

# Quimioprevención del cáncer de mama

Adriana Daniela García\*

## RESUMEN

El conocimiento actual del mecanismo de carcinogénesis ha impulsado el estudio de diferentes fármacos que podrían influir en el desarrollo del cáncer de mama. Se ha observado beneficio con la inhibición de la actividad estrogénica sobre el tejido mamario en pacientes con riesgo aumentado. Esto constituye una estrategia de prevención primaria, por lo que se ha denominado quimioprevención.

La categorización del riesgo se basa en el análisis de factores de riesgo, el estudio de síndromes de cánceres hereditarios y la presencia de lesiones proliferativas con atipia de la mama. Existen modelos matemáticos para estimar el riesgo, pero todavía no han sido validados en nuestra población.

Los fármacos aprobados para quimioprevención son dos SERMS: el tamoxifeno y el raloxifeno. En cuanto a los Inhibidores de la Aromatasa, si bien han demostrado beneficio, aún no han sido aprobados.

Lo que se recomienda es establecer medidas de quimioprevención en pacientes con score de alto riesgo según índices matemáticos (en aquellas poblaciones en que han sido validados), en pacientes con lesiones proliferativas con atipia (Carcinoma lobulillar *in situ*, Hiperplasia ductal atípica, Hiperplasia lobulillar atípica). Hasta la actualidad, existe controversia en cuanto a su empleo en pacientes con antecedentes de cánceres hereditarios, debido a la alta frecuencia de receptores negativos que presentan estos tumores. A pesar de dichas recomendaciones, la indicación y adherencia a la quimioprevención continua siendo baja.

\* Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía.

Correo electrónico de contacto:  
danielaggarcia@yahoo.com.ar

## Palabras clave

Cáncer de mama. Estrategias de prevención. Riesgo aumentado. Quimioprevención. SERMS. Inhibidores de la Aromatasa. Indicación y adherencia.

## SUMMARY

Current knowledge of the mechanism of carcinogenesis has launched the study of different drugs that could influence the development of breast cancer. Benefit has been observed with the inhibition of estrogenic activity on tissue in high risk patients. This constitutes a strategy of primary prevention; so it has been denominated chemoprevention.

Risk categorization is based on the analysis of risk factors, the study of risk syndromes hereditary cancers and the presence of proliferative lesions with breast atypia. There are mathematical models for estimating risk, but they have not been yet validated in our population. Approved drugs for chemoprevention are SERMs: tamoxifen and raloxifene. Although the benefit of Aromatase Inhibitors have been demonstrated, so far they have not been approved.

Therefore it is recommended to establish chemoprevention in patients with high risk score according to mathematical indexes (in population that has been validated), in patients with proliferative lesions with atypia (Lobular carcinoma *in situ*, Atypical ductal hyperplasia, Lobular hyperplasia atypical). Still remains controversy in patients with hereditary cancer, due to the high frequency of negative receptors that present these tumors. Despite of these recommendations, the indication and adherence to chemoprevention continues being low.

## Key words

Breast Cancer. Prevention strategies. High risk. Chemoprevention. SERMs. Aromatase Inhibitors. Indication an adherence.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud mundial. En la medida en que otras causas de mortalidad son controladas y la población envejece, las enfermedades neoplásicas aparecen entre las más importantes causales de muerte y discapacidad.

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y el primero entre las mujeres; además, es la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo. Según las estimaciones, mundialmente se producen alrededor de 1,67 millones de casos nuevos por año, que implican más de 500.000 muertes.<sup>1</sup>

Esta patología es un importante problema de salud pública. En la Argentina, cada año, mueren aproximadamente 5.400 mujeres<sup>2</sup> y se estima que se diagnostican alrededor de 19.000 casos nuevos por año, lo que representa el 16,8% del total de incidencia por cáncer en nuestro país.<sup>3</sup>

Se han identificado algunos factores de riesgo, entre otros: la historia familiar, la exposición a estrógenos endógena o exógena, el sobrepeso, la ingesta moderada de alcohol, el sedentarismo.<sup>2</sup>

Las modalidades de prevención de cualquier tipo de cáncer incluyen medidas que modifiquen los factores de riesgo. A estas medidas, se suman los métodos de *screening* (prevención secundaria). También se plantea la posibilidad de cirugía profiláctica en casos seleccionados y el uso de drogas para disminuir la incidencia de cáncer de mama.

El conocimiento actual del mecanismo de carcinogénesis ha impulsado el estudio de diferentes fármacos que podrían influir en el desarrollo de la neoplasia.

Desde hace algunas décadas, se ha observado el beneficio de la inhibición de la actividad estrogénica sobre el tejido mamario, lo que ha dado lugar a múltiples estudios multicéntricos que han mostrado, con evidencia estadísticamente significativa, el beneficio del uso de determinados fármacos en pacientes con riesgo aumentado. Los mismos serán expuestos a lo largo del siguiente trabajo. Asimismo, se desarrollará el concepto de paciente con riesgo aumentado y los métodos actuales para la cuantificación de dicho riesgo. Finalmente, se intentará realizar un resumen de las recomendaciones sobre quimioprevención sobre la base de las guías de las principales sociedades tanto nacionales como internacionales.

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Se define como *prevención* a las medidas destinadas no solo a prevenir la aparición de la enfermedad –tales como la reducción de factores de riesgo– sino también a detener su progresión y a atenuar sus consecuencias una vez establecidas.<sup>4</sup>

Para disminuir la morbimortalidad por cualquier tipo de cáncer, caben dos estrategias básicas de prevención: primaria y secundaria.<sup>5</sup>

La *prevención primaria* consiste en medidas para prevenir o evitar la aparición de una enfermedad mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes. Son ejemplos de esta prevención las modificaciones en el estilo de vida, las vacunas, la quimioprevención.

La *prevención secundaria* se refiere al diagnóstico precoz de la enfermedad, antes de su expresión clínica habitual, y al tratamiento oportuno. De esta manera, se persigue mejorar el pronóstico de la enfermedad.<sup>5-6</sup> Un ejemplo de prevención secundaria son los programas de *screening*.

El cáncer de mama es considerado en la actualidad, una entidad multifactorial, donde herencia, ambiente y hábitos de vida interactúan sobre individuos con grado variable de susceptibilidad.<sup>7</sup>

La prevención primaria en cáncer de mama incluye cambios en el estilo de vida (dieta baja en grasas, moderación en el consumo de alcohol, aumento de la actividad física, evitar el sobrepeso en período menopáusico), estrategias quirúrgicas (mastectomía de reducción de riesgo y ooforectomía) y la prevención mediante agentes farmacológicos (quimioprevención).<sup>8</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios han demostrado que hay variables que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Entre estas variables, se encuentran factores epidemiológicos, gineco-obstétricos, genéticos, dietéticos y ambientales.

Se pueden dividir en no modificables y modificables.

### Factores de riesgo no modificables

#### 1. Epidemiológicos

##### *Edad*

La edad es el factor aislado más importante en el riesgo de cáncer de mama. La incidencia es diferente según el grupo etario: es muy baja en mujeres menores de 25 años y aumenta vertiginosamente según avanza la edad, duplicándose cada 10 años hasta la menopausia, momento en que la tasa de incremento se desacelera.<sup>9</sup>

En la Argentina la tasa de mortalidad por cáncer de mama asciende a partir de los 40 años y alcanza su pico en las mujeres mayores de 80. El 52% de las defunciones se producen entre los 50 y 74 años. Los datos de la incidencia en la Argentina son fragmentarios, por lo que la información tiene baja calidad o es incompleta.<sup>2</sup> Por ello, se toma como referencia información epidemiológica de países o regiones que cuentan con datos confiables (Estados Unidos, Europa).

La importancia de esta información es que la mayoría de las pacientes de riesgo se encuentran entre los 35 y 60 años.

#### *Sexo*

El sexo femenino es un factor de riesgo. Al llegar a los 80 años, 1 de cada 8 mujeres habrá padecido cáncer de mama. El riesgo de una mujer en el transcurso de su vida es de 12,8%.<sup>10</sup>

#### *Raza/Etnia*

La raza blanca es la que mayor riesgo tiene de cáncer de mama, seguida por la africana. Con respecto a la etnia, la más asociada a esta patología es la de los judíos ashkenazi.

La composición étnica de la Argentina es muy variada, debido al impacto de las diversas corrientes migratorias. Un estudio publicado en 2015 dio por resultado que la población argentina está constituida por un 67% de aporte europeo, un 28% de aporte amerindio, un 4% de aporte africano y un 1,4 de aporte asiático, con múltiples variantes de acuerdo con la región evaluada.<sup>11</sup> Este hecho presenta relevancia en cuanto a que los modelos norteamericanos de cálculo de riesgo podrían no ser adecuados para nuestra población.

#### *Historia familiar*

Se encuentra dentro de los factores de riesgo más significativos. Aproximadamente un 20 a 30% tienen al menos un familiar afectado con la patología. Un 5% está asociado a una mutación genética. Por tal motivo, se debe indagar no solo en el antecedente familiar de cáncer de mama, sino también de cáncer de ovario, próstata, melanoma, colon, sarcomas, o en historia de más de un tumor en el mismo paciente.

La presencia de un familiar de primer grado con cáncer de mama aumenta el riesgo entre 1,5 y 3 veces. Este riesgo puede verse incrementado mientras más temprana es la edad de aparición en el familiar afectado y a mayor número de casos en la familia.<sup>12</sup>

El cáncer hereditario se produce por mutaciones heredadas que se transmiten de padres a hijos de generación en generación. Si consideramos que entre el 5 y 10% de todos los cánceres son hereditarios, la población de alto riesgo en la Argentina corresponde a 10.000 casos nuevos por año

**Cuadro 1. Principales síndromes hereditarios con alto riesgo de cáncer de mama<sup>13</sup>**

Genes	Síndrome	RR de CM*	Órganos/tumores asociados
BRCA 1/2	HBOC (Síndrome de Ca de mama/ovario hereditario)	>10	Ovario, páncreas, melanoma, próstata.
P53	Li Fraumeni	>10	Sarcomas, colon, cáncer adrenal, leucemias, tumores cerebrales, osteosarcomas.
PTEN	Enfermedad de Cowden	5-10	Cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, genitourinarios.
STK11	Peutz-Jeghers	5-10	Intestino delgado, colon, útero, testículo.
CDH1	Cáncer gástrico hereditario	5-10	Carcinoma gástrico difuso.

\*Comparado con población general

de cáncer hereditario, a los que se sumarian familiares de riesgo asintomáticos (3 a 5 por caso diagnosticado). Cuando exista sospecha, deberá realizarse derivación para Asesoramiento Genético en Oncología (AGO).

#### *Síndromes de cáncer de mama hereditario*

Existen varios síndromes identificados que se asocian con riesgo aumentado de cáncer de mama, y cada uno de ellos posee diferentes criterios diagnósticos que varían según consensos. (Cuadro 1)

## 2. Antecedentes ginecológicos y obstétricos

Comprenden todos los factores asociados a mayor exposición a los estrógenos:

- Menarca temprana
- Nuliparidad
- Edad tardía del primer embarazo
- Lactancia
- Edad de la menopausia
- ACO
- Tratamiento Hormonal de Reemplazo (THR).

## Factores de riesgo modificables

### *Alcohol*

El consumo de alcohol ha sido relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Un metaanálisis mostró un riesgo relativo de 1,4 cada 24 g de alcohol consumidos diariamente. De cualquier manera los datos son controvertidos.

### *Tabaco*

Existen datos controvertidos en lo que respecta al consumo de tabaco. Los estudios muestran resultados contrapuestos.

### *Factores dietarios*

Durante años se postuló el consumo elevado de grasas como factor de

riesgo, pero no existe evidencia significativa para atribuir dicho riesgo a la dieta basada en grasas.

#### *Ejercicio*

Se relacionó a la actividad física con una disminución del riesgo de cáncer de mama. Una vez más, no existe evidencia de valor que lo sostenga.

#### *Obesidad*

Parece existir una relación entre aumento de peso y/o obesidad y cáncer de mama durante la menopausia, mientras que para las pacientes premenopáusicas parece existir la relación inversa.<sup>9</sup>

#### *Otros factores*

a) Radioterapia: Se considera factor de riesgo el antecedente de irradiación torácica antes de los 30 años.

b) Diagnóstico de lesiones proliferativas: Hiperplasia ductal atípica; Hiperplasia lobulillar atípica; Carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS).

En el Cuadro 2 se presenta un resumen de los factores expuestos según cuantificación del riesgo relativo.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO

Por todo lo antes mencionado, el cáncer de mama es considerado en la actualidad multifactorial: influyen factores genéticos, ambientales y hábitos que interaccionan para determinar el grado de susceptibilidad. De acuerdo con ellos, el CM se puede clasificar en 3 grupos, según cuales sean los factores involucrados:

- *Esporádico*. Se considera que aproximadamente el 70% de los CM se encuentra dentro de los esporádicos. Se presentan generalmente a mayor edad y entre personas sin antecedentes oncogénicos de importancia.

- *Familiar*. Entre el 25 y el 30% de los CM pertenecen a casos con cierta predisposición familiar pero en los cuales no es posible identificar un gen que determine esa predisposición.

- *Hereditario*. En un 5 a 10% de los CM se identifica un síndrome hereditario, donde es posible evidenciar mutaciones que se transmiten a la descendencia. Se denominan síndromes porque la mutación de un gen, en general, predispone a un grupo de diferentes tumores asociados.<sup>14</sup>

**Cuadro 2. Factores de riesgo según cuantificación del Riesgo Relativo (RR)**

Riesgo Relativo < 2	Riesgo Relativo 2-4	Riesgo Relativo >4
Menarquia temprana	Un familiar de 1º grado	Dos familiares de 1º grado
Menopausia tardía	con CM	con CM
Nuliparidad	Exposición a radiación	Mutaciones genéticas
1º parto >35 años	Cáncer de mama previo	Hiperplasia lobulillar atípica
Obesidad	Mamas densas	Hiperplasia ductal atípica
Alcohol		Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Lesiones proliferativas Benignas		

La caracterización de la paciente de acuerdo con la susceptibilidad que presenta de padecer la enfermedad nos permite establecer medidas de prevención específicas.

Este proceso de evaluación, estudio y categorización del riesgo de desarrollar cáncer de mama en un individuo o en una familia se encuentra dentro del marco de asesoramiento genético en oncología y debe ser realizado por especialistas abocados a tal fin.<sup>13</sup>

### **Cuantificar el riesgo**

Estimar el riesgo individual de cáncer de mama puede resultar dificultoso. La mayoría solo son atribuidos a no más factores de riesgo que la pertenencia al género femenino y el incremento de edad.

Sin embargo, la cuantificación del riesgo al que está expuesto un individuo con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama es una parte fundamental del proceso de asesoramiento genético en oncología, fundamenta la indicación de estudio molecular y adecua las estrategias preventivas.

Para determinar si un caso en estudio corresponde a un probable síndrome de cáncer de mama hereditario, es necesario realizar una exhaustiva evaluación de los antecedentes anteriormente citados.

### **Detección y sospecha clínica**

La evaluación del riesgo de cáncer de mama en una paciente sin historia personal de cáncer invasor ni de Carcinoma ductal *in situ* comienza con la evaluación de los factores familiares o genéticos asociados al incremento de riesgo de padecer la enfermedad.

El primer paso consiste en interrogar antecedentes familiares y/o personales de cáncer de mama y/o ovario.

La *predisposición genética* que aumenta el riesgo de cáncer de mama incluye:

- Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (BRCA 1/2)
- Síndrome de Li-Fraumeni (TP-53)
- Síndrome de Peutz-Jeghers (STK11)
- Síndrome de Cowden (PTEN)
- Cáncer gástrico difuso hereditario (cdh1)

En el caso de que el individuo en estudio presente sospecha de poseer alguna de estas mutaciones, debe recibir Asesoramiento Genético en Oncología (AGO).

*Criterios de derivación a AGO:*

- Cáncer de mama antes de los 50 años
- Cáncer de mama bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)
- Cáncer de mama en el hombre
- Cáncer de mama en etnia de riesgo (ej.: judía ashkenazi)
- Dos o más casos de cáncer de mama en familiares cercanos (primero o segundo grado)
- Cáncer de mama y otro tumor primario en el mismo individuo
- Cáncer de mama triple negativo (<60 años)
- Asociado a otros tumores, carcinoma de ovario/trompa o carcinoma peritoneal primario
- Familias con cáncer de mama, cáncer de endometrio y/o cáncer de tiroides
- Familias con cáncer de mama y afección gastrointestinal como pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etcétera.

El cáncer de mama hereditario está caracterizado por la presencia de una mutación genética asociada a una alta probabilidad de desarrollar cáncer, transmisión vertical de padres a hijos y asociación con otros tipos de tumores. Se presenta a edades tempranas y exhibe un patrón de herencia autosómico dominante.

En el caso de que no exista sospecha o no se identifique una mutación, se debe determinar la magnitud del incremento del riesgo de acuerdo con el número de individuos afectados en la familia, con la cercanía del vínculo (familiar de primero, segundo grado, etc.) y la edad del familiar al momento del diagnóstico. Las edades tempranas al diagnóstico de familiares de primer y segundo grado aumentan la probabilidad de la presencia de un síndrome genético.<sup>15</sup> (Cuadro 3)

En el cáncer familiar, si bien el riesgo está aumentado con respecto a la población general, no se reconoce un patrón de herencia genética. El cáncer de mama familiar se caracteriza por no tener un claro patrón de herencia dentro del grupo familiar, con mutaciones genéticas con baja penetrancia asociados a factores ambientales.<sup>14</sup>

**Cuadro 3. Historia familiar y riesgo**

Historia familiar	RR (IC 95%)
<i>Familiar de primer grado con cáncer de mama</i>	
- Cualquier edad	2,1 (95% CI: 2,0-2,2)
- >50 años	1,8 (95% CI: 1,6-2,0)
- < 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)
<i>Familiar de segundo grado con cáncer de mama</i>	1,5 (95% CI: 1,4-1,6)

Otros elementos de riesgo que pueden ser evaluados en pacientes sin riesgos familiar/hereditario incluyen los factores antes descritos:

- Género femenino
- Edad
- Raza/etnia
- Nuliparidad
- Edad avanzada al nacimiento del primer hijo
- Terapia de reemplazo hormonal
- BMI (principalmente en mujeres caucásicas y posmenopáusicas)
- Consumo de alcohol
- Tabaquismo.

Además, otro factor importante a considerar es el antecedente de biopsias de mama con resultados que muestren:

- *Atipia epitelial plana*. El riesgo de la Atipia epitelial plana es similar a las lesiones proliferativas sin atipia. La evidencia actual no es lo suficientemente fuerte como para recomendar terapias de reducción de riesgo en esta población.
- *Hiperplasia atípica* (tanto ductal como lobulillar). La Hiperplasia atípica incluye tanto la Hiperplasia atípica ductal como la Hiperplasia atípica lobulillar. Ambas lesiones, más aún cuando son multifocales, confieren un aumento de riesgo para desarrollar cáncer de mama.
- *Carcinoma lobulillar in situ (LCIS)*. Las mujeres con diagnóstico de LCIS tienen un claro aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad.

El antecedente de irradiación torácica en pacientes jóvenes menores de 30 años (como tratamiento de Linfomas de Hodgkin) es también un factor importante de riesgo.

Y otro aspecto que debe considerarse como factor de riesgo es la densidad mamaria aumentada, evaluada por mamografía.<sup>15</sup>

### Modelos matemáticos

La información relacionada con los factores de riesgo que existen en la literatura, y que han sido anteriormente expuestos, han posibilitado el diseño de modelos matemáticos para la estimación del riesgo en las pacientes. Estos modelos permiten cuantificar rápidamente el riesgo en las pacientes de desarrollar un cáncer de mama en un período o a una edad determinados. El poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos fa-

cilita la educación de las pacientes, al mismo tiempo que permite diseñar racionalmente una estrategia para el manejo del riesgo y, eventualmente, la selección de pacientes para estudios clínicos de prevención.<sup>14</sup>

Existen modelos empíricos de predicción que toman en cuenta las características de cada caso, para determinar así el riesgo de desarrollar la enfermedad. Dependiendo del modelo utilizado, se puede calcular la probabilidad de ser portador de una mutación patogénica o el riesgo de desarrollar la enfermedad. Estas herramientas son utilizadas también para elaborar recomendaciones empíricas de prevención a aquellas familias en las que no se encuentran mutaciones o cuando el estudio genético no se lleva a cabo.

Los modelos matemáticos de riesgo actualmente utilizados están basados en distintos estudios poblacionales, que solo 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 se extrajeron los datos. En el caso de nuestra población, la aplicabilidad de estos modelos aún no ha sido validada. Los más utilizados son:

- Modelo de Gail
- Modelo de Claus
- BRCA-PRO
- Tyrer-Kuzick
- BOADICEA

#### Modelo de Gail

En 1989, Gail y colaboradores desarrollaron un modelo que permitía estimar el riesgo de cáncer de mama *in situ* o invasor en mujeres que participaron de un programa de *screening* (Breast Cancer Detection Demonstration Project) con datos basados en la incidencia de cáncer de mama en los Estados Unidos. Este modelo incluía las principales variables consideradas tradicionalmente factores de riesgo (edad de menarca, número de biopsias mamarias, edad al nacimiento del primer hijo, número de familiares de primer grado con cáncer de mama).<sup>16</sup>

En 1999, Constantino y col. propusieron una variante de este modelo en la cual se calcula solo el riesgo de cáncer invasor.<sup>9</sup> Esta modificación tomó datos del estudio de prevención NSABP-P1 e incluyó como variables la raza y la presencia de lesiones proliferativas con y sin atipias.

Actualmente existe un *software* que calcula el riesgo según el Modelo de Gail Modificado. El modelo ha demostrado ser eficiente principalmente para calcular el riesgo en grupo de personas, pero no tan específico para el cálculo de riesgo individual. Además, presenta algunas limitaciones que

**Figura 1. Plataforma interactiva del Instituto Nacional del Cáncer para calcular el riesgo de cáncer de mama**

The Breast Cancer Risk Assessment Tool is an interactive tool designed by scientists at the National Cancer Institute (NCI) and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) to estimate a woman's risk of developing invasive breast cancer. See [About the tool](#) for more information.

The Breast Cancer Risk Assessment Tool may be updated periodically as new data or research becomes available.

### Risk Tool

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

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS) or has she received previous radiation therapy to the chest for treatment of Hodgkin lymphoma?
2. Does the woman have a mutation in either the BRCA1 or BRCA2 gene, or a diagnosis of a genetic syndrome that may be associated with elevated risk of breast cancer?
3. What is the woman's age? This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.
4. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
5. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
6. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
7. Has the woman ever had a breast biopsy?
- 7a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
- 7b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
8. What is the woman's race/ethnicity?
- 8a. What is the sub race/ethnicity?

se han descripto, como no considerar la edad al diagnóstico de cáncer de mama del familiar y no incluir datos sobre antecedentes de carcinoma de ovario.

Se utiliza como punto de corte un índice de Gail  $>1,67$  y la estimación es a 5 años.

Diversos trabajos indican la falta de precisión en el diagnóstico individual. Usando el punto de corte del índice de Gail, en un seguimiento a 5 años, solo un 44% de las pacientes que participaron del programa de *screening* desarrollaron la enfermedad. Al analizar los factores que influyen en estos resultados, se encontró que la aplicabilidad en mujeres no americanas es incierta.

Sin embargo, el modelo es ampliamente aceptado.<sup>9</sup> Fue aplicado en grandes estudios multicéntricos, como el NSABP P1, NSABP P2 y STAR. El modelo fue también actualizado usando las bases de datos del Asian American Breast Cancer Study, con el objetivo de aumentar la precisión en la predicción en pacientes asiáticas y de Islandia en los Estados Unidos.<sup>16</sup> En un informe de la Mayo Clinic, en una cohorte de 300 pacientes con Hiperplasia atípica, el modelo de Gail subestimó el riesgo.

En la Figura 1 se muestra la plataforma interactiva del Instituto Nacional del Cáncer para calcular el riesgo de cáncer de mama.

### Modelo de Claus

Este modelo fue publicado por Claus en el año 1994. Es similar al modelo de Gail, pero en este caso incluye datos como edad del diagnóstico en familiares y realiza la diferencia entre familiares de 1º y 2º grado. Por lo tanto, se considera que puede ser complementario del modelo de Gail.

Cabe aclarar, que ambos modelos no deben ser usados en pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama ni con mutaciones genéticas conocidas.<sup>9</sup>

### BRCA-PRO

Este software fue diseñado para determinar la probabilidad de que una mujer pueda ser portadora de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2. Basándose en el modelo mendeliano, utiliza los antecedentes familiares (relación entre sus miembros, etnia, edad de diagnóstico del cáncer de mama o de ovario, edad actual/edad de fallecimiento de miembros no afectados).<sup>17</sup>

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 obten-

gan 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.<sup>12</sup>

#### Tyler Kuzick

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, basándose en los siguientes factores: edad, edad al primer parto, edad a la 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 de ambos genes. Esta herramienta no incluye factores de riesgo asociados a estilos de vida o densidad mamaria durante toda su vida.

#### BRODICEA

BRODICEA se utiliza para estimar el riesgo de padecer cáncer de mama u ovario en mujeres. Calcula la posibilidad de mutación BRCA 1/2 Estima el riesgo tanto a 5 años como durante toda la vida.

Se aconseja consejo genético cuando el modelo predice un riesgo de 10% o más de mutación.

## CARCINOGENÉISIS

La división celular es controlada por procesos de estimulación e inhibición. Para que una celular normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica, se requieren varias mutaciones en varios genes, y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años, de estar expuesto a un agente carcinogénico. Pero no solo las mutaciones inducidas por carcinógenos afectan a las células, sino que en cada división celular se pueden producir mutaciones espontáneamente.

Dichas mutaciones genéticas ocasionan la modificación de los productos que en condiciones normales codificaría el gen y, finalmente, un cáncer. Entonces, la mutación conduce a la modificación de los productos que codificaría el gen normal y se daría origen a:

- Cánceres Hereditarios: cuando las mutaciones se producen en las células germinales.
- Cánceres Esporádicos: cuando se deben a la acción de mutágenos ambientales.

A su vez, los mecanismos que pueden conducir a alteraciones de los genes pueden ser de dos tipos:

- Genéticos: por alteraciones estructurales del genoma.
- Epigenéticos: por alteraciones enzimáticas o en el sustrato de las mismas.

### **Etapas de la carcinogénesis**

Las etapas de la carcinogénesis son tres: iniciación, promoción y progresión.

*Iniciación.* Proceso inicial de alteración a nivel del genoma de la célula que puede modificar su metabolismo, el proceso de reparación de ADN y la proliferación celular. Dichas alteraciones pueden determinar el inicio del proceso de carcinogénesis. Este proceso se caracteriza por ser irreversible.

*Promoción.* Etapa posterior a la producción de la mutación celular por el que dichas células se tornan susceptibles a la acción de los promotores. Esto genera que dicha célula mutada se reproduzca (el producto de dicha célula también presentará la mutación).

*Progresión.* Agente de progresión es aquel compuesto químico capaz de convertir una célula iniciada o en estado de promoción en una célula potencialmente maligna. La progresión de la carcinogénesis se puede producir también mediante la incorporación en el genoma de información genética exógena (por ejemplo, de virus) o por alteraciones cromosómicas espontáneas. Esta también es una etapa irreversible.<sup>18</sup>

## **INTERVENCIÓNES DE REDUCCIÓN DE RIESGO**

En este apartado, solo mencionaremos estas intervenciones a modo de descripción, ya que no es el objetivo de este trabajo. En el siguiente apartado, desarrollaremos especialmente la quimioprevención dentro de estas intervenciones,

### **Modificaciones en el estilo de vida**

Como hemos señalado, diversos estudios demuestran que, además de los factores genéticos, diversos factores ambientales pueden jugar un rol importante.

Modificaciones en el estilo de vida que incluyan cambios en la dieta, descenso de peso, realizar actividad física y disminuir la ingesta de alcohol se encuentran entre los principales factores modificables.

Si bien no son claros cuáles serían los componentes de la dieta que habría que evitar para disminuir el riesgo, se sabe que el aumento de peso y la obesidad en la posmenopausia incrementan el riesgo. También el consumo de alcohol, incluso en cantidades moderadas aumentaría el riesgo.

En resumen, se sostiene que se debe aconsejar mantener un estilo de vida saludable y seguir las pautas de *screening* y vigilancia.<sup>15</sup>

## Mastectomía bilateral de reducción de riesgo

El riesgo de cáncer de mama en pacientes con mutaciones BRCA 1/2 se estima entre 56 y 84%. Estudios retrospectivos con una media de seguimiento de 14 años informan que la mastectomía radical disminuye el riesgo en, al menos, un 90% en pacientes con dichas mutaciones. En un estudio de Hartmann, se determinó que el número de pacientes a tratar es de 6 mujeres para prevenir un caso de cáncer de mama.

El NCCN recomienda la mastectomía bilateral en casos seleccionados en pacientes que deseen la intervención (por ejemplo, mujeres con mutaciones BRCA 1/2, PTEN, TP53, CDH1, o STK11 y posiblemente en pacientes con historia de Carcinoma lobulillar *in situ*).

## Salpingooforectomía bilateral

Las pacientes con mutación BRCA1 y mutación BRCA2 tienen un riesgo de desarrollar cáncer de ovario de entre 36-43% y 10-27%, respectivamente. Con la cirugía se disminuye el riesgo en un 80% aproximadamente. La intervención también disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 50% al disminuir los niveles de estrógenos circulantes.

## QUIMIOPREVENCIÓN

Quimioprevención, genéricamente, se refiere a la utilización de sustancias químicas para prevenir la aparición de una determinada enfermedad. En oncología, se refiere específicamente al uso de dichas sustancias con el fin de impedir o revertir la carcinogénesis evitando el desarrollo de determinado cáncer.

Existen algunos requisitos fundamentales que dicha droga debe cumplir:

- En primer lugar, debe ser una droga respecto de la cual se tenga conocimiento sobre mecanismo de acción, farmacodinamia y metabolismo que se encuentren directamente relacionados con el proceso de carcinogénesis.
- En segundo lugar, debe ser una droga con evidencia preclínica de interferencia en la iniciación y promoción de tumores de células malignas.
- Por último, debe presentar escasos efectos secundarios y tener buena tolerancia para permitir establecer un tratamiento prolongado.

## Agentes Farmacológicos Reductores de Riesgo

En la génesis del cáncer mamario, la exposición a estrógenos es uno de los principales estimuladores de la división celular, por lo que sería un excelente blanco para la acción farmacológica de moléculas que tiendan a disminuir o neutralizar su acción en las células neoplásicas.

Se han desarrollado moléculas antiestrogénicas capaces de inhibir el crecimiento celular mediante su acción sobre los receptores hormonales.<sup>8</sup>

Los más estudiados son los *Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs)* que incluyen al tamoxifeno y al raloxifeno. Dichos fármacos han sido evaluados en estudios clínicos controlados.

Otro grupo de fármacos estudiados son los *Inhibidores de la Aromatasa* en pacientes posmenopáusicas de alto riesgo.<sup>8</sup>

### Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs)

El receptor de estrógenos (RE) es una proteína perteneciente a la familia de receptores nucleares, la cual incluye también otros receptores de hormonas esteroideas, el receptor de la vitamina D, retinoides, de la hormona tiroidea.

Existen dos tipos diferentes de receptores de estrógenos, denominados alfa y beta, codificados por distintos genes situados en el cromosoma 6 y 14, respectivamente.

Ambos receptores poseen funciones diferentes según el tejido donde ejercen su acción. El receptor alfa es expresado mayoritariamente en endometrio, mama, ovario e hipotálamo. El receptor beta se expresa, entre otros tejidos, en endotelio, pulmón, cerebro, corazón, mucosa intestinal.

#### I. TAMOXIFENO

El tamoxifeno es un fármaco modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM) de primera generación que compite por los receptores estrogénicos tisulares. Se utiliza desde 1971 como tratamiento del cáncer de mama. La observación en la disminución de incidencia de cáncer contralateral en las pacientes tratadas por cáncer de mama dio origen al planteo de que el tamoxifeno podría emplearse de forma preventiva e impulsó a cuatro estudios prospectivos randomizados:

**Cuadro 4. Estudios prospectivos randomizados sobre tamoxifeno**

Estudio	Población	Tratamiento versus placebo	Duración
Royal Marsden (1986-1996)	Historia Familiar Nº2494	Tamoxifeno 20 mg/día	5-8 años
NSABP-P1 (1992-1998)	1,6% riesgo a 5 años Nº13388	Tamoxifeno 20 mg/día	5 años
Italiano (Veronesi) (1992-1997)	Riesgo Normal Histerectomía Nº5408	Tamoxifeno 20 mg/día	5 años
IBIS I (1992-2000)	Riesgo >2 veces Nº7152	Tamoxifeno 20 mg/día	5 años

#### a) Royal Marsden Hospital Prevention Trial

Este ensayo británico randomizó 2.494 mujeres entre 30 y 70 años, con antecedentes de cáncer de mama familiar, con un seguimiento promedio de 70 meses. Fue un estudio randomizado, controlado, doble ciego. Se asignó a un grupo tamoxifeno 20 mg/día (1.238) y a otro placebo (1.233) por un periodo máximo de 8 años. El seguimiento se realizó con evaluación clínica y mamografía anual. Las mujeres tenían permitido continuar o incluso iniciar terapia de reemplazo hormonal.

El estudio no encontró diferencias entre los dos grupos en el desarrollo de carcinoma de mama (tamoxifeno 34 y placebo 36). Un punto interesante a destacar es que el 42% de las pacientes abandonó la toma de tamoxifeno: solo 79 pacientes del grupo de tamoxifeno y 77 del grupo placebo finalizaron el período de 8 años.<sup>19</sup>

Recientemente, se publicaron los resultados del seguimiento extendido a 20 años del Royal Marsden Hospital Study, donde no se halló diferencia en la incidencia de cáncer de mama invasor entre los dos grupos (tamoxifeno *versus* placebo). Sin embargo, la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivo fue significativamente menor en el brazo del tamoxifeno *versus* placebo.<sup>15</sup>

#### *b) Estudio italiano de prevención con tamoxifeno*

El grupo italiano randomizó 5.408 pacientes entre 35 y 70 años, sin riesgo aumentado para cáncer de mama, que habían sido sometidas a histerectomía, con un seguimiento de 46, 81 y 109 meses.

El número de pacientes que desarrolló cáncer de mama fue similar (19 tamoxifeno y 22 en el grupo placebo). Sin embargo, hubo un subgrupo que se benefició con el uso de tamoxifeno: el de aquellas pacientes que se encontraban con tratamiento de reemplazo hormonal.

Este estudio tiene bajo poder estadístico ya que pocas pacientes completaron el seguimiento de 5 años. Y en muchas de ellas se había practicado, además de la histerectomía, la anexectomía, lo que podría haber contribuido a los resultados. Además, solo el 13% de las mujeres del estudio tenían riesgo aumentado para cáncer de mama.

Dentro de los eventos adversos, se halló un aumento en los eventos tromboembólicos, en su mayoría superficiales.<sup>20</sup>

#### *c) The American Breast Cancer Prevention Trial (P1)*

En 1992, el NSABP inició un estudio clínico randomizado para evaluar al tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama en pacientes con riesgo aumentado. El objetivo principal fue determinar si el tamoxifeno luego de 5 años disminuía la incidencia de cáncer de mama invasor. El segundo objetivo consistía en establecer si el tamoxifeno disminuía el riesgo de infarto de miocardio y la incidencia de fracturas óseas. Como objetivos adicionales, se planteó la evaluación de eventos adversos, como enfermedad tromboembólica, enfermedad cardiovascular, cáncer de endometrio, cáncer de mama no invasor y mortalidad por cáncer de mama.

El estudio incluyó 13.388 mujeres con riesgo aumentado para cáncer de mama, 1,7% o mayor de riesgo acumulado de desarrollar cáncer en un período de 5 años, o con historia de LCIS. Las pacientes fueron divididas en grupos etarios. 1. Mujeres de 60 años o mayores; 2. Mujeres entre 35-59

años con un riesgo de al menos 1,66% a 5 años; 3. Pacientes con historia de Carcinoma lobulillar *in situ*.

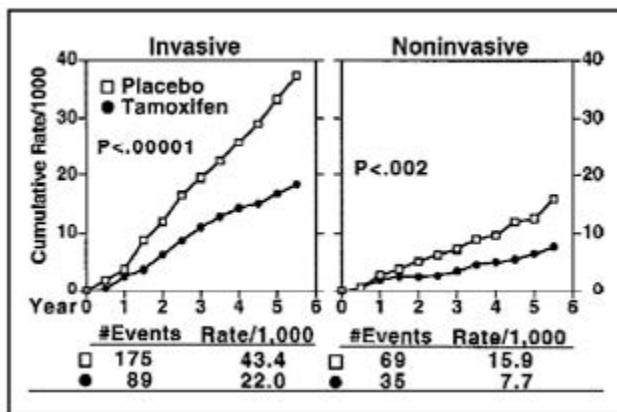
Fueron randomizadas en dos grupos: un grupo a recibir tamoxifeno 20 mg/día (6681); el otro grupo a recibir placebo (6.707), ambos durante 5 años.

Se utilizó el Modelo de Gail, basado en un modelo algorítmico multivariable de factores de riesgo para CM, para estimar la probabilidad de ocurrencia de CM.

Los resultados hallados llevaron a romper el ciego, y los primeros reportes fueron publicados en 1998. Aproximadamente un tercio de las pacientes del grupo placebo comenzó a tomar tamoxifeno luego de que se rompiera el ciego. Por ello, el número de pacientes en este grupo fue menor, lo que podría afectar los resultados a largo plazo.

Dentro de los resultados, se halló que el tamoxifeno redujo el riesgo de carcinoma invasor en un 40%. La disminución del riesgo ocurrió en mujeres de 49 años o menos (44%), de 50 a 59 años (51%) y de 60 años o más (55%) –también en el grupo con antecedente de Carcinoma lobulillar *in situ* o Hiperplasia con atipia–. Redujo el riesgo de carcinoma no invasor en un 50%. La reducción de riesgo absoluto fue de 21,4 casos cada 1.000 mujeres en 5 años. En términos de número necesario a tratar, correspondió a 47 mujeres con tamoxifeno para prevenir un caso de cáncer invasor. (Figura 2)

**Figura 2. Tasas acumulativas de cánceres de mama invasivos y no invasivos ocurridos en las participantes que recibieron placebo o tamoxifeno**



La disminución de la incidencia se observó entre los tumores con receptores de estrógeno positivo.<sup>21</sup> (Figura 3)

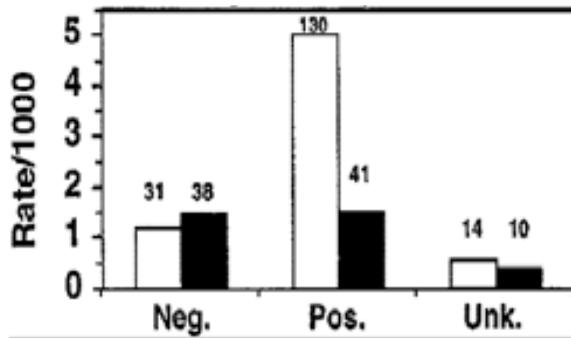
Posteriormente se presentaron los resultados extendidos a 7 años; en esa ocasión se informó que la reducción del riesgo fue del 43%.

La reducción de la incidencia de cáncer de mama invasor fue particularmente importante entre el grupo de pacientes con LCIS.

Como beneficio adicional, se halló una disminución en la incidencia de fracturas, fenómeno que se explica por la acción estrogénica que ejerce el tamoxifeno sobre el hueso.

Dentro de los efectos adversos se observó: un aumento de la incidencia de carcinoma de endometrio, principalmente entre las mujeres mayores de 50 años –todos ellos diagnosticados en Estadio I–; un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, principalmente entre las mujeres mayores a 50 años; un au-

Figura 3. Estatus de receptores de estrógeno



mento de presencia de sofocos y de incidencia de cataratas.

En lo referente a la mortalidad, no se halló beneficio entre las pacientes tratadas con tamoxifeno con un seguimiento de 7 años: la mortalidad anual (por todas las causas) en el grupo de tamoxifeno fue de 2,8 cada 1.000 mujeres *versus* 3,08 cada 1.000 mujeres en el grupo placebo (RR 1,10 -IC 95%-).

Basada en los resultados del NSABP P-1, en octubre de 1998, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del tamoxifeno como agente

de reducción de riesgo en pacientes con riesgo aumentado para cáncer de mama.<sup>15</sup>

#### d) *International Breast Cancer Intervention Study*

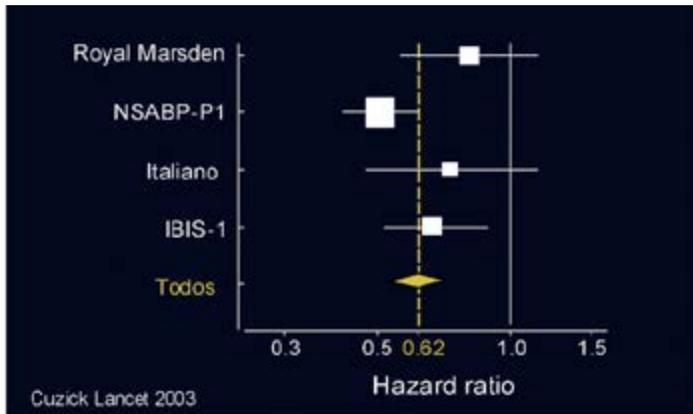
El First International Breast Cancer Intervention Study (IBIS I) fue un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego que se inició en 1992. Evaluó tamoxifeno *versus* placebo durante 5 años en mujeres con riesgo elevado. La elección se realizó en mujeres que mostraban factores de riesgo de tener un cáncer de mama que indicaran al menos un riesgo relativo mayor de 2 si tenían entre 45 y 70 años, un riesgo relativo mayor de 4 si la edad era de entre 40 y 44 años, o un riesgo relativo mayor de 10 en edades 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.

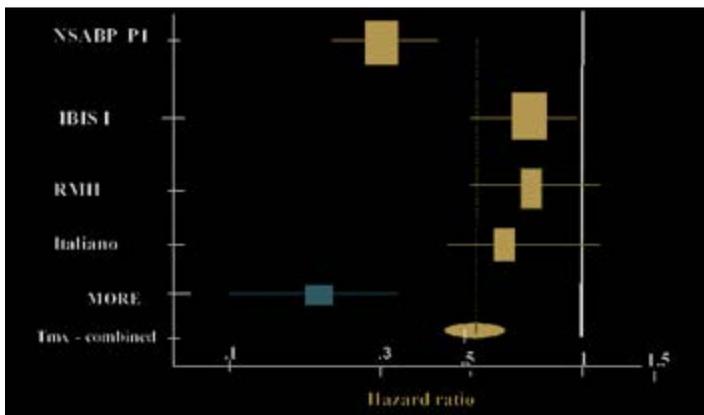
El ensayo randomizó 7.152 pacientes, entre 35 y 70 años de edad.

El estudio demostró una disminución del riesgo del 32% (IC 95%) de cáncer de mama y de DCIS con receptor de estrógeno positivo entre las pacientes que recibieron tamoxifeno, validando los resultados del NSABP P1.

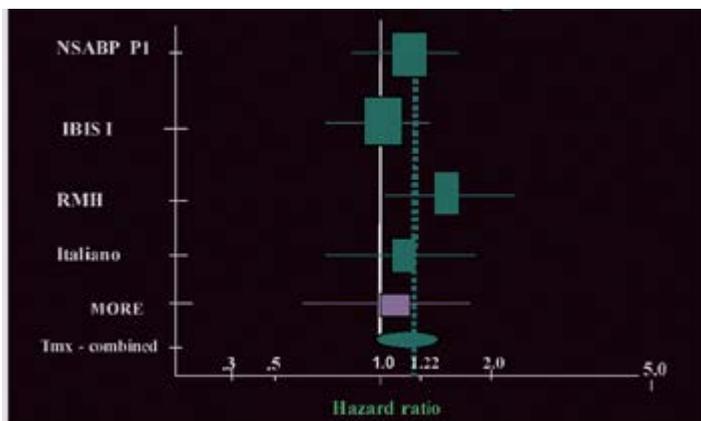
**Gráfico 1. Incidencia de cáncer de mama en los estudios de prevención con tamoxifeno**



**Gráfico 2. Cáncer infiltrante RE positivo**



**Gráfico 3. Cáncer infiltrante RE negativo**



Los efectos colaterales del tamoxifeno fueron menores después de terminar el tratamiento que durante el transcurso del 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 *versus* 23 casos; RR 2,26; IC 95% 1,36-3,87) pero no luego de la interrupción del mismo (16 *versus* 14 casos; RR 1,14; IC 95% 0,52-2,53). Se encontró un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar; pero solo en las mujeres de 50 años. No obstante, no se demostraron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

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 *versus* 132 casos; RR 0,66; IC 95% 0,50-0,87).<sup>12</sup>

Un reporte reciente actualizó los datos del estudio luego de 16 años de seguimiento. El mismo confirma el efecto preventivo del tamoxifeno en los primeros 10 años y un escaso beneficio en los años subsecuentes.<sup>15</sup>

Los resultados de los estudios justifican el uso del tamoxifeno para la reducción de la incidencia de cáncer de mama en los grupos de alto riesgo.

En el Gráfico 1 se resume la incidencia de cáncer de mama en todos los estudios de prevención con tamoxifeno, observándose que, si se analizan todos en conjunto, se aprecia un claro efecto preventivo del tamoxifeno –disminución de la incidencia– con un Riesgo Relativo de 0,62.<sup>22</sup>

Los Gráficos 2 y 3 muestran que la disminución de la incidencia de cáncer de mama invasor fue a expensas de los tumores con receptores de estrógeno positivos.

### *Tamoxifeno en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2*

Los resultados del NSABP P1 demostraron que el tamoxifeno era efectivo para disminuir la incidencia de cáncer de mama tanto en mujeres sin historia familiar de cáncer de mama (RR 0,46) como en aquellas con antecedentes familiares (RR 0,53). Estos resultados llevaron a suponer que el tamoxifeno sería útil en la prevención de cáncer de mama en pacientes con mutaciones BRCA 1/2. Sin embargo, el perfil de receptores de estrógenos de los tumores asociados a mutaciones plantea variadas consideraciones respecto de otros tumores y entre las diferentes mutaciones.

Los tumores BRCA1, en general no presentan receptores para estrógenos, sobreexpresan P53 y tienen mayor grado nuclear y mayor índice de proliferación que los tumores asociados a BRCA2 y a otros tumores. Estas características hacen suponer que el tamoxifeno podría ser más efectivo en la prevención para mujeres con mutación BRCA2, pero no entre las que presentan mutación BRCA1. Por ello se planteó este análisis de datos dentro del estudio.

En el NSABP P1, 320 mujeres desarrollaron cáncer de mama invasor. Se realizó estudio genético a 288 mujeres. De las mismas, 16 presentaron la mutación. Se observó entre estas pacientes, historia familiar de cáncer de mama, especialmente si dos familiares de primer grado se encontraban afectados y si el diagnóstico se realizó antes de los 50 años.

De los 8 pacientes con mutación BRCA1 que desarrollaron cáncer invasor, 5 estaban en el grupo del tamoxifeno y 3 en el grupo placebo, y solo en un caso se observó receptores para estrógeno positivos. De las 11 mujeres con mutación BRCA2 que desarrollaron cáncer invasor, 3 estaban en el grupo de tamoxifeno y 8 en el grupo placebo. En seis casos se hallaron receptores para estrógeno positivos. Cuando la información se compara con otras series de casos, se encuentran resultados concordantes: aproximadamente, solo el 17% de los tumores asociados a BRCA1 presentan receptores para estrógeno *versus* el 76% de los asociados a mutación BRCA2.

Por lo tanto, se concluye que en el NSABP P1: el 7% de las mujeres presento mutación para BRCA; el tamoxifeno redujo en un 62% el riesgo en las pacientes con mutación BRCA 2 *versus* en el grupo placebo (RR 0,38; IC 95%); y no se observó diferencia en las pacientes con mutación en BRCA 1. En consecuencia, se deduce que el beneficio sería mayor en pacientes con mutaciones en BRCA 2.<sup>23</sup>

Sin embargo, este análisis resulta limitado, debido a la pequeña muestra de pacientes con mutaciones BRCA 1/2 que se encontraron en el estudio. Hasta el momento, no contamos con ningún estudio prospectivo que haya evaluado la reducción de riesgo del tamoxifeno en pacientes con dicha mutación.<sup>15</sup>

## II. RALOXIFENO

El raloxifeno es un SERMS de segunda generación, con un perfil de acción diferente al del tamoxifeno, ya que posee efecto antiestrogénico en la mama y en el endometrio y efecto estrogénico en el hueso y en el metabolismo lipídico. Está aprobado para el uso en prevención y tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Diversos estudios clínicos demostraron su acción sobre células neoplásicas de la mama:<sup>22</sup>

- MORE
- CORE
- RUTH
- STAR

### a) *Multiple Outcomes of Raloxifeno Evaluation*

El Multiple Outcomes of Raloxifeno Evaluation (MORE) se inició durante el año 1994. Es un estudio randomizado, doble ciego, en el que se estudiaron 7.705 pacientes posmenopáusicas entre 31 y 80 años con diagnóstico de osteoporosis. Se randomizaron a recibir placebo, 60 mg/d de raloxifeno y 120 mg/d de raloxifeno durante 3 años.

El objetivo principal fue determinar si 3 años de tratamiento con raloxifeno reducían el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Fueron excluidas las mujeres con historia familiar de cáncer de mama y/o que se encontraban en tratamiento con estrógenos.

Los resultados primarios informaron que el raloxifeno disminuía la tasa de fracturas entre un 30 a 50%.<sup>24</sup>

Por otro lado, se evaluó al raloxifeno como agente reductor de riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Luego de una media de 40 meses de seguimiento, se evaluó la aparición de carcinoma invasor de mama desde 1994 hasta 1998, en 180 centros clínicos distribuidos en 25 países (principalmente los Estados Unidos y Europa). Dentro del grupo de raloxifeno se presentaron 13 casos entre 5.129 mujeres *versus* 27 casos entre 2.576 mujeres que recibían placebo. El número necesario a tratar para prevenir un caso de cáncer de mama fue de 126.

Los resultados mostraron que el raloxifeno disminuyó la aparición de carcinoma invasor con receptores de estrógeno positivos en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis. No pareció influir entre los tumores con receptores negativos. El raloxifeno disminuyó el riesgo en un 76% durante los 3 años de tratamiento. El beneficio fue similar con 60 mg/d (RR 0,22; IC 95% 0,10-0,50) o 120 mg/día (RR 0,26; IC 95% 0,12-0,56)

Dentro de los efectos adversos de mayor incidencia se reportaron sofocos, síndrome similar influenza, edema periférico y calambres en miembros inferiores. Se presentó mayor incidencia de eventos tromboembólicos, trombosis venosa profunda (38 casos, 0,7%) y embolia pulmonar (17 casos, 0,3%). No se observó aumento de la incidencia de cáncer de endometrio (4 casos en el grupo del raloxifeno *versus* 6 casos en el grupo placebo).<sup>25</sup>

En 2007, la FDA extiende la indicación de raloxifeno como agente quimio-preventivo en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado para cáncer de mama.

#### *b) Continuing Outcomes Relevant to Evista*

En 2004 se reportaron los resultados del Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE). Dado que el objetivo principal del MORE no fue la evaluación de la incidencia de cáncer invasor en las mujeres, en este estudio se planteó continuar 4 años el tratamiento con raloxifeno en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que habían sido randomizadas en el MORE. Las mujeres que tomaban raloxifeno 60 mg/día y 120 mg/día siguieron con 60 mg/día de raloxifeno; las mujeres que tomaban placebo continuaron con el mismo. En este caso, el objetivo principal fue evaluar la incidencia de cáncer de mama invasor. De los 180 centros que participaron en el MORE, 130 continuaron en el CORE con un total de 4.011 mujeres.

Como objetivo secundario se estudió la incidencia de cáncer de mama RE +.

Los resultados mostraron una disminución del 59% (HR 0,41; IC 95% 0,24-0,71) del riesgo de cáncer de mama invasor entre las pacientes tratadas con raloxifeno. Además, se redujo en un 66% (HR 0,34; IC 95% 0,18-0,66) la incidencia de cáncer de mama invasor RE + con respecto al placebo.

Luego de 8 años de raloxifeno la incidencia de cáncer de mama invasor se redujo en un 66% (RR 0,34; 95% IC 0,22-0,50) y en un 76% (HR 0,24; 95% IC 0,15-0,40) la de cáncer de mama invasor con receptores de estrógeno positivos.

Una particularidad fue que la incidencia de cáncer de mama no invasor no mostró diferencias entre los dos grupos.

Los efectos adversos fueron similares a los anteriormente descriptos por el MORE. La presencia de sofocos y calambres se registró durante los primeros 4 años pero no durante los 4 años adicionales del CORE.<sup>9-26</sup>

#### *c) Raloxifeno use for the heart (RUTH TRIAL)*

Sus resultados se publicaron en 2006. Su objetivo principal fue evaluar el efecto del tamoxifeno en mujeres con enfermedad coronaria y la incidencia de cáncer de mama invasor.

Se randomizaron 10.101 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria o factores de riesgo para enfermedad coronaria a tomar raloxifeno 60 mg/día *versus* placebo, con un seguimiento de 5,6 años.

Se encontró que el raloxifeno no disminuyó los eventos cardiovasculares en las mujeres pero se encontró una disminución en la incidencia de cáncer de mama invasor (40 *versus* 70 casos; HR 0,56; IC 95%). El beneficio, una vez más, fue entre las mujeres con tumores RE +.<sup>27</sup>

Posteriormente, estos resultados darán lugar a un nuevo estudio en el que se comparó el tamoxifeno *versus* el raloxifeno en prevención primaria. Dicho estudio se denominó STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene).

#### *d) Study of Tamoxifen and Raloxifene NSABP-P2 (STAR)*

El estudio se inició en 1999. Se randomizaron 19.747 mujeres mayores de 35 años, posmenopáusicas, con riesgo aumentado de cáncer de mama definido por el Modelo de Gail o historia de LCIS. Se administró a un grupo tamoxifeno 20 mg/día y a otro raloxifeno 60 mg/día durante 5 años.

El objetivo principal fue determinar la incidencia de cáncer de mama invasor. Como objetivo secundario el estudio se planteó determinar la incidencia de cáncer de mama no invasor y los efectos adversos.

Luego de un seguimiento de 4 años, se halló un número equivalente de carcinomas invasores en ambos grupos. Hubo menos casos de cáncer de mama no invasor en el grupo del tamoxifeno. El raloxifeno se mostró más efectivo que el tamoxifeno en la reducción de la incidencia en el subgrupo de pacientes con antecedentes de LCIS e historia de hiperplasias atípicas.

Posteriormente se informaron los resultados del seguimiento a 8 años, donde el raloxifeno se mostró 24% menos efectivo que el tamoxifeno en prevención del cáncer de mama invasor (RR 1,24; IC 95%). El raloxifeno mostró tanta eficacia como el tamoxifeno en reducir la incidencia en pacientes con LCIS, pero se mostró menos eficaz en pacientes con antecedentes de hiperplasia atípica.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre ambos grupos.

Se presentaron más casos de cáncer de endometrio en el grupo del tamoxifeno. Ocurrieron menos eventos tromboembólicos en el grupo con raloxifeno.

El estudio demostró que el raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la prevención del carcinoma invasor en mujeres posmenopáusicas, con menores tasas de efectos adversos.<sup>9</sup>

## Inhibidores de la Aromatasa

Los Inhibidores de la Aromatasa son compuestos que actúan en forma sistémica para inhibir la síntesis de estrógenos en los tejidos. Estos compuestos actúan inhibiendo la enzima aromatasa, que cataliza la conversión de andrógenos suprarrenales (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol). En las mujeres posmenopáusicas el estradiol se produce por este mecanismo.

Dentro de este grupo de fármacos, los más estudiados en cáncer de mama son el anastrozol, el letrozol y el exemestano. Debido a su mecanismo de acción estos fármacos han demostrado beneficio en mujeres posmenopáusicas. No se recomiendan en mujeres premenopáusicas, grupo en el cual no han sido evaluados ya que la producción de estrógenos se realiza principalmente en el ovario.

Los Inhibidores de la Aromatasa se clasifican en dos grupos:

- Inhibidores esteroideos irreversibles. Forman una unión permanente con el complejo de la enzima aromatasa. En este grupo encontramos al exemestane.
- Inhibidores no esteroideos. Inhiben la enzima por competición reversible. Dentro de este grupo encontramos al anastrozol y al letrozol.

### I. ANASTROZOL

Es un inhibidor reversible no esteroideo de la aromatasa, tiene buena tolerancia y ha demostrado beneficios en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Produce una supresión del 80% de la conversión a estradiol.

En el estudio randomizado ATAC, se comparó la eficacia como tratamiento adyuvante en pacientes posmenopáusicas del anastrozol, el tamoxifeno y la combinación. Se evaluó el tiempo libre de enfermedad –que fue mayor en el grupo del anastrozol– y la incidencia de cáncer contralateral –que fue menor también en el grupo del anastrozol–. Además, se observó una menor incidencia de efectos adversos como tromboembolismo y carcinoma de endometrio con anastrozol que con tamoxifeno, pero se reportaron mayores casos de fracturas osteoporóticas.

### IBIS II

Posteriormente al estudio ATAC, se publica el estudio IBIS II, que presenta dos ramas de investigación. La primera evalúa el anastrozol como quimiopreención. La segunda evalúa la progresión a carcinoma invasor en mujeres con diagnóstico de Carcinoma ductal *in situ*, tanto en la mama tratada como en la contralateral, y la compara con el tamoxifeno.

En cuanto a la primer rama, se randomizaron 1.920 mujeres a las que se les asignó anastrozol y 1.944 mujeres placebo. Luego de una media de seguimiento de 5 años, 40 mujeres (2%) del grupo de anastrozol y 85 (4%) del grupo placebo desarrollaron cáncer de mama. Sin embargo, se presentaron 18 muertes en el grupo de anastrozol *versus* 17 en el grupo placebo. Las causas no específicas fueron más frecuentes en el primer grupo.

Se demostró que el anastrozol es efectivo en la reducción del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con riesgo aumentado. Además, se consideró que los efectos adversos relacionados con la deprivación estrogénica no fueron atribuibles a la medicación.

El IBIS II (DCIS) fue un estudio randomizado, doble ciego, que comparó anastrozol y tamoxifeno en la prevención locorregional y contralateral del cáncer de mama en mujeres de entre 40 y 70 años, posmenopáusicas, con diagnóstico de Carcinoma ductal *in situ* dentro de los 6 meses de la randomización. El objetivo principal fue evaluar la aparición de cáncer invasor en la mama tratada o enfermedad a distancia (en mama contralateral u otros sitios). Como objetivo secundario, se planteó evaluar el estatus de receptores estrogénicos, la mortalidad, y los efectos adversos.

Como resultado se obtuvo que en el grupo de anastrozol hubo menor recurrencia numérica (67 *versus* 77). Se estableció la no inferioridad del anastrozol pero no la superioridad en relación con el tamoxifeno.

Se reportaron 69 muertes (33 en el grupo anastrozol *versus* 36 en el grupo tamoxifeno), no siendo estadísticamente significativa entre los dos brazos.

El número de pacientes que registró efectos adversos fue similar entre anastrozol (1.323 mujeres, 91%) y tamoxifeno (1.379 mujeres, 73%), aunque fueron diferentes según los grupos: más fracturas, eventos músculo-esqueléticos, hipercolesterolemia y

ACV con anastrozol y más espasmos musculares, cáncer ginecológico, síntomas vasomotores y trombosis venosa profunda con tamoxifeno.

Por lo tanto, no se pudo demostrar la superioridad del anastrozol con respecto al tamoxifeno, pero sí validarlo como un fármaco eficaz en la prevención del cáncer de mama. Se recomienda la selección de estos fármacos teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente y los probables efectos adversos.<sup>9-27</sup>

**Cuadro 5. Recurrencias de todos los cánceres, de cáncer invasivo y de DCIS de acuerdo con tratamiento asignado**

	Anastrozole (n=1449)	Tamoxifen (n=1489)	Unadjusted analysis		Adjusted analysis*	
			HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
All	67 (5%)	77 (5%)	0.89 (0.64-1.23)	0.49	0.83 (0.59-1.18)	0.31
Invasive†	37 (3%)	47 (3%)	0.80 (0.52-1.24)	0.32	0.72 (0.46-1.14)	0.16
Ipsilateral	20 (1%)	22 (1%)	0.93 (0.51-1.71)	0.82	0.77 (0.40-1.48)	0.44
Contralateral	17 (1%)	25 (2%)	0.69 (0.37-1.28)	0.24	0.68 (0.36-1.29)	0.24
DCIS	79 (7%)	30‡ (2%)	0.99 (0.60-1.65)	0.98	0.98 (0.57-1.69)	0.95
Ipsilateral	21 (1%)	23 (2%)	0.94 (0.52-1.69)	0.83	1.03 (0.55-1.91)	0.93
Contralateral	8 (<1%)	6 (<1%)	1.37 (0.47-3.94)	0.56	1.02 (0.33-3.18)	0.97

DCIS= ductal carcinoma in situ, HR= hazard ratio. \*Adjusted for age, body-mass index, menopausal hormone therapy, grade, margins, and radiotherapy. †1 missing for invasiveness. ‡1 missing data for laterality.

**Table 2: All breast cancer, invasive, and DCIS recurrences according to treatment allocation**

## II. EXEMESTANE

### THE MAMMARY PREVENTION 3 TRIAL

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 objetivo principal fue evaluar la incidencia de cáncer de mama invasor luego de 3 años de exemestane en mujeres >35 años posmenopáusicas con riesgo aumentado definido por un índice de Gail > 1,66. Otros objetivos fueron la evaluación de CDIS, la determinación de la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógeno negativos y de la incidencia de lesiones precursoras (Hiperplasias atípicas y LCIS) y la evaluación de efectos adversos y calidad de vida.

Como resultados se halló la disminución de la incidencia de cáncer de mama invasor en un 65%: se diagnosticaron 43 casos de cáncer de mama invasor, 10 casos en el grupo exemestane. La disminución de la incidencia se observó tanto en tumores RE positivos como en RE negativos. En cuanto a tumores HER2 positivos, se presentaron 6 casos en el grupo placebo *versus* ningún caso en el grupo de exemestane. Se redujo la incidencia anual del Carcinoma ductal *in situ* asociado al invasivo: 0,35% en el grupo de exemestane y 0,77% en el placebo. Las lesiones precursoras HDA, HLA, CLIS se estudiaron en forma combinada; también se observó una reducción en su incidencia: 0,2% en el grupo de exemestane y 0,5% en el grupo placebo. El número a tratar resultó de 94 pacientes para prevenir un cáncer de mama en 3 años y 26 pacientes en 5 años de tratamiento.

Las toxicidades halladas se describen en el Cuadro 6.<sup>12</sup>

Un 5% de cada grupo de mujeres discontinuó el tratamiento debido a los efectos adversos (15,4 en el grupo de exemestane *versus* 10,8% en el grupo placebo).<sup>9</sup>

Algunas críticas al estudio fueron los criterios de selección de las mujeres de alto riesgo, ya que la mayoría de ellas solo tenía 60 años o más. Esto trajo aparejada una menor incidencia de cáncer de mama invasor en comparación con otros trabajos de quimiopreención. Por lo tanto, sería necesario un número mayor de casos para otorgarle valor estadístico.<sup>12</sup>

#### Cuadro 6. Toxicidades 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			
	Examestano	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%)	

## Otros fármacos estudiados como Agentes de Reducción de Riesgo

### I. FENRETIDINE

Los retinoides son análogos naturales y sintéticos de la vitamina A que han demostrado efectos antitumorales en estudios preclínicos, y se ha postulado su beneficio en la prevención del cáncer de mama. Estos compuestos inducen a la muerte celular programada (apoptosis) en diversos sistemas tumorales.

El fenretidine es un derivado sintético del ácido retinoico que se acumula en la mama y tiene un claro efecto antitumoral en modelos animales y un perfil toxicológico más favorable que otros retinoides.

Se seleccionaron pacientes con Estadios I o Carcinoma ductal *in situ* para recibir tratamiento con fenretidine *versus* sin tratamiento. Cabe aclarar que, al momento del diseño del estudio, no existía un tratamiento estándar, ya que aún no se había demostrado el beneficio con tamoxifeno.

El estudio cerró prematuramente debido a que el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos estableció la recomendación de tratamiento adyuvante en todas las pacientes.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de cáncer tanto contralateral como ipsilateral. Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a enfermedad a distancia ni mortalidad.

### II. METFORMINA

Existe evidencia de que la resistencia a la insulina afecta el pronóstico e incrementa el riesgo de cáncer de mama. Además explica, parcialmente, la relación de cáncer de mama y obesidad. La insulina está relacionada con la carcinogénesis, directa o indirectamente, a través de moduladores como el factor de crecimiento similar insulina y hormonas sexuales, entre otros.

Diversos estudios observacionales han sugerido que el uso de metformina disminuiría la incidencia global de cáncer en pacientes diabéticas. En

**Cuadro 7. Número de eventos durante el estudio de eficacia de fenretidine y resultados de los modelos de Cox en la evaluación de los objetivos del estudio**

	No. of events		Hazard ratio	95% confidence interval	Wald's statistic, two-sided P
	Fenretidine	Control			
Contralateral breast cancer					
Unadjusted analysis	65	71	0.92	0.66–1.29	.642
Adjusted analysis*					.045†
Premenopausal women	27	42	0.66	0.41–1.07	
Postmenopausal women	38	29	1.32	0.82–2.15	
Ipsilateral breast cancer reappearance					
Unadjusted analysis	100	121	0.83	0.64–1.09	.177
Adjusted analysis‡					.045†
Premenopausal women	58	87	0.65	0.46–0.92	
Postmenopausal women	42	34	1.19	0.75–1.89	

recientes publicaciones, se mostró una disminución en la proliferación de los tumores mamarios HER2 positivos.

Aunque el cáncer es considerado una enfermedad de base genética en la cual diversas mutaciones y cambios en el genoma están presentes, estudios recientes, orientados a comprender otros mecanismos que contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad, han considerado la importancia de las alteraciones a nivel del metabolismo celular. Si bien la mayoría de estos mecanismos aún no son del todo claros, se sabe que el metabolismo normal de las células para la obtención de energía y la generación de ATP depende principalmente de la fosforilación oxidativa. En cambio, en las células cancerígenas, predomina la glicolisis anaerobia en lugar de la fosforilación oxidativa. Durante mucho tiempo se creyó que este cambio de mecanismo se debía a una deficiencia mitocondrial. Recientemente, comenzaron investigaciones al respecto, ya que el estudio de dicho metabolismo es un foco interesante de posibles terapéuticas.

En este escenario se encuentra en estudio la metformina, como un inhibidor mitocondrial que estimula el ingreso de glucosa a la célula disminuyendo los niveles de insulina.

En cuanto a los resultados, se observó que la distribución de la media de Ki67 en CDIS, CLIN e Hiperplasia ductal no mostró diferencia en los dos brazos del estudio (metformina *versus* placebo). Sin embargo, el Ki67 mostró una disminución en el 40% de los CDIS que expresaban HER2 y más aún en los que coexpresan receptores hormonales estrogénicos, en los cuales la diferencia fue hasta del 60%.

## RECOMENDACIONES DE QUIMIOPREVENCIÓN

Las siguientes recomendaciones se basan en la *Guía de Reducción del Riesgo del Cáncer de Mama* de The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Edición 2016. A su vez, se realizó una comparación con las últimas guías de la Asociación Americana de Oncología (ASCO) del año 2013.

### Recomendaciones Guías NCCN (2016)

Según las últimas guías de la NCCN, un punto a evaluar para determinar la aplicabilidad de las medidas de reducción de riesgo es la esperanza de vida. Considera a la misma con un punto de corte de 10 años. En las pacientes con expectativa de vida menor o igual a 10 años. Las medidas de *screening* y terapias de reducción de riesgo tendrían un mínimo o nulo beneficio.

#### Tamoxifeno

De acuerdo con la evaluación del riesgo/beneficio del tratamiento preventivo con tamoxifeno, resulta especialmente favorable en las mujeres entre

35 y 50 años. El perfil de seguridad en las pacientes posmenopáusicas está determinado por la edad, la presencia de útero y otras comorbilidades.

El tamoxifeno está recomendado en mujeres mayores de 35 años con una esperanza de vida  $>$  a 10 años, con un riesgo  $>1,7\%$  del Modelo de Gail o con historia de LCIS. Su utilidad en mujeres menores de 35 años es incierta.

Se recomienda en una dosis de 20 mg/día. Si bien existen estudios que sugieren que dosis menores reducirían la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, aún se encuentran en Fase III.

En cuanto a la duración óptima del tratamiento, todavía es desconocida. Se sugieren 5 años, aunque en los estudios de adyuvancia con tamoxifeno se vieron menores índices de recurrencia en el tratamiento extendido a 10 años.

Hay escasa información sobre el beneficio del tamoxifeno en pacientes con mutaciones BRCA 1/2, y con antecedentes de irradiación torácica. Algunos estudios indicarían que podría existir un beneficio en las pacientes con mutación BRCA2, a diferencia de BRCA1.

El tamoxifeno es teratógeno; por lo tanto, está contraindicado durante el embarazo y en pacientes que planean embarazo.

#### Raloxifeno

Basándose en los resultados del STAR, el tamoxifeno resulta ser superior en la reducción de riesgo en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, considerando los efectos adversos, el raloxifeno podría ser más adecuado en algunos casos, como pacientes posmenopáusicas no histerectomizadas o con riesgo de desarrollo de cataratas. En estos casos se podría indicar raloxifeno 60 mg/día.

El raloxifeno no está indicado en pacientes premenopáusicas. Su utilidad en pacientes  $<35$  años, al igual que el tamoxifeno, no es conocida.

Se encuentra contraindicado en mujeres con historia de eventos trombóticos y durante el embarazo.

La duración óptima del tratamiento, al igual que con el tamoxifeno, es desconocida; en general, se establece en 5 años. Sin embargo, el STAR demostró una disminución del beneficio una vez suspendido el fármaco, por lo que podría ser beneficioso extenderlo a 10 años.

En general, la terapia de reducción de riesgo con tamoxifeno y raloxifeno se prescribe en menos casos de los que se debería de acuerdo con las recomendaciones.

Entre las mujeres en quienes la terapia de reducción de riesgo supera los riesgos, se encuentran aquellas con diagnóstico de Hiperplasias atípicas

(tanto de tipo lobulillar como ductal) y LCIS. El NSABP P1 demostró los beneficios de la quimiopreención en estas pacientes; pero, a pesar de ello, un reciente estudio reportó que solo el 44% de las pacientes con dichos diagnóstico reciben terapia de reducción de riesgo. Basándose, en el significativo beneficio encontrado, el NCCN recomienda fuertemente la terapia de reducción de riesgo en pacientes con Hiperplasias atípicas.

#### Anastrozol y exemestane

El anastrozol y el exemestane se incluyen dentro de las opciones de quimiopreención en mujeres posmenopáusicas. Se establecen dosis de 25 mg para exemestane y de 1 mg para anastrozol para reducción de riesgo en pacientes posmenopáusicas >35 años, con, al menos, un riesgo de >1,66% en el Modelo de Gail o con historia de LCIS.

Ambos fármacos no han sido aprobados aún por la FDA para quimiopreención. Todavía no existen estudios que comparen el beneficio de los Inhibidores de la Aromatasa *versus* tamoxifeno/raloxifeno.

## SEGUIMIENTO EN LAS PACIENTES CON AGENTES DE REDUCCIÓN DE RIESGO

### Ecografía ginecológica

Según los últimos datos del NSABP, el tamoxifeno aumenta la incidencia de cáncer de endometrio (RR 0,41; IC 95%) y sarcoma uterino en pacientes mayores de 50 años, aunque este riesgo en términos absolutos es bajo y no aumentó la mortalidad por cáncer de endometrio. El diagnóstico fue en estadios tempranos. Además, la reducción en la incidencia de cáncer de mama invasor en pacientes con riesgo aumentado supera los casos de cáncer de endometrio.

A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno no demostró aumento en la incidencia de cáncer de endometrio.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar un control ecográfico de rutina en pacientes que no presenten metrorragia.

El seguimiento de las pacientes debe ser clínico. Se deberá interrogar sobre síntomas relacionados, ya que el cáncer de endometrio se presentó asociado, en la mayoría de los casos, con metrorragia. En dicha situación, se debe realizar un estudio histológico del endometrio.

En los casos de cáncer de endometrio, deberá suspenderse el tamoxifeno hasta completar el tratamiento. Posteriormente, parece razonable reiniciar la quimiopreención en los estadios iniciales.

## Densitometría ósea

- *En casos de tratamiento con SERMS*

El tamoxifeno posee un efecto antiestrogénico sobre el hueso en la paciente premenopáusicas, a diferencia de las pacientes posmenopáusicas en las que presenta un efecto estrogénico.

No se recomienda realizar densitometría ósea de control ni de base antes de iniciar el tratamiento.

El control de la densidad ósea mineral se debe realizar bajo el *screening* habitual.

- *En caso de Inhibidores de la Aromatasa*

Los Inhibidores de la Aromatasa afectan negativamente la densidad ósea mineral. Por lo tanto, se recomienda una densitometría ósea de base antes de iniciar el tratamiento con este grupo de fármacos.

## INDICACIÓN Y ADHERENCIA A LOS AGENTES DE REDUCCIÓN DE RIESGO

En un metaanálisis se evaluaron los factores involucrados en la indicación y adherencia a los Agentes de Reducción de Riesgo.

La efectividad de la terapia de reducción de riesgo para disminuir la incidencia a niveles poblacionales depende de una adecuada indicación y adherencia.

Se estima que 2 millones de mujeres en los Estados Unidos y 500 mil en el Reino Unido poseen un perfil favorable de riesgo/beneficio para el uso profiláctico con tamoxifeno. Sin embargo, solo al 14,8% de ellas se le ofreció la opción de quimioprevención.<sup>30</sup>

### Barreras en la prescripción

Un trabajo publicado en 2016 basado en encuestas *online* a médicos reveló que solo el 13% realiza la prescripción (8% médicos de familia, 9% clínicos y 30% ginecólogos).

Entre las principales barreras identificadas se describe la baja confiabilidad en la identificación del paciente de alto riesgo. Las mujeres con antecedentes de biopsias de mama por Hiperplasias atípicas o LCIS presentan riesgo significativamente aumentado y son pacientes más inclinadas a considerar la terapia de reducción de riesgo; sin embargo, no son aún identificadas como candidatas potenciales a dicha terapéutica.

Otros factores que influyen son los pobres conocimientos en la incidencia

de la disminución del riesgo y los efectos adversos de la medicación, además del escaso entrenamiento en consejería de riesgo.

Los médicos se encuentran más cómodos recomendando medidas de prevención como cambios en el estilo de vida y solicitando estudios de *screening*.

### **Barreras en las mujeres**

La aceptación de la terapia de prevención de riesgo entre las mujeres es baja.

Los factores identificados que influyen en esta decisión incluyen: miedo a los efectos adversos, conocimientos y creencias sobre la medicación, confusión entre quimioterapia y quimiopreención, el costo y la baja validación de los marcadores para monitorear la eficacia de la droga.

### **Miedo a los efectos adversos**

La principal barrera identificada en la aceptación a la medicación quimiopreventiva de las mujeres con riesgo aumentado para cáncer de mama son el miedo y las creencias sobre los efectos adversos de los fármacos. El principal temor es con respecto al cáncer de endometrio, a los riesgos de embolia y a los accidentes cardiovasculares (SERMS) y a la disminución de la densidad mineral ósea (IA). También manifiestan preocupación por los efectos adversos más comunes –sofocos, síntomas menopáusicos, músculo-esqueléticos, urogenitales– que, si bien son menos serios, afectan la calidad de vida.

Algunas mujeres rechazan la quimiopreención por considerar que los riesgos de la medicación son mayores que el riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>31</sup>

## **CONCLUSIONES**

La implementación de estrategias terapéuticas para la prevención del cáncer de mama tiene un enorme potencial en la reducción de su incidencia, lo que, se supone, debería verse reflejado en los índices de mortalidad, aunque aún no se cuenta con datos al respecto.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que abarca diferentes subtipos, dependiendo de los marcadores moleculares específicos:

- Receptor de Estrógeno
- Receptor de Progesterona
- Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER2).

Dicha heterogeneidad explica la disparidad en la eficacia de los agentes de quimiopreención.

Los SERMS representan los primeros agentes efectivos para reducción de riesgo de cáncer de mama. Al ser moduladores de los receptores de estrógenos, se explica su mayor eficacia en tumores que presentan dichos receptores. Sin embargo, en diferentes estudios, se observó la baja prescripción y la poca aceptación por parte de las pacientes, principalmente debido al temor a los efectos adversos. Consecuentemente, se encuentran en curso protocolos de investigación que buscan optimizar la prevención a través de disminución de dosis, combinación de agentes, dosis intermitentes o administración tópica.

En cuanto a los restantes tipo de tumores, es decir a los que no presentan receptores de estrógenos, aun no existe una estrategia de prevención efectiva. Se han testado, en múltiples estudios, diferentes drogas, como trastuzumab en CDIS previo a la cirugía, sin resultados favorables hasta el momento. Actualmente se encuentra en evaluación el lapatinib, que demostró prevenir el desarrollo de tumores HER2 en ratones.

Por último, en lo que respecta a los tumores Triple Negativos, los estudios se encuentran en fase preclínica o fase clínica temprana evaluando inhibidores de la COX2, retinoides y metformina.

Dos SERMS, tamoxifeno y raloxifeno, han sido aprobados por la FDA para uso como agente de prevención primaria del cáncer de mama, tamoxifeno tanto para mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, raloxifeno solo para mujeres posmenopáusicas.

En la Argentina, la ANMAT aprobó el raloxifeno en el año 2013 y al tamoxifeno en el año 2014 como agentes de quimioprevención.

Los ensayos clínicos sobre los Inhibidores de Aromatasa anastrozol y exemestano son prometedores como una alternativa a los SERMS en pacientes posmenopáusicas, pero aún no han sido aprobados por la FDA para quimioprevención.

Por último, todavía no hay estudios que hayan comparado Inhibidores de Aromatasa *versus* SERMS en quimioprevención.

## REFERENCIAS

1. Globocan.
2. Viniestra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. 1ª Ed. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud, 2010.
3. Instituto Nacional del Cáncer/ Ministerio de Salud.
4. Organización Mundial de la Salud.
5. López de Castro F, Rodríguez Alcalá J. *et al.* Quimioprevención del cáncer de mama. *Semergen* 2002; vol. 28 (2): 80.
6. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int* 2011; vol. 33, nº 1: 7-11. [On line].
7. Jokiel M, Bielska-Lasota M. Breast Cancer Risk Factors. Possibilities of primary prevention. *Przegl Epidemiol* 2010; 64 (3): 435-8.
8. Ricart J. Quimioprevención del cáncer de mama. Ensayo clínico en la prevención farmacológica. *Medicina* (Buenos Aires) 2004; 64: 66-72.
9. Gómez, F. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006; 17 (4): 149-63.
10. Ries L, Kosary C, Hankey B, Miller B, Edwards, B. SEER. National Cancer Institute Bethesda. *Cancer Statistics Review* 1975-2008.
11. Homburguer J, Moreno Estrada A, Gignoux C, Dominic N, Sanchez E *et al.* Genomic Insights into the ancestry and demographic history of South America. *PLoS Genetics* 2015.
12. Sociedad Argentina de Mastología. Quimioprevención en cáncer de mama. Consideraciones actuales. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Mastología, 2014. En: <<https://www.samas.org.ar/quimio2014.pdf>>.
13. Instituto Nacional del Cáncer. Asesoramiento Genético en Oncología. Manual para la Práctica Clínica. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, 2013.
14. Consenso Nacional Inter-sociedades. Alto Riesgo para Cáncer de Mama. Buenos Aires: Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas, 2014.
15. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2016.
16. Pastor Barriuso R, Ascunce N, Edera M, Erdoza N, Murillo A, Ale Marti J, Polla M. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: a population based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 249-259.
17. Biswas S, Atienza P, Chipman J, Hughes K, Gutiérrez Barrera A, Amos C, Arun B, Parmigiani G. Simplifying Clinical Use of the Genetic Risk Prediction Model BRCAPro. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139 (2): 571-579.
18. Martín de Civetta, M, Civetta J. Carcinogénesis. *Salud Pública Mex* 2011; 53: 405-414.
19. Powles T, Eeles R, Ashley S *et al.* Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98.
20. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V *et al.* Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. *Lancet* 2002; 359: 1122.
21. Fisher B, Costantino J, Lawrence Wickerham D, Redmond K, Kavan, Cronin W, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N *et al.* National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Investigator. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998 september; vol. 90, nº 18.
22. Peralta M. Quimioprevención en el cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006; 17(4): 186-93.
23. King M, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn B, Constantino J. Tamoxifen and Breast Cancer Incidence among Women with Inherited Mutation in BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 2001; 286 (18): 2251-2256.
24. Ettinger B, Black D, Mitlak B, Knickerbocker R, Nickelsen T, Genant H, Christiansen C, Delmas P, Zanchetta J, Stakkestad J, Glüer C, Krueger K, Cohen F, Eckert S, Ensrud K, Avioli L, Lips P, Cummings S. The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-645. doi: 10.1001/jama.282.7.637.

25. Cummings S, Eckert S, Krueger K, Grady D, Powles T, Cauley J, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason N, Morrow M, Lippman M, Black D, Glusman J, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281 (23): 2189-2124.
26. Martino S, Cauley J, Barrett-Connor E, Powles T, Mershon J, Disch D, Secrest R, Cummings S. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; (96) 23: 1751-1761.
27. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger M, Grady D, Kornitzer M, McNabb M, Wenger N, Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2006; 355 (2): 125-137.
28. Cuzick J, Sestak I, Forbes J, Dowset Mt, Knox J, Cawthorn S, Saunders C, Roche N, Mansel R, von Minckwitz G, Bonani B, Palva T, Howell A. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1041-1048.
29. Forbes J, Sestak I, Howel AI, Bonanni A, Bundred N, Levy C, von Minckwitz G, Eiermann W, Neven P, Stierer M, Holcombe C, Coleman R, Jones L, Ellis I, Cuzick J. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised Ductal carcinoma *in situ* (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866-73.
30. Smith S, Sestak I, Forster A, Partridge A, Side L, Wolf M., Horne R, Wardle J, Cuzick J. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *Annals for Oncologist* 2016; 27: 575-590.
31. Hum S, Wu M, Pruthi S, Heisey R. Physician and Patient Barriers to Breast Cancer Preventive Therapy. *Curr Breast Cancer Rep* 2016; 8: 158-164.