidas	Incluidas	No especificado
Hiperplasia atípica	Incluidas			No especificado
HT	Excluidas			Incluidas
CM invasivo				
Tamoxifeno	89	142	82	62
Placebo	175	195	104	74
Reducción del riesgo	49%	32%	No significativo	No significativo
RE positivo				
Reducción del riesgo	69%	31%	39%	
Tamoxifeno	41	44	53	27
Placebo	130	63	86	44
RR	0,31	0,66		0,61

**Cuadro 6.** Características de los principales trabajos sobre tamoxifeno.

efectos colaterales no continúan luego de los 5 años de tratamiento.

El tamoxifeno reduce un 44% la incidencia de cáncer de mama RE(+) en el período post-tratamiento mientras que la reducción es del 26% durante la fase de tratamiento activo (Cuadro 6).<sup>29</sup>

### RALOXIFENO

Es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), de segunda generación, que es diferente al tamoxifeno, pero que tiene efectos similares al mismo sobre el hueso, lípidos y a nivel de la coagulación, y es a su vez un antagonista de estrógeno en mama y útero.

- La eficacia del raloxifeno para la reducción del riesgo de cáncer de mama fue evaluada en tres estudios clínicos en mujeres posmenopáusicas (CORE, MORE, RUTH).
- Los efectos colaterales del raloxifeno son aceptables.
- El riesgo de fracturas, enfermedad isquémica coronaria y ACV, es igual que el de tamoxifeno.
- El raloxifeno no aumenta el índice de carcinoma de endometrio.
- Cuando se utiliza para quimioprevención la dosis es de 60 mg/día. No ha sido evaluada la seguridad y eficacia del raloxifeno con otras dosis para quimioprevención.
- Raloxifeno es la droga de elección para re

ducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.

- Raloxifeno ofrece mayores beneficios en las mujeres posmenopáusicas sin histerectomía, que el tamoxifeno.
- El raloxifeno no ha sido estudiado en mujeres premenopáusicas de alto riesgo, el tamoxifeno sigue siendo la droga de elección para estas pacientes.

En el año 2007 la FDA aumenta las indicaciones del raloxifeno; no solamente se usa para la osteoporosis sino también para la reducción del riesgo de cáncer de mama en posmenopáusicas con osteoporosis y/o con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

Los estudios más importantes son el MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), el CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista), el RUTH (Raloxifene Use for The Heart Trial).

## MORE

### Diseño

Este estudio fue realizado para determinar si 3 años de tratamiento con raloxifeno reducen el riesgo de fracturas en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Enroló 7.705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que fueron *randomizadas* a raloxifeno 60 o 120 mg/día, o placebo y seguidas por 40 meses. Edad: entre 31 y 80 años.

Para ser incluidas las mujeres debían tener osteoporosis o antecedentes de fractura por osteoporosis.

### Objetivo

OBJETIVO PRIMARIO: determinar si 3 años de raloxifeno reducen el riesgo de fracturas en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

OBJETIVO SECUNDARIO: evaluar la incidencia de cáncer de mama.

## Resultados

Se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral y un aumento en la densidad mineral ósea en el cuello femoral y en la columna, en las pacientes tratadas con raloxifeno.

Luego de un seguimiento de 40 meses se registraron 40 cánceres de mama: 27 casos en 2.576 mujeres en el grupo placebo y 13 casos en 5.129 mujeres con raloxifeno. El riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama con raloxifeno comparado con placebo, fue de 0,24 (95% CI: 0,13-0,44). El raloxifeno disminuyó fuertemente el riesgo de cáncer de mama RE(+) (RR=0,10; 95% CI: 0,04-0,24), pero no influyó en el riesgo de desarrollar un cáncer receptor de estrógeno negativo (RR=0,88; 95% CI: 0,26-3,00).

Las pacientes enroladas en general eran de bajo riesgo y con más años que las del NSABP BCPT (P-1).

Los efectos colaterales en la rama con raloxifeno fueron: tuforadas, síndrome tipo gripal, fluido en la cavidad endometrial, edema periférico y calambres en las piernas. Hubo un aumento de trombosis venosa profunda (0,7% para 60 mg/día de raloxifeno *versus* 0,2% placebo) y embolia pulmonar (0,3% con raloxifeno 120 mg/día *versus* 0,1% con placebo), en las mujeres con raloxifeno. No existió aumento de cáncer de endometrio con el raloxifeno.

## Conclusión

- Luego de 5 años se observó una reducción en la incidencia de cáncer de mama RE positivo del 84% en las mujeres tratadas con raloxifeno.
- No hubo reducción en la incidencia de cáncer RE negativo.
- No existió aumento de la incidencia de cáncer de endometrio asociado al raloxifeno.
- El raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral.<sup>31,32</sup>

## CORE

### Diseño

Este estudio fue diseñado para evaluar el efecto de la continuación del raloxifeno durante 4 años más en la incidencia de cáncer de mama, en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que fueron ingresadas en el MORE.

### Objetivo

OBJETIVO PRIMARIO: evaluar la incidencia de CM.

OBJETIVO SECUNDARIO: evaluar la incidencia de cáncer de mama RE(+).

### Resultados

Durante el CORE la incidencia de cáncer de mama invasivo se redujo un 59% (HR=0,41; 95% CI: 0,24-0,71) en el grupo raloxifeno comparado con el placebo. Raloxifeno, comparado con placebo, redujo un 66% la incidencia de CA de mama invasivo RE(+) (HR=0,34; 95% CI: 0,18-0,66) pero no tuvo efecto en el CM invasivo RE(-).

Durante los 8 años de tratamiento (MORE + CORE) la incidencia de todos los CM se redujo un 59% en el grupo con raloxifeno, comparado con placebo (HR=0,34; 95% CI: 0,22-0,50). Comparado con el placebo 8 años de raloxifeno reduce la incidencia de CM invasivo RE(+) en un 76% (HR=0,24; 95% CI: 0,15-0,40). La incidencia de CM no infiltrante no fue diferente entre las dos ramas (HR=1,78; 95% CI: 0,37-8,61).

Los efectos adversos fueron similares a los vistos en el MORE. El raloxifeno no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio. Durante los 8 años del MORE y del CORE el raloxifeno aumentó el índice de tuforadas y de calambres en las piernas; esto sucedió durante el MORE pero no durante los 4 años adicionales de terapia en el CORE. Esto puede ser debido a que hubo un sesgo en la selección de las pacientes en el CORE; las que tenían estos síntomas podían ele-

gir no continuar con el tratamiento.

Los resultados del CORE no son del todo claros debido al diseño del mismo. De las 7.705 pacientes *randomizadas* en el MORE sólo 4.011 decidieron continuar en el CORE. Esto produce un sesgo a favor de las pacientes tratadas. Los investigadores del CORE no *randomizaron* nuevamente a las pacientes manteniendo el doble ciego del *trial* original (1.286 pacientes rama placebo y 2.725 rama raloxifeno).

### Conclusión

- Entre las mujeres que siguen tomando raloxifeno por 4 años más, se demuestra un 66% de reducción en la incidencia anual de cáncer de mama infiltrante, RE positivo.
- No hubo aumento de efectos colaterales.
- Es un *trial* que tiene sesgos en la elección de las pacientes.<sup>30,33</sup>

## RUTH (Raloxifene Use for The Heart)

### Diseño

Fueron incluidas mujeres posmenopáusicas con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria. Se *randomizaron* en dos ramas, raloxifeno y placebo. Duración del tratamiento, 5 años. Seguimiento medio 5,6 años.

### Resultados y conclusiones

Hubo una disminución del 44% en la incidencia de CM invasivo en la rama con raloxifeno (HR=0,56; 95% CI: 0,38-0,83) y una disminución del 55% de CM RE(+) (HR=0,45; 95% CI: 0,28-0,72).

- Sólo 40% de las participantes tenían, según el modelo de Gail, riesgo aumentado para CM.
- El raloxifeno no redujo el riesgo de eventos cardiovasculares.
- No se constató disminución de riesgo de CM no invasivo, de todos modos sólo el 7% de los CM en el RUTH fueron no invasivos.<sup>34,35</sup>

### **STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) o NSABP P250**

Los resultados del CORE y MORE demostraron que el raloxifeno puede ser un agente efectivo para la reducción del riesgo de CM. Sin embargo, ninguno de estos estudios fue diseñado para evaluar la eficacia del raloxifeno *versus* tamoxifeno en la reducción de riesgo de CM. El STAR fue diseñado con ese fin.

#### **Criterios de inclusión**

- Todas las mujeres debían ser posmenopáusicas.
- Riesgo de cáncer de mama durante al menos 5 años de 1,66 basado en el modelo de Gail.
- No medicadas con tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal de reemplazo, anticonceptivos orales o andrógenos 3 meses antes de entrar en el protocolo.
- Sin antecedentes de accidente cerebro vascular, tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.
- Sin antecedentes de cáncer en otro lugar del cuerpo, salvo cáncer de piel (no melanoma) o carcinoma in situ de cuello uterino.
- Sin diabetes o hipertensión grave.
- Mujeres posmenopáusicas de 35 años o mayores con antecedentes de carcinoma lobulillar in situ tratado sólo con exéresis local con ningún otro factor de riesgo.

Se incluyeron 19.747 mujeres.

#### **Randomización**

Fueron *randomizadas* en dos ramas, tamoxifeno 20 mg/día o raloxifeno 60 mg/día.

#### **Objetivo**

OBJETIVO PRIMARIO: evaluar la incidencia de CM.

OBJETIVO SECUNDARIO: evaluar calidad de vida y la incidencia de CM no invasivo, embo-

lismo pulmonar, cáncer de endometrio, accidente cerebro-vascular, cataratas y muerte.

#### **Resultados**

Luego de un seguimiento medio de 4 años:

- No hubo diferencia en la incidencia de CM invasivo entre las dos ramas (RR=1,02; 95% CI: 0,82-1,28).
- El raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno para reducir el riesgo de CM invasivo en las pacientes con historia de CLIS o hiperplasia atípica.
- El raloxifeno no fue tan efectivo como el tamoxifeno en reducir el riesgo de CM no invasivo; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR=1,40; 95% CI: 0,98-2,00).

Luego de un seguimiento medio de 8 años:

- El raloxifeno tuvo un 76% de efectividad frente al tamoxifeno en la reducción de riesgo de CM invasivo, sugiriendo que el beneficio del tamoxifeno se prolonga con el tiempo.
- El raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la reducción de riesgo en CM invasivo en mujeres con CLIS, pero fue menos efectivo que el tamoxifeno en mujeres con antecedentes de hiperplasia atípica.
- Con el raloxifeno el riesgo de CM no invasivo se aproxima a lo que sucede en la rama tamoxifeno (RR=1,22; 95% CI: 0,95-1,50).
- No hubo diferencias en la mortalidad entre las dos ramas.

- 1) En el análisis inicial del STAR la rama raloxifeno tuvo menos cáncer de endometrio que con tamoxifeno; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No obstante, a los 8 años de seguimiento el riesgo de cáncer de endometrio fue significativamente menor con el raloxifeno.
- 2) En la rama con raloxifeno se observó menos hiperplasia uterina que en la rama con ta-



moxifeno.

- 3) En la rama con tamoxifeno hubieron más eventos tromboembólicos y cataratas.
- 4) La incidencia de accidente cerebro-vascular, enfermedad isquémica cardíaca y fractura ósea fue similar en los dos grupos.
- 5) La calidad de vida fue igual para las dos ramas; sin embargo, las pacientes con tamoxifeno tuvieron una mejor función sexual.

### Conclusión

- El efecto del raloxifeno en la disminución de cáncer de mama infiltrante es igual al del tamoxifeno.
- El raloxifeno presenta menos efectos adversos que el tamoxifeno.
- El raloxifeno es una alternativa aceptable para la reducción del riesgo en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.<sup>36</sup>

### INHIBIDORES DE LA AROMATASA

En la búsqueda de medicamentos con más eficacia y menos efectos adversos que tamoxifeno se han incorporado los inhibidores de la aromatasa. Este tipo de agentes actúan bloqueando una enzima (la aromatasa) cuyo efecto final es que favorece la producción de estrógeno a partir de otros compuestos en tejidos distintos del ovario. Cuando se bloquea la acción de la aromatasa los niveles de estrógeno descienden drásticamente, pero sólo en mujeres posmenopáusicas. Estos medicamentos no sirven para disminuir el estrógeno en las mujeres premenopáusicas.

La justificación de la investigación de los inhibidores de la aromatasa como agentes preventivos, viene de los favorables resultados con anastrozol, letrozol (inhibidores de la aromatasa de estructura no esteroidea) y exemestano (inhibidor esteroideo), en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Especialmente, los inhibidores de la aromatasa han demostrado una capacidad superior al tamoxi-

feno para prevenir la aparición de un segundo cáncer en la mama contralateral, en mujeres que estaban siendo tratadas de forma complementaria después del tratamiento inicial con cirugía. Por lo tanto, se asume que también serán eficaces y superiores a tamoxifeno en la prevención primaria del cáncer de mama.

En el estudio ATAC se demostró la superioridad de anastrozol en términos de eficacia y de seguridad respecto a tamoxifeno, incluyendo menos tumores de endometrio y menos episodios vasculares. Además, la incidencia de nuevo cáncer de mama contralateral fue menor en las pacientes tratadas con anastrozol respecto a las tratadas con tamoxifeno, proporcionando el mismo tipo de evidencia que justificó los ensayos de quimiopreención con tamoxifeno. Por ello, se realizaron varios ensayos clínicos para comprobar si anastrozol mejora los resultados de tamoxifeno en mujeres con antecedentes de carcinoma de mama intraductal (NSABP B35, IBIS-II DCIS) o mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama (IBIS-II). El anastrozol no está exento de efectos indeseables. Su potente efecto antiestrógeno se ha asociado con un aumento de fracturas óseas en el ensayo ATAC. Este efecto secundario es especialmente preocupante, considerando que las mujeres posmenopáusicas ya tienen un riesgo mayor de fracturas osteoporóticas y el gran número de mujeres que se verían expuestas al fármaco en cualquier iniciativa poblacional de quimiopreención. Esto ha llevado a preconizar por algunos, el uso simultáneo y profiláctico de inhibidores de la aromatasa y bifosfonatos para impedir la pérdida de masa ósea. Esta posible solución parece plausible, aunque faltan datos que confirmen su utilidad en el contexto de la quimiopreención. En cualquier caso, ello supone mayor complejidad de manejo y un gasto añadido, que deben medirse con precaución en este contexto.

Exemestano es otro inhibidor de la aromatasa que, a diferencia de los anteriores, presenta una estructura y mecanismo de acción diferen-

tes. Se trata de un agente esteroideo con una estructura similar al sustrato natural de la aromataasa, la androstenodiona, que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima, impidiendo su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. Por este motivo, se lo considera un inhibidor suicida. En el estudio IES031 que comparó tamoxifeno con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas, quedó demostrada la superioridad de exemestano en cuanto a reducción de eventos mamarios; 32% menos que con tamoxifeno. Igualmente, la incidencia de cáncer de mama contralateral se redujo en más de un 50%. El perfil de efectos secundarios fue generalmente favorable a exemestano con menos episodios tromboembólicos, de sangrado vaginal y de segundos tumores distintos del cáncer de mama, aunque con más artralgias y episodios de diarrea, casi siempre de carácter leve. En cuanto al hueso, hubo más episodios de osteoporosis y fracturas óseas en las mujeres tratadas con exemestano, aunque sin alcanzar significación estadística.

## ANASTROZOL

### Estudio IBIS II (International Breast Cancer Intervention Study II)

En la edición de marzo 2014 de la prestigiosa revista Lancet, el Dr. Jack Cuzick y col. publicaron los tan esperados resultados iniciales del estudio IBIS-II, con una media de 5 años de seguimiento. Este protocolo se diseñó para investigar si el anastrozol puede utilizarse con eficacia para prevenir el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. La apertura de los datos fue presentada en el San Antonio Breast Cancer Symposium de diciembre de 2013 por el mismo Cuzick.

### Diseño del ensayo IBIS II

Es un ensayo internacional, doble ciego,

randomizado 1:1, controlado por placebo, que reclutó 3.864 mujeres posmenopáusicas de 40-70 años de 153 centros en 18 países desde febrero del 2003 a enero 2012. La randomización fue estratificada por países y por bloques por talles (Cuadro 7).<sup>6,8,10</sup>

### Criterios de inclusión

#### 1. MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Criterios de posmenopausia:

- 60 años o más.
- Ooforectomía bilateral.
- Menores de 60 años.
  - Con útero en amenorrea por más de 12 meses.
  - Sin útero y niveles de FSH >30IU/L.

#### 2. EDAD

- 40-70 años.

#### 3. ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

- Por historia familiar.
- Por hiperplasias atípicas/carcinoma lobulillar in situ.
- Por densidad mamaria.
 

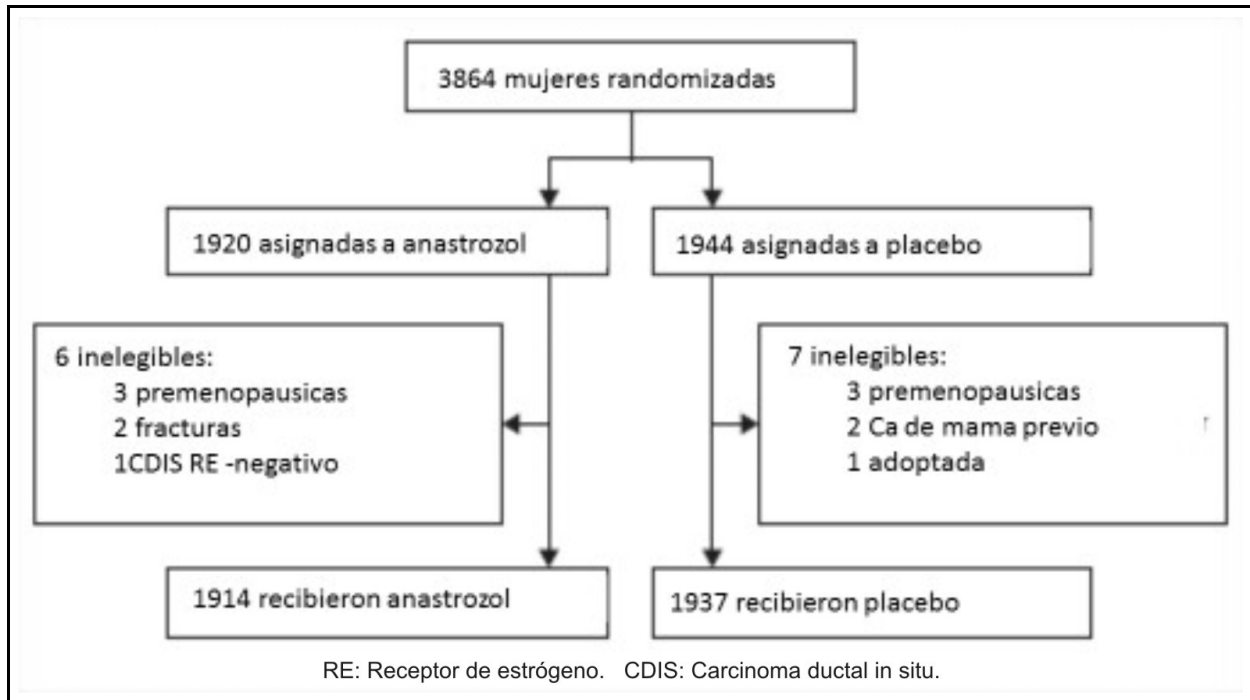
Criterios de alto riesgo:

  - 60-70 años: por lo menos 1,5 veces elevado con respecto a la población general.
  - 45 a 60 años: por lo menos 2 veces elevado con respecto a la población general.
  - 40-44 años: por lo menos 4 veces elevado con respecto a la población general.
  - Modelo de Tyrer-Cuzick mayor al 5% de riesgo a 10 años.

#### 4. SIN TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

### Criterios de exclusión

- Premenopáusicas.
- Diagnóstico previo de cáncer de mama, excepto CDIS receptores positivos, diagnosticado menos de 6 meses antes y tratado con mastectomía.
- Diagnóstico previo de cualquier cáncer invasivo 5 años antes, excepto cáncer de piel no melanoma o de cuello de útero.
- Uso de SERMS (tamoxifeno, raloxifeno, etc.)



**Cuadro 7.** Diseño del ensayo IBIS II.

por más de 6 meses, excepto si fue parte del IBIS I, y el tratamiento fue completado por lo menos 5 años antes de entrar en el estudio.

- Intención de continuar con terapia hormonal de reemplazo.
- Mastectomía profiláctica.
- Osteoporosis severa.
- Expectativa de vida menor a 10 años.
- Psicológica o fisiológicamente no apta para el estudio.
- Intolerancia al gluten, lactosa o ambos.

**Objetivos del estudio IBIS II** (Cuadro 8)

**OBJETIVO PRIMARIO**

- Incidencia de carcinoma de mama histológicamente confirmado, ya sea invasivo o carcinoma ductal in situ (CDIS).

**OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Cáncer de mama estrógeno positivo.
- Mortalidad por cáncer de mama.
- Otros cánceres.
- Enfermedad cardiovascular / tromboembo-

lismo.

- Fracturas.
- Eventos adversos.
- Muertes no debidas al cáncer de mama.

**Resultados**

**CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA POBLACIONAL**

- Media de edad 59,5 años. El 18% fueron mayores de 60 años.
- Terapia hormonal de reemplazo previa, 1.803 mujeres (47%).
- Con histerectomía, 1.287 mujeres (33%).
- Dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama u ovario, 1.894 mujeres (49%).
- Un familiar con cáncer de mama antes de los 50 años, 1.328 mujeres (34%).

Fueron diagnosticadas 326 pacientes (8%) con CDIS (carcinoma ductal in situ) RE(+) 6 meses previos al reclutamiento y fueron tratadas con mastectomía.

<b>IBIS II CRITERIOS Y OBJETIVOS</b>	
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres posmenopáusicas.</li> <li>• Edad: 40-70 años.</li> <li>• Alto riesgo para cáncer de mama:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por historia familiar.</li> <li>• Por hiperplasias atípicas / carcinoma lobulillar in situ.</li> <li>• Por densidad mamaria.</li> </ul> </li> <li>• Sin terapia hormonal de reemplazo.</li> </ul>	<b>OBJETIVOS PRIMARIOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia de cáncer de mama invasivo y CDIS.</li> </ul> <b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama RE+.</li> <li>• Mortalidad por cáncer de mama.</li> <li>• Mortalidad por otras causas.</li> <li>• Otros cánceres.</li> <li>• Enfermedad cardiovascular / tromboembolismos.</li> <li>• Eventos adversos.</li> </ul>
J. Cuzick, SABCS 2013	

**Cuadro 8.** Criterios de inclusión y objetivos del estudio.

La adherencia al estudio a 5 años en el grupo anastrozol es 68% y en el grupo placebo 72%. La mayoría de los casos discontinuaron la medicación por los efectos adversos en ambos grupos, en un 20% y un 15%, respectivamente.

### **Incidencia de cáncer de mama**

Luego de una media de seguimiento de 5 años, el 2% (40 casos) de las mujeres del grupo con anastrozol y 4% (85 casos) del grupo placebo, desarrollaron cáncer de mama (RR=0,47; IC 95%: 0,32 -0,68;  $p < 0,0001$ ) (Cuadro 9). Se considera que se necesitan 36 mujeres tratadas con anastrozol para prevenir un cáncer de mama en un período de 7 años de seguimiento.

### **ESTUDIO DE SUBGRUPOS**

Los carcinomas invasivos estrógeno positivo fueron más frecuentes en el grupo placebo con respecto al grupo anastrozol.

No hubo beneficio significativo en la disminución de los carcinomas receptores de estrógeno negativos.

Disminuyó la frecuencia de tumores de alto grado (HR=0,35).

Se vieron grandes diferencias en el efecto del anastrozol en los tumores receptores de estrógeno (HR=0,42) y progestínico positivos (HR=0,32), axilas negativas (HR=0,41).

En el análisis por subgrupos ajustados por edad, BMI, HRT y tabaquismo, se consiguieron los mismos resultados que en el análisis univariado. Además, se estudiaron las heterogeneidades con respecto a edad, índice de masa corporal, terapia hormonal de reemplazo y CDIS.

No se encontraron diferencias en el efecto del anastrozol en el grupo de mujeres con CLIS o hiperplasia atípica, y en aquellas que no usaron HRT previamente.

En el grupo placebo se vio un aumento en incidencia acumulativa a 7 años; la más alta para CLIS y para hiperplasia atípica (12,1%), seguidas por CDIS (9,7%) y ninguna de ellas (4,1%).

### **Incidencia de otros cánceres**

Se vio una incidencia más alta de cánceres de piel y gastrointestinal en el grupo placebo ( $p=0,05$ ), que en el grupo con anastrozol (Cuadro 9).

Disminuciones no significativas: endometrio, leucemia, linfoma, tiroides, tracto urinario, ovario.

### **Mortalidad**

Hubo 35 muertes en todo el estudio. Las causas de muerte más frecuentes fueron no específicas ( $p=0,836$ ).

	Anastrozol n=1.920	Placebo n=1.944	RR (95% CI)
TOTAL	40 (2,1%)	70 (3,6%)	0,58 (0,39-0,85)
Cáncer de piel	14	27	
Gastrointestinal	4	12	
Endometrial	3	5	
Ovario	4	7	
Vaginal	1	0	
Leucemia/linfoma	4	7	
Carcinomatosis	1	1	

Cuadro 9. Resultados de la incidencia de otros cánceres en IBIS II.

### Efectos adversos

Los eventos adversos significativamente más frecuentes en el grupo anastrozol ( $p=0,001$ ), fueron los músculo-esqueléticos en el 64% de las pacientes; incluyen artralgia, rigidez articular, dolores en las manos o pies, síndrome del túnel carpiano o compresión nerviosa. Fueron los hallazgos más frecuentes en ambos grupos, anastrozol y placebo. La artralgia moderada mostró diferencias significativas de  $p=0,01$  con anastrozol *contra* placebo.

El número total de fracturas en sitios específicos no difieren significativamente por grupos (8,5% y 7,7%, respectivamente). El 16% de las mujeres estaban en tratamiento con bifosfonatos durante el ensayo, 17% en el grupo anastrozol y 15% en el grupo placebo.

#### SÍNTOMAS VASOMOTORES

- Más frecuentes en el grupo anastrozol: sequedad en los ojos, hipertensión arterial.
- Menos frecuentes en el grupo anastrozol: prolapso vaginal o uterino y prurito vaginal.
- No diferencias en ambos grupos: tromboembolismos, accidentes cerebrovasculares o infarto de miocardio.

### Discusión

La reducción de la incidencia del cáncer de mama fue sustancial en pacientes de alto riesgo durante los primeros 7 años de seguimiento, con valores similares al estudio MAP3 con exemestano y superior a los ensayos con tamoxifeno

y raloxifeno. Dado que el efecto de tamoxifeno como prevención persiste por lo menos por 10 años, se necesitaría mayor seguimiento en las pacientes con anastrozol a largo plazo.

La mayor reducción en la incidencia de cáncer de mama se corroboró en las pacientes que habían padecido carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) o hiperplasias atípicas; esto también fue similar a los ensayos de prevención con tamoxifeno IBIS I y NSABP. El anastrozol fue significativamente más efectivo en prevenir tumores de alto grado, aunque los investigadores creen que este dato fue debido al azar, ya que otros factores de proliferación y agresividad, como axila positiva o tamaño tumoral, no fueron afectados por el tratamiento.

Los eventos músculo-esqueléticos y vasomotores fueron más frecuentes en el grupo anastrozol, con resultados similares al estudio MAP3. El alto grado de incidencia de síntomas músculo-esqueléticos en el grupo placebo es notable, ya que se los asocia usualmente al uso de inhibidores de aromatasa. También se vio un aumento de hipertensión arterial en el grupo anastrozol, efecto ya evidenciado en el estudio ATAC.

Es sorprendente la reducción de incidencias de otros cánceres fuera de la mama en el grupo anastrozol, especialmente colorrectal, del que se ha publicado que la terapia hormonal de reemplazo tiene un efecto protector y el ATAC halló un aumento no significativo con anastrozol en comparación con tamoxifeno. Es el primer estudio que encontró una reducción de los cán-

ceres de piel no melanoma, aunque se sabe de la actividad de la aromataasa en piel. La incidencia de cáncer de endometrio no se redujo, hallazgo interesante, teniendo en cuenta que el aumento de las concentraciones de estrógeno es un fuerte factor de riesgo para esta enfermedad. Además, en ATAC se publicó una disminución sustancial del riesgo para cáncer de endometrio, pero hay que tener en cuenta que el comparador fue la rama con tamoxifeno, droga que sí aumenta el riesgo.

A pesar del número alto de reclutamiento, fueron pocas las que entraron al estudio con criterio de mama densa, el cual es un fuerte factor para la identificación de mujeres de alto riesgo. Se necesita saber si los inhibidores de aromataasa son efectivos en esta población.

### **Conclusiones finales del autor del ensayo IBIS II**

Este estudio de quimioprevención con anastrozol, ha demostrado tasas mayores de un 50% en la reducción de los cánceres de mama invasivos e in situ, con poco efecto en tumores receptores negativos. Estas reducciones son mayores a las demostradas con tamoxifeno y raloxifeno. Por lo tanto, anastrozol es una opción atractiva en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo para cáncer de mama.

La fortaleza de este estudio es la gran cantidad de eventos de cáncer de mama analizados y la media de seguimiento de 5 años, que es más larga que en *trials* previos; por ejemplo, el MAP3. De cualquier manera se necesita más seguimiento para evaluar los efectos a largo plazo del anastrozol.

Aunque se vieron diversos efectos adversos asociados a la deprivación de estrógeno, sólo fueron un poco más frecuentes que en el grupo placebo, indicando que la mayoría de estos síntomas no están relacionados a la droga.

La adherencia general fue de 75%, un poco menor en el grupo anastrozol y similar a la de MAP3 que consiguió un 85% a 35 meses. Es li-

geramente superior al estudio IBIS I con tamoxifeno, por lo que se debería estudiar cómo minimizar el abandono del tratamiento; por ejemplo, diseminando el hecho de que los efectos adversos no estarían relacionados directamente a la droga.

Según los autores de este estudio, se recomienda fuertemente el uso de anastrozol para prevención en pacientes posmenopáusicas de alto riesgo de cáncer de mama.

### **Editorial y comentarios sobre el ensayo IBIS II**

El Dr. David Cameron del Cancer Centre de Edimburgo, Gran Bretaña, escribió en el mismo número de *Lancet* donde se publicó el IBIS II, un editorial un tanto ácido sobre este ensayo titulado: "Prevención del cáncer de mama: ¿poco progreso en la práctica?"

Comenta que la reducción de la incidencia de cáncer de mama con anastrozol sigue los lineamientos del *trial* STAR (tamoxifeno/raloxifeno) y el del MAP3 (exemestano), pero no se han podido conseguir evidencias de reducción de la mortalidad general o por cáncer de mama.

La incidencia acumulativa de todos los cánceres de mama (invasivos e CDIS) luego de 7 años en el grupo control (5-6%), refleja un riesgo elevado entre las participantes, como en otros estudios de prevención. Todas las mujeres tenían una mamografía de base dentro de los 12 meses previos al estudio y por lo menos cada 2 años durante el estudio. El 62% (78 casos) de los cánceres fueron detectados por el *screening*.

La cuestión a tratar en los estudios de prevención farmacológicos sería: ¿existe una verdadera prevención de los cánceres de mama con riesgo de vida, el tratamiento temprano de tumores sobrediagnosticados por los programas de *screening*, o una mezcla de los dos? ¿La quimioprevención es en realidad un tratamiento temprano de lesiones subclínicas?

El beneficio del anastrozol de 2/3 en los cánceres de mama detectados por *screening*, o sea,

de mejor pronóstico, indica que el beneficio eventual sobre la mortalidad sería escaso.

Será fundamental el seguimiento a largo plazo en el IBIS II, luego de los 5 años, ya que las curvas de incidencia podrían ser sobreinterpretadas.

El riesgo acumulativo de frecuencia de diagnóstico del cáncer de mama pareciera marcar un descenso de un 1% anual durante los 5 años de tratamiento, a 0,3% en años posteriores, lo que podría ser debido a un programa de control mamográfico menos estricto, a un escaso seguimiento o ambos.

Sabiendo que el uso de tratamiento farmacológico en estas pacientes es menos que universal, ¿podrá el IBIS II cambiar esta situación? ¿Y si no la cambia, por qué?

Con el fuerte efecto sobre la prevención de los cánceres hormono-respondedores y detectados por *screening*, la ganancia en mortalidad por cáncer de mama puede ser muy escasa. Y de hecho no fue reportada por ningún *trial* hasta la fecha.

En este caso, la toxicidad relacionada al tratamiento pasa a ser un factor determinante, ya que aunque el costo financiero de la prevención del cáncer de mama pueda disminuir en el tiempo, las toxicidades no. Y estas toxicidades no son menores, síntomas vasomotores y músculo-esqueléticos en un 50% o más en ambos grupos, aunque han sido menores las reportadas en este estudio en comparación con el *trial* ATAC, donde casi un 60% de las mujeres tuvieron síntomas vasomotores comparadas con el 34% en el IBIS II.

## EXEMESTANO

### Estudio MAP3: The Mammary Prevention 3 Trial (NCIC CTG MAP3)

Los resultados a 3 años de seguimiento de este estudio fueron publicados por el Dr. Paul Goss y col. en la edición del mes de junio de

2011 en la revista *The New England Journal of Medicine*, el mismo día de su presentación en el congreso ASCO 2011. El objetivo de este protocolo fue demostrar si el exemestano es útil en la reducción del cáncer de mama invasivo en pacientes posmenopáusicas con riesgo aumentado para el desarrollo de este tipo de tumor.

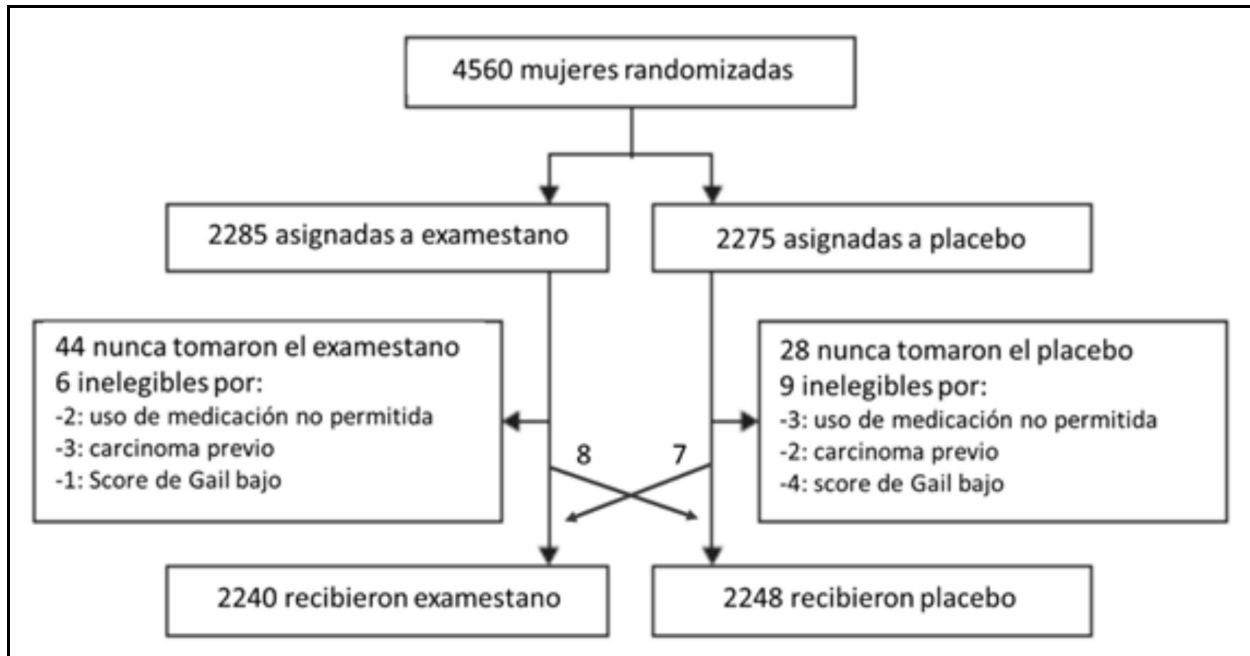
### Diseño MAP3

Es un ensayo internacional, doble ciego, *randomizado* 1:1, controlado por placebo, que reclutó 4.560 mujeres posmenopáusicas mayores de 35 años de distintos centros de Canadá, Estados Unidos, Francia y España. El enrolamiento comenzó en septiembre del 2004. Originalmente se diseñó con tres ramas: exemestano más placebo, exemestano más celecoxib y rama placebo sólo. Cuando se abrieron los *trials* de prevención de cáncer de colon con celecoxib, se registró la alta incidencia de eventos cardiovasculares con esta droga, por lo que el comité directivo decidió discontinuar la rama con celecoxib (Richardson H, 2007).

Luego de la estratificación de acuerdo al uso de aspirina y el *score* de Gail, las pacientes fueron *randomizadas* según se muestra en el Cuadro 10.

### Criterios de inclusión

- Las mujeres deben ser posmenopáusicas, mayores de 35 años, definidas con uno de los siguientes criterios:
  - >50 años, sin menstruaciones espontáneas por al menos 12 meses.
  - <50 años, en amenorrea en por lo menos los últimos 12 meses (espontánea o secundaria a histerectomía) y con un nivel de FSH en rango posmenopáusico.
  - Ooforectomía bilateral.
- Además, debe presentar al menos uno de los siguientes factores de riesgo:
  - Un *score* de Gail >1,66.
  - Ser mayor de 60 años.



Cuadro 10. Perfil del ensayo MAP3.

- Biopsia mamaria previa con resultado de hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar o carcinoma lobulillar in situ.
- Carcinoma ductal in situ previo tratado con mastectomía.

### Criterios de exclusión

- Estatus premenopáusico.
- Carcinoma invasivo o in situ previo tratado con tamoxifeno como terapia adyuvante.
- Pacientes con historial de otras malignidades, excepto: carcinoma de piel no melanoma adecuadamente tratado, carcinoma in situ de *cervix* tratado, y otro tumor sólido tratado en forma curativa, sin evidencia de enfermedad por al menos 5 años.
- Ser portadora de una mutación conocida de los genes BRCA1 o BRCA2.
- Tratamiento crónico con inhibidores de la Cox-2.
- Alergias conocidas a las sulfonamidas.
- Historia de asma, urticaria y otras reacciones alérgicas relacionadas al uso de aspirina.

- Tratamiento de reemplazo hormonal en los 12 meses previos a la *randomización*.
- Tratamiento en curso o en los 3 meses previos a la *randomización* con terapias hormonales incluyendo, pero no limitados a: análogos de LHRH, acetato de leuprolide, progestágeno, bromocriptina, antiandrógenos y SERM.

### Objetivos del estudio

#### OBJETIVO PRIMARIO

- Incidencia de cáncer de mama invasivo comparando exemestano *contra* placebo.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Incidencia combinada de carcinoma invasivo y CDIS.
- Incidencia de cáncer de mama receptores negativos.
- Incidencia combinada de lesiones precursoras: HDA, HLA, CLIS.
- Número de biopsias mamarias.
- Evaluar efectos adversos: osteoporosis, fracturas, cardiovasculares (incluye infarto de



<b>MAP3 CRITERIOS Y OBJETIVOS</b>	
<p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres &gt;35 años posmenopáusicas más:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser mayor de 60 años.</li> <li>• Score de Gail &gt;1,66.</li> <li>• HAD / HLA / CLIS previo por biopsia.</li> <li>• CDIS previo, tratado con mastectomía.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haber recibido THR en el último año.</li> <li>• Ser portadora de BRCA1 / BRCA2.</li> <li>• Tratamiento crónico con anti COX2.</li> </ul>	<p><b>OBJETIVOS PRIMARIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia de cáncer de mama invasivo.</li> </ul> <p><b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidencia combinada de carcinoma invasivo y CDIS.</li> <li>• Incidencia de cáncer de mama receptores negativos.</li> <li>• Incidencia combinada de lesiones precursoras: (HDA, HLA, CLIS).</li> <li>• Número de biopsias mamarias.</li> <li>• Evaluar efectos adversos: osteoporosis, fracturas, cardiovasculares.</li> <li>• Incidencia de otras neoplasias.</li> <li>• Evaluar calidad de vida en general y calidad de vida menopáusica.</li> </ul>

**Cuadro 11.** Criterios y objetivos del estudio MAP3.

miocardio y enfermedad coronaria que resulte en muerte).

- Incidencia de otras neoplasias.
- Evaluar calidad de vida en general y calidad de vida menopáusica a través de dos cuestionarios específicos (Cuadro 11).

### Resultados

- Reduce incidencia de cáncer de mama invasivo en un 65%, incidencia anual de 0,55% para grupo placebo y 0,19% para grupo exemestano (HR=0,35 con exemestano). Media de seguimiento de 35 meses.
- Hubo 43 carcinomas invasivos, 37 ductales y 6 lobulares. En el grupo exemestano 10, sólo un lobular.
- Esta reducción se observó tanto en tumores con RE positivos como en RE negativos.
- Tumores HER2 positivos hubo 6 casos en grupo placebo *contra* 0 casos en grupo exemestano.
- Reduce la incidencia anual del carcinoma ductal in situ asociado al invasivo; de 0,35% en el grupo de exemestano y de 0,77% en el placebo.
- Lesiones precursoras HDA, HLA, CLIS, se estudiaron en forma combinada; reducen

su incidencia 0,2% exemestano y 0,5% placebo.

- Se necesitan tratar 94 pacientes para prevenir un cáncer de mama con exemestano en 3 años y 26 pacientes en 5 años, aunque muy pocas pacientes completaron los 5 años de tratamiento.

### Toxicidades

En el 88% de las pacientes del grupo exemestano ocurrieron efectos adversos y/o síntomas, y 85% en el grupo placebo (p=0,003), sin diferencias significativas en ambos grupos en términos de fracturas óseas, eventos cardiovasculares, otros tumores y muertes relacionadas con el tratamiento. Se observan mínimas diferencias en la calidad de vida. Los síntomas menopáusicos como las tuforadas, fatigas, sudoración, insomnio y artralgia, fueron frecuentes en las pacientes que estaban bajo tratamiento con exemestano (Cuadro 12).

### Comentarios y consideraciones.

#### Estudio MAP3

El Dr. Andrea de Cenci en varias publicaciones y en ASCO 2011, donde se abrieron los resultados de este estudio, hace algunos comen-

OBJETIVO SECUNDARIO: TOXICIDAD POR RAMA DE TRATAMIENTO			
El 24,5% de las pacientes con exemestano y el 24,1% de las pacientes con placebo recibieron bifosfonatos durante el estudio			
	Exemestano	Placebo	
Enfermedad cardiovascular	106 (4,7%)	111 (4,9%)	0,39
Fracturas óseas clínicas	149 (6,7%)	143 (6,4%)	0,72
Osteoporosis (¿autorreporte-subreporte?)	37 (1,7%)	30 (1,3%)	0,39
Otras malignidades	49 (1,9%)	38 (1,7%)	0,58
Osteoporosis de base	303 (13,3%)	293 (12,9%)	

Cuadro 12. Toxicidad por rama de tratamiento.

tarios sobre el mismo, puntualizando sus fortalezas y debilidades, además de un exhaustivo análisis comparativo con el resto de los *trials* importantes de quimioprevención.

### Fortalezas del estudio

Es el primer estudio que muestra un inhibidor de aromatasa con efecto preventivo en cáncer de mama en pacientes de alto riesgo, en estrógeno positivo, considerando que más de la tres cuartas partes de los cánceres de mama son estrógeno positivos, y también la mayoría de las muertes relacionadas por cáncer de mama.

Unos de los mejores aspectos es la cantidad de mujeres que deben ser tratadas con exemestano para prevenir un cáncer de mama: 94 mujeres a 3 años de tratamiento y 26 mujeres a 5 años; comparando esto con el estudio NSABP P-1, donde el mayor beneficio del tamoxifeno encontrado en mujeres con HDA fue de 25 mujeres con 5 años de tratamiento. Si se compara con drogas cardiovasculares usadas en la prevención; por ejemplo, de un infarto de miocardio y enfermedades relacionadas con rosuvastatina (reductor de lipemias) se necesitan 25 pacientes tratadas. La aspirina, en cambio, necesita 300 a 400 pacientes tratadas para prevenir un evento cardiovascular.

### Debilidades del estudio

- 1) CRITERIOS DE ALTO RIESGO: la mayoría de las pacientes fueron elegidas sólo por la edad, con una edad media de 62,5 años, apenas

un poco por encima del mínimo de 60 años del criterio de elegibilidad. Esto llevó a una incidencia de cáncer de mama general estimada en 5,5 por cada 1.000 mujeres, un poco por debajo de otros estudios, como el NSABP P1 (6,8/1.000 mujeres) o el IBIS II (6,7/1.000 mujeres) y por ende se necesita mayor número poblacional para llegar a un número de eventos necesarios para conseguir poder estadístico del estudio.

- 2) FALTA DE UN COMPARADOR ACTIVO: la elección de usar placebo fue apropiada, dejando abierta la posibilidad de otro comparador activo. Además, se hubiera necesitado un número de pacientes mucho más extenso y su consiguiente costo en recursos físicos, monetarios y humanos.
- 3) FALTA DE SEGUIMIENTO SISTEMÁTICO DE OSTEOPOROSIS CON DENSITOMETRÍA ÓSEA: sólo se registraron eventos óseos si la paciente se hacía una densitometría no obligatoria y reportaba su estatus de osteoporosis.
- 4) INMADUREZ DEL ESTUDIO: sólo se obtuvieron 38 cánceres invasivos para el análisis final en 3 años de reclutamiento, con un seguimiento de 36 meses. ¿Esto es clínicamente significativo?

Deja algunas preguntas sobre la toxicidad a largo plazo, que en un estudio de prevención es tan importante como la eficacia.

Las toxicidades significativamente mayores músculo-esqueléticas, sofocos y fatiga, en el gru-

po exemestano, conllevan a una poca adherencia a la medicación, considerando que son mujeres sanas, sin cáncer de mama.

### **ALGUNAS CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE ESTUDIOS DE PREVENCIÓN**

#### **Dosis, esquemas y duración de tratamientos**

Las dosis usadas para prevención del cáncer fueron adoptadas de los tratamientos estandarizados para el cáncer de mama, como una extensión lógica de los ensayos en terapia adyuvante. Éstas podrían no ser las dosis óptimas para prevención primaria. Hubo algunos ensayos con menores dosis de tamoxifeno (1 mg/día, 5 mg/día o 20 mg/semanal) que compararon favorablemente al esquema clásico de 20 mg/día en la desregulación de algunos marcadores, como Ki67, insulín growth factor IGF1, proteína C reactiva ultrasensible, hasta incluso la reducción de la densidad mamográfica.

Con exemestano se ha probado conseguir una supresión de estrógeno a menores dosis, pero la máxima inhibición se ha conseguido con la dosis estándar de 25 mg/día.

#### **Obesidad e inhibidores de aromatasa**

El potencial impacto adverso de la obesidad o el índice de masa corporal (IMC) en la eficacia de los inhibidores de aromatasa (IA) ha sido analizado en los estudios de terapia adyuvante, donde las tasas de recurrencia fueron mayores en este subgrupo de pacientes.

Estas observaciones de la interacción con la obesidad, sugiere estudios futuros que incorporen ajustes de dosis de los IA de acuerdo la IMC.

#### **Densidad mamográfica como marcador de respuesta**

En el estudio IBIS I, se analizó retrospectivamente el cambio de densidad mamográfica como marcador de respuesta al tamoxifeno. De

hecho, comprobaron que la reducción de la densidad mamográfica mayor a un 10% se asociaba a una mayor reducción de la incidencia de cáncer de mama, pudiendo de esta manera seleccionar mejor a las pacientes que se van a beneficiar con el tratamiento preventivo.

### **GUÍAS ASCO 2013 DE QUIMIOPREVENCIÓN**

En el año 1999 ASCO publica las guías de quimioprevención para reducir el riesgo de cáncer de mama. Luego las actualiza en el 2002 y 2009.

Estas guías son usadas por médicos oncólogos, cirujanos oncólogos, ginecólogos y médicos de atención primaria.

Son adecuadas para mujeres sin antecedentes de cáncer de mama, que tienen un riesgo aumentado de desarrollarlo.

El riesgo de cáncer de mama puede ser determinado con el modelo de Gail, con National Cancer Institute (NCI) Breast Cancer Risk Assessment Tool (una versión modificada del modelo de Gail), mediante el uso de otros modelos validados o con los criterios de elección utilizados en varios *trials* de quimioprevención para cáncer de mama.

Los objetivos de estas guías son:

- Probar si la utilización de fármacos testeados en *trials* fase III *randomizados* reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Comparar la eficacia de los distintos agentes de quimioprevención.
- Comunicación efectiva y responsable con relación a la reducción de riesgo de cáncer de mama.

Estas guías estudian cuáles son los SERM (tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno) o inhibidores de la aromatasa (exemestano, anastrozol) que reducen el riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

No recomiendan ningún producto en particular. El uso de estas guías es voluntario.

La literatura utilizada se basó en revisiones sistemáticas, en metaanálisis de trabajos publicados de protocolos *randomizados* fase III de reducción de riesgo en cáncer de mama y en guías para la práctica clínica ya existentes.

Los artículos utilizados para la revisión debían cumplir los siguientes requisitos:

- Utilizar uno de los agentes de quimioprevención.
- *Randomización* en dos ramas. Una de quimioprevención y otra rama control (ningún agente de quimioprevención, placebo, el mismo agente con otra dosis o un agente diferente).
- Deben reportar como mínimo uno de los siguientes resultados: incidencia de cáncer de mama, mortalidad específica por cáncer de mama, mortalidad global, beneficios para la salud o calidad de vida.

Diecinueve artículos cumplieron con los criterios de elección y fueron los utilizados en estas guías.

Los agentes para quimioprevención que fueron aceptados por el Comité de Actualización de estas guías fueron: 4 SERM (tamoxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, lasofoxifeno) y 2 inhibidores de la aromatasas (exemestano y anastrozol).

El comité de actualización siente que era necesaria una declaración más enérgica en recomendar el uso de tamoxifeno y raloxifeno, dado el peso de la evidencia de *trials randomizados* fase III, que demuestran una reducción en el riesgo de cáncer de mama con tamoxifeno y raloxifeno.

Luego de repasar la evidencia el Comité concluyó que las recomendaciones de las guías del 2009 todavía se emplean para el tamoxifeno y para el raloxifeno, pero con algunas modificaciones.

### **Modificaciones guías ASCO 2013**

- La frase "puede ser ofrecida", fue reemplazada por "debe ser discutida como una opción", en las pacientes con aumento de riesgo para desarrollar un cáncer de mama.
- La recomendación de un examen ginecológico antes del inicio del tratamiento y anualmente en las pacientes con tamoxifeno, fue removida. El comité opina que hay poca evidencia que demuestre que el examen anual ginecológico detecte cáncer de útero temprano en las mujeres que toman tamoxifeno; debido a esto, no debe ser parte de las recomendaciones.
- No existe límite de edad en las recomendaciones. Esta decisión debe ser individualizada y el médico tratante decidirá de acuerdo al estado de salud de la paciente.
- La recomendación del exemestano es nueva en estas guías.

### **Recomendaciones guías ASCO 2013**

- Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años debe ser discutido como una opción para reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante, específicamente RE(+), en mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas de 35 años o mayores, con alto riesgo o con CLIS. El tamoxifeno no se recomienda en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, ACV o isquemia transitoria, durante inmovilización prolongada, en embarazadas o con posibilidad de embarazo o durante la lactancia. No se recomienda en combinación con terapia hormonal. El beneficio de la reducción de riesgo continúa durante por lo menos 10 años.
- Raloxifeno, 60 mg/día durante 5 años, debe ser discutido como una opción para reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante, específicamente RE(+), en mujeres posme-

nopáusicas de 35 años o mayores, con alto riesgo o con CLIS. Puede ser usado más de 5 años en mujeres con osteoporosis en las cuales la reducción del riesgo de cáncer de mama es un beneficio secundario. No debe ser usado en premenopáusicas. El raloxifeno no se recomienda en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, ACV, isquemia transitoria o durante inmovilización prolongada.

Existe una fuerte evidencia a favor de la recomendación del raloxifeno basada en cuatro protocolos *randomizados*, con un bajo riesgo de sesgo estadístico.

- Exemestano 25 mg/día por 5 años, debe ser discutido como una alternativa del tamoxifeno o raloxifeno, para reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante, específicamente RE(+), en mujeres posmenopáusicas de 35 años o mayores, con riesgo elevado para desarrollar un cáncer de mama, con CLIS o hiperplasia atípica.

No debe ser usado en mujeres premenopáusicas.

Existe una moderada evidencia a favor de la recomendación de exemestano basada en un protocolo *randomizado*, con un bajo riesgo de sesgo estadístico.

- Las mujeres con un perfil de alto riesgo de desarrollar un CM son las más beneficiadas con el uso del tamoxifeno y raloxifeno.
- Se debe discutir con la paciente y con los profesionales de la salud, los riesgos y los beneficios de cada medicamento.
- No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de anastrozol en quimioprevención.

#### NOTA

Riesgo aumentado se define como el riesgo absoluto de CM proyectado a 5 años >1,66 usando The National Cancer Institute Breast

Cancer Risk Assessment Tool o una medida equivalente.

Los protocolos no fueron diseñados para valorar mortalidad y no se comprobó un impacto de estos agentes en la sobrevida global o en la sobrevida en las mujeres que desarrollaron un cáncer de mama.<sup>52</sup>

### GUÍAS UK NICE 2013

Las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence), en su última revisión de junio 2013, incluyen en sus recomendaciones la quimioprevención del cáncer de mama con tamoxifeno durante 5 años en mujeres pre- o posmenopáusicas o raloxifeno en posmenopáusicas sanas, pero con alto riesgo de cáncer de mama.<sup>51</sup>

### GUÍAS NCCN 2013 PARA QUIMIOPREVENCIÓN

#### Tamoxifeno

Recomendación:

- Tamoxifeno 20 mg/día como una opción para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas pre- y posmenopáusicas, mayores de 35 años, cuya expectativa de vida es igual o mayor a 10 años y que tienen riesgo a 5 años >1,7 determinado por el modelo de Gail modificado o que han tenido un CLIS.
- La relación riesgo/beneficio para el tamoxifeno en las premenopáusicas es relativamente favorable.
- La relación riesgo/beneficio para el tamoxifeno en las posmenopáusicas es influenciado por la edad, presencia de útero y otras comorbilidades.
- No existen estudios suficientes para recomendar tamoxifeno para reducir el riesgo

de cáncer de mama en las portadoras de BRCA1/2 mutado o en las pacientes con antecedentes de irradiación torácica.

- No se conoce el beneficio del tamoxifeno en quimioprevención, en las mujeres menores de 35 años.
- No existen suficientes datos acerca de la influencia de la etnia y raza en la eficacia y seguridad del tamoxifeno como un agente de reducción de riesgo.

### Raloxifeno

- Los expertos de las guías del NCCN están convencidos que el tamoxifeno es superior al raloxifeno, como agente de reducción de riesgo para las mujeres posmenopáusicas que no desean una mastectomía de reducción de riesgo. Esto se basa en los resultados del STAR, que demuestran una disminución del beneficio del raloxifeno, comparado con el tamoxifeno, luego de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, cuando se considera la toxicidad del tamoxifeno la elección para ciertas mujeres puede ser el raloxifeno.
- En el caso que se elija el raloxifeno se recomiendan 60 mg/día.
- La información referente al uso del raloxifeno para reducir el riesgo de CM está limitada a las mujeres sanas posmenopáusicas >35 años que tienen un riesgo de >1,7 a 5 años, determinado por el modelo de Gail modificado o con antecedentes de CLIS.
- La relación riesgo/beneficio para el raloxifeno en las posmenopáusicas es influenciado por la edad, y otras comorbilidades.
- No existen estudios suficientes para recomendar raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de BRCA1/2 mutado o en las pacientes con antecedentes de irradiación torácica.
- No se conoce el beneficio del raloxifeno en quimioprevención en las mujeres menores de 35 años.

- Es inapropiado el uso del raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, salvo bajo protocolos de investigación.
- No existen suficientes datos acerca de la influencia de la etnia y raza en la eficacia y seguridad del raloxifeno, como un agente de reducción de riesgo.

### Exemestano

- Los expertos de las guías del NCCN han incluido al exemestano como una opción para disminuir el riesgo de CM para mujeres posmenopáusicas, que no desean una mastectomía de reducción de riesgo. Esto se basa en los resultados del MAP3.
- Se recomiendan 25 mg/día.
- La información referente al uso del exemestano para reducir el riesgo de CM está limitada a mujeres sanas posmenopáusicas >35 años que tienen un riesgo de >1,66 a 5 años, determinado por el modelo de Gail modificado o con antecedentes de CLIS.
- La relación riesgo/beneficio para el exemestano en las posmenopáusicas es influenciado por la edad, densidad ósea y otras comorbilidades.
- No se conoce el beneficio del exemestano en quimioprevención, en las mujeres menores de 35 años.
- Es inapropiado el uso del exemestano para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, salvo bajo protocolos de investigación.
- No existen suficientes datos acerca de la influencia de la etnia y raza en la eficacia y seguridad del exemestano como un agente de reducción de riesgo.
- El exemestano no está aprobado por la FDA como agente de quimioprevención.
- Todavía no existe información que compare los beneficios y riesgos del exemestano con el tamoxifeno y/o raloxifeno.<sup>48</sup>

## COMENTARIO FINAL

El objetivo principal de un estudio de prevención es evitar el trauma del diagnóstico del cáncer. El objetivo de un estudio de tratamiento adyuvante es la reducción de la mortalidad por erradicación de micrometástasis. En los ensayos de quimioprevención el objetivo principal es la incidencia y no la mortalidad por cáncer de mama, pero en la creencia que se va a trasladar en reducciones de las tasas de mortalidad futuras.

En la Argentina, el tamoxifeno y el anastrozol son las drogas más usadas en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Los médicos tratantes están familiarizados con el uso, prescripción y manejo de toxicidades de todas las drogas mencionadas, desde el tamoxifeno hasta el exemestano. Los profesionales nacionales deberían comenzar a pensar en quimioprevención y utilizarla como un arma eficaz para pacientes de alto riesgo. El raloxifeno ha sido aprobado por ANMAT, para esta indicación en la Argentina en junio de 2013 y el tamoxifeno en abril de 2014.

Todavía ni la FDA ni el ANMAT aprobaron la utilización de anastrozol o exemestano como agentes de quimioprevención.

Cierta renuencia a la prescripción por parte de médicos generalistas, ginecólogos o clínicos para prevención en el país y en el mundo, podría ser debida al desconocimiento o a la poca familiaridad en la indicación de estas medicaciones, consideradas drogas para cáncer.

Entendemos el perfil terapeuta del médico en el cáncer de mama, pero buscamos su perfil sanitarista, enfocado a la prevención de la enfermedad, sea desde el diagnóstico precoz, tanto como en la indicación de medidas médicas o quirúrgicas de prevención en pacientes de alto riesgo.

La gran preocupación son los efectos adversos de estos fármacos, los cuales deben ser tenidos en cuenta al momento de decidir por una u

otra estrategia. La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal de estrógeno es un hecho demostrado de forma definitiva. Aunque los efectos secundarios impiden su uso indiscriminado, existen grupos de mujeres concretos de alto riesgo, que pueden beneficiarse ya hoy en día del uso tamoxifeno y raloxifeno y disminuir así, de forma considerable, sus posibilidades de desarrollar cáncer de mama. Las conclusiones de los ensayos con anastrozol y exemestano, indican que son una prometedora nueva vía para prevenir esta enfermedad en mujeres posmenopáusicas, que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. Estos estudios no sólo muestran una importante reducción de estos tumores, sino también que se trata de una terapia con un buen perfil de seguridad.

Quedan lagunas considerables, como son la prevención en mujeres premenopáusicas no elegibles para tamoxifeno o la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Existen en la actualidad *trials* de quimioprevención en fase I y II con retinoides, lapatinib, metformina, atorvastatina, vitamina D, que están siendo testeados para probar su utilidad para la prevención de cáncer de mama ER(-).

Para que la quimioprevención encuentre un rol prominente en reducir la carga del cáncer de mama, se necesita desarrollar por lo menos estos tres objetivos:

- Buscar que la reducción de las tasas de incidencia se trasladen a la reducción de la mortalidad.
- Deben ser desarrolladas nuevas drogas con un mejor perfil de seguridad.
- Identificar el blanco adecuado para cada droga, cuáles mujeres van a ser más beneficiadas.

Se debe recomendar a los médicos clínicos y ginecólogos la derivación de las mujeres con sospecha de poseer alto riesgo para cáncer de mama a un mastólogo.

- El mastólogo debe evaluar con el interrogatorio, los antecedentes personales y familiares, y si considera necesario, con un test matemático (Gail, Claus, etc.) la necesidad o no de realizar consejo genético.
- Si el mastólogo considera que la mujer es de alto riesgo para desarrollar un CM, se le debe explicar las tres estrategias de reducción de riesgo:
  - Cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio, etc.) con una disminución de riesgo del 25%.
  - Quimioprevención con una disminución del riesgo entre 32% y 74%.
  - Cirugías de reducción de riesgo:
    - A) Mastectomía de reducción de riesgo con una disminución del 90% de cáncer de mama.
    - B) Salpingooforectomía bilateral con una disminución del riesgo de cáncer de mama del 50% y del cáncer de ovario de más del 90%.

Estas estrategias deben ser discutidas con la paciente. Se debe tener en cuenta:

- El estado de salud de la mujer incluyendo el estado menopáusico, antecedentes médicos y medicación recibida (sí o no histerectomía, antecedentes de trombosis, de ACV, uso de hormonas o SERM, etc.).
- Cuál sería la reducción de riesgo absoluto y relativo que se lograría con cada estrategia de reducción de riesgo.
- Los riesgos de cada una de las estrategias.
- Las contraindicaciones de la terapia con tamoxifeno y raloxifeno (antecedentes de enfermedad tromboembólica, de ACV, de ataque isquémico transitorio, embarazo o posibilidades de embarazo).
- Los efectos colaterales del tamoxifeno y del raloxifeno.
- En el tratamiento con tamoxifeno, la relación riesgo/beneficio es más favorable en las

mujeres entre 35 y 50 años.

- El tamoxifeno, a diferencia del raloxifeno, puede ser usado en las premenopáusicas.
- El tamoxifeno es más eficaz que el raloxifeno en reducir la incidencia de cáncer de mama no invasivo.
- Las mujeres mayores de 50 años medicadas con tamoxifeno tienen más riesgo de desarrollar hiperplasia y cáncer de endometrio que con el raloxifeno.
- El raloxifeno es de preferencia para las pacientes posmenopáusicas con útero o en aquéllas con posibilidades de desarrollar cataratas.
- Se aconseja realizar un examen ginecológico y una ecografía ginecológica de base, antes de comenzar la medicación.
- Se aconseja un examen oftalmológico antes de comenzar con el tamoxifeno.
- Todas las mujeres que reciban medicación deben ser monitoreadas y deben conocer los signos y síntomas de los posibles efectos colaterales asociados con el uso de tamoxifeno y raloxifeno, para poder consultar con el especialista ante la aparición de los mismos.
- Las contraindicaciones del tamoxifeno y el raloxifeno incluyen antecedentes de trombosis venosa superficial, tromboembolismo pulmonar, ACV trombótico, ataque isquémico transitorio, embarazo o posibilidades de embarazo.
- Todavía no se conoce el tiempo óptimo de duración de la quimioprevención con los SERM. Por el momento se indican 5 años de tamoxifeno o raloxifeno.
- Luego de suspendido el tratamiento, las pacientes deben seguir siendo monitorizadas para evaluar toxicidad tardía, especialmente el cáncer de endometrio y las cataratas.
- Se recomienda la confección de un consentimiento informado donde se expliquen detalladamente los riesgos y beneficios del agente que se usará.



- Todavía no se recomienda el uso del exemestano o del anastrozol, hasta que haya más evidencia científica.

## REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000; 26: 411-14.
- Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002; 31: 33-36.
- Olsen JH, Seersholm N, Boice JD Jr, et al. Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer – a population-based incidence study. *Br J Cancer* 1999; 79: 673-679.
- Poole CA, Byers T, Calle EE, et al. Influence of a family history of cancer within and across multiple sites on patterns of cancer mortality risk for women. *Am J Epidemiol* 1999; 149(5): 454-62.
- Ziogas A, Gildea M, Cohen P, et al. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(1): 103-11.
- Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, et al. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol* 2010; 4(3): 174-91.
- Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014; 343(6178): 1466-70.
- National Institute for Health and Cancer Excellence. NICE Guidelines. Familial Breast Cancer 2013. <http://bit.ly/1iHeTla>
- Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.
- Software Cancergene South Western University (BRCA PRO y otros modelos de cálculo empírico para cáncer de mama, colon, próstata y melanoma). <http://bit.ly/1fJAJUX>
- Breast Cancer Risk assessment Tool (National Cancer Institute). Adaptación del modelo de Gail. <http://1.usa.gov/1pXdU2M>
- BOADICEA Model. University of Cambridge. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. Modelo para cálculo empírico de riesgo de cancer de mama. <http://bit.ly/1fJASHX>
- Freedman AN, Seminara D, Gail MH, et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10): 715-23.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian (Ultimo acceso mayo 2014). <http://bit.ly/1ifrFZB>
- Balmaña J, Díez O, Rubio IT, et al. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 6): vi31-4.
- Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, et al. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns* 2013; 22(2): 155-63.
- Nelson H, Rongwei F, Goddard K, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. (ultimo acceso mayo 2014). <http://1.usa.gov/1dB54Uw>
- Evans DG1, Howell A, Ward D, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. *J Med Genet* 2011; 48(8): 520-2.
- Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 86.
- Rummel S, Varner E, Shriver CD, et al. Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(1): 119-25.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(11): 812-22.
- Ha MH, et al. Smoking cigarettes before first childbirth and risk of breast cancer. *Am J Epidemiology* 2007; 166(1): 55-61.
- Prentice RL et al. Low fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295(6): 629-42.
- Baglietto L, et al. Dietary patterns and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104(3): 524-31.
- Cuzick J, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361 (9354): 296-300.
- Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the NSABP P1 Study. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1371-87.
- Powles TJ, et al. Twenty year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *JNCI* 2007; 99: 283-90.

28. Veronesi U, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: late results of Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(9): 727-37.
29. Cuzick J, et al. Long term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer 96 month follow up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 272-82.
30. Martino S, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-1761.
31. Agnusdei D, et al. Raloxifene: Results from the More study. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000; 1(2): 127-132.
32. Silverman SL, et al. Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and /or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol* 2007; 34(1): 140-144.
33. Siris ES, et al. Skeletal effects of Raloxifene after 8 Years: Results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9): 1514-24.
34. Barret-Conor E, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137.
35. Grady D, et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 854-861.
36. Vogel VG. The NSABP study of tamoxifeno and raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(1): 51-60.
37. Vogel VG, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
38. Vogel VG, et al. Update of the NSABP STAR P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 696-706.
39. Land SR, et al. Patient reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: The NSABP STAR P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742-2751.
40. Cuzick J, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9922): 1041-8.
41. Cameron D, et al. Breast cancer chemoprevention: little progress in practice? *Lancet* 2014; 383: 1018-9.
42. Kinsinger LS, et al. Chemoprevention of breast cancer: a promising idea with an uncertain future. *Lancet* 2002; 360 (9336): 813-14.
43. Davidson NE, et al. MAPping the course of chemoprevention in breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 2463-2464.
44. Margossian A. Informe de la reunión anual ASCO 2011. Aspectos clínicos. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(110): 37-53.
45. Goss PE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364 (25): 2381-91.
46. De Censi A, et al. Exemestane for breast cancer prevention: A critical Shift? *Cancer Disc* 2012; 2(1): 25-40.
47. Dunn B, et al. Exemestane: one part of the chemopreventive spectrum for ER positive breast cancer. *Breast*: 2013; 22 (3): 225-237.
48. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines.
49. NIH Gene reviews.
50. Núñez L, et al. Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. Instituto Nacional del Cáncer 2013.
51. National Institute of Health and Cancer Excellence. NICE Guidelines.
52. Guías ASCO 2013.
53. Moreau R. Prevención primaria en cáncer de mama. Monografía. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(110): 75-110.
54. Colditz GA, et al. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *Ca Cancer J Clin* 2014; 64(3): 186-194.
55. Green VL. Breast cancer risk assessment, prevention and the future. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40(3): 525-49.