

## **MONOGRAFÍA**

---

### **PREVENCIÓN PRIMARIA EN CÁNCER DE MAMA**

**Romina L. Moreau**

---

#### **RESUMEN**

El cáncer de mama es una entidad heterogénea determinada por la interacción de factores genéticos y ambientales. Los antecedentes familiares son el factor de riesgo de más peso.

En el cáncer de mama, la herencia, el ambiente y los hábitos de vida, interaccionan en un espectro continuo, que se extiende desde los casos con mayor susceptibilidad genética, a lo que denominamos cáncer familiar o hereditario, hasta los completamente esporádicos. Cuanto mayor susceptibilidad genética tiene el individuo, los factores ambientales son menos necesarios para que aparezca la enfermedad.

Analizaré los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama, dado que es sumamente importante poder determinar el nivel de riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres que consultan, y en función de ese riesgo, brindarle herramientas de prevención adecuada.

Analizaré brevemente los mecanismos de transmisión del cáncer hereditario y los métodos e indicaciones para el estudio de mutaciones en los genes de susceptibilidad, para poder aplicar las estrategias de prevención a las mujeres de alto riesgo.

Finalmente analizaré las estrategias de prevención existentes y su indicación según el nivel de riesgo estimado.

La prevención primaria, que implica la reducción de riesgo, es decir evitar la aparición del cáncer de mama y por lo tanto disminuir el riesgo del individuo, y por último la prevención secundaria, que implica la vigilancia, y consiste en encontrar tempranamente lesiones pequeñas, por medio del examen clínico y estudios de diagnóstico por imágenes.

#### **Palabras clave**

Prevención. Cáncer de mama. Factores de riesgo.

#### **SUMMARY**

The breast cancer is an heterogeneous entity resulting from the interaction of environmental and genetic factors. Family history is the main risk factor.

In breast cancer, inheritance, environmental factors and life style, interact in a continuous spectrum, that extends from those cases with most genetic susceptibility, usually called familiar or hereditary cancer, to the completely sporadic cases.

The greater the genetic susceptibility is in an individual, the environmental factors are less necessary for the disease to arise.

The article analyzes the risk factors to develop breast cancer, as it is of main importance to determinate the risk level of the patient and provide each woman with adequate prevention tools. A brief analysis of the transmission mechanisms of hereditary breast cancer is given as well as the methods and indications to study specific mutations in susceptible genes; with the final goal of applying prevention strategies in women in high risk.

Finally, the existing prevention strategies and its indications according to the estimated risk level are analyzed.

Primary prevention, means mainly risk reduction, or in other words to avoid the development of breast cancer and thus decrease the individual risk; and finally secondary prevention, which implies surveillance and consists of identifying early small lesions via physical exam and imaging tools.

**Key words**

Prevention. Breast cancer. Risk factors.

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, no hay una única causa que la provoque. Es el producto de diferentes factores de riesgo y de estilos de vida, así como también de una carga genética que predispone a la mujer a enfermar o no.

El factor de riesgo con más peso es la historia familiar. Alrededor del 20-25% de los cánceres de mama diagnosticados, presentan historia familiar positiva.<sup>2</sup> El 5-10% de todos los cánceres de mama y el 25-40% de los cánceres de mama en mujeres menores de 40 años están relacionados con factores genéticos que son muy determinantes. Los dos genes mejor caracterizados son los llamados BRCA1 y BRCA2, cuyas mutaciones confieren un riesgo aumentado de tener cáncer de mama en edades especialmente jóvenes.<sup>5,2</sup>

Ante la consulta de una mujer sana, pero con factores de riesgo, es fundamental determinar su riesgo en forma objetiva, para poder ofrecerle las estrategias de prevención más adecuadas.

Desde hace 40 años se utiliza el *screening* por mamografía como método de prevención secundaria en la población general mayor de

40 años, y se diagnostica la enfermedad en estadios más precoces, disminuyéndose así su mortalidad.

En los últimos años los esfuerzos se orientaron a la prevención primaria en las mujeres de alto riesgo, es decir, a evitar la aparición de la enfermedad. Ante la consulta de una mujer sana, pero con factores de riesgo, se impone determinar su riesgo en forma objetiva, para poder ofrecerle las estrategias de prevención más adecuadas.<sup>23</sup>

La prevención primaria implica la reducción de riesgo, es decir, evitar la aparición del cáncer de mama y por lo tanto disminuir el riesgo del individuo. Dentro de las estrategias de reducción de riesgo, se encuentran: tratar de evitar los factores modificables (embarazo, lactancia, actividad física, obesidad en posmenopausia, etc.), conocer sustancias protectoras en la dieta, estilos de vida más adecuados, hasta la extirpación quirúrgica del órgano en riesgo (mastectomía y ooforectomía profiláctica) y también estrategias de quimioprevención, siendo estas dos últimas alternativas sólo aplicables a grupos de alto riesgo comprobado.<sup>5</sup> Se ha detectado que la adherencia a pautas de estilo de vida saludable puede cambiar mucho el espectro de enfermedades no sólo oncológicas, sino también cardio-

vasculares.<sup>5</sup>

La prevención secundaria implica la vigilancia, y consiste en encontrar tempranamente lesiones pequeñas, idealmente antes de que se palpén. Esto se lleva a cabo a través del autoexamen mamario, examen clínico, control por mamografía anual y ecografía complementaria.<sup>1</sup>

## DESARROLLO

El cáncer de mama es una enfermedad genética compleja y heterogénea, donde herencia, ambiente y hábitos de vida interactúan en un espectro continuo que se extiende desde los casos con mayor susceptibilidad genética, denominado cáncer familiar o hereditario, hasta los completamente esporádicos.<sup>2</sup> A medida que la susceptibilidad genética es mayor los factores ambientales son menos necesarios para que aparezca la enfermedad.<sup>3</sup>

Analizaremos los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama, dado que es sumamente importante poder determinar el nivel de riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres que consultan y, en función de ese riesgo, brindarle herramientas de prevención adecuada.

Analizaremos brevemente los mecanismos de transmisión del cáncer hereditario y los métodos e indicaciones para el estudio de mutaciones en los genes de susceptibilidad, para poder aplicar las estrategias de prevención a las mujeres de alto riesgo.

Finalmente analizaremos las estrategias de prevención existentes y su indicación según el nivel de riesgo estimado.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de 35 a 70 años, y es la segunda causa de muerte en el orden general, luego de las enfermedades cardiovasculares. Hay 16.000 casos nuevos y fallecen

6.000 mujeres por año.<sup>1</sup>

En la Argentina, cada año, 50.000 mujeres reciben un diagnóstico de cáncer, de los cuales 17.000 casos corresponden a cáncer de mama. Además, esta localización es responsable del 21% de la mortalidad por cáncer en mujeres, con más de 5.300 muertes anuales.<sup>23</sup>

## FACTORES DE RIESGO

El riesgo promedio de desarrollar cáncer de mama en una mujer a lo largo de su vida es de 1 por cada 8 mujeres, o sea, 12% (considerando una expectativa de vida de 90 años). Pero si la mujer presenta antecedentes personales, su riesgo es mayor. Los factores de riesgo con más peso son:

- Sexo: Es más frecuente en el sexo femenino (99%).
- Edad: Luego del sexo femenino, es el factor de riesgo independiente más importante, a mayor edad, mayor riesgo (mayor de 50 años).
- Familiares en primero o segundo grado con cáncer de mama.
- Menarca: Menor de 12 años.
- Edad al primer parto: Mayor de 30 años o nuliparidad.
- Menopausia: Mayor de 55 años.
- Terapia de reemplazo hormonal combinada.
- Biopsias previas por patología benigna, cualquiera hubiera sido el resultado.
- Hiperplasia atípica.
- Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

Para una mejor comprensión los agruparé y analizaré de la siguiente manera:

- Factores reproductivos.
- Factores hormonales exógenos.
- Factores dietarios y de estilo de vida.
- Factores ambientales.
- Factores relacionados con procedimientos médicos.

## FACTORES REPRODUCTIVOS

### Edad de la menarca (temprana)

La menarca temprana, es decir, antes de los 12 años, se asocia con un incremento del riesgo, especialmente de cáncer de mama en la premenopausia. Cada año de retraso de la menarca, implica una disminución en el riesgo del 9% en la premenopausia y del 4% en la posmenopausia.

### Edad de la menopausia (tardía)

El riesgo aumenta el 3% por cada año de retraso en la edad de la menopausia (después de los 55 años). Las pacientes con ooforectomía bilateral antes de los 45 años tienen la mitad del riesgo de padecer cáncer de mama, que las que presentan una menopausia espontánea tardía.

### Edad al primer parto

Durante el embarazo se produce la diferenciación del epitelio glandular, la cual implica que las células tienen un ciclo celular más prolongado y permanecen más tiempo en fase G1, en la que se produce la reparación del ADN.<sup>23</sup>

Las mujeres nulíparas presentan mayor riesgo que las que han tenido al menos un parto. La protección ocurre recién luego de por lo menos 10 a 15 años.

El aumento de riesgo con la edad creciente al primer parto ( mayor a 35 años), es aplicable a las mujeres sin antecedentes familiares. De hecho mujeres con un familiar con cáncer de mama, el riesgo es mínimo, y con dos familiares afectados, incluso el riesgo es menor cuanto mayor es la edad de la primer parición.<sup>23</sup>

### Lactancia

La diferenciación de la glándula mamaria durante la gestación inhibe el inicio de la carci-

nogénesis y puede explicar la protección natural conferida por el embarazo.

El efecto protector de la lactancia se explica por una mayor diferenciación del epitelio y por el retraso en la reaparición de los ciclos de ovulación. Se reduce en un 4% el riesgo de padecer cáncer de mama, por cada 12 meses de lactancia.

## FACTORES HORMONALES EXÓGENOS

### Anticonceptivos orales

Las usuarias actuales o recientes (que suspendieron el uso hace menos de 1 año) de anticonceptivos orales combinados, tienen un riesgo moderadamente incrementado. Este incremento desaparece a los 10 años de haber suspendido el uso y no tiene relación con su duración (el uso prolongado no aumenta el riesgo), por lo que se considera que los anticonceptivos orales actúan como promotores en los estadios finales del proceso de carcinogénesis. Debe considerarse que las usuarias actuales o recientes de anticonceptivos son mujeres jóvenes, por lo que su riesgo absoluto es bajo y un incremento moderado del riesgo resultará en pocos casos adicionales de cáncer de mama.<sup>23</sup>

### Terapia de reemplazo hormonal

Actualmente también es considerada un promotor de la carcinogénesis mamaria. En este caso, la duración de la exposición aumenta el riesgo, con incrementos significativos a partir de los 5 años de uso en usuarias actuales o recientes. El aumento del riesgo desaparece luego de 5 años de suspendida la terapia.

### ESTUDIO WHI

Mostró un moderado aumento del riesgo con el uso de terapia combinada (estrógeno más progesterona) respecto de la terapia con estró-

geno de reemplazo sin contraposición.

#### MILLION WOMEN STUDY BRITÁNICO (MWS)

No mostró disminución del riesgo con la administración transdérmica respecto de la oral.

Como confirmación del efecto negativo de la terapia hormonal de reemplazo, se puede observar la caída en la incidencia de cáncer de mama entre 1999 y 2003. Esta ocurrió en paralelo con la disminución de la prescripción de terapia hormonal tras la publicación primero del estudio HERS en 1998 (mostró aumento del riesgo cardiovascular en lugar de protección) y luego del estudio WHI en 2002.<sup>23</sup>

De acuerdo a los múltiples estudios realizados, se resumen los puntos principales:

- Terapia combinada aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 26% a 5 años.
- Tratamiento combinado está indicado en forma primaria ante síntomas vasomotores y urogenitales.
- No debe usarse terapia combinada para la prevención de enfermedades crónicas.
- Ambas terapias, combinada o sólo estrógeno, aumentan el número de mamografías anormales.
- El tratamiento con estrógeno solo aumenta la densidad mamográfica a los 90 días de iniciada la ingesta.
- El retardo en el diagnóstico provoca que se detecte más frecuentemente el cáncer en estadio invasivo, lo cual es más evidente en los carcinomas lobulillares.
- Los antecedentes heredo-familiares de cáncer de mama o la presencia de una mutación de los genes BRCA1 y BRCA2, contraindican el tratamiento hormonal y más aún el tratamiento con estrógeno solo.
- La terapia hormonal debe ser indicada durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva.
- No usar terapia hormonal en pacientes asintomáticas.

- Se debe configurar el perfil de riesgo en cada mujer antes de iniciar la terapia hormonal.
- Se debe informar a las pacientes de los riesgos de cáncer de mama, enfermedades coronarias y episodios tromboembólicos, previamente al eventual tratamiento.
- La administración de estrógeno solo en pacientes con histerectomía, por un tiempo no mayor de 5 años, no incrementaría el riesgo de cáncer de mama de forma muy significativa.
- Los diferentes tipos de estrógeno o progestágeno, empleo secuencial o continuo, y sus vías de administración, no cambian los índices de riesgo hallados.
- Los estudios controlados y aleatorios presentan dificultad de no poder detectar efectos en el corto plazo.<sup>25</sup>

#### **Terapia hormonal de reemplazo en mujeres con antecedentes de cáncer de mama**

Si bien la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, cada vez es más frecuente que ocurra en mujeres en premenopausia. Además, los tratamientos adyuvantes en estas últimas mujeres, inducen en el 50% el cese de la función ovárica y el consiguiente déficit de estrógeno, lo que determina una sintomatología múltiple que disminuye la calidad de vida. Debido a esto, un pequeño grupo de mujeres que han tenido cáncer de mama pueden elegir usar terapia hormonal de reemplazo (TRH).

Entonces se plantea si se justifica negar a la paciente la posibilidad de tener los beneficios demostrados de la TRH, debido a que han padecido cáncer de mama en estadio temprano, siendo que han sido tratadas y estarían teóricamente curadas del mismo. A favor de su uso, se considera que los casos de cáncer de mama diagnosticados en el embarazo, tratamiento con anticonceptivos orales y la TRH, no tienen peor

pronóstico. En contra, es conocido que la menopausia tardía y la TRH durante largos períodos, incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama. Asimismo se sabe que la ooforectomía profiláctica reduce el riesgo de recaída en mujeres en premenopausia con tumores RH positivos y que el uso de TRH no afecta la disminución del riesgo que genera la ooforectomía profiláctica en mujeres portadoras de BRCA1.<sup>25</sup>

## FACTORES DIETARIOS Y DE ESTILO DE VIDA

### Dieta

La elevada incidencia de cáncer de mama en los países occidentales ha sido relacionada con el mayor consumo de grasa en la dieta. Sin embargo, los estudios prospectivos (incluyendo el WHI) no mostraron dicha asociación. Tampoco se demostró un efecto protector con el consumo elevado de ácidos grasos de cadena larga (pescado).

No obstante, creo que es conveniente la recomendación de reducir o evitar el consumo de grasas animales, mientras exista la posibilidad de asociación con mayor riesgo de cáncer de colorrecto y probablemente con cáncer de próstata y mama.

Hay alimentos protectores, como ser los vegetales, frutas, aceite de oliva, fitoestrógenos y el té verde.<sup>1</sup>

### ACEITE DE OLIVA

Se comenzó a estudiar, dado que forma parte fundamental de la dieta mediterránea, y en dicha población se observó mucha menos incidencia de cáncer que en otras poblaciones del mundo. Algunos estudios han mostrado reducción del riesgo reemplazando grasas saturadas por grasas monoinsaturadas (aceite de oliva y canola). Una explicación genómica conecta el beneficio de la dieta mediterránea, los ácidos monoinsaturados del aceite de oliva en su ac-

ción inhibitoria contra el gen HER2/neu.<sup>4</sup> El aceite de oliva contiene grasas monoinsaturadas que tienen un principio, el PEA3, que es de transcripción de un factor que tiene que ver con el ADN. El PEA3 formaría un complejo en el que también estaría interviniendo el HER2/neu, que es el factor de crecimiento en la promoción de cáncer de mama, ovario y estomago. Algunas de las hipótesis indican que el PEA3 regula oncogenes, suprimiendo la actividad de transcripción del HER2/neu. El ácido oleico en células con cáncer de mama que sobreexpresan el HER2/neu, induce una sobrerregulación de una proteína ETs poliomavirus activador 3, que es la PEA3 que estaría comportándose como represor de la promoción del HER2/neu. Esto sería, de acuerdo a los conocimientos actuales, el beneficio de la dieta mediterránea, la cual sería un cocktail anti HER2.<sup>1</sup>

### FITOESTRÓGENOS

Son compuestos químicos elaborados por algunas plantas para su propia protección, reguladores del sistema hormonal vegetal, protección de los rayos UV, de insectos u otros animales depredadores.

Los estrógenos de origen vegetal han cobrado relativa importancia, como ser las isoflavonas, que se encuentran en la soja, dado que incrementan las globulinas transportadoras de estrógenos (SHBG), que serían preventivas de los riesgos que ocasionan el cáncer de mama.

Las isoflavonas tienen una doble actividad, ya que actúan como estrógeno y antiestrógeno al mismo tiempo, lo cual les permite poseer cualidades que logran regular el balance hormonal en la mujer, atenuando los síntomas de menopausia, pudiendo prevenir la osteoporosis. La mejor manera de consumir isoflavonas es en la soja. Las isoflavonas son estables bioquímicamente y no se destruyen bajo condiciones normales de cocción. Juegan un rol importante en la disminución del riesgo de contraer enferme-

dades. Tienen potenciales beneficios en la salud, como ser: aliviar los síntomas de la menopausia, como los sofocos, fatiga, sudor nocturno, cambios en el estado de ánimo, etc., e incrementa la densidad ósea en las mujeres. También reducen el riesgo de enfermedades coronarias, dado que inhiben el crecimiento de las células que forman la placa que obstruye las arterias y lo que puede llevar a un ataque cardíaco. También mejoran el nivel de colesterol. Asimismo mejora la salud ósea, dado que previene la osteoporosis. En lo referente al tema que nos compete, que es la reducción del cáncer de mama, un estudio reciente en el Medical Research Council en el Reino Unido, reunió 1.988 mujeres en posmenopausia. Las mujeres con el gen de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) estarían protegidas. Con lo cual la pretendida protección sólo se observará en un bajísimo porcentaje de pacientes portadoras de esta determinada variante genética. No obstante, es claro que generen mejorías sintomáticas en pacientes en posmenopausia, pero es poco probable que prevengan el riesgo de padecer cáncer de mama.

Se pueden encontrar en soja, cebada, trigo, cereza, zanahoria, col, aceite de coco, canela, apio, avena, aceite de oliva, lima, hinojo, aceite de maní, *ginseng*, arroz, tilo, nueces, lúpulo, ciruela, papas, semillas de lino, semillas de sésamo, piña, metabolito soja, (daidzein, genistein), y los principales *lignans* de los isoflavonoides.<sup>25</sup>

Mecanismo de acción de los fitoestrógenos son: inhibición de la enzima topoisomerasa I (DNA replicación-transcripción), efecto antioxidante, inhibición de la tiroxina-kinasa celular (EGF-IGFI, PDGF), acción antiestrógena y anti-proliferativa, bloqueo de RH (estrógeno debil), inhibición de la aromatasa, inhibición de la enzima 17B oxidorreductasa tipo I (E1-E2) (genisteína, coumestrol).<sup>1</sup>

## TÉ VERDE

Contiene un principio activo, que es la Epigallocatechin3-Gallate (EGCG), que es uno de los mayores compuestos biológicamente activo del té verde. Este compuesto suprime el crecimiento de células del cáncer de mama porque inhibe la phosphatidylinositol-3 kinase, akt kinase y las vías de la NFy kb, que son todas vías internas en la célula de la cascada que determinan la proliferación celular. El EGCG y el extracto de té verde, suprimen el crecimiento de células en cáncer de mama humano y en ratones.<sup>1</sup>

## Sobrepeso y obesidad

La mayor parte de los estrógenos se producen en los ovarios en la premenopausia, pero en la posmenopausia, dado que los ovarios van dejando de producirla, son reemplazados en su función por los adipositos, los cuales contienen una enzima aromatasa, que convierte andrógeno (producido por glándulas adrenales), en estrógeno. Esta producción extra de estrógeno, explica el aumento de riesgo en mujeres en posmenopausia con sobrepeso.

Este aumento de riesgo ocurre para las mujeres que ganaron peso durante la vida adulta, pero no para quienes han tenido sobrepeso desde la infancia. Asimismo, el riesgo aumentado se observa en las mujeres con acumulación de tejido adiposo en el abdomen, pero no cuando la acumulación se produce en caderas y muslos.

Se sabe que el IMC en las pacientes en posmenopausia, en estudios de caso control entre 55-64 años, tiene valor en pacientes sin historia familiar, pero es aún muy superior el valor del riesgo si existe un antecedente de historia familiar.<sup>1</sup>

En el Nurses Health Study, se evaluó la re-

lación entre el cambio de peso y la incidencia de cáncer invasor. En 87.143 mujeres en posmenopausia, se observó que en las que habían subido 25 kg o más, a partir de los 18 años, aumentaba el riesgo de cáncer de mama.

En un estudio caso control de 1.073 mujeres con mutación del BRCA1- BRCA2, con una pérdida de 10 libras o más de peso, se observó que entre los 30 y 40 años, había una disminución del riesgo de cáncer de mama.<sup>1</sup>

### **Alcohol**

Es conveniente evitar el consumo de alcohol, dado que su elevada ingesta aumenta el riesgo de no sólo de cáncer de mama, sino de cáncer de colorrecto.

De todas las asociaciones entre factores dietarios y riesgo de cáncer de mama, el consumo de alcohol es la más consistente. Por cada 10 gr/día de aumento, el riesgo aumenta el 9%; aun el consumo de un trago diario (por ejemplo, una copa de vino todos los días) produce un pequeño aumento del riesgo. La reducción del consumo de alcohol en las mujeres con una ingesta elevada (3 tragos o más por día) reduce el riesgo posterior de desarrollar cáncer de mama, y ésta es una intervención que está al alcance del médico en la práctica diaria. En las mujeres que persisten con una ingesta elevada de alcohol, el suplemento diario de bajas dosis de ácido fólico parecería mitigar el exceso de riesgo.<sup>23</sup>

### **Actividad física**

El ejercicio físico recreativo regular reduce el riesgo de cáncer de mama, especialmente en la posmenopausia. Esto es debido al control de la ganancia de peso y la consiguiente disminución en los niveles de estrógeno.<sup>23</sup>

En la mujer en premenopausia, la actividad física, el ejercicio, determina un aumento de la liberación de la hormona corticotrofina, lo que

provoca una disminución de los factores liberación de gonadotropinas (GNRH), factores estimulantes del ovario. El bloqueo de estos factores liberadores a nivel del ovario, disminuye los pulsos de LH, lo cual aumenta las endorfinas, que es una de las causas por las que se siente placer al realizar actividad física. Asimismo, la disminución de la GNRH, genera a nivel ovárico trastornos del ciclo, desde alteraciones de la fase lútea, ciclos anovulatorios, oligomenorrea, llegando a la amenorrea, situación clínica frecuente en las mujeres deportistas, ocasionada por el descenso de estrógeno y progesterona.<sup>1</sup>

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer Europea, (IARC), informa que hay un 11% de cáncer de mama que se puede atribuir a la inactividad física. Hay estudios que evalúan la actividad física realizada a lo largo de la vida y se asocian con un menor riesgo de desarrollar cáncer invasor, y ello estaría conectado con la actividad física que se realiza.

Drague J. y colaboradores del Institute of Physical Education, Faculty of Natural Sciences, University of Szczecin, Poland, muestran que la actividad física a lo largo de la vida disminuye el riesgo de cáncer de mama, en un estudio caso control. Los autores sugieren que la actividad física recreativa, a la edad de 14-20 años, es la más beneficiosa. Esos hallazgos confirman los reportados por otros investigadores, sobre cómo la inactividad física es un importante factor de riesgo en cáncer de mama.<sup>1</sup>

### **FACTORES AMBIENTALES**

A la fecha no existe evidencia de un aumento en el riesgo de cáncer de mama por exposición a pesticidas órgano-clorados, exposición a campos electromagnéticos (domicilio próximo a líneas de alta tensión y subestaciones transformadoras), tabaquismo, uso de antitranspirantes, presencia de implantes de siliconas, ni por el antecedente de determinadas actividades laborales

(riesgo ocupacional).<sup>23</sup>

#### FACTORES RELACIONADOS CON PROCEDIMIENTOS MÉDICOS

##### Mamografía de alta densidad

En 2006 se publicaron dos artículos en los que se confirmó la asociación de la densidad radiológica mamaria con el riesgo de cáncer de mama, por lo que se espera que este factor sea incorporado al modelo de Gail en cuanto los estudios de validación confirmen estos hallazgos.

##### Alta densidad mineral ósea

Su asociación a un elevado riesgo estaría relacionada con la presencia de niveles elevados de estrógeno circulante.

##### Radiación torácica de alta dosis

El antecedente de irradiación terapéutica del tórax (por ejemplo, en enfermedad de Hodgkin), especialmente si ocurrió en la adolescencia, aumenta marcadamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro.

##### Biopsias previas de mama

Con diagnóstico de lesiones benignas, y aún más con diagnóstico de hiperplasia atípica y carcinoma lobulillar in situ.

#### FACTORES RELACIONADOS CON LA HISTORIA FAMILIAR

El factor de riesgo con más peso, es la historia familiar.

Se puede clasificar en (Figura 1):

- Cáncer de mama esporádico (70%), aquél en donde no se puede demostrar su origen familiar o hereditario.
- Cáncer de mama familiar (15-30%), aquél

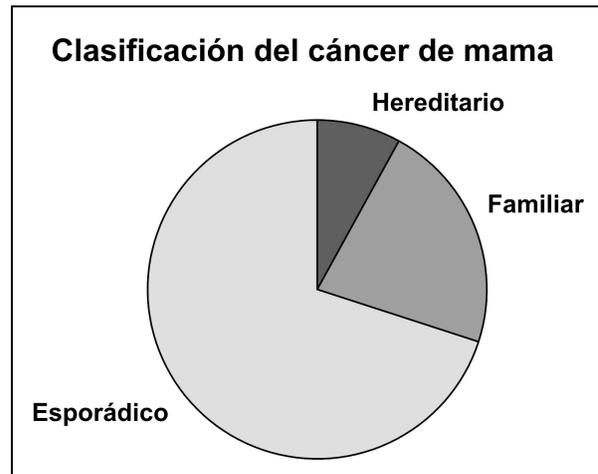


Figura 1

que se presenta con una historia familiar positiva de cáncer de mama (uno o más parientes de primer o segundo grado).

- Cáncer de mama hereditario (5-10%), aquél que es transmitido entre generaciones con un patrón autonómico dominante.<sup>24</sup>

El 25-40% de los cánceres de mama en mujeres menores de 40 años están relacionados con factores genéticos que son muy determinantes.

Los dos genes mejor caracterizados son los llamados BRCA1 y BRCA2, cuyas mutaciones confieren un riesgo aumentado de tener cáncer de mama principalmente en edades jóvenes.<sup>5,2</sup>

Las mutaciones en los genes BRCA1/2 son responsables del 30% al 40% de los casos familiares, encontrándose en el 80% o más de las familias con 6 casos o más (Figura 2).<sup>2</sup>

Los genes BRCA1 Y BRCA2 son genes supresores tumorales, localizados en el cromosoma 17q21. Se piensa que el origen del síndrome de cáncer de mama hereditario podría deberse a que al dañarse estos genes se altera una de sus funciones, que es reparar los daños ocurridos en el ADN, con lo cual se acumularían errores progresivamente en el mismo, predisponiendo a la

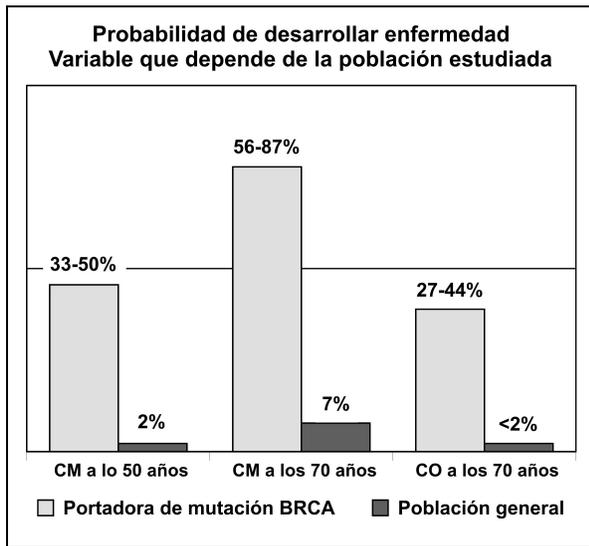


Figura 2. Penetrancia.

transformación neoplásica de las células involucradas.<sup>2</sup>

Las alteraciones en estos genes no sólo confiere predisposición para la aparición de cáncer de mama, sino también cáncer de ovario y, en menor medida, cáncer de mama en hombres, cáncer de páncreas, próstata, melanoma, etc.

Se requieren de dos mutaciones para que los genes supresores tumorales involucrados en la carcinogénesis pierdan su función, y esto ocurre tanto en el cáncer de mama hereditario como en el esporádico. La única diferencia es que en el hereditario la primer mutación está presente desde el nacimiento, llamada germinal, expresada en todas las células del cuerpo; y la segunda mutación es igual en el cáncer hereditario como el esporádico, y se adquiere a lo largo de la vida en las células del órgano blanco, donde se desarrolla el tumor.

La mutación germinal se puede transmitir de generación en generación. Sólo es necesario heredar una mutación en alguna de las dos copias del gen, materno o paterno, para que el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario aumente. Cada hijo de un individuo con mutación BRCA1 o BRCA2 tiene 50% de probabilidades

de heredar la mutación y 50% de no heredarla, con lo cual la historia familiar paterna es tan importante como la materna.<sup>2</sup>

## FACTORES ÉTNICOS Y DE RAZA

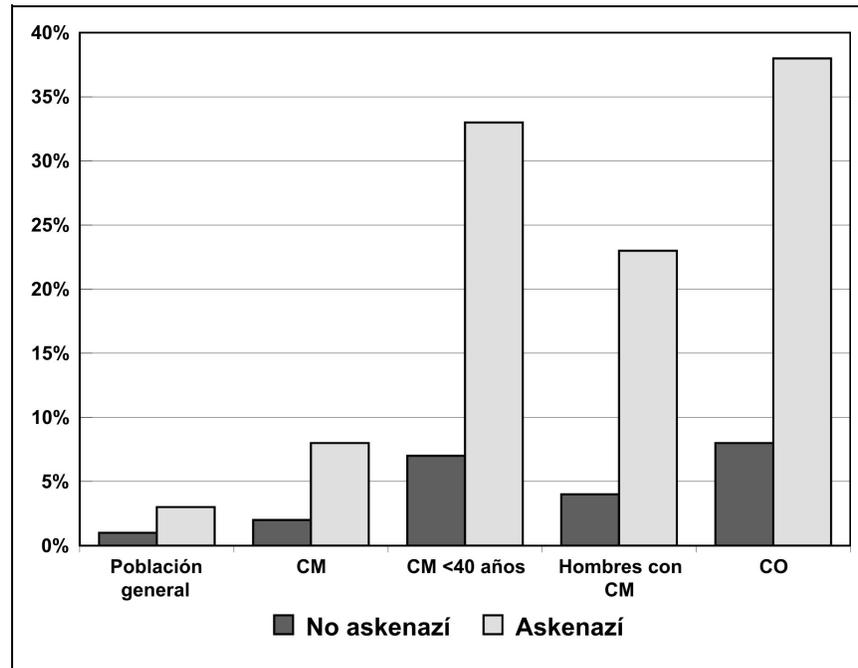
La raza blanca es la que mayor riesgo tiene de cáncer de mama, seguida por los africanos.

Respecto a la etnia, se han identificado mutaciones fundadoras en algunas etnias específicas, de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (Figura 3). Una de las etnias con mutaciones fundadoras es la judía askenazí (185delAG y 5382insC en BRCA1 y 6174delT en BRCA2), e Islandia (D1692N en BRCA1 y 999del5 en BRCA2).

La presencia de mutaciones fundadoras en estas etnias facilita la estrategia diagnóstica, ya que por ejemplo en la askenazí las tres mutaciones fundadoras son responsables de más del 95% de los casos de cáncer de mama hereditario por BRCA.

Con respecto a las características étnicas de nuestra población, se sabe a partir de marcadores genéticos que el 44% de la población argentina total no tiene ascendencia indígena y en el 56% restante hay antepasados indígenas americanos. Dada la composición multiétnica de nuestra población, el conocimiento de la epidemiología local del cáncer de mama hereditario es fundamental, ya que nos permitiría establecer un perfil de mutaciones hasta ahora desconocido y probablemente diverso, característico de la población argentina.<sup>2</sup>

En Argentina menos de la mitad de la población tiene ascendencia netamente inmigrante. El 55% tiene alguna rama de ascendencia indígena, ya sea doble ascendencia (minoría) y mezcla (la gran mayoría). De la etnia indígena aún no se conoce nada, y seguramente cuando se estudió esta etnia se encontraran mutaciones que nunca han sido reportadas, que tienen penetrancias diferentes. Nuestros cánceres de mama familiares y hereditarios se van a compor-



**Figura 3.** Prevalencia de mutaciones en BRCA para población caucásica y etnia askenazí analizada en porcentajes y subgrupos según: población general, mujeres con CM, mujeres con CM menores de 40 años, hombres con CM y mujeres con CO a cualquier edad.

Datos tomados de Risch, et al. 2001; Ford, et al. 2004; Whittemore, et al. 2004; Offit, et al. 1996.

tar de manera diferente a los observados en otras geografías (Figura 4).

#### FACTORES CON RIESGO NO COMPROBADO

- Uso de antibióticos.
- Cosméticos de cuidado del cuerpo que contienen parabenos.
- Corpiños con aros.
- Volumen mamario.
- Cafeína.
- Teléfonos celulares.
- Alisadores de pelo.
- Traumatismos en la mama.
- Inhalación de tabaco.
- Estrés.
- Uso de desodorantes antitranspirantes.
- Aborto. Los estudios de cohortes muestran

la ausencia de asociación con el riesgo de cáncer de mama, tanto del antecedente de abortos espontáneos como inducidos.

#### MECANISMO DE HERENCIA DE CÁNCER

La mayoría de los casos de cáncer de mama se consideran esporádicos, es decir, se presentan en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad. Su desarrollo depende de la interacción de factores ambientales con cierta predisposición originada en mutaciones adquiridas a lo largo de la vida en múltiples genes, pero no presentan un patrón familiar ni hereditario.<sup>23</sup>

Aproximadamente el 15% de los cánceres de mama se consideran familiares, por presentarse en mujeres con algún antecedente de la

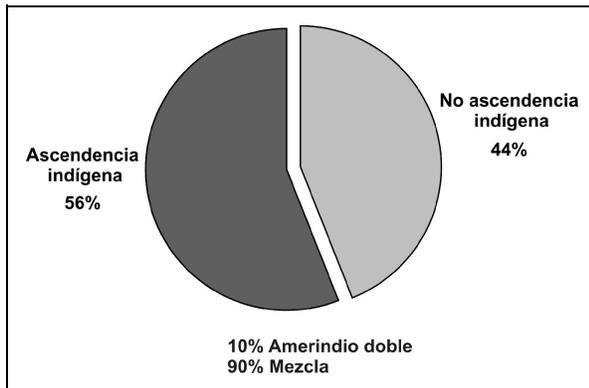


Figura 4. Población argentina.

enfermedad en la familia. Un tercio (5%) de éstos son atribuibles a la herencia de un gen de susceptibilidad mutado y se los clasifica como cáncer hereditario.

El modo de transmisión es autosómico dominante, lo que implica:

- Que la mutación puede ser transmitida tanto por la madre como por el padre y cada descendiente tiene el 50% de probabilidades de heredarla.
- Que todos los descendientes que hereden la mutación estarán afectados (asumiendo una penetrancia del 100%).

La predisposición al cáncer a partir de una mutación heredada puede explicarse a través de la hipótesis de los dos golpes propuesta por Knudson. Se basa en que, dado que heredamos dos copias de cada gen, se necesitan dos "golpes" para inactivar la función de un gen, un "golpe" a cada alelo. Las personas susceptibles genéticamente nacen con un alelo mutado en todas sus células, con lo que un sólo daño o "golpe" en cualquier célula puede desencadenar una neoplasia maligna. Esto también explica la aparición de estos tumores a edades más tempranas que en la población general.

La mayor parte de los cánceres de mama hereditarios son debidos a mutaciones en los genes supresores BRCA1 o BRCA2, que se transmiten con un patrón autosómico dominante.

Las mujeres con una mutación en BRCA1 presentan un riesgo absoluto a lo largo de la vida (hasta los 70 años) para desarrollar cáncer de mama del 50% al 75% (comparado con el 7% en la población general) y de un 22% a 51% para cáncer de ovario (<1% en la población general).

En el caso de mutación en BRCA2 los riesgos absolutos son del 33% al 54% para cáncer de mama y del 4% al 21% para cáncer de ovario. Es decir, que estas mutaciones presentan una penetrancia incompleta; definiéndose penetrancia como la probabilidad de que el efecto de una mutación se evidencie clínicamente.

No obstante, pueden darse casos de familias con cáncer hereditario en las que algún miembro se presente con la enfermedad sin portar la mutación, denominándose a estos casos como fenocopias. Esto se debe a que el cáncer de mama es una enfermedad con alta prevalencia, situación que favorece la aparición de casos esporádicos en familias afectadas.

Hay una proporción significativa, del 50% al 60% de familias con agregación familiar y una aparente predisposición autonómica dominante, que no puede explicarse mediante la alteración del BRCA1 y BRCA2. Una parte de estos casos puede asociarse a síndromes infrecuentes, en los que el cáncer de mama sólo es uno de los componentes, debido a mutaciones en otros genes de alta penetrancia.<sup>24</sup>

## SÍNDROMES DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

### Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Como ya lo mencionamos, es el más frecuente y se debe a la mutación de los genes supresores BRCA1 o BRCA2, con la consiguiente transcripción de una proteína truncada que no cumple con el correcto control de la división celular. Las características de estas familias inclu-

yen cáncer de mama en premenopausia, cáncer de ovario a cualquier edad, cáncer de mama bilateral y cáncer de mama masculino (más frecuentemente en el caso de mutaciones del gen BRCA2). Otros carcinomas menos frecuentemente asociados a estas mutaciones son los de páncreas, estómago y próstata. Contrariamente a lo que se suponía, no existe asociación de la mutación de estos genes con el cáncer de colon.<sup>23</sup>

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Presenta características específicas que son un instrumento clave para la sospecha inicial y posterior detección de familias en riesgo, siendo fundamental que los profesionales, tanto clínicos, ginecólogos, oncólogos, radiólogo, etc., recaben información necesaria para la detección de estas familias y su derivación a evaluación y asesoramiento genético.

- Edades tempranas de aparición (antes que el cáncer de mama esporádico).
- Bilateralidad (tanto para el cáncer de mama como para ovario).
- Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
- Varios individuos en más de una generación afectados con cáncer de mama/ovario.
- Cáncer de mama en el hombre.
- Etnia (hay etnias específicas con mayor prevalencia de mutaciones BRCA).
- Tumores asociados en la misma familia (por ejemp., múltiples casos de cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata o melanoma).

El diagnóstico de síndrome de cáncer de mama/ovario, se determina con criterios definidos que permiten sospecharlo de acuerdo a los antecedentes personales y familiares del individuo. Se consideran los antecedentes personales de cáncer de mama o cáncer de ovario, la edad de diagnóstico de éstos y el número de fami-

liares afectadas con sus respectivas edades de diagnóstico, así como también la etnia o la presencia de mutaciones previamente conocidas en la familia. Una de las partes fundamentales en el correcto asesoramiento de familias con posible cáncer de mama hereditario, es la evaluación de los riesgos individuales y familiares, para entender la magnitud que esta patología tiene para el individuo y su familia, y poder determinar si es indicado realizar el estudio genético. El riesgo se comunica a la paciente en un valor numérico en porcentaje, indicando la probabilidad de desarrollar cáncer a lo largo de su vida o a una edad determinada.

Hay modelos empíricos de predicción que toman en cuenta las características personales y familiares del individuo, para determinar los riesgos a los que están expuestas estas familias. Se utilizan en familias que ya han desarrollado cáncer y en familias asintomáticas en riesgo. Según el modelo utilizado, se puede calcular la probabilidad de ser portador de una mutación deletérea o el riesgo de desarrollar cáncer de mama y/o cáncer de ovario. Dentro de los modelos más utilizados se encuentran: Gail, Claus, BRCAPRO, Tyrer-Kuzick, BOADICEA, que se explican a continuación.

La mutación en BRCA1 presenta mayor riesgo promedio de desarrollar cáncer de mama y ovario, y es más importante a edades más tempranas de diagnóstico (menores de 50 años).

La mutación en BRCA2 tiene más incidencia de neoplasias asociadas.

Respecto al cáncer de mama en el hombre, que habitualmente tiene un riesgo de 0,1% a los 70 años, una mutación del BRCA1 o BRCA2, aumenta 100 veces el riesgo, siendo más marcado para BRCA2, alcanzando hasta 10% a los 70 años.

En familias con síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, el manejo debe ser multidisciplinario. Desde el punto de vista psicológico, el cáncer es una entidad difícil de sobrellevar

y muchos requieren apoyo psicoterapéutico, sumándose en este caso el hecho de una enfermedad genética familiar y hereditaria, en la cual existe la posibilidad de transmitir y heredar el riesgo de desarrollar cáncer con mayor ansiedad aún para los pacientes.

Por otro lado, las estrategias de prevención y reducción de riesgo para portadores de mutaciones son de alto impacto en la calidad de vida. Por estos motivos, el apoyo psicológico familiar por profesionales entrenados en la psicología oncológica y familiar es fundamental para el manejo, ya que ayuda a los paciente en la toma de decisiones para enfrentar las dificultades de la patología.

Las estrategias y recomendaciones se renuevan continuamente, por lo que se requiere constante actualización por parte de los distintos especialistas, siendo fundamental que las recomendaciones dadas por los distintos especialistas sean lo más unánimes posible, lo cual se logra manteniendo una adecuada comunicación del equipo multidisciplinario, trabajando en conjunto para brindar normas de seguimiento consensuadas.

Es muy importante una vez que sospechamos el síndrome indicar un asesoramiento genético, que es el proceso por el que se identifican y asesoran individuos y familias en riesgo de poseer cáncer familiar o hereditario, abarcando la complejidad de aspectos médicos, psicosociales y éticos, que caracterizan a este síndrome. Lo realizan profesionales del área de la genética oncológica (genetistas), en un equipo multidisciplinario.

Los pasos necesarios para detección y seguimiento de estas familias son:

- Recabar información por medio de la genealogía de todos los integrantes del grupo familiar, con extensión de por lo menos 3 o 4 generaciones.
- Determinar si el cuadro familiar corresponde al síndrome CM/CO hereditario.
- Determinar riesgos empíricos de cada indivi-

duo para desarrollar cáncer de mama, ovario y otros cánceres involucrados (próstata, páncreas, etc.), así como también determinar la probabilidad de poseer una mutación causal en los genes BRCA1 y/o BRCA2.

- Informar a la pacientes sobre la posibilidad de realizar un estudio genético de búsqueda de mutaciones y todos los posibles resultados, ventajas y desventajas que éste posee, ayudando a la toma de decisión.
- Interpretar el resultado del estudio genético si éste es realizado.
- Desarrollar una estrategia de vigilancia, prevención y/o reducción de riesgo aplicada a cada caso, teniendo en cuenta no solamente los resultados obtenidos, sino también el impacto psicológico, social y cultural de éste en los individuos en riesgo.
- Contener y acompañar a la paciente durante todo el proceso, dándole la información necesaria y ayudando a la toma de decisiones, facilitando la comunicación con los demás especialistas (oncólogos, ginecólogos, clínicos, psicoterapeutas, radiólogos, etc.).
- Poner a disponibilidad apoyo psicológico.
- Educación de los individuos involucrados, favoreciendo el conocimiento del síndrome, para que tengan mayor adherencia a las estrategias sugeridas de prevención.
- Continuar en contacto periódico con la familia para actualizaciones de la genealogía y novedades que puedan surgir en el área de vigilancia o tratamientos del síndrome.<sup>2</sup>

### **Síndrome de Li-Fraumeni**

Se debe a la mutación del gen TP53, que juega un rol crítico en el control del ciclo celular y la apoptosis. Le corresponden menos del 1% de los cánceres de mama hereditarios.<sup>23</sup>

Se caracteriza por la presencia de:

- Tumores "típicos":
  - Sarcoma de partes blandas.
  - Osteosarcoma.

- Tumor cerebral.
- Cáncer adrenocortical.
- Cáncer de mama en premenopausia.
- Leucemia aguda.
- Otros tumores:
  - Melanoma.
  - Estómago.
  - Colon.
  - Páncreas.
  - Esófago.
  - Tumores gonadales de células germinales.<sup>24</sup>

### Síndrome de Cowden

También conocido como síndrome de hamartomas múltiples, se debe a mutaciones del gen PTEN. Es un gen supresor tumoral, localizado en el cromosoma 10q23. Su actividad normal produce detención del ciclo celular y apoptosis, así como una inhibición de la motilidad celular.

Es responsable de menos del 1% de los cánceres de mama hereditarios.

Se asocia a:

- Tricolemomas faciales.
- Queratosis acra.
- Papilomatosis oral.
- Poliposis gastrointestinal.
- Cáncer de endometrio.
- Tumores malignos y benignos tiroideos.
- Patología mamaria benigna.
- Patología tiroidea: bocio, adenomas, carcinoma de tiroides no medular.
- Cáncer de mama.<sup>23,24</sup>

El riesgo de desarrollar cáncer de mama en una mujer con síndrome de Cowden es del 30% al 50% a los 50 años.

### Síndrome de Peutz-Jeghers

Se debe a mutaciones del gen STK11, que es un gen supresor de tumores localizado en el

cromosoma 19p13.3.

Se caracteriza por:

- Máculas hiperpigmentadas en labios, encías, manos, pies.
- Pólipos hamartomatosos en estómago, intestino delgado y colon (ocasionan anemia aguda o crónica, obstrucción intestinal y dolor abdominal). Estos pólipos presentan riesgo de transformación neoplásica maligna.
- Carcinomas más frecuentes son los de mama y colon, aunque también pueden asociarse los de tubo digestivo, páncreas, tiroides, pulmón y útero.<sup>23,24</sup>

El riesgo de desarrollar cáncer de mama es del 31% a los 60 años.

### Cáncer gástrico difuso hereditario

Se debe a la mutación del gen CDH1 (E-caderina) y se asocia con la aparición a edades tempranas de carcinoma gástrico difuso y carcinoma lobulillar infiltrante de mama.<sup>23</sup>

### Ataxia-telangiectasia

A diferencia de los anteriores, se trata de una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen ATM. Se presenta con ataxia cerebelosa, inmunodeficiencia, telangiectasias, radiosensibilidad y predisposición a neoplasias, especialmente leucemia y linfoma.<sup>23</sup>

## HERRAMIENTAS PARA EVALUAR EL RIESGO

Se ha demostrado que tanto las mujeres como los médicos sobreestiman el riesgo, por lo que se indica la utilización de modelos empíricos, que brindan una evaluación más realista para calcular el riesgo de desarrollar cáncer, teniendo en cuenta sus características familiares personales o cuál es el riesgo que tiene una familia de poseer una mutación.<sup>23,24</sup>

CARACTERÍSTICAS	MODELO DE GAIL	MODELO DE CLAUS
Procedencia de datos	BCDDP, Breast Cancer Detection Demonstration Project Study..	Cancer and Steroid Hormone Study.
Población estudiada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.852 casos &gt;35 años, que realizaban <i>screening</i> anual.</li> <li>• Cáncer invasor e in situ.</li> <li>• 3.145 controles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.730 casos entre 20 y 54 años, caucásicas.</li> <li>• Cáncer invasor.</li> <li>• 4.688 controles.</li> </ul>
Historia familiar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiar de primer grado con cáncer de mama.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiares de primer y segundo grado con cáncer de mama.</li> <li>• Edad de aparición en familiares</li> </ul>
Otras características	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad.</li> <li>• Menarca.</li> <li>• Edad del primer nacimiento.</li> <li>• Número de biopsias de mama.</li> <li>• Hiperplasia atípica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad.</li> </ul>
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subestima riesgo en familias con cáncer de mama.</li> <li>• El número de biopsias sin hiperplasia atípica puede sobreestimar el riesgo.</li> </ul> <p><b>No incorpora</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia paterna ni de cáncer de ovario.</li> <li>• Edad de aparición en familiares.</li> <li>• Otros factores de riesgo conocidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría subestimar el riesgo en familias con cáncer hereditario.</li> <li>• No incluye otros factores de riesgo fuera de la historia familiar.</li> <li>• Puede ser no aplicable a todas las combinaciones de familias afectadas.</li> </ul>
Ventajas	<p><b>Incorpora</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otros factores de riesgo, además de la historia familiar.</li> </ul>	<p><b>Incorpora</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia paterna.</li> <li>• Edad de aparición del cáncer.</li> <li>• Historia familiar de cáncer de ovario.</li> </ul>
Uso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizado para elegir el ingreso a estudios de quimioprevención NSABP-1.</li> <li>• Individuos sin historia familiar o un familiar de primer grado con cáncer de mama &gt;50 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuos con ninguna, una o dos familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama.<sup>24</sup></li> </ul>

Tabla I

### MODELOS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA

Los modelos existentes para determinar riesgo son: el modelo de Gail y el modelo de Claus. Ambos subestiman significativamente el riesgo en familias con cáncer de mama hereditario.

Se usan en estudios de investigación y para asesoramiento clínico. Ninguno ofrece buena predicción de riesgo individual y el riesgo estimado de ambos puede diferir en una misma paciente.

El Nacional Cancer Institute (NCI) reco-

mienda que ninguno de los dos modelos se utilice en los siguientes casos:

- Tres familiares con cáncer de mama u ovario (especialmente cuando uno o más cánceres han sido diagnosticados antes de los 50 años).
- Mujeres con cáncer de mama y ovario concomitantes.
- Ascendencia judía askenazí, con al menos un caso de cáncer de mama u ovario.

Es importante aclarar que no se conoce aún si se puede extrapolar estos métodos a la pobla-

ción argentina, ya que no hay estudios multicéntricos.<sup>24</sup>

### Modelo de Gail

En 1989 Gail y colaboradores, a partir de los datos de 2.852 mujeres en las que se diagnosticó cáncer de mama en un programa de *screening*, desarrollaron el BCDDP (Breast Cancer Detection and Demonstration Project), un modelo de predicción del riesgo basado en los siguientes datos:

- Edad de la mujer.
- Edad de la menarca.
- Edad al primer parto.
- Antecedente de familiar en primer grado con cáncer de mama.
- Número de biopsias previas.
- Antecedente de hiperplasia atípica.

Este modelo sólo es útil para mujeres a partir de los 35 años y no permite la inclusión de antecedentes familiares cargados como más de dos familiares en primer grado, familiares en segundo grado, cáncer en la línea paterna y edad temprana de aparición de la enfermedad.

El National Cancer Institute (NCI) desarrolló un software (Breast Cancer Risk Assessment Tool) que puede obtenerse en:

<http://www.cancer.gov/bcrisktool>.

Esta herramienta informática calcula, según el modelo de Gail, el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida y en los próximos 5 años.<sup>23</sup>

### Modelo de Claus

El otro modelo frecuentemente utilizado para evaluar el riesgo a lo largo de la vida es el desarrollado por Claus y colaboradores, a partir de los datos del Cancer and Steroid Hormone Study (CASH). Este modelo incluye información detallada sobre la historia familiar, cáncer de mama en parientes de primer y segundo grado y

su edad al momento del diagnóstico. No incluye factores hormonales-reproductivos ni el antecedente de hiperplasia atípica (Tabla I).<sup>23</sup>

### MODELOS PARA DETERMINAR PROBABILIDAD DE PRESENTAR MUTACIÓN EN UN GEN DE ALTO RIESGO

El riesgo elevado para presentar una mutación específica BRCA1 y BRCA2, puede estimarse analizando:

- Características personales
  - Cáncer de mama diagnosticado a edad temprana.
  - Cáncer de mama bilateral.
  - Historia previa de cáncer de ovario y de mama.
  - Presencia de cáncer de mama en uno o más miembros masculinos de la familia.
- Características familiares
  - Múltiples casos de cáncer de mama en la familia.
  - Presencia de ambos cánceres de ovario y mama en la familia.
  - Uno o más miembros de la familia con dos cánceres primarios.
  - Ascendencia judía askenazí.

La prevalencia de mutaciones de estos genes en los diferentes grupos étnicos es:

- BRCA1
  - 8,3-10,2% en judías askenazíes.
  - 3,5% en españolas.
  - 2,2-2,9% en caucásicas.
  - 1,3-1,4% en afroamericanas.
- BRCA2
  - 2,6% en afroamericanas.
  - 2,1% en caucásicas.<sup>24</sup>

### MODELO DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE MUTACIÓN ESPECÍFICA

Para seleccionar a los individuos que pueden beneficiarse de las pruebas genéticas para

	<b>MYRIAD</b>	<b>BRCAPRO</b>	<b>BOADICEA</b>	<b>TYRER-CUZICK</b>
Método	Datos empíricos obtenidos de la base genética Myriad	Modelo estadístico	Modelo estadístico	Modelo estadístico
Alcances	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujeto en estudio puede o no estar afectado.</li> <li>• Considera edad de diagnóstico del cáncer de mama &lt;50 años y &gt;50 años.</li> <li>• No considera familiares afectados.</li> <li>• Incluye judías askenazíes.</li> <li>• Muy fácil de usar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujeto en estudio puede o no estar afectado.</li> <li>• Considera edad exacta de diagnóstico de cáncer de mama y ovario.</li> <li>• Considera test genéticos previos de la familia.</li> <li>• Considera el estado de casos con ooforectomía.</li> <li>• Incluye todos los familiares de primer y segundo grado con o sin cáncer.</li> <li>• Incluye judías askenazíes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujeto en estudio puede o no estar afectado.</li> <li>• Considera edad exacta de diagnóstico de cáncer de mama y ovario.</li> <li>• Incluye todos los familiares de primer y segundo grado con o sin cáncer.</li> <li>• Incluye judías askenazíes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujeto en estudio debe tener cáncer de mama u ovario.</li> <li>• Incluye además, factores reproductivo y el BMI para estimar el riesgo de cáncer de mama.</li> </ul>
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visión muy simplificada de la estructura familiar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere el software adecuado y tiempo para la entrada de datos.</li> <li>• Sólo incorpora familiares de primero y segundo grado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere el software adecuado y tiempo para la entrada de datos.</li> <li>• Sólo incorpora familiares de primero y segundo grado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Designado para individuos no afectados con cáncer de mama.<sup>24</sup></li> </ul>

Tabla II

la detección de mutaciones, el primer paso es construir un pedigrí que incluya tres generaciones. Estos datos pueden volcarse a diversos modelos que estiman la probabilidad de hallar una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.<sup>23</sup> El modelo para utilizar en cada caso debe ser correctamente seleccionado, ya que cada uno posee ventajas y desventajas, producto de la metodología y características de la población utilizadas para crearlo.<sup>24</sup>

Los modelos son (Tabla II):

- Modelo de Tyrer-Cuzick, modelo inglés no totalmente validado, que puede predecir riesgo de desarrollar cáncer y de poseer una mutación al mismo tiempo. Es el más com-

pleto de todos, incluye antecedentes de cáncer de ovario, etnia y factores reproductivos.

- Modelo BRCAPRO, también indica cuál es el riesgo de desarrollar cáncer a partir de mujeres portadoras de mutaciones. Incluye antecedentes de cáncer de mama y ovario en la familia y no incluye otros factores.<sup>24</sup>

#### TABLAS DE PREVALENCIA DE MUTACIONES

En algunos casos, las probabilidades de portar mutaciones pueden ser mejor estimadas a partir de datos de prevalencia de mutaciones en ciertos subgrupos, en lugar de utilizar modelos de probabilidad.

PREVALENCIA DE MUTACIONES DE BRCA1 Y BRCA2 EN SUBGRUPOS POBLACIONALES	
Mujeres judías askenazíes con cáncer de mama, no seleccionadas por historia familiar o aparición precoz.	7-14%
Mujeres americanas blancas, no judías, con cáncer de mama de aparición precoz (<40 años), no seleccionadas por historia familiar.	6-15%
Mujeres judías askenazíes con cáncer de mama de aparición precoz (<40 años), no seleccionadas por historia familiar.	23-30%
Mujeres judías askenazíes con cáncer de ovario, no seleccionadas por historia familiar. <sup>23</sup>	32-54%

Tabla III

En la Tabla III se exponen los porcentajes de prevalencia de mutaciones en ciertos subgrupos con riesgo elevado.

### Test para identificar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2

El diagnóstico molecular de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 es una herramienta de gran utilidad, ya que permite ofrecer consejo genético, especialmente en aquellos núcleos familiares donde existe una incidencia alta de cáncer de mama y ovario. En estas familias el diagnóstico molecular permite identificar a los individuos portadores de mutaciones y por lo tanto, de mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que a su vez puede permitir la aplicación de estrategias de prevención destinadas a reducir este riesgo y a un diagnóstico precoz del cáncer.

### Indicación

Debido a la baja frecuencia de mutaciones en la población general, no es deseable practicar en toda la población un test para detectar mutaciones.

Según la "Actualización de la declaración de políticas de la American Society of Clinical Oncology" (ASCO) de 2003 y 2010, se debería ofrecer consejo genético y pruebas genéticas cuando:

- El individuo tenga patrones de historia per-

sonal o familiar sugestivos de una condición de susceptibilidad genética al cáncer.

- El test genético pueda ser interpretado adecuadamente.
- Los resultados del test ayudarán en el diagnóstico o influirán en el manejo médico o quirúrgico del paciente o miembros de la familia con riesgo hereditario de cáncer.

Asimismo, ASCO recomienda que las pruebas genéticas se realicen sólo en situación de consejo pre- y postest, el cual debe incluir la discusión de los posibles riesgos y beneficios de las modalidades de detección precoz y prevención del cáncer.

Además, establece que no es factible ni práctico establecer umbrales numéricos para recomendar servicios de evaluación de riesgo genético. Por lo tanto, ASCO recomienda que la evaluación por parte de un profesional experimentado en genética del cáncer debe basarse en la realización de interpretaciones de la información del pedigrí y determinaciones de la pertinencia de los estudios genéticos.

Quienes deseen someterse a la detección de mutaciones, deben ser informadas (consentimiento informado) de que ésta es una decisión que puede cambiar la forma en que piensan sobre sí mismas y el modo en que interactúan con sus familiares. Hay que alentarlas a pensar acerca de cómo esta información las afectará y a considerar la forma en que desean utilizarla una vez disponible.<sup>23</sup>

Los tres tipos de pruebas para mutaciones de BRCA1/2 son:

- **SECUENCIA TOTAL DEL GEN.** Se han identificado cientos de mutaciones a lo largo de los genes BRCA1 y BRCA2. Cada familia presenta una mutación peculiar, por lo que muchas veces se requiere secuenciar todo el ADN del gen. A través de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se obtienen múltiples copias del ADN para la determinación de la secuencia de nucleótidos en ambas copias del gen en cuestión. Aunque es el método más trabajoso y costoso, es el más sensible.
- **PANEL PARA MUTACIONES FUNDADORAS.** En ciertos grupos étnicos se repiten unas pocas mutaciones, conocidas como mutaciones fundadoras. Las más importantes, por su frecuencia, son las que se presentan en los judíos de origen askenazí (descendientes de judíos de Europa Central y Oriental): 185delAG y 5382insC en el gen BRCA1 y 6174delT en el gen BRCA2. Los judíos askenazíes, en general, presentan alguna de estas tres mutaciones con una frecuencia del 2,5%, mientras que para la población general de los Estados Unidos se estima una frecuencia de mutaciones del BRCA1 de sólo el 0,1%.
- **ESTUDIO DE MUTACIÓN ESPECÍFICA.** Si una mujer tiene un familiar directo con una mutación ya identificada (caso índice), puede analizarse sólo el pequeño segmento de ADN que contendría esta mutación.<sup>23</sup>

### Interpretación de los resultados

El test de detección de mutaciones en BRCA1/2 tiene tres resultados posibles:

#### Positivo

Implica el hallazgo de una mutación deletérea, confirmando que existe un riesgo elevado

de desarrollar cáncer de mama u ovario, lo que permite plantear una estrategia adecuada a sus necesidades. Este resultado tiene implicancias para sus parientes, debiéndose alentarla a compartirlo con ellos.<sup>23</sup>

Concretamente, tanto para el paciente como para su familia, implica:

- Tiene una mutación germinal en los genes BRCA1 y BRCA2.
- El cáncer de mama u ovario es hereditario.
- Si ya ha tenido cáncer de mama, posee más riesgo de cáncer contralateral y otros tumores.
- Cada uno de sus hijos tiene 50% de probabilidad de haber heredado el gen.
- La prueba de diagnóstico genético se puede realizar a otros miembros de la familia, para confirmar o descartar que han heredado un gen mutado de predisposición.<sup>24</sup>

#### Negativo

Implica que no se detectaron mutaciones. Un resultado negativo implica para el paciente y su familia que:

- No ha sido encontrada una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.
- Esto no niega la susceptibilidad heredada del tumor, lo cual se confirmó por el estudio del árbol genealógico.
- Existen posibles genes de predisposición que aún no han sido identificados.
- Otros miembros de la familia podrían tener un mayor riesgo que la población general de desarrollar cáncer de mama.
- No se puede ofrecer un diagnóstico genético a otros familiares.<sup>24</sup>

Según la situación se puede interpretar en una mujer de una familia con una mutación conocida:

- Implica que no ha heredado la mutación (verdadero negativo).
- Riesgo de desarrollar cáncer de mama es si-

milar al de la población general de su edad, debiendo continuar con las medidas de *screening* habituales.<sup>23</sup>

Aquí las implicancias son:

- El riesgo de desarrollar cáncer de esa persona es similar al de la población general.
- La mutación no será transmitida a su descendencia.
- Se sugieren estrategias de vigilancia habituales adecuadas a la edad.<sup>24</sup>

En una mujer que padece cáncer de mama u ovario:

- Implica que es improbable que su cáncer se deba a una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, probablemente se trate de un cáncer esporádico (fenocopia).
- No obstante, no se puede excluir la posibilidad de una mutación en otro gen de susceptibilidad desconocida, o aun que se trate de un falso negativo (la sensibilidad del test no es del 100%).<sup>23</sup>
- Se denominan indeterminados.

Las implicancias aquí son:

- No es posible cuantificar el riesgo individual con exactitud. Para el asesoramiento de estos casos se usan modelos de predicción de riesgo empírico.
- No es posible identificar individuos portadores en riesgo, se considera al conjunto familiar como de alto riesgo.
- Se sugieren estrategias de vigilancia de alto riesgo. Las estrategias de reducción del riesgo no están claramente indicadas.<sup>24</sup>

En una mujer sana de una familia sin mutación conocida:

- El resultado negativo no permite determinar si tiene una mutación no identificada por el test (falso negativo), si se trata de un verdadero negativo o si existe una mutación pero en otro gen. En este caso el riesgo debe eva-

luarse según sus antecedentes familiares (modelo de Claus).<sup>23</sup>

### **Variante de significado incierto**

Este resultado se debe a una mutación sin sentido, que consiste en la sustitución de un aminoácido por otro. Esto no resulta en una proteína truncada, por lo que no siempre afecta la función de la proteína. Por lo tanto, estas variantes podrían o no encontrarse asociadas al riesgo aumentado de desarrollar cáncer.

Este resultado es frustrante tanto para la paciente como para el médico; no se debe buscar la variante en otros familiares sanos, ya que los resultados no son útiles para definir el manejo médico.<sup>23</sup>

Las implicancias son:

- No es posible cuantificar el riesgo individual con exactitud. Para su asesoramiento se usan modelos de predicción de riesgo empírico.
- La variante puede ser nueva o previamente reportada.
- Se puede buscar la variante en otros miembros afectados y no afectados de la familia, para intentar establecer si hay asociación entre la presencia de ésta y el desarrollo de la enfermedad.
- Se sugieren estrategias de vigilancia de alto riesgo. Las estrategias de reducción de riesgo no están claramente indicadas.<sup>24</sup>

## **ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN**

### **RIESGO BAJO O DE POBLACIÓN GENERAL**

Si una vez evaluado el riesgo, éste fuera el riesgo promedio de la población general de la edad de la mujer que consulta, se le debe informar que debe continuar con las medidas de *screening* habituales. Según la actualización de 2003 de la American Cancer Society, estas incluyen:

- Mamografía anual desde los 40 años y continuando mientras la mujer permanezca en buen estado de salud.
- Examen clínico mamario en forma trianual desde los 20 años y anualmente a partir de los 40 años.
- Autoexamen mamario. Es una medida opcional a partir de los 20 años.

Los factores de riesgo modificables que se describirán a continuación, respecto a la modificación del estilo de vida y los factores de riesgo externos, podrían sugerirse a este grupo de pacientes, ya que son pautas de una vida más sana y saludable.

### **RIESGO ALTO**

Las pacientes categorizadas como de alto riesgo, sea por sus antecedentes reproductivos, histológicos (hiperplasia atípica), familiares (modelos empíricos) o por la confirmación de una mutación en los genes BRCA1/2 (hereditario), tienen la opción de elegir algunas de las siguientes estrategias de prevención.

El principal objetivo del manejo en síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, así como de otras pacientes categorizadas como de alto riesgo, es:

- Prevención primaria (reducción de riesgo).
- Prevención secundaria (vigilancia).

### **PREVENCIÓN PRIMARIA/REDUCCIÓN DE RIESGO**

La prevención primaria implica evitar la aparición del cáncer de mama y así disminuir el riesgo del individuo.

Dentro de las estrategias se encuentran:

- Evitar los factores de riesgo modificables.
- Extirpación quirúrgica del órgano en riesgo.
- Quimioprevención.

### **Factores de riesgo modificables**

Las modificaciones en el estilo de vida, como realizar ejercicio físico en forma regular o limitar el consumo de alcohol y calorías, disminuyen el riesgo de cáncer de mama en la población general, aunque se desconoce si pueden reducir el riesgo en las mujeres con predisposición genética. No obstante, es razonable incluirlas dentro de las recomendaciones a esta población, ya que de todas maneras producirán beneficios a nivel metabólico y cardiovascular, mejorando su estado de salud general. Inclusive deberían sugerirse a pacientes con bajo a moderado riesgo, dado que son pautas de una vida más sana y saludable.

Si bien la mayoría de los factores de riesgo descriptos inicialmente no son modificables, hay algunos que sí.

- Edad al primer parto es pasible de ser modificada, aunque su adelantamiento en las sociedades desarrolladas puede no ser deseable. Por el contrario, hay otros factores modificables sobre los cuales las medidas gubernamentales y la acción individual de los médicos puede tener un efecto favorable.
- Retraso moderado de la menarca puede lograrse a través del estímulo de la actividad física recreativa regular y la limitación de las horas frente al televisor. Estas modificaciones inciden directamente en la ganancia de peso prepuberal, que es un determinante de la edad de la menarca.
- Estímulo de una lactancia materna prolongada, es otro aspecto en el que los médicos podemos tener un rol educativo importante.
- Limitación en el consumo de alcohol a sólo algunos tragos por semana, es una medida que ha demostrado reducir el riesgo. Para las mujeres en que no sea factible esta reducción, el suplemento con ácido fólico podría reducir el riesgo causado por el alcohol.

- Tratamientos de reemplazo hormonal combinados prolongados deben evitarse. Su utilización debe limitarse en el tiempo y orientarse a tratar los síntomas climatéricos severos, sin intención de lograr efectos preventivos (salud cardiovascular, ósea, etc.).
- Evitar la ganancia de peso durante la vida adulta, claramente asociada al riesgo de cáncer en la posmenopausia, debe limitarse el ingreso de calorías totales en la dieta. Apoya este punto estimular la actividad física regular.
- Modificaciones en la dieta (más allá de la limitación en la ingesta de calorías totales) podrían tener un efecto beneficioso, como el aumento de la ingesta de frutas y verduras y el reemplazo de las grasas saturadas por aceites con alto contenido de grasas monoinsaturadas.<sup>23</sup>

### **Extirpación quirúrgica del órgano en riesgo**

La mastectomía y la ooforectomía bilateral profiláctica son opciones de reducción de riesgo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

Debido a que esta estrategia tiene un impacto psicofísico considerable, deben ser informadas de ello y de las desventajas en la calidad de vida.

Se recomienda que esta estrategia sea ofrecida como opción a todos los individuos portadores de mutaciones, pero que la decisión sea tomada de acuerdo a la preferencia del afectado y en forma conjunta con los médicos tratantes.<sup>24</sup>

#### **MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA**

Consiste en la extirpación de ambas glándulas mamarias en su totalidad por medio de diversas técnicas quirúrgicas aplicables, que pueden complementarse con cirugías plásticas reconstructivas.

Ventajas: Disminuye más del 90% el riesgo

de desarrollar cáncer de mama.

Desventajas: Impacto psicológico negativo, imagen corporal, libido y trastornos psicológicos derivados. Debido al alto impacto psicológico y a que existe la posibilidad de una vigilancia que es efectiva en el cáncer de mama, la mastectomía bilateral profiláctica no es comúnmente utilizada en mujeres portadoras. Pero en los reportes hay variaciones de acuerdo a las distintas poblaciones, siendo frecuentemente tomada en cuenta en mujeres portadoras de mutación BRCA con diagnóstico de cáncer de mama, con cirugía no conservadora de la mama afectada o la extirpación profiláctica de la mama contralateral, dado el alto riesgo de cáncer bilateral o multicéntrico en estas pacientes.<sup>2</sup>

Hartmann y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de todas las mujeres con historia familiar de cáncer de mama que se sometieron a mastectomía profiláctica bilateral en la Mayo Clinic entre 1960 y 1993. Éstas fueron divididas en dos grupos según su historia familiar, mujeres con alto riesgo y mujeres con riesgo moderado. Para predecir el número de casos esperado en ambos grupos, en ausencia de mastectomía profiláctica, se utilizó un estudio control de las hermanas de las mujeres de alto riesgo y el modelo de Gail.

Había 639 mujeres con historia familiar de cáncer de mama que habían sido sometidas a mastectomía bilateral; 214 de alto riesgo y 425 de riesgo moderado. La mediana de seguimiento fue de 14 años y la de edad al momento de la cirugía era de 42 años. Según el modelo de Gail, en el grupo de riesgo moderado se esperaban 37,4 cánceres y ocurrieron 4 casos (reducción del 89,5%), lo que demostró la utilidad de esta intervención. También se comparó el número de cánceres de mama entre las 214 mujeres de alto riesgo con el de sus 403 hermanas que no se sometieron a mastectomía profiláctica. De estas hermanas, el 38,7% tuvo un diagnóstico de cáncer de mama, mientras que este diagnóstico sólo se realizó en el 1,4% de los casos

con mastectomía. Por lo tanto, la mastectomía bilateral profiláctica se asoció con una reducción del riesgo de por lo menos un 90%.

Esta última conclusión fue ratificada por la reciente publicación por parte de Rebbeck y colaboradores de los resultados del estudio PROSE (Prevention and Observation of Surgical Endpoints). Se analizó en forma prospectiva la ocurrencia de cáncer de mama en 483 mujeres con mutaciones deletéreas de BRCA1/2. Los casos estuvieron constituidos por las 105 mujeres que se sometieron a mastectomía profiláctica bilateral y los controles por las 378 mujeres que no se sometieron al procedimiento. Se diagnosticó cáncer de mama en 2 (1,9%) de los casos y en 184 (48,7%) de los controles, y se concluyó que la mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo en mujeres con mutaciones en BRCA1/2 en el 90% si conservaban los ovarios, y en el 95% si además se agregaba la ooforectomía bilateral profiláctica.

Más recientemente se publicó la experiencia del grupo de la Rotterdam Family Cancer Clinic sobre mastectomía profiláctica en 358 mujeres de alto riesgo, en las que luego de 4,5 años de seguimiento ocurrió 1 caso de cáncer de mama metastásico. En las piezas de mastectomía se hallaron 3 carcinomas invasores, 5 carcinomas ductales in situ y 2 CLIS.

Los procedimientos de elección son la mastectomía simple o la mastectomía con preservación de piel (*skin-sparing mastectomy*). Debería evitarse la mastectomía subcutánea, en la que la preservación del complejo aréola-pezones tiene como consecuencia la persistencia de tejido mamario residual.

Según la información disponible actualmente, no se recomienda la biopsia de ganglio centinela ni la RMN de rutina previa a la mastectomía de reducción de riesgo.<sup>23</sup>

#### OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA

Dado que se han encontrado cambios dis-

plásticos en el epitelio tubario de las mujeres portadoras de mutaciones y debido a que presentan mayor riesgo de carcinoma tubario, la cirugía de reducción de riesgo debe ser la anexectomía bilateral.

Las recomendaciones actuales sugieren extirpación de ambos ovarios y trompas, una vez completada la planificación familiar en edades cercanas a los 40 años y por medio de cirugía con laparoscopia.<sup>2</sup>

Ventajas: Disminuye en más de un 95% el riesgo de desarrollar cáncer de ovario concomitante con esto, disminuye también el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50% si la cirugía se realiza a edades tempranas (40 años). Dado a que la vigilancia en el cáncer de ovario no es efectiva para su detección precoz, esta alternativa es una estrategia de reducción muy utilizada.

Desventaja: menopausia inducida en mujeres jóvenes.

#### ESTUDIO PROSPECTIVO

En un estudio prospectivo durante 6 años incluyó un total de 170 mujeres que eligieron someterse a seguimiento para cáncer de ovario o anexectomía de reducción de riesgo. De éstas a 98 mujeres se realizó salpingo ooforectomía bilateral y en las restantes 72 mujeres se hizo seguimiento. En el grupo de 98 mujeres con anexectomía bilateral se diagnosticaron 3 casos de cáncer de mama y 1 caso de cáncer peritoneal.

En el grupo de las 72 mujeres que eligieron seguimiento intensivo, se detectaron 8 casos de cáncer de mama, 4 casos de cáncer de ovario y 1 caso de cáncer peritoneal. Por ello, el riesgo relativo para desarrollar alguno de estos carcinomas fue de 0,25 en el grupo con cirugía profiláctica.

El tiempo de aparición del cáncer en el grupo que optó por la salpingo ooforectomía bilateral fue mayor.

La conclusión de los autores fue que la salpingo ooforectomía puede reducir el riesgo de

cáncer de mama y tumores ginecológicos en mujeres portadoras de una mutación BRCA1 y BRCA2.<sup>24</sup>

En otro estudio prospectivo y multicéntrico de 1.079 mujeres seguidas por una media de 30 a 35 meses, encontró que la salpingo ooforectomía bilateral se asoció con reducción de cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2. Esta reducción fue más pronunciada para portadoras de mutaciones BRCA2.<sup>24</sup>

Rebbeck y colaboradores publicaron un análisis retrospectivo de 551 portadoras de mutaciones en los genes BRCA, a quienes se les ofreció la opción de seguimiento u ooforectomía profiláctica; 292 mujeres eligieron continuar con seguimiento y 259 mujeres prefirieron la segunda opción. Durante un período de seguimiento de 8 a 11 años, el 19,9% de las mujeres (58/292) en el grupo de seguimiento desarrolló un carcinoma ovárico o peritoneal. Entre las mujeres con ooforectomía, el 2,3% de las mujeres (6/259) presentaron un diagnóstico de cáncer al momento de la cirugía; de las restantes 253 mujeres, sólo el 0,8% presentó un carcinoma (peritoneal) durante el período de seguimiento. Del total de 551 portadoras, 241 mujeres no habían sido tratadas por cáncer de mama ni se les efectuó mastectomía en forma profiláctica; de éstas, se diagnosticó cáncer de mama en el 21,2% de las mujeres (21/99) que recibieron ooforectomía profiláctica y en el 42,3% de las mujeres (60/142) que optaron por seguimiento. Es decir, la ooforectomía profiláctica produjo una significativa reducción tanto del riesgo de carcinoma de ovario/peritoneal, como del de mama.<sup>23</sup>

#### CONCLUSIONES DE CIRUGÍAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO

Los resultados de los estudios clínicos demuestran que, hasta el momento, la estrategia

más efectiva para reducir el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con riesgo muy elevado es la mastectomía bilateral profiláctica.

No obstante, aún constituye una intervención controversial. Si los síntomas por deprivación hormonal lo tornan necesario, puede administrarse terapia de reemplazo hormonal de corta duración y sin exceder los 50 años, edad a partir de la cual esta terapia mostró aumentar el riesgo de cáncer de mama en la población general.

Por un lado, en nuestra cultura la presencia de las mamas, además de servir para nutrir a la descendencia, define la feminidad y la sexualidad. Por otro lado, desde hace más de 30 años sabemos que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama pueden ser tratadas en forma segura conservando el órgano, evitando la mutilación que implica una mastectomía. Es difícil aceptar entonces que la prevención deba ser más agresiva que la terapéutica.

Sin embargo, un factor que atenúa las consecuencias de esta intervención, es la disponibilidad de las distintas técnicas de reconstrucción mamaria con que se cuenta en la actualidad.

Cuando la ooforectomía se realiza antes de los 50 años, además de reducir el riesgo de cáncer de ovario, reduce el riesgo de cáncer de mama en alrededor del 50%.

La decisión de someterse a una cirugía de reducción de riesgo, particularmente la mastectomía bilateral, debe ser tomada en forma individualizada por parte de la paciente y con la ayuda de su médico.

Esta decisión no debe ser inducida ni impuesta, pero tampoco negada a las mujeres que deseen evitar el destino que sufrieron su madre o hermanas.

Es sabido que la escisión de los ovarios reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero falta definir si este efecto también se produce en las mujeres con mutaciones en los ge-

nes de predisposición.<sup>23</sup>

### Quimioprevención

Durante varios años, la única opción para prevenir el cáncer de mama fue la mastectomía profiláctica, estrategia sólo aceptada por el 20% de las pacientes, sin importar el riesgo. Pero esto cambia rotundamente en 1998, con el estudio del NSABP P-1 (Nacional Surgical Adjuvant and Bowel Project P-1), ya que demuestra que 5 años de tamoxifeno 20 mg/día, disminuyen el riesgo de carcinoma invasor de mama en un 49% en pre- y posmenopausia con alto riesgo, sin importar la causa de ese aumento.<sup>25</sup>

Es la acción de sustancias que previenen el desarrollo de tumores, al ser capaces de impedir o revertir el proceso de carcinogénesis.

La estrategia de quimioprevención es bloquear el efecto mutagénico y mitogénico.

Su aplicación varía según que el estado de la paciente sea:

- Premenopausia: se indica la ingesta de tamoxifeno. Según la aprobación de la FDA, el tamoxifeno es para las pacientes en premenopausia con alto riesgo de cáncer de mama.
- Posmenopausia: se indica la ingesta de raloxifeno, el cual es tan efectivo como el tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer invasor en pacientes de alto riesgo, pero no es tan efectivo para prevenir el cáncer de mama no invasor, tanto ductal como lobulillar in situ. Según Leslie Ford, de la División de Prevención de Cáncer del National Cancer Institute de EE.UU., sugiere que para la posmenopausia con histerectomía es indistinto tamoxifeno o raloxifeno y las que no tienen realizada una histerectomía, se recomienda raloxifeno.<sup>1</sup>

Por lo tanto, la mejor ecuación riesgo/beneficio se obtiene en mujeres en premenopausia (<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 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

Mecanismo de acción:

- 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 proteínquinasa C (PKC) y la fosfolipasa (PLC).

Los efectos del tamoxifeno sobre el sistema endocrino, difieren según se trate de mujeres en pre- o posmenopausia (Tabla IV).<sup>24</sup>

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009, recomienda tamoxifeno 20 mg/día en mujeres de alto riesgo, para reducir el riesgo de desarrollar carcinoma invasor de mama estrógeno positivo. El beneficio de utilizarlo por más de 5 años aún es desconocido y no está recomendado en mujeres con antecedentes de trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, infarto o ataque isquémico transitorio.<sup>23,24</sup>

El National Surgical Breast and Bowel Project (NSABP) lanzó el Breast Cancer Prevention

	NSABP-P1	IBIS-1	Royal Marsden	Estudio italiano
Nº 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 35-59 años con riesgo aumentado (&gt;1,66 Gail).</li> <li>• &gt;60 años con CLIS.</li> </ul>	Riesgo alto basado en historia familiar. 45-70 años RR2 40-44 años RR4 35-39 años RR10	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
<b>Cáncer de mama invasor</b>				
Tamoxifeno	89	142	82	62
Placebo	175	195	104	74
Reducción de riesgo	49%	32%	No significativo	No significativo
<b>RE positivo</b>				
Reducción de riesgo	69%	31%	39%	
Tamoxifeno	41	44	53	27
Placebo	130	63	86	44
RR	0,31	0,66		0,61

**Tabla IV.** Características de los principales trabajos sobre tamoxifeno.

Trial (BCPT), en el que 13.388 mujeres de alto riesgo fueron randomizadas para recibir tamoxifeno 20 mg/día o placebo durante 5 años.

Es el trabajo más importante en número de pacientes y resultados. Compara tamoxifeno 20 mg/día, versus placebo por 5 años.

Las mujeres se consideraron de alto riesgo si eran 60 años de edad o si tenían entre 35 y 59 años con un riesgo de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años 1,66%, según el modelo de Gail, o si presentaban antecedente de CLIS.

Luego de un seguimiento de 54 meses, el tamoxifeno produjo una reducción del riesgo de cáncer de mama invasor del 49%, con 175 ca-

sos en el grupo placebo versus 89 casos en el grupo tamoxifeno. Los carcinomas que se previnieron fueron los positivos para receptores de estrógeno (RE+), sin haberse logrado una reducción significativa de los hormono-independientes. Esta reducción del riesgo se produjo en todos los grupos etarios. En las mujeres con antecedentes de CLIS, la reducción del riesgo fue del 56% y en las mujeres con hiperplasia atípica fue del 86%.

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>23,24</sup>

El International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I, 2002) estudió 7.152 mujeres entre 35 y 70 años con alto riesgo. Fueron *randomizadas* para recibir tamoxifeno 20 mg/día o placebo por 5 años. Luego de 50 meses de seguimiento, se diagnosticaron 69 cánceres en el grupo de tratamiento y 101 cánceres en el grupo de control, con una reducción del riesgo del 32%.

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

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

En pacientes con predisposición genética de cáncer de mama, aún no existen datos prospectivos sobre prevención primaria con tamoxifeno.

En forma retrospectiva, King y colaboradores, investigaron la presencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en 288 mujeres que desarrollaron cáncer de mama luego de su ingreso al BCPT. De éstas, 19 mujeres presentaron mutaciones en alguno de los genes. El tamoxifeno no redujo el riesgo en las mujeres con BRCA1 mutado, pero sí lo hizo, aunque con valores estadísticos no significativos, en quienes presentaron BRCA2 mutado. De estas 11 pacientes, 3 mujeres recibieron tamoxifeno y 8 mujeres recibieron placebo. Estos resultados, aunque no definitivos, eran previsibles dado el predominio de tumores con RE+ en las mujeres con mutación en BRCA2.<sup>23,24</sup>

## RALOXIFENO

Mecanismo de acción: es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), que tiene efecto del estrógeno sobre el hueso, lípidos y a nivel de la coagulación; y es a su vez un antagonista de estrógeno en mama y útero.

El raloxifeno se comienza a estudiar, dado que el mismo se administraba a pacientes para la prevención de fracturas por osteoporosis, en un ensayo denominado MORE. De aquí se obtiene la tasa de incidencia en el cáncer de mama con la administración de raloxifeno.

El NSABP en el 2006 publicó los resultados del STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifene), en el que 19.747 mujeres en posmenopausia de alto riesgo, fueron *randomizadas* para comparar los efectos de 60 mg/día de raloxifeno *versus* 20 mg/día de tamoxifeno por 5 años.

Ambos fueron igualmente efectivos para prevenir el cáncer de mama invasor, aunque el raloxifeno fue menos efectivo para reducir los casos de carcinoma ductal in situ. La incidencia de cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos y cataratas, fue menor con raloxifeno. La incidencia de fracturas por osteoporosis fue similar en ambos grupos.

Actualmente se encuentran en curso estudios de quimioprevención con exemestano y con anastrozol (IBIS II).

La ASCO en el 2009 recomienda raloxifeno 60 mg/día por 5 años en mujeres en posmenopausia con riesgo incrementado de cáncer de mama, como opción para reducir el riesgo de cáncer invasor de receptor de estrógeno positivo. El raloxifeno ha demostrado ser igual de eficaz en reducir el riesgo de cáncer invasor que el tamoxifeno, pero no ha demostrado la misma utilidad en reducir el riesgo de carcinoma in situ. Tampoco se conocen sus efectos sobre la mortalidad específica por cáncer de mama (Tabla V).

AGENTE	RECOMENDACIÓN	DOSIS
Tamoxifeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe indicar para reducir riesgo de cáncer de mama invasor en pre- y posmenopausia con riesgo estimado a 5 años igual o mayor a 1,66 (según modelo de Gail) o en CLIS con beneficio por 10 años. El impacto en la mortalidad es desconocida.</li> <li>• No se recomienda cuando hay antecedentes de TVP, TEP, infarto o ataque isquémico transitorio.</li> <li>• La combinación con THR no se recomienda.</li> <li>• El seguimiento incluye examen ginecológico basal y luego anual.</li> </ul>	20 mg/día por 5 años
Raloxifeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe indicar para reducir riesgo de cáncer invasor de mama en posmenopausia con riesgo estimado a 5 años mayor o igual a 1,66 (según modelo de Gail) o con CLIS con beneficio por 10 años. Impacto en la mortalidad es desconocido.</li> <li>• Debe utilizarse por más de 5 años en mujeres con osteoporosis, en las que la reducción de riesgo es un beneficio secundario.</li> <li>• No debe utilizarse en premenopausia.</li> <li>• No se recomienda en mujeres con antecedentes de TVP, TEP, infarto o ataque isquémico transitorio.</li> </ul>	60 mg/día por 5 años
Fenretinide	Uso no recomendado, salvo protocolo de investigación,	
Inhibidores de la aromatasa	Uso no recomendado, salvo protocolo de investigación,	

Tabla V. Recomendaciones ASCO 2009.<sup>24</sup>

El ensayo MORE estudió 7.705 mujeres en posmenopausia con osteoporosis, que fueron randomizadas a raloxifeno 60 o 120 mg/día, o placebo, y seguidas por 40 meses. Como objetivo secundario se evaluó la incidencia de cáncer de mama. Luego de 5 años se observó una reducción en la incidencia de cáncer de mama RE positivo del 84% entre 5.129 mujeres que tomaron raloxifeno, comparadas con 2.576 mujeres que tomaron placebo. No hubo reducción en la incidencia de cáncer RE negativo. El raloxifeno aumentó en tres veces el riesgo de enfermedades de tromboembolia, pero no afecta el riesgo de cáncer de endometrio y reduce el riesgo de fractura vertebral.

El CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) estudia a 4.011 mujeres del estudio de MORE, que continúan en este estudio ingiriendo raloxifeno por otros 4 años.

Demuestra una reducción similar de la incidencia de cáncer de mama luego de 8 años de raloxifeno. 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.

En el STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifeno) o NSABP P-250, el objetivo fue comparar ambos fármacos en 22.000 mujeres con alto riesgo para cáncer de mama, puntualizando los resultados sobre la mama y endometrio.

Se demostró que el raloxifeno es comparable con el tamoxifeno en su capacidad de reducir el riesgo de carcinoma invasor (168 casos en grupo raloxifeno sobre 163 casos en tamoxifeno).<sup>23</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 en posmenopausia. Estos medicamentos no sirven para disminuir el estrógeno en las mujeres en premenopausia.

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 tamoxifeno 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 (esto se denomina tratamiento adyuvante). Por 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 quimioprevención con tamoxifeno. Por ello, se han puesto en marcha 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). Los resultados de estos estudios estarán disponibles a partir de 2012, si se cumplen los plazos de inclusión previstos. Desafortunadamente, 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 en posmenopausia ya tienen un riesgo mayor de fracturas por osteoporosis y el gran número de mujeres que se verían expuestas al fármaco en cualquier iniciativa poblacional de quimioprevención. 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 quimioprevención. En cualquier caso, ello supone mayor complejidad de manejo y un gasto añadidos, 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 diferente. Se trata de un agente esteroideo con una estructura similar al sustrato natural de la aromatasa, la androstendiona, 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 en posmenopausia; 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.

El buen perfil de eficacia y tolerancia de exemestano ha motivado su elección para un estu-

dio de quimioprevención de gran importancia, el ensayo MAP-3/ExCel19. Este estudio ha finalizado la inclusión de mujeres en marzo de 2010 y se esperan que los resultados estén disponibles en 2012. En el estudio han participado 4.560 mujeres en posmenopausia de alto riesgo para cáncer de mama, seleccionadas en base a una puntuación superior a 1,67 en el test de Gail o antecedentes de lesiones mamarias indicativas de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar in situ, carcinoma intraductal operado con mastectomía simple) (Figura 5). El objetivo principal del estudio es averiguar si la incidencia de cáncer de mama en la rama con exemestano disminuye en un 65% respecto a la rama con placebo. Además se determinará de forma cuidadosa la tolerancia, los efectos óseos y cardiovasculares del fármaco. Al ser un ensayo comparativo con placebo se obtendrá una medida real de todos los efectos (positivos o negativos) del exemestano.

#### CONCLUSIONES ACERCA DE LA QUIMIOPREVENCIÓN

Desde ya 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 día del uso de tamoxifeno o raloxifeno y disminuir así, de forma considerable, sus posibilidades de desarrollar cáncer de mama. En la actualidad, existen diversos proyectos internacionales de investigación con inhibidores de aromatasas, como se ha explicado anteriormente (exemestano, anastrozol y letrozol) que en los próximos años demostrarán si es posible mejorar la eficacia y disminuir los efectos adver-

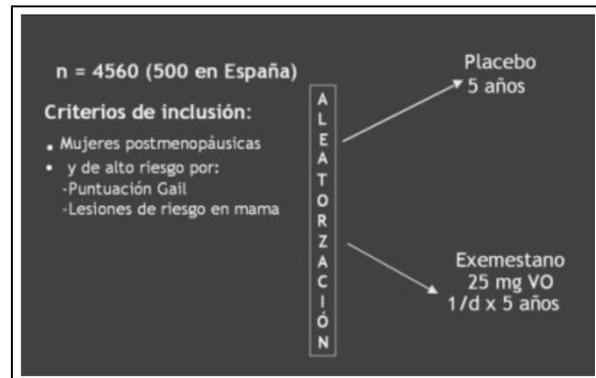


Figura 5. Diseño del ensayo MAP3/Excel.

sos de los agentes hasta ahora disponibles. Las conclusiones del ensayo con exemestano indican que es una prometedora nueva vía para prevenir esta enfermedad en mujeres en posmenopausia, que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. El estudio no sólo muestra una importante reducción de estos tumores, sino también que se trata de una terapia con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, hay que ser cautos, ya que son resultados a 3 años. Sin embargo, quedan lagunas considerables para las que no hay iniciativas visibles a corto plazo, como son la prevención en mujeres en premenopausia no elegibles para tamoxifeno o la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Las maniobras de quimioprevención alternativas a la manipulación hormonal, como el uso de estatinas, no se han visto premiadas con el éxito hasta ahora.

El estudio MAP-3 es un esfuerzo de colaboración internacional entre el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá y el Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM), que investiga la posibilidad de reducir la incidencia de cáncer de mama mediante la intervención con exemestano. En España, con una población potencial de más de un millón de mujeres en posmenopausia, susceptibles de beneficiarse del tratamiento, podrían evitarse hasta 4.000 casos nuevos o más al año de cáncer de mama, si se cumplen

las expectativas del ensayo.

### **PREVENCIÓN SECUNDARIA (VIGILANCIA DE ALTO RIESGO)**

Implica establecer una estrategia que permita detectar el cáncer de mama en forma precoz, con posibilidades de realizar tratamientos curativos.

En general, se recomienda la iniciación precoz del *screening*:

- Autoexamen mensual mamario desde los 18 años.
- Exploración clínica semestral por el especialista desde los 25 años.
- Mamografía anual desde los 25 años.
- Resonancia magnética anual a partir de los 25 años, o según la edad de aparición más temprana en la familia.

Esta alternativa se basa en el riesgo acumulativo observado en las mujeres con BRCA1 mutado e historia familiar, que es del 3% a los 30 años y del 19% a los 40 años.

Dado que hay datos que indican que existe un mayor riesgo de aparición precoz cuando hay antecedentes familiares de cáncer de mama, algunos expertos sugieren comenzar con el *screening* 10 años antes de la edad de aparición más temprana en la familia.

#### **Autoexamen mamario**

El NCI recomienda comenzar a edades tempranas (18 a 21 años) para establecer un hábito regular y adquirir familiaridad con la mama normal.

Recomiendan instrucción para realizarlo.<sup>24</sup>

#### **Exploración clínica**

El NCI recomienda que en pacientes portadoras de una mutación de alto riesgo se haga examen clínico anual o semestral, comenzando

a los 25 años hasta los 35 años.<sup>24</sup>

### **Mamografía**

En la población general, la mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre el 50 y 59 años en un 25% al 30%.

La sensibilidad disminuye en hasta un 40%, en mujeres más jóvenes o con mamas densas.

Es poco sensible en mujeres con mutaciones de alto riesgo y una proporción significativa de casos son diagnosticados como cáncer del intervalo. Diversos estudios publicados, sugieren que los cánceres del intervalo tienen características de tumores asociados a BRCA1, se diagnostican más frecuentemente en mujeres jóvenes o con mamas densas, son de alto grado, receptores negativos y pueden tener fenotipo epitelial basal.

El NCI recomienda mamografía anual desde los 25 años.

No hay estudios que comparen un intervalo semestral *versus* uno anual.<sup>23,24</sup>

### **Mamografía digital**

En 2005, el Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) demostró que las mujeres con mamas densas, en pre- o perimenopausia, o menores de 50 años, se benefician con la mamografía digital en lugar de la clásica (directa sobre film). En mamas densas, la sensibilidad creció del 55% al 70%.<sup>23</sup>

### **Ecografía mamaria**

Se utiliza en forma complementaria a la mamografía en la vigilancia del cáncer de mama en mujeres jóvenes o con mamas densas principalmente, aumentando la sensibilidad hasta 55% al 60%.<sup>24</sup>

En 2008 el American College of Radiology publicó los resultados del estudio ACRIN 6666, en el que mostró una mayor tasa de identificación de carcinomas (a expensas de un aumento

de falsos positivos) en mujeres de alto riesgo sometidas a ultrasonido más mamografía, comparado con mamografía sola.

La ecografía mamaria aún no ha sido incorporada a las recomendaciones para *screening*, para las mujeres de la población general ni para las de alto riesgo.

### **Resonancia magnética nuclear mamaria**

Varios estudios sugieren que la resonancia magnética nuclear (RMN) y la ecografía, pueden ser beneficiosas si se adjuntan a la mamografía, pero no como único estudio.

Hay estudios realizados sobre la utilización de la resonancia en mujeres con cáncer de mama familiar o hereditario y todos han demostrado que la resonancia junto con la mamografía, alcanza valores superiores al 90% en la detección de lesiones precoces, por lo que en la actualidad la resonancia se considera un método estándar en el cuidado de estas pacientes.<sup>24</sup>

Los estudios sobre *screening* con RMN en mujeres jóvenes de alto riesgo encontraron, como ya dije, una mayor sensibilidad con respecto a la mamografía, la cual varía entre el 71% y el 100%, mientras que la sensibilidad de la mamografía ronda entre el 33% y el 59%.

No obstante, se debe tener en cuenta el costo elevado y la limitada disponibilidad de tecnología que permita realizar biopsias guiadas por RMN.

Basada en esta información, la American Cancer Society publicó en 2007 recomendaciones para la utilización de RMN como método de *screening* asociado a mamografía.

Según estas guías, en la implementación de RMN anual, sus indicaciones serían:

- Mutación en BRCA1/2.
- Familiar en primer grado no testado, de un portador de mutación BRCA1/2.
- Riesgo a lo largo de la vida del 20-25% o mayor, según BRCAPRO u otros modelos dependientes de la historia familiar.

- Antecedente de irradiación torácica entre los 10 y 30 años de edad.
- Síndrome de Li-Fraumeni y Cowden, y familiares en primer grado.

El estudio de Warner et ál. demuestra que con el cuádruple *screening*, que incluye RM, mamografía, ecografía y exploración clínica, se consigue una sensibilidad global del 95%.

Aunque la RM ha demostrado ser más sensible, no ha demostrado una disminución en la mortalidad por cáncer de mama. En el total de los casos estudiados, sólo detectó el 9% al 21% de invasión axilar.<sup>24</sup>

### **Otros métodos de imágenes**

Otros métodos de imágenes como scintimografía, tomografía por emisión de positrones (PET) e imágenes de impedancia eléctrica, han sido aprobados como complementos diagnósticos de la mamografía, pero aún no han sido encontrados con utilidad como herramientas de *screening*.

El lavado ductal es un procedimiento orientado a mujeres asintomáticas de alto riesgo, en el que se recolectan células epiteliales ductales para su estudio citológico. Actualmente no hay datos suficientes para recomendar su utilización.<sup>23</sup>

### **Seguimiento para detección precoz de cáncer de ovario**

Respecto al cáncer de ovario, actualmente las estrategias disponibles carecen de efectividad como para realizar una adecuada vigilancia, ya que más de la mitad de los casos se diagnostican en estadios avanzados, tanto en el esporádico como en el hereditario.

Puede realizarse semestralmente:

- Examen ginecológico.
- Ecografía transvaginal anual o bianual.
- CA-125 semestral a partir de los 25 a

35 años.

No se ha demostrado que estos métodos reduzcan la mortalidad por cáncer de ovario.

### REVISIÓN DE LA LITERATURA PUBLICADA

Calderon-Margalit, et ál., 2004, realizan una revisión de la literatura desde 1998 a 2004 acerca de la eficacia en la prevención y sobrevida en cáncer de mama, en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, donde se utilizaron estrategias de detección precoz, mastectomía profiláctica, ooforectomía bilateral y quimioprevención. Ninguno de los trabajos era *randomizado*.

- *Screening* con la clínica y mamografía: tuvo una baja sensibilidad en portadoras de mutaciones, respecto a la población general.
- Resonancia: tuvo mejor sensibilidad que la mamografía.
- Mastectomía profiláctica: tuvo una significativa reducción de riesgo de cáncer de mama (89% a 100%). De todas las estrategias, la mastectomía fue la menos aceptada.
- Tamoxifeno: redujo el riesgo en BRCA2. En portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 con diagnóstico de cáncer de mama, el tamoxifeno se asoció con prevención del cáncer contralateral.
- Ooforectomía bilateral: mostró significativa reducción de riesgo de cáncer de mama y ovario.<sup>23</sup>

### CONCLUSIÓN

El cáncer de mama es una entidad heterogénea de expresión variable, determinada por la interacción de factores genéticos y ambientales. Los antecedentes familiares son el factor de riesgo más influyente, aumentando varias veces el riesgo en familias afectadas por la enfermedad. En poblaciones occidentales, la alta prevalencia de cáncer de mama hace que se encuentre más de un caso de cáncer de mama en la familia.

El descubrimiento de las alteraciones genéticas puntuales relacionadas con el cáncer de mama, ha cambiado el manejo de esta enfermedad, debiendo incluir a los cánceres hereditarios como parte del espectro de evaluación de familias con cáncer de mama. La cuantificación del riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como determinar que éste se deba a un síndrome de cáncer hereditario, forma parte del cuidado actual que debe realizarse para una correcta prevención primaria de la enfermedad.<sup>3</sup>

Dado que se comprobó que el origen del cáncer de mama hereditario y esporádico son diferentes, también debería serlo su evolución y pronóstico, por lo que se espera encontrar tratamientos específicos para estas pacientes. Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia concluyente de un pronóstico distinto de cáncer de mama asociado a mutaciones de BRCA, lo que requerirá de estudios que lo demuestren. Respecto al tratamiento de estas pacientes, se están desarrollando trabajos clínicos con nuevas drogas que actuarían de forma específica sobre el defecto de reparación del ADN producido por estos genes, pero aún está en fase de investigación y habrá que esperar.<sup>2</sup>

En pacientes con riesgo bajo o de población general, la prevención primaria con relación a la modificación del estilo de vida y los factores de riesgo externos podría aplicarse, ya que son pautas de una vida más sana y saludable.

En los casos de riesgo intermedio, o sea pacientes con algunos antecedentes familiares, las estrategias de prevención varían de acuerdo al caso y también influye el grado de inquietud del propio paciente, necesario para lograr su tranquilidad.

En el caso de pacientes de alto riesgo, ya sea por sus antecedentes familiares o porque tienen una mutación hereditaria o predisposición a patología mamaria previa, podrían considerarse las cirugías profilácticas y la quimioprevención.

Sin embargo, hay mujeres que en estado de salud rechazan tomar medicamentos o drogas

por largo tiempo, aún sabiendo que son mujeres con incremento de riesgo para el cáncer de mama, por lo tanto prefieren modificar los factores de riesgo que le proporciona el estilo de vida.<sup>1</sup>

El síndrome cáncer de mama/ovario hereditario es una entidad muy relevante por las múltiples implicancias que tiene, dado que involucra a un grupo familiar y a un grupo de profesionales, habiendo involucradas situaciones que exceden el espectro médico oncológico. La detección y manejo de estas familias tiene como objetivo la prevención primaria y secundaria del cáncer y requiere una adecuada información y comunicación familiar y entre colegas.

Las intervenciones que se realizan en estas familias tienen un alto impacto psíquico y físico para los afectados y portadores de mutaciones, para lo cual se consideran principios éticos como la confidencialidad y autonomía de las pacientes, evitando la postura paternalista y respetando las decisiones del individuo, brindando información en forma clara y accesible.<sup>2</sup>

Respecto a la quimioprevención, se espera mucho del exemestane, dado que se demostró que redujo significativamente el cáncer de mama invasor en mujeres en posmenopausia que tenían un riesgo moderado de desarrollarlo. Durante un período de seguimiento de 3 años, el exemestane no se asoció a efectos adversos graves, observándose sólo cambios mínimos en la salud relacionados con la calidad de vida.<sup>26</sup>

## REFERENCIAS

1. Clelia Vico. Estilo de vida y alimentación en cáncer de mama. Prevención primaria en pacientes de alto riesgo. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(92): 198-204.
2. Lina Núñez. Cáncer de mama hereditario: BRCA1 y BRCA2. Asesoramiento genético. Artículo de revisión. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(92): 215-229.
3. Lina Núñez. Evaluación del riesgo familiar en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(92): 205-213.
4. [http://www.nutriterapia.cl/site/an\\_nut\\_ca\\_a0002.php](http://www.nutriterapia.cl/site/an_nut_ca_a0002.php)
5. [http://www.msal.gov.ar/inc/ciudadanos\\_cancer\\_de\\_mama.asp](http://www.msal.gov.ar/inc/ciudadanos_cancer_de_mama.asp)
6. <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/prevencion/estudios-prevencion-cancer-seno>
7. Bozovic-Spasojevic I, et al. Chemoprevention for breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2011 Aug 17.
8. Noah-Vanhoucke J, Green LE, Dinh TA, Alperin P, Smith RA. Cancer. Cost-effectiveness of chemoprevention of breast cancer using tamoxifen in a postmenopausal us population. *Cancer* 2011; 117(15): 3322-3331.
9. Vogel V. Tipping the balance for the primary prevention of breast cancer. *JNCI* 2010; 102(22): 1683-1684.
10. Hoogerbrugge N, Kamm YJ, Bult P, Landsbergen KM, Bongers EM, Brunner HG, Bonenkamp HJ, de Hullu JA, Ligtenberg MJ, Boetes C. The Impact of a false positive MRI on the choice for mastectomy in BRCA mutation carriers is limited. *Ann Oncol* 2008; 19: 655-659.
11. Hooks MA. Breast cancer: risk assessments and prevention. *South Med J* 2010; 103(4): 333 -338.
12. Metcalfe KA, Birenbaum Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P, Ghardirian P, Foulkes WD, Klijn J, Friedman E, Kim-Sing C, Ainsworth P, Rosen B, Domchek S, Wagner T, Tung N, Monoukian S, Couch F, Sun P, Narod SA. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2017-2022.
13. Waters W, Cronin K, Graubard B, Han P, Freedman A. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer. Chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(2): 443-446.
14. Dunn B, Ryan A. Phase 3 trials of aromatase inhibitors for breast cancer prevention. Following in the path of the selective estrogen receptor modulators. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1155: 141-61.
15. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, McTiernan A; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2381-2391.
16. Lebovic GS, Hollingsworth A, Feig SA. Risk assessment, screening and prevention of breast cancer: A look at cost-effectiveness. *Breast* 2010; 19(4): 260-267.
17. Bevers T, Armstrong D, Arun B, Carlson R, Cowan K. Breast cancer risk reduction. *J Natl Comp Canc Netw* 2010; 8(10): 1112-1146.
18. Jordan Craig V. La prevención del cáncer de mama con tamoxifeno. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(63): 98-108.

19. Ballard-Barbash R, Hunsberger S, Blair AB, Goodwin A, McTiernan A, Wing R, Schatzkin A. Physical activity, weight control, and breast cancer risk and survival: Clinical trial rationale and design considerations. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(9): 630-643.
20. Land S, Walter M, Cronin D, Wickerham L. Cigarette smoking, obesity, physical activity, and alcohol use as predictors of chemoprevention adherence in the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project P-1 Breast Cancer Prevention Trial. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 1393-1400.
21. Bevers TB. Primary prevention of breast cancer, screening for early detection of breast cancer, and diagnostic evaluation of clinical detection of breast cancer, and diagnostic evaluation of clinical and mammographic breast abnormalities. M. D. Anderson Cancer Care Series. Breast Cancer. 2nd. edition, pp.1-24.
22. Gradishar W, Wood W. Breast Cancer Prevention. Cancer Treatment and Reserch. Advances in Breast Cancer Management. Second Edition. pp.1-14.
23. Hauszpigiel G. Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama y manejo de las mujeres con alto riesgo. FASGO.
24. Márquez LG. Genética y cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(104): 232-263.
25. Meller C. Características farmacológicas de las drogas utilizadas en hormonoterapia. *Rev Arg Mastol* 2009; 28(101): 347-379.
26. <http://www.sego.es/content/microsites/30sego/ponencias/1470.html>