

PACIENTES DE ALTO RIESGO: SEGUIMIENTO, QUIMIOPREVENCIÓN O MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA

Dra. Maria Jose Mattioli

Escuela Argentina de Mastología
XXIX Curso Anual de Mastología para Graduados (2003)

Rev Arg Mastol 2004; 23(81):328-378

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo más frecuente de neoplasia en el sexo femenino; se presenta en una de cada ocho mujeres en alguna etapa de su vida. A pesar del diagnóstico y los avances terapéuticos, una de cada cuatro fallecerá de esta enfermedad.

La carcinogénesis mamaria es un proceso multifactor, donde factores tanto exógenos como endógenos están involucrados en este fenómeno y contribuyen al riesgo de cáncer de mama. Reconocer estos factores junto a las lesiones precancerosas es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención efectivas. Los recientes progresos en biología molecular y genética humana, y la estimación precisa del aumento del riesgo en las enfermedades benignas de la mama, han permitido un lógico manejo de aquellas mujeres con riesgo aumentado para cáncer de mama.¹

En el grupo de pacientes de alto riesgo, el seguimiento agresivo y/o tratamiento pueden ser recomendados. En vez de largos períodos de control, algunas mujeres optan por la ooforectomía o mastectomía profiláctica, para reducir el nivel de riesgo. Más recientemente, con los ha-

llazgos en el protocolo NSABP P-01 donde se demostró que el tamoxifeno puede reducir la incidencia de cáncer de mama en al menos el 50% en los grupos de alto riesgo, algunas mujeres han optado por el tratamiento a largo plazo con tamoxifeno, como una estrategia de quimioprevención.²

La intensidad del trabajo diagnóstico en este área y la notoria frecuencia de este problema han permitido identificar dos *loci* genéticos: BRCA1 y BRCA2. Éstos se detectaron en alelos mutados de familias con transmisión dominante de la susceptibilidad al cáncer de mama. Dichas familias son raras. Aunque lo anterior no significa que estos resultados no sean de utilidad, es prematuro hacer generalizaciones acerca de todas las implicancias de los alelos BRCA1 y BRCA2. La detección de los alelos y mutaciones BRCA1 y BRCA2 depende de la frecuencia relativa del cáncer de mama en general y de la propensión en las mujeres con riesgo. Esto ha dado lugar a un complejo problema clínico. La urgencia, preponderancia y alta frecuencia del cáncer de mama obligó a la realización de grandes estudios en la población para identificar a los portadores de los alelos mutados de BRCA1 y BRCA2. No obstante, dichos estudios de escri-

tinio necesariamente incluyen a poblaciones heterogéneas. Mientras que algunos individuos, quizá la proporción más pequeña, provienen de las familias en las que es probable que haya transmisión mendeliana, la mayoría de ellos corresponden al grupo sin antecedentes familiares. Debido a la complejidad de las mutaciones que se acumulan durante el desarrollo de las células neoplásicas, es muy sorprendente que exista una mezcla de factores de predisposición genética y ambiental que llevan al cáncer en un determinado paciente y que concuerdan con cualquiera de los modelos mencionados antes. La contribución relativa y las consecuencias de una mutación o un simple polimorfismo en los genes BRCA1 y BRCA2 en cierta persona, deben interpretarse tomando en cuenta estos antecedentes. Desafortunadamente, no siempre se cuenta con toda la información sobre la familia. Además, las decisiones del médico se toman en base a alteraciones genéticas todavía no bien definidas.³

DEFINIENDO LOS GRUPOS DE ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

Definir los grupos de alto riesgo es sin duda el primer paso para una correcta prevención (Tabla I).

Los mayores determinantes del riesgo para cáncer de mama son los relacionados con los niveles de hormonas endógenas circulantes y los eventos reproductivos mayores, los cuales escapan de las estrategias preventivas actuales (Tabla II).

El riesgo relativo denota el riesgo de un individuo que es positivo para un determinado factor *versus* el riesgo de un individuo que es negativo para el mismo. Un riesgo relativo de 1 indica que el riesgo no está aumentado, mientras que un riesgo relativo de 10 indica que ese individuo tiene 10 veces más riesgo de padecer una enfermedad determinada por ser positivo para un factor relacionado con la misma.

1. EDAD

La incidencia del cáncer de mama es extremadamente baja antes de los 30 años (incidencia menor a 25 casos por 100.000), luego aumenta linealmente hasta los 80 años donde alcanza una meseta ligeramente menor a los 500 casos por 100.000. Si todas las mujeres menores de 65 años de edad son comparadas con aquellas de 65 años o más, el riesgo relativo de cáncer de mama asociado con el aumento de edad es de 5,8.

2. ESTILO DE VIDA Y FACTORES AMBIENTALES

Ningún factor dentro de este grupo ha sido vinculado hasta el momento con el aumento del riesgo del cáncer de mama. Hay, sin embargo, algunos factores que tienen efecto limitado.

Consumo de alcohol

Diferentes mecanismos han sido propuestos como los causantes del aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes consumidores de alcohol. Numerosos estudios han reportado que el consumo de un vaso por día o menos (12 gramos de alcohol aproximadamente), no produce un aumento significativo del riesgo. Esto fue confirmado en un metaanálisis realizado por Ellison y col., de estudios publicados entre 1966 y 1999. En los 42 reportes examinados, este metaanálisis mostró un riesgo relativo de 1,1 para individuos consumidores de un vaso por día; 1,21 para aquellas mujeres consumidoras de dos vasos por día; y 1,4 para las bebedoras de tres vasos por día, comparados siempre con no bebedoras. El riesgo relativo nunca excedió los 2 puntos, ni siquiera a muy altas dosis (7 u 8 vasos de alcohol al día). Tampoco se encontraron diferencias en el riesgo relativo basado en el tipo de alcohol consumido.

Sin embargo, dos trabajos recientes sugieren que este aumento resulta de la superposición

Tabla I

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA			
Factor de riesgo	Categoría de riesgo	Categoría de comparación	Riesgo relativo
Alcohol	Dos vasos por día	Ninguno	1,2
BMI	Por encima del Plo 80	Por debajo del Plo 20	1,2
Terapia hormonal de reemplazo	Uso por al menos 5 años	No usada	1,3
Exposición a radiaciones	Fluoroscopias repetidas	Sin exposición	1,6
	Terapia radiante por linfoma de Hodgkin	Sin exposición	5,2
Menarca precoz	Menor de 12 años	Mayor de 15 años	1,3
Menopausia tardía	Mayor de 55 años	Menor de 45 años	1,2-1,5
Edad al primer parto	Después de los 30 años	Antes de los 20 años	1,7-1,9
Edad	Mayor de 65 años	Menor de 65 años	5,8
Historia de cáncer de mama	Cáncer de mama invasor	Sin antecedentes	6,8
Otros hallazgos histológicos	CLIS	-	16,4
	CDIS	-	17,3
Biopsias de mama	Hiperplasia sin atipia	-	1,9
	Hiperplasia con atipia	-	5,3
	Hiperplasia con atipia asociada a historia familiar	-	11,0
Citología (por PAAF)	Proliferación sin atipia	-	2,5
	Proliferación con atipia	-	4,9-5,0
	Proliferación con atipia asociada a historia familiar	-	18,1
Historia familiar	Familiar de primer grado de 50 años o más con cáncer de mama en la posmenopausia	-	1,8
	Familiar de primer grado con cáncer de mama en la premenopausia	-	3,3
	Familiar de segundo grado con cáncer de mama	-	1,5
	Dos familiares de primer grado con cáncer de mama	-	3,6
Mutaciones de la línea germinal	Heterocigótica para BRCA1 < 40 años	-	200,0 ?
	Heterocigótica para BRCA1 ente 60 y 69 años	-	15,0

Tabla II

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA		
	Posibilidad de modificación	
	Sí	No
Factores que confieren alto riesgo		
Edad		✓
Susceptibilidad genética		✓
Hiperplasia atípica		✓
Niveles hormonales endógenos		✓
Menarca precoz	✓	
Menopausia tardía		✓
Primiparidad tardía		✓
Factores que confieren bajo riesgo		
Actividad física	✓	
Lactancia	✓	
BMI	✓	
TRH	✓	
Consumo de alcohol	✓	
Factores que posiblemente confieran bajo riesgo		
Uso de ACO	✓	
Alto consumo de grasas en la dieta	✓	
Bajo consumo de fibras en la dieta	✓	

de factores.

Vachon y col., examinaron la interacción entre el consumo de alcohol y la historia familiar en 426 cánceres familiares. Ellos hallaron que el riesgo relativo asociado con el consumo de alcohol fue de 2,45 en pacientes con familiares de primera línea afectados de cáncer de mama, y 1,27 en familiares de segunda línea, pero sólo de 0,99 en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama.

Royo-Bordonado y col., reportaron que el riesgo relativo asociado con el consumo de alcohol aumenta en individuos con un BMI mayor a la media.

Índice de masa corporal (BMI)

Un alto BMI podría ser al menos un factor de

riesgo menor para cáncer de mama, ya que el tejido adiposo es un importante productor de estrógenos extragonadales en las mujeres posmenopáusicas.

En mujeres premenopáusicas el BMI no modificó el riesgo de cáncer de mama; es más, se asoció como un leve factor de protección. En mujeres posmenopáusicas, sin embargo, el riesgo relativo de cáncer de mama en el grupo con mayor BMI comparado con el de menor fue de 1,1 entre los 50 y 59 años, 1,18 entre los 60 y 64 años, y de 1,22 entre los 65-69 años.

3. TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO (THR)

Hasta 1995, cerca del 40% de las mujeres posmenopáusicas en EE.UU. usaban THR para el control de los síntomas menopáusicos, reducción de accidentes vasculares y para la preven-

ción de la osteoporosis. Sin embargo, 20 años después la THR se vio relacionada con un aumento en la incidencia del cáncer de mama.

El ensayo Women's Health Initiative (WHI)⁴ es un estudio multicéntrico que involucró a más de 16.000 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años, y cuyo objetivo era determinar en forma prospectiva los riesgos y beneficios de la THR, usando estrógenos más progesterona (E + P) o estrógenos solamente (E).

El 31 de mayo de 2002 y con un seguimiento medio de 5,2 años, el Comité de Seguimiento y Monitoreo del WHI recomendó la interrupción del ensayo con el preparado combinado, estrógenos más progesterona, debido a que de acuerdo a los estudios estadísticos para cáncer de mama, éstos excedían el límite para este efecto adverso y mostraban que los riesgos eran mayores a los beneficios. Este informe incluyó también los resultados de todos los datos disponibles hasta abril de 2002. Luego de un seguimiento medio de 5,6 años, un detallado análisis del ensayo WHI mostró que entre las mujeres que recibieron la combinación de E + P, los cánceres que se diagnosticaron fueron de tamaño mayor (1,7 cm vs. 1,5 cm) y se presentaron en estadios más avanzados, comparados con las pacientes del grupo placebo. Entre las mujeres que tomaron hormonas el 25,4% de los cánceres se extendían más allá de la mama y el compromiso axilar fue de un 16,0% más que entre las que no las recibieron.

Otro estudio publicado en el 2002, el Million Women Study Collaborators,⁵ afirma que el perfil de riesgo-beneficio obtenido no es consistente con los requerimientos para una intervención en la prevención primaria de una enfermedad crónica y no deben ser empleados.

Un último ensayo publicado en agosto de 2003, concluye que el aumento en el riesgo de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas

con un BMI aumentado asociado a THR, es mucho mayor debido al aumento de los estrógenos biodisponibles.⁶

4. EXPOSICIÓN A RADIACIONES

Tanto la terapia radiante aplicada en el área torácica para tratamiento de linfomas de Hodgkin, como múltiples fluoroscopias, especialmente antes de los 30 años de edad, producen un aumento significativo del riesgo del cáncer de mama (5,20 y 1,61 respectivamente), con un período de latencia promedio de 14 años (rango entre 5,0-15,1), lo cual indica que estas mujeres no se encontrarán dentro de las que realizan *screening* mamográfico regular.

5. FACTORES REPRODUCTIVOS

Brinton y col., examinaron la relación entre los factores reproductivos y el riesgo de cáncer de mama, basándose en un programa multicéntrico de detección de cáncer de mama que involucró aproximadamente a 280.000 mujeres en 29 centros.⁷⁻⁹

Los datos analizados indicaron que aquellas mujeres que comenzaron a menstruar antes de los 12 años tuvieron un riesgo relativo de cáncer de mama invasor de 1,3 comparado con aquellas que lo hicieron después de los 15 años.

Las mujeres que no alcanzaron la menopausia hasta los 55 años mostraron un riesgo relativo de 1,22 con respecto a las que la tuvieron antes de los 45 años.⁶

Estos datos sugieren que el riesgo de cáncer de mama es una simple función del número de ciclos menstruales regulares que tiene cada mujer durante su vida. Esto está avalado además por el hecho de que aquellas pacientes que han tenido una ooforectomía bilateral antes de los 40 años mostraron una reducción del 45% en el riesgo comparado con mujeres que alcanzaron

una menopausia natural a los 50-54 años.⁶

Los estudios de Brinton mostraron además que el riesgo de cáncer de mama aumenta en nulíparas, y en aquellas mujeres que tuvieron su primer hijo a los 30 años o más. Comparado con aquellas mujeres cuyo primogénito nació a los 20 años o menos, el riesgo relativo fue de 1,67 y de 2,23 respectivamente.

También quedó demostrado que una gestación que no alcanza el término no se considera factor de protección. Esto se debería a que en el último trimestre del primer embarazo la glándula mamaria sufre una diferenciación celular epitelial, preparándose para la lactancia, siendo tal vez menos susceptible a la carcinogénesis.^{7,8}

6. HISTORIA PREVIA DE ENFERMEDAD NEOPLÁSICA O HIPERPLASIA EN LA MAMA

Aquellas pacientes que han tenido historia previa de cáncer invasor, carcinoma *in situ*, o hiperplasia atípica en la mama pueden tener un incremento significativo en el riesgo de desarrollo de carcinoma invasor.

Carcinoma ductal invasor

El aumento anual de la incidencia de un segundo cáncer en estas pacientes oscila entre 0,7-0,8%, según diferentes autores. Esto contrasta con el aumento anual de la incidencia del cáncer de mama en la población general que es del 0,11%.

Carcinoma lobulillar *in situ*

Es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de un carcinoma invasor, aunque por sí mismo no es una lesión preinvasora. El aumento del riesgo se extiende a todo el tejido mamario, inclusive la mama contralateral. Con más frecuencia se desarrollan carcinomas ductales. La

incidencia anual es del 1,8%, y el riesgo relativo de 16,4 comparado con individuos sin historia previa de CLIS.

Carcinoma ductal *in situ*

Es considerada una lesión preinvasora. La incidencia anual es del 1,9%, y el riesgo relativo de 17,3.

Hiperplasia

Las hiperplasias epiteliales típica y atípica están asociadas con un incremento del riesgo relativo de cáncer de mama invasor, como lo documentó en 1985 un estudio publicado por Dupont y col. Este estudio revaluó biopsias de mama de 1.925 pacientes con enfermedad proliferativa (hiperplasia) y 1.378 pacientes con enfermedades no proliferativas de la mama con un seguimiento promedio de 17 años. En comparación con pacientes sin hiperplasia, ellos hallaron que el riesgo relativo de cáncer de mama invasor fue 1,9 en pacientes con hiperplasia típica, 5,3 en pacientes con hiperplasia atípica, y 11,0 en pacientes con hiperplasia atípica y con historia familiar positiva para cáncer de mama (madre, hermana o tía).

La asociación entre células atípicas y riesgo de cáncer de mama ha sido también demostrada en estudios citológicos con punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Fabian y col.,¹⁰ observaron que en aquellas mujeres con un riesgo para cáncer de mama superior a la media (calculado según modelo de Gail), y citología con evidencia de proliferación con atipias, tuvieron un aumento del riesgo de 5 veces comparado con aquellas pacientes sin proliferación. En las mujeres con un riesgo inferior a la media y sin proliferación con atipia, no se presentaron casos de cáncer de mama en los 45 meses de seguimiento.

Hallazgos similares han sido reportados por Wrensch y col.,¹¹ que realizaron PAAF en 2.343 mujeres, con un seguimiento de 12,7 años. Comparado con mujeres en las que no se obtuvo material de punción, el riesgo relativo para cáncer de mama fue de 2,5 en mujeres con hiperplasia típica, 4,9 para mujeres con hiperplasia atípica, y de 18,1 para mujeres con hiperplasia atípica y familiar de primer grado con antecedentes de cáncer de mama.

Existe cierta controversia acerca de la equivalencia entre un resultado positivo para hiperplasia atípica obtenido por biopsia histológica o por punción citológica. Sin embargo, el aumento del riesgo relativo asociado con hiperplasia atípica es similar en ambas: 4 para el estudio histológico versus 5 para el citológico, y la historia familiar positiva tiene un efecto similar en el aumento del riesgo.

7. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

El cáncer de mama es muy heterogéneo en cuanto a su histopatología, etiología y genética. Importantes factores genéticos han sido identificados en la ocurrencia de cáncer familiar y en la bilateralidad.

La predisposición genética está reflejada en aproximadamente el 20% de las pacientes con cáncer de mama e historia familiar positiva, en el 5-10% de las cuales se identifica una mutación específica de la línea germinal.²

Uno de los primeros ejemplos de cáncer de mama familiar fue proporcionado por Broca en 1866, y descrito por Lynch en 1976, quien trazó un *pedigree* de la familia de la esposa de Broca, y observó que 10 mujeres en cuatro generaciones habían fallecido por la enfermedad.

Eisinger y col. (1998) reportaron un caso todavía más temprano de un cáncer de mama hereditario de Le Dran (1757), quien relató la ex-

periencia de un colega en Aviñón, quien había diagnosticado cáncer de mama en una paciente de 19 años. La paciente rechazó la mastectomía no sólo por el dolor que le causaría, sino también por la creencia de que la misma podría ser en vano. Su abuela y una hermana fallecieron de cáncer de mama, y ella se convenció que la enfermedad era hereditaria y que su sangre estaba corrompida por "fermentos naturales cancerosos" al igual que toda su familia, y la cirugía fue realizada.

En 1970 Cady y col., describieron una familia en la cual tres hermanas tenían cáncer de mama bilateral, por lo cual él sugirió la existencia de familias con una particular tendencia al cáncer de mama bilateral y temprano.

Anderson, en 1974, concluye que las hermanas de mujeres con cáncer de mama, cuyas madres también padecieron la enfermedad, tienen un riesgo entre 47 a 51 veces mayor que el grupo control.

La enfermedad en estas mujeres generalmente se desarrolló en la premenopausia, fue frecuentemente bilateral, y pareció estar asociada con la función ovárica.

Ottman y col. (1983), desarrollaron tablas para medir el riesgo acumulado de cáncer de mama en madres y hermanas de varias edades. El grupo de mayor riesgo fue el de enfermedad bilateral premenopáusica, con madre afectada ($25,0 \pm 7,2\%$), o hermana afectada ($28 \pm 11\%$); este riesgo se reducía a $18,0 \pm 3,3\%$ y $14,0 \pm 2,6\%$, respectivamente, con enfermedad unilateral.

Herencia

Una pequeña proporción de los cánceres de mama, en particular aquellos casos desarrollados a edades tempranas, son debidos a herencia genética dominante, confiriendo un riesgo aumentado de la enfermedad (Tabla III).

Tabla III

CRITERIOS PARA DEFINIR ALTO RIESGO FAMILIAR
<p>Cáncer de mama en familiares de primer grado (madre, hermanas, hijas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un familiar con cáncer bilateral. • Dos familiares con cáncer unilateral. • Un familiar con cáncer menor de 45 años. • Un familiar con cáncer de mama y otro con cáncer de ovario.
<p>Cáncer de mama en familiares de segundo o tercer grado (abuelas, tías, otros)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos familiares menores de 45 años con cáncer de mama. • Tres familiares con cáncer. • Dos familiares con cáncer de mama y otro con cáncer de ovario. • Un familiar con cáncer de mama y dos con cáncer de ovario.

De alrededor de 10.000 mujeres, 1.000 tendrán a su madre o hermana con antecedentes de cáncer de mama, pero sólo 15 de ellas tendrán una mutación BRCA1 o BRCA2 presente. En la práctica, esto significa que cada 1.000 pacientes, un caso de cáncer de mama esporádico será diagnosticado cada 1 a 2 años, pero un caso de cáncer de mama genético será diagnosticado cada 20 años.¹²

Petrakis (1977) enumeró los factores que sugieren un rol genético en el cáncer de mama:

- Historia familiar de cáncer de mama, especialmente bilateral.
- Marcada diferencia entre grupos raciales (alta en judíos askenazí, baja en orientales).
- Carencia de cambios en la incidencia a lo largo de los años en comparación con otros cánceres en los cuales el número de pacientes declina.
- Concordancia en gemelos monocigóticos.
- Concordancia en bilateralidad.

Más tarde, en 1997 Pharoah y col., analizaron 52 estudios casos-control y 22 estudios de cohorte, que cuantificaban el riesgo de cáncer de mama asociado con historia familiar. Ellos encontraron que el grado de riesgo estuvo en relación con el tipo de familiar afectado (primer o segundo grado), la edad en la que el o los fami-

liares desarrollaron cáncer, y el número de familiares afectados. Comparado con individuos sin historia familiar de cáncer de mama, ellos estimaron un riesgo relativo de 1,8 para aquellas pacientes con un familiar de primer grado que desarrolló cáncer de mama a los 50 años o más, comparado con un riesgo relativo de 3,3 para las que tenían antecedentes de un familiar de primer grado que desarrolló cáncer de mama a una edad menor a los 50 años. El riesgo relativo asociado a tener un familiar de segundo grado con cáncer de mama fue de 1,5. Si dos familiares de primer grado estaban afectados, el riesgo relativo era de 3,6.

Las mujeres pueden ser estratificadas en riesgo alto, moderado y medio para el desarrollo de cáncer de mama según su historia familiar:

- Alto riesgo: Las mujeres con alto riesgo típicamente tienen varios familiares con cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 ó 50 años, y uno o más familiares afectados con cáncer de mama bilateral o multifocal, además de historia familiar de cáncer de ovario o de cáncer de mama en el hombre.¹³
- Riesgo moderado: Las mujeres con un familiar de primer grado afectado que han padecido cáncer de mama o miembros de la familia más distantes son usualmente hallados en este grupo.

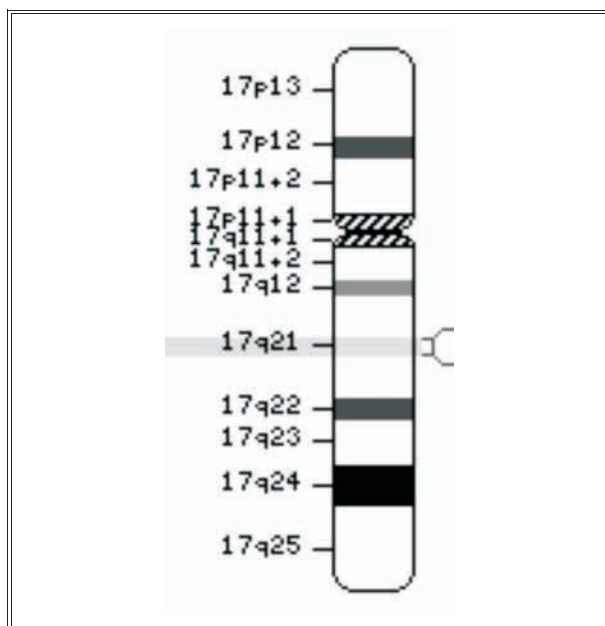


Figura 1. Cromosoma 17 mostrando la región donde se encuentra el gen BRCA1.

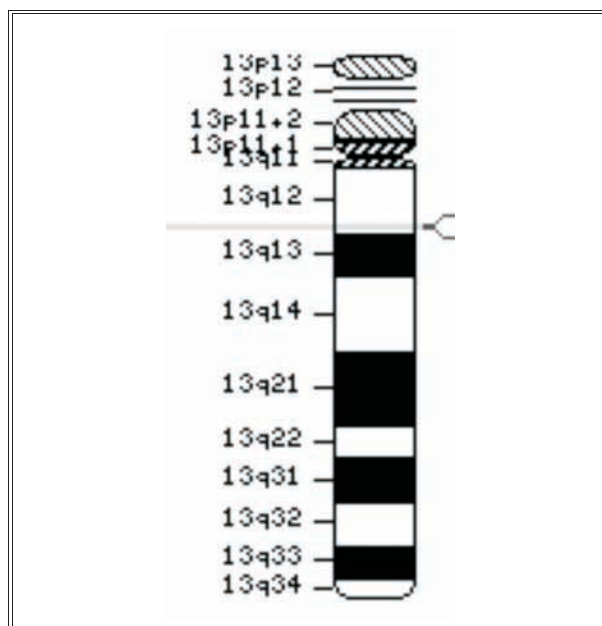


Figura 2. Cromosoma 13 mostrando la región donde se encuentra el gen BRCA2.

- Riesgo medio: Mujeres con un familiar de primer grado quien ha tenido cáncer de mama diagnosticado luego de los 60 años o dos familiares de segundo grado con cáncer de mama diagnosticado luego de los 50 años.¹⁴

Mutaciones específicas de la línea germinal asociadas con cáncer de mama

Los genes BRCA1 y BRCA2 están asociados con susceptibilidad genética para cáncer de mama y ovario.¹⁵

Estudios iniciales indicaban que el aumento del riesgo para cáncer de mama en portadoras de mutaciones de BRCA era muy alto, con una afectación del 90% de las pacientes a los 70 años. Easton y col.¹⁶ estimaron en 1995 un riesgo relativo mayor a 200 en pacientes menores de 40 años, y de 15 entre los 60 a 69 años. Más recientemente Colin Begg reasignó los riesgos asociados a BRCA y sugirió que las estimaciones anteriores eran muy altas.¹⁷

El primer gen fue descubierto por Wooster y col. (1994), el BRCA1,¹⁸ localizado en el cromosoma 17q21. Este análisis permitió descubrir un segundo gen, el BRCA2, localizado en 6-cM, un intervalo en el cromosoma 13q12-q13. Mientras la aparición de BRCA1 se relacionaba con riesgo elevado de cáncer de mama y ovario, la presencia de BRCA2¹⁹ sólo confería un riesgo aumentado para cáncer de mama (Figuras 1 y 2).

BRCA1 es una fosfoproteína nuclear asociada con la holoenzima ARN polimerasa II. Es un gen de gran tamaño, más de 81 Kb, repartidos en 24 exones. El exón 11 presenta el mayor número de mutaciones, aproximadamente el 60%. Codifica para una proteína de 1.863 aminoácidos con un peso molecular de 220 kDa. Regula la transcripción y reparación del daño oxidativo del ADN (su transcripción se reconoce en fin de fase G1, y es máxima en fase S). Interactúa con el antioncogén p53 y con la proteína RAD51 implicadas en la reparación del ADN, las cuales son controladas por el oncogén c-myc.

Tabla IV

RIESGO ACUMULADO DE CÁNCER DE MAMA DE ACUERDO A LA EDAD EN PORTADORAS DE BRCA1 o BRCA2 *			
Edad	Estimación	Estimación en la población	Estimación en EE.UU. (SEER)**
30	3,2	< 2	0,16
40	19,1	15	0,01
50	50,8	33	3,00
60	54,2	50	5,70
70	85,0	56-68	8,90

* Del American Cancer Society Board of Directors. ** Surveillance Epidemiology and End Results.

La proteína BRCA1 estimula la expresión de p21 (inhibidor de una quinasa ciclina-dependiente encargada de bloquear el pasaje de la fase G1 a la fase S) implicada en la apoptosis. Además, está implicada en el control de las mitosis estrógeno-inducidas. Las alteraciones en BRCA1 son debidas tanto a mutaciones directas como a alteraciones de la expresión génica. Las mutaciones son muy numerosas (más de 600 descritas), la mayoría de tipo estructural obteniendo una proteína inactiva, es transmitida de forma autosómica dominante con penetrancia variable. En las pacientes con una mutación en el gen BRCA1 el riesgo de desarrollar un cáncer de mama se encuentra entre 56-87% (para 8% en la población general), cáncer de ovario entre 16-60% (0,9 % en la población general), el riesgo de cáncer de próstata y de colon también están aumentados.²⁰

El gen BRCA2 presenta un peso molecular de 70 Kb, está formado por 27 exones y codifica para una proteína de 3.418 aminoácidos. La proteína del gen BRCA2 es hallada en los mismos tejidos que la proteína de BRCA1: mama, ovario, testículo, timo y bazo. También su transcripción se lleva a cabo en fin de fase G1 y en fase S. Más de 400 mutaciones han sido descritas, principalmente de tipo estructural. Las pacientes portadoras de una mutación en BRCA2 tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama (37-85%), y también de ovario, aunque en menor proporción (10-20%). El cáncer de mama en el hombre

es más frecuente, de la misma forma que el cáncer de páncreas, colon y próstata.

BRCA2 es un gen supresor de tumores que ha sido implicado en mantener la estabilidad cromosómica mediante la reparación de la doble cadena de ADN. Las mutaciones en BRCA2 producen un déficit en la capacidad de reparación que oscila entre 6 y 100 veces menor, dependiendo de la línea celular. Se cree que la mutación produce una inestabilidad cromosómica y probablemente mutagénesis debido a la dificultad para reparar el ADN dañado.²¹⁻²³ Dicha reparación se efectúa por interacción con la mayor recombinasa eucariota: la proteína RAD51.

BRCA1 y BRCA2 forman un discreto foco nuclear durante la fase S del ciclo celular y luego de la exposición del ADN a agentes mutagénicos (lo que nos indica que ambos están estrechamente relacionados entre sí), y con la reparación del daño a la doble hélice de ADN²⁴ (Tabla IV).

Estrógenos y mutaciones en BRCA

La expresión de ARNm-BRCA1 y de ARNm-RE (receptor de estrógenos) está ligada en las líneas celulares mamarias normales.²⁵

Estudios realizados *in vitro*, demostraron que BRCA1 controla la transcripción inducida por ER α : el dominio amino-terminal de la proteína

BRCA1 se une a ER α activando la transcripción, mientras que el dominio carboxi-terminal jugaría un rol inhibitorio. En células mamarias malignas en cultivo, se ha constatado que los estrógenos activan *in vitro* la expresión de BRCA1.

Varias observaciones clínicas refuerzan la idea de un efecto deletéreo de los estrógenos en los portadores de la mutación BRCA1:

- Los hombres heterocigotos portadores de una mutación BRCA1 (pero no BRCA2) que han tenido una pobre exposición a estrógenos, no desarrollan cáncer de mama.
- La ooforectomía profiláctica en mujeres portadoras de una mutación BRCA1 reduce de forma significativa el riesgo de cáncer de mama.
- En las mujeres portadoras de la mutación, el riesgo de cáncer de mama es particularmente alto cuando existen estrógenos circulantes, siendo 10 veces mayor.

Diferencias histopatológicas

Los efectos actuales de estos genes son confundidos con factores ambientales o con la contribución de otros genes. Esta hipótesis está basada en la gran variación en la incidencia estimada en la expectativa de vida en pacientes con cáncer de mama (26% a 74%) y en las diferencias histopatológicas entre familias BRCA1-2/positivas y otras BRCA1-2/negativas.²⁶

Lakhani y col.²⁷ analizaron 594 familias con 3 casos o más de cáncer de mama en pacientes menores de 60 años en familiares de primer o segundo grado y 715 familias control. El análisis se efectuó en 149 casos BRCA1, 88 casos BRCA2, 82 casos BRCA1-2/negativos y el grupo control. Los cánceres de mama atribuibles a mutaciones por BRCA1 fueron de mayor grado histológico, con mayor número de mitosis, mayor

pleomorfismo celular y menor formación de túbulos que en pacientes del grupo control para igual edad. Otros hallazgos histológicos como por ejemplo: carcinomas medulares, necrosis extensa, mayor infiltrado linfocitario, márgenes lisos no infiltrantes, (*pushing margins*), componente celular sólido y la presencia de nucléolo prominente, también fueron hallados.

Los casos asociados a BRCA2 fueron también de mayor grado histológico, con menor formación de túbulos, pero con un número de mitosis y pleomorfismo similares a los casos del grupo control. Entre otros factores evaluados, la mayor proporción de cánceres en este grupo tenían márgenes no infiltrativos, a diferencia del grupo control.

Otros genes

La existencia de otros genes se basa en el análisis de familias con cáncer de mama a edades tempranas, en las cuales se halló que menos del 20% de los casos de familiares de primer grado menores a 45 años se asociaba a mutaciones de BRCA1 o BRCA2.^{28,29} Las mutaciones en otros genes son más comunes y confieren menor riesgo de cáncer de mama que BRCA1 y BRCA2.

Análisis recientes indican que las familias con 6 integrantes o más con antecedentes de cáncer de mama y ovario a temprana edad, se asocian a mutaciones en BRCA1 y BRCA2.³⁰ Sin embargo, sólo un tercio de las familias con 4 ó 5 casos de cáncer de mama, pero no de ovario, son atribuibles a mutaciones en estos genes, y los dos tercios restantes se relacionan probablemente a genes desconocidos.

Histopatológicamente los tumores BRCA1-2/negativos son de mucho menor grado histológico que BRCA1, con menor índice mitótico y menos pleomórficos, pero sin formación de túbulos. También muestran menor infiltrado linfocítico, menor extensión del tumor con márgenes no in-

filtrados, mucho menor extensión del componente celular sólido y menos necrosis. En cuanto a los subtipos histológicos predominan los carcinomas lobulillares invasores, y menos frecuentemente los medulares. No hay diferencias significativas entre BRCA1-2/negativos y todos los otros grupos en cuanto a la frecuencia de carcinoma ductal *in situ* o carcinoma lobulillar *in situ*.

En comparación con BRCA2, los tumores BRCA1-2/negativos son de menor grado histológico y pleomorfismo celular, con menor formación de túbulos. Sin embargo, el índice mitótico no es menor. En comparación con el grupo control, BRCA1-2/negativos son de grado histológico menor, menor pleomorfismo y recuento mitótico, aunque sólo el pleomorfismo es estadísticamente significativo.

Estudios epidemiológicos previos sugieren que el carcinoma lobulillar está asociado con algún aumento del riesgo familiar, a diferencia de otros tipos histológicos. También se dispone de cierta evidencia que relaciona al CLIS con un aumento del riesgo familiar. Sin embargo, ni BRCA1 ni BRCA2 se asociaron con el aumento de la frecuencia de ambos. Esta observación sugiere que podrían existir otros genes que aumenten el riesgo para estos subtipos histológicos, tal como lo comentara Sunil Lakhani.²⁷

De Jong y col., han identificado 13 polimorfismos en 10 genes adicionales, que estarían asociados con un 5% de los cánceres de mama, algunos de los cuales producirían raros síndromes genéticos. Mutaciones en el gen Tp53 causan el síndrome de Li-Fraumeni, el cual predispone a diferentes tumores, incluyendo sarcomas y tumores cerebrales en niños, y cáncer de mama a temprana edad. Las mutaciones en el gen PTEN son responsables del síndrome de Cowdens, en el cual el carcinoma de mama es el más frecuente. Las mutaciones en el gen del receptor androgénico, predisponen a cáncer de mama en el

hombre. Hay evidencia, aunque no concluyente, de dos genes más. Pacientes con ataxia-telangiectasia, en los cuales existe una mutación del gen ATM, poseen un riesgo 3 veces mayor para cáncer de mama y para otros tumores.³¹

Mutaciones en HRAS1 aumentan aproximadamente 2 veces el riesgo para cáncer de mama y otros cánceres. Las mutaciones en Tp53 y PTEN son muy raras y probablemente representan menos del 1% de los cánceres de mama. El ATM podría ser responsable del 2% y hasta el 7% de los cánceres de mama familiares. HRAS1 podría explicar hasta el 4% de los casos. Tomando a todos los genes en conjunto, las mutaciones presentes pueden explicar entre el 20% y 25% de los cánceres de mama familiares.³²

Basados en evidencia epidemiológica, varios genes que están involucrados en el metabolismo de los estrógenos también estarían involucrados en la génesis de tumores. El gen CYP17, que codifica para la proteína citocromo P450c17, juega un rol importante en la regulación de los niveles séricos de estrógenos y progesterona.³³ Posee una región polimórfica, sitio de reconocimiento para una enzima de restricción. Cuando hay una variante en la secuencia nucleotídica en esta región, se pueden identificar dos alelos diferentes del gen, A1 y A2. La presencia del alelo A2 produce una sobreexpresión del gen CYP17. Las pacientes que posean dos copias del alelo A2, tendrían entre 2 a 4 veces aumentado el riesgo de cáncer de mama a edades tempranas.³⁴ También se observó cierta asociación del mismo con la edad de la menarca. La reducción del riesgo de cáncer de mama asociada con una menarca tardía se observó con más frecuencia en mujeres A1/A1 (RR=0,47; IC 95%: 0,22-0,98), comparado con aquellas que poseían dos alelos A2 (RR=0,80; IC 95%: 0,51-1,27). Estos resultados sugieren que los niveles hormonales difieren según el genotipo del CYP17. En un modelo desarrollado por Pike y col, también se demostró un aumento del 20% en los niveles de estrógenos

Tabla V

MODELO DE GAIL				
Factor	Puntaje			
	0	1	2	3
Edad	< 50 años	> 50 años	-	-
Edad de la menarca	> 14 años	12-13 años	< 12 años	-
Edad del primer hijo	< 20 años	20-24 años	24-29 años o nulípara	> 30 años
Número de biopsias mamarias	0	1	2 o con hiperplasia atípica	-
Número de familiares de primer grado afectadas (madre, hermanas)	0	1	2	-

circulantes en las pacientes homocigóticas para el mismo.

MODELOS QUE ESTIMAN EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Varios modelos han sido desarrollados con el fin de determinar el riesgo de cáncer de mama en aquellas pacientes en las que se identifican múltiples factores.

Modelo de Gail³⁵

Estima el riesgo de cáncer invasor o *in situ* en mujeres blancas, sometidas a *screening* anual. Fue desarrollado usando los datos de 284.780 mujeres participantes del estudio BCDDP.³⁶ Las mujeres eran predominantemente caucásicas, entre 35 y 79 años, en las cuales se efectuaba una mamografía de *screening* anual. Gail y col. analizaron múltiples factores en 2.852 mujeres con cáncer de mama y en 3.146 en el grupo control, hallando que los mayores determinantes del riesgo en esta población eran la historia familiar de cáncer de mama en familiares de primer grado, primiparidad tardía, menarca precoz y múltiples biopsias mamarias benignas. El modelo se modifica con la edad, mayor o menor de

50 años, y el riesgo se calcula para un determinado período. También reconocieron que en pacientes con diagnóstico de hiperplasia atípica, por biopsia mamaria, el efecto sobre el riesgo fue aproximadamente el de multiplicar el riesgo relativo calculado por 1,82 (Tabla V). Factores como los anticonceptivos orales o el tabaco no produjeron un aumento significativo en el riesgo; y otros como el alcohol, aunque lo eran, afectaban a un número pequeño de pacientes.

El modelo de Gail ha sido modificado para su utilización en el estudio NSABP P-1; dichos cambios permitieron incluir pacientes afroamericanas, y antecedentes familiares de tías en primer grado con cáncer de mama, pero sólo para estimar el riesgo de cáncer invasor. Otra modificación se efectuó para su aplicación en pacientes hispanas.

Aunque este modelo es ampliamente utilizado, tiene importantes déficit. Su uso sólo está limitado a pacientes con historia familiar, pero no considera a familiares de segundo grado con cáncer de mama, historia familiar de cáncer contralateral o la edad en que los familiares contrajeron la enfermedad. Tampoco incluye antecedentes familiares de cáncer de ovario o de CLIS.

Tabla VI

COMPARACIÓN ENTRE LOS DOS MODELOS DE ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA		
Factor	Modelo de Gail	Modelo de Claus
Edad	Sí	Sí
Familiar de primer grado afectado	Sí (madre, hermanas, tías*)	Sí
Familiar de segundo grado afectado	No	Sí
Edad de comienzo en los familiares	No	Sí
Edad de la menarca	Sí	No
Edad de nacimiento del primer hijo	Sí	No
Número de biopsias de mama	Sí	No
Hiperplasia atípica	Sí	No
Raza o grupo étnico	Sí*	No

* Modificaciones del NSABP.

Modelo de Claus³⁷

Este modelo genético fue desarrollado sobre datos de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grado de 4.730 mujeres caucásicas con cáncer de mama histológicamente confirmados y 4.688 mujeres caucásicas control entre 20 y 54 años incluidas en un estudio de cáncer y hormonas esteroideas, las que fueron agrupadas por edades y por ubicación geográfica. El mayor modelo genético de herencia autosómica dominante fue utilizado para predecir el riesgo de cáncer de mama en los familiares de los casos. El modelo de Claus asume que tanto la relación de los familiares afectados y la edad del diagnóstico del cáncer de mama, son importantes para predecir el riesgo. Los autores resaltan que este modelo sólo es útil para pacientes que posean al menos un familiar afectado de cáncer de mama. Sin embargo, otros factores de riesgo como la menopausia y el cáncer bilateral no fueron incluidos en este modelo.

Comparando los dos modelos

Anne Mc Tiernan y col.³⁸ estimaron el riesgo para cáncer de mama en 491 pacientes entre 18 y 74 años que solicitaron asesoramiento genético en Seattle, Washington, entre 1996 y 1997

(Tabla VI). Utilizando ambos modelos (modelo de Gail modificado y modelo de Claus), hallaron que si bien el modelo de Gail asignaba un valor mayor de riesgo, esta diferencia no era significativa.

Ellos concluyeron que en mujeres con historia familiar de cáncer de mama en las cuales se plantea el asesoramiento para la realización de un test genético, uso de tamoxifeno u otra medida preventiva, cualquiera de los dos métodos podría ser usado para tal fin.

Otros modelos²

El modelo BRCA PRO calcula la probabilidad de una paciente de poseer una mutación BRCA según su historia familiar. El modelo Bodian calcula el riesgo de cáncer invasor o *in situ* basándose en la ocurrencia de CLIS y la edad en la cual fue diagnosticado.

Estudios futuros

La técnica *microarray* es un nuevo sistema de *screening* genético aplicable a pacientes en las que se realizó una cirugía mamaria, que permite identificar secuencias específicas de ARN o ADN presentes en el material histológico obte-

nido. Está compuesto por una estructura dividida en cuadrículas pequeñas, cada una de las cuales contiene el tejido a estudiar.

El *microarray* de ADN identifica en forma cuanti- y cualitativa las variaciones en el ADN, usando técnicas de hibridación *in situ*. Contiene sondas para aproximadamente 600 *loci* genéticos de cualquier lugar del genoma humano, que han sido utilizados para identificar la pérdida de heterocigocidad (LOH), considerado un marcador de inestabilidad genética.³⁹

El *microarray* de ARN puede medir la expresión de 3% a 5% de los genes que están activos al mismo tiempo en una muestra histológica. Sin embargo, hasta el momento sólo es posible aplicar esta técnica sobre muestras de tejido tumoral. La técnica está siendo modificada con el objeto de utilizarla con tejido obtenido mediante biopsia *core*, o con células obtenidas por PAAF o lavado ductal, lo que permitiría seleccionar pacientes asintomáticas con historia familiar de cáncer de mama y aplicar en ellas estrategias preventivas sobre la base de un riesgo definitivo, o más cercano al real.

DEFINIENDO ESTRATEGIAS QUIMIOPREVENTIVAS

Se plantea el interrogante de por qué realizar una prevención de esta enfermedad. La respuesta la dan los números. Es el 32% de todos los cánceres en Estados Unidos, el mayor número de cánceres femeninos en dicho país, y la segunda causa de muerte por cáncer. Se estima que cerca de 200.000 nuevos casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en el año 2000.⁴⁰ Actualmente, las estadísticas señalan que el riesgo de contraer cáncer de mama en la vida de una mujer es 12,2%, o 1 cada 8 mujeres, y que el riesgo de muerte por esta enfermedad es del 3,6%, o 1 cada 282 mujeres.⁴¹

En el cáncer de mama, la prevención se pue-

de realizar en distintas áreas, fundamentalmente tres. La primera y ya conocida es el estilo de vida. Ya se ha mencionado el impacto de la lactancia, la paridad, etc. Otra área más nueva es la genética, que nos permite entender la importancia del cáncer de mama familiar y el riesgo genético. Por último, y más reciente, está el área de la quimioprevención.

ESTILO DE VIDA Y REDUCCIÓN DEL RIESGO

El incremento de las grasas en la dieta,⁴² el peso corporal y el consumo de alcohol, junto con la falta de actividad física, han sido asociados con aumento del riesgo de cáncer de mama en estudios preclínicos y observacionales. Una reducción del nivel de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas junto con una disminución de la densidad mamográfica, ha sido observada luego de la reducción de la ingesta de grasas.

En el Women's Health Initiative,⁴ estudio clínico todavía vigente, más de 47.000 mujeres posmenopáusicas fueron divididas en dos grupos, control *versus* modificaciones en la dieta, las cuales incluían reducción en la ingesta de grasas e incremento en la ingesta de vegetales y frutas. Los objetivos del estudio incluirán la determinación de la incidencia del cáncer de mama en los dos grupos y la sobrevivencia global. Los resultados estarán disponibles en el año 2005.

En otro brazo del WHI, se reclutaron 74.171 mujeres entre 50 y 79 años entre 1993 y 1998.⁴³ El objetivo principal fue analizar la incidencia del cáncer de mama, tanto invasor como *in situ*, y la actividad física. Se documentaron 1.780 casos nuevos de cáncer de mama en este período (seguimiento de 4,7 años). Comparado con las pacientes sedentarias, la mujeres que realizaban actividad física en forma regular a una edad de 35 años tenían un 14% menos de riesgo para cáncer de mama (RR=0,86; IC 95% 0,78-0,95). Similares pero menos significativos fueron los hallazgos encontrados en las pacientes de 18 a

50 años. Las mujeres que practicaban un equivalente a 1,25 a 2,50 horas semanales tenían una disminución del 18% en el riesgo de cáncer de mama (RR=0,82; IC 95%: 0,68-0,97), comparadas con las pacientes sedentarias. Mucha mayor reducción en el riesgo fue observada en mujeres que practicaban ejercicio por un equivalente a 10 horas por semana. El efecto del ejercicio fue más pronunciado en mujeres obesas. Estos datos sugieren que el incremento de la actividad física se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, que a mayor tiempo de ejercicios, mayor beneficio, y que dicho ejercicio no necesita ser extenuativo para actuar como factor protector.

QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA

El término quimioprevención, fue empleado por primera vez en el año 1976, por Michael Sporn⁴⁴ quien la definió como: "la inhibición o reversión de la carcinogénesis a través del uso de drogas o nutrientes no citotóxicos que protegen contra el desarrollo y progresión de clones mutantes de células malignas". En otras palabras, es la utilización de sustancias que permitan inhibir el desarrollo de cánceres invasores impidiendo el daño molecular del ADN, o si éste ya se produjo, revirtiendo la progresión de estas células premalignas hacia una diferenciación maligna definitiva.

Existen dos tipos de quimioprevención:

- Quimioprevención primaria. Involucra a la mayoría de las mujeres sanas con riesgo moderado para cáncer de mama, que tienen factores genéticos no penetrantes y eventualmente familiares de primer grado con cáncer de mama; y aquéllas con altísimo riesgo, asociado con la predisposición genética por la presencia de BRCA1 y BRCA2.
- Quimioprevención secundaria. Es aquélla a realizar en pacientes que ya tienen lesiones premalignas (hiperplasia atípica o carcinoma

in situ).⁴⁵

La quimioprevención se enfrenta con el problema de la administración prolongada de agentes farmacológicos potencialmente activos en grupos de personas de aparente buena salud. Por consiguiente, la toxicidad aguda y crónica de tales sustancias debería ser mínima. El compuesto debería ser de fácil administración, la intervención preventiva no ser demasiado costosa y el programa de seguimiento no ser muy laborioso.

La pregunta sobre la cual se basa la hipótesis de la quimioprevención, es en buena parte empírica y, en ciertos aspectos, casi simplista: dado que en nuestro ambiente existen muchas sustancias (químicas o no) en condiciones de inducir y/o promover el surgimiento de tumores en el ser humano, por qué no habrían de existir otras capaces, por el contrario, de inhibir la carcinogénesis. Por lo tanto, la definición propuesta para la quimioprevención se refiere estrictamente a la prevención de los tumores a través de compuestos químicos capaces de inhibir o invertir el proceso de carcinogénesis.

AGENTES QUIMIOPREVENTIVOS

Se han identificado hasta el presente, más de 600 compuestos con acción potencialmente quimiopreventiva, cerca de 30 de los cuales están siendo estudiados en seres humanos.

Los agentes quimiopreventivos para el cáncer de mama pueden ser clasificados en cinco categorías principales:

- Los agentes bloqueantes que impiden que los carcinógenos alcancen los sitios blancos celulares o reaccionen con ellos: fenotiazinas.
- Los agentes inhibidores que impiden la formación de los carcinógenos a partir de sustancias precursoras: vitaminas C y E, betacarotenos.

- Los agentes supresores que suprimen la formación neoplásica en las células previamente expuestas a un agente carcinógeno mediante la inducción y/o el refuerzo de la diferenciación celular: retinoides.
- Los agentes competitivos que actúan a nivel de los receptores celulares bloqueando el agente estimulador proliferativo a través de un mecanismo de competencia por los receptores o inhibiendo el accionar de ciertas enzimas: tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol.
- Los agentes hormonales antagonistas de las hormonas endógenas: antagonistas de LH-RH.

1. Tamoxifeno

La idea de diseñar un tratamiento endocrino para prevenir el cáncer de mama no es nueva. En 1936, Lacassagne sostenía que era necesario encontrar una terapia capaz de prevenir la congestión del estrógeno en la mama. En 1958, H. Jensen hace un descubrimiento histórico: describe al receptor de estrógeno y también sugiere que los cánceres de mama que contienen el receptor de estrógeno deben ser evaluados. La teoría del desarrollo de drogas antiestrogénicas surge a principios de la década del 60, pero no fue hasta que surgió el tamoxifeno (que se usaba en algunos países como Gran Bretaña para inducir la ovulación en la década del 70), que se contó con una droga potencial contra el cáncer.

En 1973 comienzan los estudios con tamoxifeno en roedores, por dos razones: para establecer la eficacia de esta droga en modelos bien descritos de carcinogénesis; y para descubrir si el tamoxifeno se comportaba siempre como inhibidor, o si podía exacerbar la tumorigénesis. Es en estos estudios en ratas donde se descubre que la tumorigénesis no ocurría en ratas con ooforectomía y que cuanto más precoz era realizada la extirpación de los ovarios, más efectiva era la prevención en el desarrollo del tumor. Se vio que el tamoxifeno prevenía la iniciación de la

carcinogénesis en ratas a las que se les había inducido tumor y que era aún más efectivo que la ooforectomía (aunque se hubiere suspendido el tratamiento). El 50% de los roedores vírgenes con ooforectomía desarrollaban el tumor dentro de los 3 años, mientras que el 90% de las ratas tratadas con tamoxifeno permanecían libres de enfermedad.⁴⁶

El tamoxifeno es un derivado sintético del trifenil-etileno con propiedades estrogénicas y antiestrogénicas. El citrato de tamoxifeno fue aprobado para el tratamiento del cáncer de mama en 1973 en Inglaterra, y en 1977 en Estados Unidos. En 1998, la Food and Drug Administration aprueba al tamoxifeno como droga capaz de reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. A nivel local, actúa primariamente mediante la unión con el receptor de estrógeno (RE) en el citoplasma de las células del cáncer mamario, las cuales quedan bloqueadas en la fase G1 del ciclo celular (luego de producida la mitosis y antes de entrar en la fase S), con la consiguiente inhibición del crecimiento. Por ello, se considera que la droga es tumoristática más que tumoricida. Al permanecer unido al receptor, puede iniciar la muerte de la célula o detener su crecimiento.

A nivel periférico, tiene la capacidad de reducir la diseminación metastásica, disminuyendo la secreción de factores de crecimiento estimuladores como el TGF- α y estimulando la secreción de factores inhibitorios como el TGF- β . Este último además inhibe el crecimiento de células con RE positivo, y se cree que es por este mecanismo que el tamoxifeno actúa en aquellos tumores con pobre expresión del receptor. El TGF- β no sólo controla el crecimiento de la propia célula que lo sintetiza, sino que también ejerce una función paracrina por la cual inhibe el crecimiento de células adyacentes. También produce una disminución de los niveles circulantes del factor de crecimiento estimulador IGF-1, el cual tiene la capacidad de estimular el creci-

miento tanto de células con RE positivo como células con RE negativo. En forma adicional, el tamoxifeno disminuye los niveles circulantes de estrógeno libre en mujeres posmenopáusicas. Esta acción la ejerce incrementando el nivel de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), sintetizada en el hígado.⁴⁷ Además, el tamoxifeno disminuye la invasión tumoral y la diseminación metastásica disminuyendo la angiogénesis.

Finalmente, otras acciones no mediadas por los RE podrían ser la inhibición de la proteína C quinasa, la fosfolipasa C, la calmodulina y el bloqueo de los receptores histamínicos. Estos mecanismos han sido observados en laboratorio, pero no se sabe aún si contribuyen en forma singular o conjunta a la efectividad de la droga. En cuanto a sus acciones fisiológicas, la droga produce efecto estrogénico en algunos sitios y efecto antiestrogénico en otros. La razón de por qué ejerce cada efecto en un órgano específico es aún desconocida.

Los mecanismos propuestos para el tamoxifeno como protector de enfermedad cardiovascular serían tanto la disminución de los niveles de colesterol como la reducción en los niveles de lipoproteínas plasmáticas. Se ha sugerido que una disminución del 1% de los niveles de colesterol se traducen en un 2% de disminución de enfermedad coronaria. En 1995, McDonald y Stewart demostraron que las mujeres tratadas con tamoxifeno tenían una tasa de infarto de miocardio de 14/1.000, comparadas con una tasa de 23/1.000 en aquellas mujeres sin tratamiento. En 1999, Bilimoria y col. encontraron una reducción de la enfermedad cardiovascular en mujeres que tomaban tamoxifeno por 5 años comparado con 2 años de tratamiento.⁴⁸

Tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas, la densidad ósea se mantiene o incluso aumenta con respecto a los grupos control. Los estudios en animales e *in vitro* indican que el tamoxifeno disminuye las tasas

de reabsorción del hueso trabecular, de lo cual resulta una preservación neta de la densidad ósea.⁴⁹ En seres humanos, nueve estudios fueron realizados para evaluar su efecto en la resorción ósea. Fornander y col. fueron los primeros en observar que no existía aumento en la pérdida de masa ósea en pacientes que lo consumían durante 2 a 5 años.

Uno de los puntos más controvertidos en relación al tamoxifeno se refiere a los efectos proliferativos sobre el tejido endometrial, donde no actuaría como un antiestrogénico puro sino más bien como un agonista parcial. Un gran número de trabajos *randomizados* doble ciego documentaron la frecuencia aumentada de cáncer endometrial en las pacientes tratadas con tamoxifeno. El primer estudio prospectivo de larga escala que muestra evidencia clínica de una posible asociación entre tamoxifeno y cáncer de endometrio es el de Estocolmo, en 1989. Luego, el NSAB P-14, realizado por Fisher,⁵¹ muestra que la mayoría de los tumores eran de bajo grado y que a pesar del tiempo de tratamiento, la tasa de cáncer de endometrio se mantenía constante. Se comprobó además, que se presenta en mujeres mayores de 50 años y que produce síntomas en estadios tempranos. Se concluye que el riesgo de carcinoma endometrial asociado a tamoxifeno es de 2/1.000 mujeres/año (*versus* 1/1.000 para la población general), y que la dosis de tamoxifeno no parecería jugar ningún rol.

Además de los efectos producidos a nivel del endometrio, se han sugerido efectos carcinogénicos a nivel del hígado por acción del tamoxifeno administrado a largo plazo. A pesar del difundido empleo del estrógeno en la posmenopausia, los datos del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), un estudio del National Cancer Institute (EE.UU.), no mostraron un aumento significativo en la incidencia (de por sí baja) de neoplasias hepáticas en mujeres durante el período 1973-1986. En una revisión realizada sobre más de 27.000 pacientes con cán-

cer de mama tratadas con tamoxifeno, solamente se encontraron 5 casos de carcinoma hepatocelular, que equivale al mismo porcentaje de incidencia que en la población general.

En el estudio NSABP P-1 se vio una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo tratado con tamoxifeno (RR=1,71). Este exceso se vio limitado a mujeres mayores de 50 años. Con respecto al tromboembolismo pulmonar, se vio un RR=3.

Algunos autores han informado alteraciones oftalmológicas con tamoxifeno en dosis altas y en forma ocasional con dosis habituales, aunque en este último caso no es muy claro que el tamoxifeno pueda estar implicado, debido a la frecuencia con que se observan alteraciones de la córnea y del cristalino en mujeres ancianas. En el estudio NSABP P-1 se observó un ligero aumento en la incidencia de cataratas en el grupo tratado con tamoxifeno (RR = 1,57).

Los principales efectos adversos observados en el tratamiento con tamoxifeno son de cuatro tipos: vasomotores, ginecológicos, psicológicos y generales. Si bien el tamoxifeno constituye un tratamiento muy aceptado en mujeres incorporadas a estudios adyuvantes, se suspende en alrededor del 4% de los casos como consecuencia de los efectos colaterales.

Los síntomas vasomotores como sofocos, enrojecimiento facial, episodios de transpiración en la palma de las manos y taquicardia, se encuentran aumentados en frecuencia e intensidad en algunas mujeres posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno. Asimismo, los síntomas ginecológicos consistentes en el aumento de las secreciones vaginales, irritación vaginal y de los genitales externos; y hemorragia vaginal también pueden presentarse. Alrededor del 4% de las mujeres posmenopáusicas se quejan de tales síntomas, de intensidad moderada o más que

moderada, después de 6 meses de iniciado el tratamiento. Episodios de depresión se observan en el 1% o más de las mujeres posmenopáusicas.⁵⁰ Se ha señalado que las náuseas se presentan en forma ocasional como complicación del tratamiento.

Algunos efectos colaterales menores son: intolerancia gastrointestinal, retención líquida, anorexia, dolor de cabeza, vértigo. Estos fueron notados en pequeños porcentajes de mujeres (2-4%). Sin embargo, los mismos efectos fueron observados en modo similar también en pacientes tratadas con placebo en el estudio NSABP-14.⁵¹ Se observaron pocos casos de tromboembolismo durante el tratamiento con tamoxifeno. La incidencia de trombosis venosa profunda en el protocolo NSABP-14 fue del 0,8% en el grupo con tamoxifeno contra el 0,3% en el grupo placebo. Antecedentes previos de tromboflebitis fueron determinantes en el aumento del riesgo.

2. Raloxifeno

El raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), que tiene efecto estrogénico sobre hueso, lípidos y a nivel de la coagulación, y es a su vez un antagonista de estrógeno en mama y útero.

Los primeros reportes acerca de esta droga fueron realizados por científicos en Eli Lilly, Indianápolis, donde se demostraron sus propiedades antiestrogénicas y antitumorales en la rata. Pero como este efecto era menor que el del tamoxifeno se decide abandonar su estudio en la década de 1980. Sin embargo, al descubrirse que el raloxifeno podía prevenir la osteoporosis y que tenía menores efectos a nivel uterino, se decide retomar su estudio y se comienzan distintos ensayos para estudiar su efecto. El más importante y difundido de estos estudios es el MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial), que luego será comentado.

3. Anastrozol

Los inhibidores de la aromatasas han sido desarrollados para suprimir la función de esta enzima y ser usados primeramente en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente. La enzima aromatasas representa el paso limitante en la biosíntesis de estrógenos que convierte la androstenediona en estrona. En las mujeres premenopáusicas esta enzima se localiza principalmente en el ovario (si bien también se la encuentra en el tejido adiposo, músculo e hígado). Su inhibición resultaría en una disminución de la síntesis de estradiol, que daría lugar a un aumento en la secreción de gonadotropinas hipofisarias, que contrarrestaría la inhibición del sistema aromatasas. En consecuencia, las estrategias destinadas a inhibir este sistema encuentran su indicación en mujeres posmenopáusicas, en quienes la fuente principal de estrógenos es la conversión extraovárica de androstenediona suprarrenal en estrona.⁵²

El anastrozol es un inhibidor de la aromatasas selectivo tipo II y no esteroide. Suprime significativamente los niveles plasmáticos de estradiol (E2), de estrona (E1) y del sulfato de estrona (E1S), en 84%, 87% y 94%, respectivamente, sin importar la dosis. La incidencia de efectos adversos es muy baja y es generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (náuseas y vómitos), más frecuentes a la dosis de 10 mg. Otros efectos adversos observados son cefaleas y sofocos.

4. Vitamina A - Retinoides - Fenretinide (4-HPR)

La vitamina A es indispensable para el mantenimiento de la diferenciación normal de las células epiteliales. La carencia de vitamina A, además de una pérdida de la diferenciación normal de las células epiteliales, determina un aumento de la capacidad de crecimiento de las células. Las modificaciones histológicas y bioquímicas que se observan en situaciones de carencia de

vitamina A son inducidas también por los cancerígenos químicos. Por tanto, ya sea por un déficit de vitamina A, como por la acción de cancerígenos químicos, se producen modificaciones preneoplásicas. Además, el déficit de vitamina A es capaz de potenciar la actividad de los cancerígenos químicos sobre las células epiteliales, en tanto que el agregado de retinoides en sistemas experimentales *in vitro*, pueden bloquear la transformación neoplásica inducida por los cancerígenos. *In vivo* pueden prevenir la inducción de los tumores por parte de tales compuestos.⁵³ En presencia de cancerígenos químicos y de células "iniciadas", la vitamina A podría impedir la expresión del fenotipo tumoral merced a su capacidad antagónica de la acción de los promotores.

El término retinoide comprende todos los análogos de la vitamina A (naturales y sintéticos). Diversos estudios sobre retinoides demostraron su eficacia como inhibidores de la carcinogénesis química en piel, glándulas mamarias, esófago, aparato respiratorio, páncreas y vejiga de animales de experimentación, particularmente cuando se administran a corta distancia de la activación del proceso carcinogénico. La modificación de la estructura química de base de los retinoides permitió producir nuevas moléculas con elevado organotrofismo y con el consiguiente aumento de la actividad inhibitoria y reducción de la toxicidad sistémica.⁵⁴ En razón de su actividad diferenciadora, antipromotora, y antiproliferativa, la vitamina A y los retinoides pueden considerarse como agentes potenciales en la quimiopreención de tumores. El principal factor limitante del empleo clínico de los retinoides es su toxicidad, en particular la hepatotoxicidad, puesto que la mayor parte de ellos se acumulan en el hígado. Se han sintetizado cerca de 1.500 retinoides modificando una y otra vez la estructura del anillo, la cadena lateral o el grupo terminal de la molécula, con el fin de obtener compuestos más eficaces, menos tóxicos y capaces de alcanzar una concentración mayor en determinados órganos blanco.

En 1979, R. C. Moon y M. B. Sporn describieron un retinoide sintético específico para la prevención del cáncer de mama denominado 4-hidroxfenilretinamida (4-HPR). A diferencia de otros retinoides, el 4-HPR no se acumula en hígado, sino en mama y tejido adiposo. Además, tiene un efecto antiproliferativo sobre el epitelio de la glándula mamaria. En la piel y en cavidad oral, estos compuestos son capaces de revertir los carcinomas. En piel, vejiga, segundos tumores de cabeza, cuello y pulmón, son capaces de prevenirlo y aparentemente tendrían protección sobre el cáncer de mama y de ovario. En un trabajo de De Palo en 1995, la 4-hidroxfenilretinamida (4-HPR), demostró inhibir el crecimiento y prevenir la progresión de tumores mamarios químicamente inducidos en roedores. Cuando se administra fenretinide, los niveles plasmáticos se mantienen constantes, la droga se acumula en tejido mamario, e induce un descenso significativo del *insulin growth factor 1* (IGF-1) plasmático. Si lo que se produce *in vitro* pudiera mantenerse *in vivo*, al acumularse la droga en el tejido mamario tendría un efecto sobre la quimioprevención primaria.

Aparentemente el ácido retinoico sería capaz de inducir la muerte celular programada en tumores receptor de estrógeno positivo y negativo, ya que actuaría independientemente de la presencia o no de este receptor. Induciría la diferenciación celular pero sin la apoptosis solamente en RE positivos.

Existe un trabajo publicado por Decensi en 1993, donde se *randomiza* a 5 años a pacientes en estadio I mezclando fenretinide con tamoxifeno o utilizando fenretinide sola. Este protocolo se abandonó precozmente por abundante toxicidad y por un efecto colateral no deseado que fue la disminución de la adaptación de la visión en la oscuridad en un 25% de las pacientes (por un marcado descenso del retinol plasmático).

En otro estudio *randomizado* se incluyeron

2.972 pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos o con CDIS, las cuales no debían usar THR o tamoxifeno durante el mismo. Se buscaba reducir la incidencia de cáncer contralateral con 4-HPR. De 136 casos de cáncer contralateral, no se hallaron diferencias entre el grupo tratado con fenretinide y el placebo (RR=0,92).⁵² En un análisis posterior del mismo, se evidenció una disminución del número de casos en el grupo de mujeres premenopáusicas. Sin embargo, cualquier uso propuesto para este agente como droga quimiopreventiva deberá ser estudiado en profundidad.

ESTUDIOS DE QUIMIOPREVENCIÓN

a) Estudios de quimioprevención con tamoxifeno

Continuando la observación de que el tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama contralateral en mujeres que lo usaban como terapia adyuvante, se sugirió que la prevención del cáncer de mama podía ser posible en los grupos de alto riesgo. Un estudio piloto fue iniciado en el Royal Marsden Hospital con el auspicio del United Kingdom Coordinating Comite for Cancer Research. Como resultado de la alta aceptación y de la no presentación de los efectos hepatotóxicos esperables por la droga, este Comité decidió dar comienzo al estudio Internacional Breast Cancer Intervention Study (IBIS) en 1992. Las pacientes fueron reclutadas en primer término en Australia, ya que el UK Medical Research Council continuaba preocupado por la hepatotoxicidad del tamoxifeno en algunos tipos de ratas, y esto retardó el comienzo del estudio en Gran Bretaña hasta noviembre de 1993. Un estudio similar fue iniciado en EE.UU. en 1992 bajo los auspicios de la Nacional Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP). También en 1992 comenzó otro estudio en Italia, en el cual las pacientes que fueran incluidas debían tener histerectomía, por el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en el grupo tratado con tamoxifeno.

Todos ellos comparaban grupos tamoxifeno versus placebo.

1) TAMOXIFEN FOR PREVENTION OF BREAST CANCER: NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT (NSABP) P-1⁵⁶

Este estudio se llevó a cabo entre junio de 1992 y septiembre de 1997, siendo publicados sus resultados en septiembre de 1998. Buscaban recolectar 16.000 mujeres de alto riesgo, pero se suspende el reclutamiento al alcanzar 13.338 mujeres, porque se comprueba la hipótesis primaria propuesta. Es un ensayo *randomizado* a doble ciego recibiendo 20 mg/día de tamoxifeno versus placebo por un lapso de 5 años. Este ensayo reúne a 270 instituciones de EE.UU. y Canadá.

El objetivo primario del estudio fue determinar si la administración de 20 mg/día de tamoxifeno prevenía el carcinoma invasor de mama en mujeres de alto riesgo. Objetivos secundarios fueron evaluar si dicha medicación disminuía la incidencia de infarto de miocardio y de fracturas óseas. Para evaluar qué mujeres eran de alto riesgo se utilizó el modelo matemático de riesgo de Gail modificado. Participantes potenciales eran las mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama por tener más de 60 años, entre 35 y 59 años con un riesgo relativo de padecer cáncer de mama a 5 años de 1,66, o con historia personal de carcinoma lobulillar *in situ*. Debido a la vinculación postulada entre carcinoma de endometrio y tamoxifeno, ambos grupos eran sometidos a biopsia de endometrio. Al momento de la publicación de los primeros resultados, se había realizado un seguimiento de 54,6 meses.

Es el primer ensayo clínico que verifica la hipótesis que el cáncer de mama puede ser prevenido en mujeres con riesgo aumentado para dicha enfermedad. En total, 368 tumores fueron diagnosticados (264 invasores y 104 no invasores). La administración de tamoxifeno redujo en

un 49% el riesgo de carcinoma invasor y en un 50% el riesgo de cáncer no invasor en todos los grupos etarios (35 a 49 años: 44%; 50 a 60 años: 51%; 60 años o más: 55%). La disminución más significativa se vio en mujeres con antecedente de hiperplasia atípica, donde redujo el riesgo un 86%.⁵⁷ También reduce el riesgo de desarrollo de carcinoma invasor en mujeres con antecedente de carcinoma lobulillar *in situ* (56%), y se disminuye el riesgo de incidencia de cáncer de mama RE positivo en un 69%, pero no se ve diferencia en tumores RE negativo.

En el subgrupo con la mutación BRCA, se encontró que el 83% de los tumores BRCA1 positivos tenían receptor de estrógeno negativo, y en ellos el tamoxifeno no tenía efecto reductor del riesgo de cáncer de mama; mientras que en el 76% de los casos BRCA2 positivos el RE estaba presente y el tamoxifeno reducía el riesgo de cáncer de mama en un 62%.⁵⁸

El objetivo primario del estudio fue evaluar si existían cambios significativos con respecto a la mortalidad. Luego de 48 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la sobrevida. Tres mujeres en el grupo tratado con tamoxifeno y 6 mujeres en el grupo placebo fallecieron de cáncer de mama.

Con respecto a los objetivos secundarios, no se halló diferencia en la incidencia de enfermedad isquémica, aunque sí se encontró una disminución en la tasa de fracturas de cadera, radio y columna. Sin embargo, serios efectos adversos ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con tamoxifeno, siendo estadísticamente significativos el cáncer de endometrio (todos estadio I), tromboembolismo pulmonar y cataratas oculares. No se encontraron casos de cáncer hepatocelular, ni mayor incidencia en cáncer de colon, ovario, recto u otros tumores. Un gran número de pacientes reportaron sofocos y sangrados vaginales en el grupo tamoxifeno con respecto al control (45,7% y 29,0% vs. 28,7% y

13,0%, respectivamente).

Un análisis detallado de los datos obtenidos del NSABP P-1 realizado por Gail y col., quienes consideraron tanto la toxicidad de la droga como la edad de las pacientes, mostró un mayor beneficio en las mujeres jóvenes con un riesgo elevado para cáncer de mama. Sin embargo, en este análisis no queda claro si el alto riesgo se debió a patología de alto riesgo (CLIS, hiperplasia atípica), o a un valor obtenido mediante el modelo de Gail.⁵⁹

2) INTERIM ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF BREAST CANCER IN THE ROYAL MARSDEN HOSPITAL TAMOXIFEN RANDOMISED CHEMOPREVENTION TRIAL (RMH TRIAL)⁶⁰

Este ensayo comenzó como un estudio piloto previo al lanzamiento del estudio IBIS, realizado entre octubre de 1986 y abril de 1996. Los resultados preliminares del RMH en cuanto a toxicidad del tamoxifeno impidieron el comienzo del IBIS hasta 1992.

Se reclutaron 2.494 mujeres sanas, sin evidencia clínica o en el *screening* de cáncer de mama, entre 30 y 70 años de edad, con historia familiar de cáncer de mama en al menos un familiar de primer grado, el cual debía reunir alguna de las siguientes características:

- Ser menor de 50 años y padecer cáncer de mama.
- Padecer carcinoma bilateral de mama.
- Tener cualquier edad pero además otro familiar de primer o segundo grado con historia de cáncer de mama.
- Su riesgo relativo ajustado con la edad fuera aproximadamente 4.

Al igual que el NSABP P-1, es un estudio doble ciego *randomizado*, en el cual un grupo recibió 20 mg/día de tamoxifeno y otro placebo, por el lapso de 8 años.

El objetivo primario fue evaluar la incidencia de cáncer de mama en mujeres sanas. Los anti-conceptivos orales no fueron permitidos, pero las mujeres posmenopáusicas pudieron comenzar o continuar con la terapia hormonal de reemplazo (THR). En total un 26% usaron THR. Las mujeres con historia de tromboembolismos venosos no fueron incluidas.

Un 26% de las mujeres en el grupo de tamoxifeno *versus* un 14% en el grupo placebo discontinuaron el tratamiento. Se debió en su mayoría a la alta incidencia de sofocos, sangrados vaginales y otros desórdenes ginecológicos inespecíficos. El número de cánceres de mama no fue diferente para ambos grupos (34% y 36%, para tamoxifeno y placebo, respectivamente; (RR=0,94). Se documentaron 4 muertes por cáncer de mama en el grupo de tamoxifeno, y 1 en el grupo placebo.

La ocurrencia de efectos adversos como la trombosis y la aparición de otros cánceres fue baja en ambos grupos, aunque se encontraron 7 casos de tromboembolismos venosos *versus* 4 casos, y 4 casos de carcinoma de endometrio *versus* 1 caso en el grupo con tamoxifeno y placebo, respectivamente. Las mujeres que recibían THR previo a la incorporación en el estudio, tuvieron mayor incidencia de cáncer de mama que las que no lo recibían. En cambio aquellas que comenzaron la THR concomitantemente con el tamoxifeno tuvieron igual incidencia que el grupo placebo. No se encontraron interacciones entre tamoxifeno y THR en cuanto a la incidencia de cáncer de mama.

Contrariamente a lo publicado por Fisher en el NSABP P-1, Powles⁶⁰ no encuentra menor incidencia de cáncer de mama en pacientes que recibieron tamoxifeno. El autor de este estudio interpreta esta diferencia en los resultados, como producto del análisis de poblaciones diferentes; mientras que en el RMH la elegibilidad es por una fuerte historia familiar (más del 60% de las

pacientes tenían alto riesgo de cáncer de mama), en el NSABP P-1 el criterio de inclusión se basaba en el riesgo relativo elevado obtenido por el modelo de Gail. También propone que la diferencia en la duración del seguimiento (3-5 años en el NSABP P-1 *versus* 6 años promedio en el RMH), pueda explicar los resultados tan dispares. Powles sostiene que en las mujeres que ya tienen cambios genéticos (mutaciones en el BRCA1 y BRCA2), el tamoxifeno no tendría un efecto preventivo. Un hallazgo importante de este ensayo es la significativa disminución del carcinoma de mama en las mujeres que tomando tamoxifeno comenzaron THR. Por lo tanto, Powles sostiene que no existe evidencia que justifique la administración de tamoxifeno en mujeres de alto riesgo y que se requieren estudios con un mayor número de casos y de mayor tiempo de duración, para evaluar los beneficios del tamoxifeno como agente de quimioprevención en cáncer de mama. Cabe destacar que el objetivo del estudio no fue el de evaluar mortalidad por cáncer de mama, sino que inicialmente surge para evaluar toxicidad y aceptación del tamoxifeno.⁶¹

3. PREVENTION OF BREAST CANCER WITH TAMOXIFEN: PRELIMINARY FINDINGS FROM THE ITALIAN RANDOMISED TRIAL AMONG HISTERECTOMISED WOMEN (ITAMPS)⁶²

Entre octubre de 1992 y julio de 1997 fueron reclutadas un total de 5.408 mujeres sanas entre 35 y 70 años, que hubieren sido sometidas a histerectomía total por alguna razón no oncológica (los factores de riesgo para la inclusión de las mismas no fueron establecidos). El objetivo de *randomizar* sólo mujeres con histerectomía se basó en el riesgo ya conocido acerca del aumento del riesgo de carcinoma de endometrio por el uso de tamoxifeno. A su vez, existía una subdivisión de bajo riesgo (mujeres con anexohisterectomía previa a la menopausia, el 74%) y riesgo normal (mujeres con por lo menos un

ovario, el 26% restante). Las mujeres incluidas podían optar por comenzar o continuar con la terapia hormonal de reemplazo, en total un 14% la usaron. El objetivo primario del estudio era evaluar la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama. Se decide discontinuar el protocolo debido al alto porcentaje de abandono por parte de las pacientes (26,3 %).

Hasta el momento de la publicación preliminar realizada en 1998, con una media de seguimiento de 46 meses, no se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de cáncer de mama en ambos grupos, aunque los autores asumen que el poder del estudio es bajo y que los resultados podrían variar si el seguimiento hubiese continuado. Un total de 41 cánceres fueron diagnosticados, 22 casos en el grupo placebo *versus* 19 casos en el grupo tamoxifeno. Sin embargo, se encontró menor incidencia de cáncer de mama en el subgrupo de mujeres con THR que recibieron tamoxifeno (1 caso de cáncer sobre 362 mujeres con THR más tamoxifeno *versus* 8 casos sobre 390 con THR más placebo). Es posible que la ooforectomía previa en la mayoría de las pacientes haya jugado algún rol en el efecto quimiopreventivo del tamoxifeno. No se reportaron muertes por cáncer de mama durante el seguimiento. Es un trabajo con alto índice de abandono y bajo seguimiento, ya que de las 5.408 pacientes reclutadas, sólo 149 completaron el tratamiento por 5 años.⁵⁰ Además, la población estudiada era de bajo riesgo de padecer cáncer de mama.

4. INTERNATIONAL BREAST INTERVENTION STUDY TRIAL FOR PRIMARY PREVENTION (IBIS-I)⁶³

El estudio IBIS-I comenzó en 1992 y reclutó hasta el año 2000, a 7.134 mujeres de alto riesgo para cáncer de mama. Se tuvo en cuenta la historia familiar, enfermedades benignas mamarias y que fueran nulíparas. Las pacientes incluidas debían tener un riesgo de más de 2 veces en-

tre los 45-70 años, 4 veces entre los 40-44 años y 10 veces entre los 35-39 años.⁶⁴ El 60% de las mujeres tenían 2 familiares o más de primer grado con cáncer de mama, un tercio tenían histerectomía, y el 50% utilizó THR en algún momento del estudio. El objetivo primario del mismo será determinar la incidencia (incluyendo el CDIS) y la mortalidad por cáncer de mama; mientras que los objetivos secundarios serían evaluar la incidencia de otros cánceres, enfermedades vasculares, efectos adversos y mortalidad por ellos.

Los primeros análisis fueron dados a conocer en el año 2002 con un seguimiento promedio de 50 meses, y el mismo continuará hasta el año 2005. Un total de 3.573 pacientes fueron incluidas en el grupo tamoxifeno, y 3.566 pacientes en el grupo placebo, con una edad promedio de 50,7 y 50,8 años, y un cumplimiento del tratamiento del 67% y 77%, respectivamente. Un total de 68 cánceres de mama fueron diagnosticados en el grupo tamoxifeno, mientras que en el grupo placebo se hallaron 101 casos, lo que indica una reducción del 32% (IC: 9-51; $p=0,01$) de los casos de cáncer de mama.

Los eventos tromboembólicos aumentaron sustancialmente ($RR=2,6$; $p<0,0001$). Hubo un aumento muy significativo de las muertes en el grupo tamoxifeno en comparación con el placebo (25 vs. 10; $p=0,016$).⁶⁵ Esto fue debido principalmente a eventos cardíacos y vasculares. Síntomas vasomotores y ginecológicos también se presentaron con mayor frecuencia. El cáncer de endometrio aumentó 2 veces (11 vs. 5 casos) pero no fue estadísticamente significativo ($p=0,2$). Hubo un incremento en el sangrado vaginal, hallazgo de pólipos y engrosamiento endometrial y quistes de ovario, con el consiguiente incremento de la tasa de histerectomías y ooforectomías, lo que produjo un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes. La baja tasa de mortalidad por cáncer de mama deja en claro la

importancia de analizar en profundidad los efectos adversos.

b) Estudios de quimioprevención con raloxifeno

1) MULTIPLE OUTCOMES OF RALOXIFENE EVALUATION TRIAL (MORE)⁶⁶

Es un estudio multicéntrico, *randomizado*, doble ciego designado para determinar si el raloxifeno era capaz de disminuir las fracturas por osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. La incidencia de cáncer de mama fue un objetivo secundario, por lo que el riesgo para dicha enfermedad no fue evaluado en las pacientes participantes. Fueron excluidas aquellas mujeres con antecedente de cáncer de mama o endometrio. De ellas, el 12,3% reportaron historia familiar de cáncer de mama. El estudio incluyó 7.705 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 66,5 años, todas menores de 80 años, con osteoporosis. Se *randomizaron* tres grupos: uno con 60 mg/día de raloxifeno, un segundo con 120 mg/día, y un último con placebo. La media de seguimiento fue de 40 meses y los primeros resultados fueron publicados a mediados de 1998.

El raloxifeno disminuyó el riesgo de incidencia de cáncer de mama un 76%, en un seguimiento de 40 meses. Se demostró un 90% de reducción en la incidencia de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo. Se detectaron un total de 54 casos de carcinoma de mama en los 40 meses de seguimiento: 22 cánceres (de 5.129 mujeres) en el grupo de raloxifeno, incluyendo 60 ó 120 mg/día, y 32 cánceres (de 2.576 mujeres) en el grupo placebo. La reducción de los cánceres invasores también fue significativa: 13 vs. 27 casos ($p<0,001$). En el grupo con raloxifeno el riesgo de padecer un tumor RE positivo, se redujo en un 90% ($RR=0,10$), pero no se vio reducción en la incidencia de carcinoma invasor RE negativo ($RR=0,88$). La reducción en el

riesgo para cáncer invasor fue similar para ambas dosis de raloxifeno.

La dosis de 60 mg/día disminuye el riesgo de fractura por osteoporosis en un 30% en mujeres posmenopáusicas. No se vio mayor incidencia de carcinoma de endometrio. Se produjo un incremento, al igual que con tamoxifeno, de fenómenos tromboembólicos (RR = 3,1). Una muerte por TEP se produjo en el subgrupo tratado con 60 mg de raloxifeno. Un total de 33 mujeres en el grupo raloxifeno (0,6%) y 2 del grupo placebo (0,1%) suspendieron el tratamiento debido a los sofocos. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo raloxifeno tuvieron un síndrome símil influenza, sofocos, calambres y edemas en miembros inferiores, y líquido en la cavidad endometrial.

En ASCO 2002,⁶⁷ se realizó una nueva actualización de los datos; hasta ese momento llevaban reclutadas 10.553 mujeres, y la tasa de cáncer de mama fue estimada en 1,7 vs. 3,7 por mil ($p < 0,007$), respectivamente. La reducción global del riesgo de cáncer de mama fue de 54%, siendo solamente significativa en los tumores RE positivos (70-84%). En cuanto a los tumores invasores, el riesgo se redujo un 72%. La tasa de tromboembolismos venosos fue similar a la publicada en 1998, (3,32-3,63 vs. 1,44 por mil), con un RR = 2,5.

2) CONTINUING OUTCOMES RELEVANT TO EVISTA TRIALS (CORE)

Debido a que la incidencia del cáncer de mama no fue el objetivo primario del estudio MORE, los resultados no fueron aceptados por las instituciones que otorgan las licencias para el uso del raloxifeno como droga quimiopreventiva. Es por ello que surge el estudio CORE, que continuará el seguimiento de las mujeres participantes en el MORE, y que tendrá a la incidencia del cáncer de mama como objetivo principal.

3) STUDY OF TAMOXIFEN AND RALOXIFENE (STAR O BCPT-2). NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST PROJECT (USA)⁶⁸

Es un estudio dirigido por el Dr. Fisher que fue lanzado en julio de 1999, en fase III, doble ciego, donde se *randomizarán* 22.000 mujeres menopáusicas a tomar 20 mg/día de tamoxifeno o 60 mg/día de raloxifeno por 5 años. El objetivo primario será evaluar si el tratamiento prolongado con raloxifeno previene el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo para dicha enfermedad y compararlo con la única droga aprobada para dicho fin (tamoxifeno).

Las mujeres posmenopáusicas se dividen en tres grupos:

- Menores de 60 años independientemente del riesgo para cáncer de mama.
- Mujeres con antecedente de CLIS.
- Mujeres entre 35 y 59 años con riesgo de cáncer de mama según el método de Gail (RR > 1,66).

Se espera que los primeros resultados de este estudio sean publicados para el año 2006.

c) Estudios de quimiopreención con Inhibidores de la aromataasa

1) ATAC TRIALIST GROUP: ANASTROZOL TAMOXIFEN ALONE & COMBINED TRIAL⁶⁹

El ensayo ATAC involucra a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos, y pretende comparar a la nueva generación de inhibidores de la aromataasa, anastrozol, con el tamoxifeno, como agentes quimiopreventivos en la aparición de un cáncer contralateral. Lo interesante de este estudio es la combinación de ambas drogas en uno de los brazos, permitiendo la investigación de un posible efecto aditivo de ellas por actuar por diferentes me-

canismos de acción. Las pacientes fueron *randomizadas* en uno de los tres grupos siguientes:

- 1 mg/día de anastrozol más placebo.
- 20 mg/día de tamoxifeno más placebo.
- 1 mg/día de anastrozol más 20 mg/día de tamoxifeno.

El tratamiento se indicará por 5 años, como está demostrado ser óptimo para el tamoxifeno, pero aún sin saber cuál es el tiempo suficiente de administración para el anastrozol. Un total de 9.366 pacientes de 380 centros en 21 países han sido reclutadas hasta el momento.

El anastrozol ha demostrado prolongar el tiempo libre de enfermedad y el tiempo de recurrencia de los tumores con respecto a los otros dos grupos. No se hallaron diferencias entre las pacientes recibiendo tamoxifeno o la combinación de ambos en estos puntos evaluados. Una disminución del 77% en los cánceres primarios contralaterales fue hallada en el brazo de anastrozol comparado con un 46% en el grupo tamoxifeno (14 vs. 33 casos, respectivamente, para un total de 61 casos esperados).^{70,71} Se encontró, además, una reducción estadísticamente significativa en los sofocos, la descarga y sangrados vaginales, en los eventos cerebrovasculares isquémicos, tromboembolismos venosos y cáncer de endometrio, en las pacientes integrantes del brazo anastrozol. Los cánceres de endometrio se redujeron en un 77%, con 3 casos en el grupo anastrozol *versus* 13 casos en el grupo tamoxifeno. En cambio, las poliartralgias y las fracturas óseas se vieron incrementadas en el grupo anastrozol, particularmente las de columna vertebral.

2. INTERNATIONAL BREAST INTERVENTION STUDY TRIAL FOR PRIMARY PREVENTION (IBIS-2)⁷²

Este protocolo fue lanzado bajo el auspicio de la Imperial Cancer Research Foundation (UK), Cancer Research Campaign (UK). En este nuevo

ensayo se pretenden reclutar 10.000 mujeres. Se incluirán en un brazo 6.000 mujeres posmenopáusicas con un aumento de 2 a 4 veces el riesgo de cáncer de mama por historia familiar, las cuales recibirán anastrozol 1 mg/día o placebo, y en las que se evaluará la eficacia preventiva de la droga. En otro brazo 4.000 mujeres posmenopáusicas entre 40 y 70 años, con diagnóstico de CDIS, con escisión total del mismo a menos de 6 meses de entrar al protocolo, serán tratadas con anastrozol 1 mg/día o tamoxifeno 20 mg/día, a fin de comparar los resultados con respecto a la incidencia del cáncer de mama en esta población con riesgo muy aumentado de padecer la enfermedad.

ANALIZANDO LOS RESULTADOS DE LOS TRABAJOS EN CONJUNTO

Existen amplias diferencias entre estos estudios. Los criterios de inclusión y las características principales de las distintas poblaciones pueden apreciarse en la Tabla VII.⁷³ Cabe destacar que el número de pacientes incluidas en el NSABP es casi igual al obtenido de la suma de los otros cuatro trabajos. Debido a que el NSABP reclutó el número esperado en poco tiempo, la media de seguimiento fue de 50 meses, comparado con el RMH, que aunque fue más pequeño en el número, la media de seguimiento fue mayor (70 meses), mientras que en los tres restantes fue mucho menor.

Las diferencias en los grupos etarios se debieron principalmente a los diferentes criterios de inclusión. El RMH y el IBIS ingresaron mayor número de pacientes con historia familiar de cáncer de mama (96% y 91%, respectivamente tenían por lo menos 1 familiar de primer grado afectado). Además, en el RMH un 36% de las mujeres tenían un riesgo suficientemente aumentado como para ser portadoras de una mutación BRCA1 o BRCA2. En el IBIS un 20% de las pacientes tenía 2 familiares o más afectados, en el

Tabla VII

ENSAYOS SOBRE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA			
Ensayo	Población	Droga vs. placebo	Duración estimada del tratamiento
RMH	Alto riesgo por historia familiar	Tamoxifeno 20 mg/día	5-8 años
NSABP P-1	1,66% de riesgo a 5 años	Tamoxifeno 20 mg/día	5 años
ITAMS	Con histerectomía y riesgo normal	Tamoxifeno 20 mg/día	5 años
IBIS	> 2 veces aumento del riesgo	Tamoxifeno 20 mg/día	5 años
MORE	Posmenopáusicas con osteoporosis y riesgo normal	Raloxifeno 60 ó 120 mg/día	3 años

NSABP un 19%, y en el MORE sólo un 13%.

Debido a la asociación entre cáncer de endometrio y tamoxifeno, el estudio italiano sólo permitió el ingreso a pacientes con histerectomía, por lo que la gran mayoría eran jóvenes y de bajo riesgo. Para reclutar pacientes en el NSABP, se utilizó el modelo de Gail modificado. Éstas debían tener más de 60 años, o menores con un RR > 1,66 que es el correspondiente a esa edad. Los criterios de inclusión para el estudio IBIS se basaron en la historia familiar, enfermedades benignas de la mama y la condición de nulípara, y el RR debía ser de 2 o superior, según el grupo etario. Tanto factores de riesgo anatomopatológicos como endocrinos fueron admitidos, ya que la gran mayoría de las pacientes fueron incluidas por historia de cáncer familiar a edades tempranas. Estos factores de riesgo también fueron usados en el RMH, pero tuvieron menor importancia en el NSABP, en el cual los factores hormonales y las biopsias mamarias fueron los criterios más importantes.

El estudio MORE fue primariamente designado para estudiar el efecto del raloxifeno sobre la osteoporosis, y no se requerían factores de riesgo determinados para el ingreso. La droga se administró en dos dosis diferentes, y estos dos grupos fueron combinados para el análisis de los

datos (5.129 tratadas *versus* 2.576 pacientes con placebo).

En cuanto al cumplimiento del tratamiento, en un estudio sobre prevención es crucial. Los datos pueden observarse en la Tabla VIII. El grupo tamoxifeno fue 10-15% menos aceptado que el placebo en todos los casos. El uso de THR fue permitido en los cuatro trabajos de tamoxifeno. Las pacientes fueron distribuidas en forma equitativa en el RMH y en el ITAMS, pero tales datos no fueron proporcionados en el IBIS. El uso de THR fue proscripto en el estudio MORE, pero un 16% de las pacientes incluidas la habían consumido previamente.

En cuanto a la incidencia de cáncer de mama se refiere, los datos pueden observarse en la Tabla IX. El NSABP mostró una clara reducción en la incidencia de la enfermedad invasora (RR = 0,51; IC 95%: 0,39-0,66). Estos valores son similares a los hallados en los estudios que analizaron la incidencia de tumores contralaterales en pacientes tratadas con tamoxifeno como terapia adyuvante.

En cambio, el RMH y el ITAMPS no pudieron demostrar lo mismo. En el RMH las curvas de incidencia de cánceres invasores se superpusieron. Cuando el ITAMPS fue analizado, lo más

Tabla VIII

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN							
Ensayo	Edad	< 50 años (%)	Familiares de primer grado con cáncer de mama (%)	Dos o más familiares con cáncer de mama (%)	Cumplimiento		THR (%)
					Tamoxifeno o raloxifeno	Placebo	
RMH	47	62	96	42	74	86	26
NSABP P-1	50-59	37	76	33	76	80	< 10
ITAMS	51	38	12	?	80	75	12
IBIS*	50	51	91	30	74 a 4 años		22
MORE	67	Pocas	12**	?	78 a 3 años	75	10***

* Hasta el 01-12-99. ** Definido como historia familiar de cáncer de mama. *** El uso de raloxifeno se discontinuó cuando la THR comenzó.

Tabla IX

NÚMERO DE MUJERES <i>RANDOMIZADAS</i> , PERÍODO DE SEGUIMIENTO Y NÚMERO DE CÁNCERES DE MAMA DETECTADOS (incluidos <i>in situ</i>)						
Ensayo	Total de pacientes	Media de seguimiento	Cánceres			RR
			Total	Tamoxifeno o raloxifeno	Placebo	
RMH	2.471	70	70	34	36	0,94
NSABP P-1	13.388	57	368	124	244	0,51
ITAMS	5.408	46	41	19 (11)**	22 (19)	0,91
IBIS*	6.037	30	88	-*	-*	-*
MORE	7.705	40	54	22/2***	32	0,35

* Hasta el 01-12-99. ** Tamoxifeno por más de un año. *** La relación raloxifeno/placebo fue de 2/1.

importante a destacar fue la reducción en el número de casos de cáncer en el grupo THR más tamoxifeno (1 vs. 8 casos; $p=0,02$), sugiriendo que la droga tendría un efecto protector en este grupo. El estudio MORE mostró una clara disminución de los casos ($RR=0,35$; IC 95%: 0,21-0,58), ya que se registraron sólo 22 cánceres en 5.129 mujeres tratadas con raloxifeno, y 32 cánceres de 2.576 en el grupo control. La reducción del número de casos invasores fue también significativa, con un RR de 0,24 (IC 95%: 0,13-0,44), con 13 vs. 27 cánceres.

Muy pocas pacientes han fallecidos dentro de los trabajos, aunque ni siquiera en el NSABP

existe evidencia directa de una reducción de la mortalidad (6 pacientes en el grupo placebo versus 3 pacientes en el tamoxifeno).

La reducción en la incidencia en el NSABP y en el MORE es restringida sólo a tumores RE positivos. En el estudio NSABP la reducción fue del 67% en este grupo ($RR=0,33$; IC 95%: 0,22-0,45), mientras que los RE negativos mostraron un ligero incremento ($RR=1,22$; IC 95%: 0,74-2,03). Datos similares fueron publicados en el estudio MORE, donde la reducción fue del 90% en los tumores RE positivos ($RR=0,10$; IC 95%: 0,04-0,24), mientras que en los RE negativos la disminución fue muy pequeña ($RR=0,88$; IC

95%: 0,26-3,00).

EVALUANDO LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA UTILIZACIÓN DEL TAMOXIFENO Y RALOXIFENO COMO AGENTES QUIMIOPREVENTIVOS

Sobre la base de los resultados obtenidos en el NSABP P-1, la FDA (Food and Drug Agency) recomendó el uso del tamoxifeno como droga quimiopreventiva en mujeres de 35 años o más con un riesgo a 5 años de al menos 1,66%.⁷² Las indicaciones de la FDA fueron algo diferentes a los criterios de inclusión utilizados en el estudio americano, en el que se instigaba a toda mujer sana mayor de 60 años a considerar el uso del tamoxifeno. En adición a este punto, Rockwill y col. en el Nurse's Health Study, encontraron que sólo el 30% de las mujeres entre 60 y 69 años tienen un RR de 1,66% o más a 5 años.

En junio de 2001, Mark Levine y col.⁷⁶ publican una guía para asistir a médicos y pacientes en la elección de la mejor decisión para la prevención del cáncer de mama con tamoxifeno y raloxifeno, utilizando toda la evidencia publicada entre 1966 y agosto de 2002, sobre la base de los tres trabajos principales de tamoxifeno (NSABP P-1, RMH, ITAMPS) y el estudio MORE de raloxifeno. En el mismo comentan que la decisión de elegir al tamoxifeno como droga quimiopreventiva del cáncer de mama requiere de un fino y cuidadoso balance entre los riesgos y beneficios en cada mujer, de evaluar cómo esa mujer percibe ese riesgo, y del riesgo individual de la misma. Los datos indican que los beneficios de la terapia con tamoxifeno superan a los riesgos en el grupo de pacientes jóvenes (35 a 50 años). Debido a que los tres trabajos que evalúan al tamoxifeno excluyeron a las mujeres con historia de tromboembolismos venosos, y al aumento de los eventos tromboembólicos en el NSABP P-1, los autores creen prudente excluir de la opción quimiopreventiva a las pacientes con antecedentes personales o fuerte historia familiar de tromboembolismos, y a aquellas con

trombofilias documentadas. Las pacientes con distintos grados de educación y nivel cultural, tendrán también diferentes niveles de comprensión para la discusión de los riesgos y beneficios. El valor o peso que cada mujer le otorgue a un hecho en particular será único. Algunas podrán considerar que un accidente cerebrovascular o un TEP, son de igual magnitud que el padecer una enfermedad maligna en la mama, y decidirán inclinarse igualmente por el uso de la droga. Otras, tal vez, consideren a estas patologías como menos graves y optarán por su uso. Es el médico el encargado de suministrar la información a su paciente a fin de que ésta comprenda todas las ventajas que el uso del agente quimiopreventivo le podrá brindar, sin dejar de lado en ningún momento todos los riesgos que de su consumo pudieran surgir. También podrá ser el encargado de derivar a su paciente a un centro de asesoramiento especializado. Estos centros especializados en el asesoramiento a familias con antecedentes de cáncer de mama probablemente genéticos, cada vez están más disponibles.

La FDA en agosto de 2002,⁷⁴ publicó un artículo en el cual mostraba su preocupación acerca de la información que recibirían todas aquellas pacientes a las que se les ofreciera quimiopreención con tamoxifeno, sobre todo la necesidad de informar los serios y fatales efectos adversos que incluyen sarcoma y cáncer de endometrio (adenocarcinoma), accidente cerebrovascular, y tromboembolismo pulmonar, como muestra la Tabla X. En el mismo se sugiere que el tamoxifeno no es apropiado para la prevención del cáncer de mama en mujeres con bajo riesgo de la enfermedad (riesgo a 5 años menor a 1,66%), y que en estas pacientes estaría indicado un asesoramiento sobre la modificación de factores de riesgo, tales como la disminución de la cantidad de grasas de la dieta y el consumo de alcohol, el aumento de la actividad física, la lactancia y la exposición a terapia hormonal de reemplazo. En cuanto a grupos de alto riesgo (especialmente aquellos con un riesgo a 5 años ma-

Tabla X

INCIDENCIA DE SERIOS EFECTOS ADVERSOS POR TAMOXIFENO EN EL NSABP P-1		
Efectos adversos*	Grupo - Índice por 1.000 mujeres/año	
	Tamoxifeno (n = 6.707)	Placebo (n = 6.681)
Adenocarcinoma de endometrio	2,20	0,71
Sarcoma uterino	0,17	0,00
Accidente cerebrovascular	1,43	1,00
Tromboembolismo pulmonar	0,75	0,25

* Incluidas las muertes.

por al 5%) quienes consientan el tratamiento luego de una apropiada explicación de los riesgos y beneficios, deberían comenzar con la quimioprevención, reconociendo las limitaciones que existen en la evidencia actual (los estudios han excluido pacientes con trombofilias). Muchas de las mujeres a las cuales se le ofrece tamoxifeno para quimioprevención, abandonarán el tratamiento frecuentemente por la aparición de efectos adversos. El rol, seguridad y eficacia del raloxifeno como droga quimiopreventiva, con menores riesgos de cáncer de endometrio que el tamoxifeno, pero con igual tasa de TVP, debe seguir bajo investigación.

RECOMENDACIONES

Gail y asociados, ofrecen una evaluación riesgo-beneficio para cada caso en particular, que consta de cinco pasos:⁷⁵

- 1) Calcular el riesgo de cáncer de mama a 5 años usando el método de Gail.
- 2) Calcular la reducción del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de tamoxifeno, basándose en los datos obtenidos en el estudio NSABP P-1.
- 3) Identificar el riesgo de aparición de los efectos adversos asociados con el uso del tamoxifeno.

- 4) Incluir a cada mujer en una categoría de riesgo basal, comparando los potenciales riesgos y beneficios a 5 años.
- 5) Discutir con la paciente sus preferencias asociadas a los beneficios y riesgos que el uso de la droga implican, y cómo esto afectará su decisión acerca de la terapia con tamoxifeno.

Este tipo de evaluación tiene varios puntos a considerar. El modelo de Gail es útil en pacientes que realizan una mamografía de *screening* anual, por lo que el grupo de pacientes sanas jóvenes queda excluido. El modelo es complejo y puede no ser útil fuera de centros de alta complejidad. Los datos usados para estimar los beneficios de la terapia con tamoxifeno se basan en el estudio NSABP P-1, y dejan de lado a los dos estudios europeos, en los cuales no se evidenciaron las mismas ventajas con la droga.

Una guía para el manejo y cuidado en el cáncer de mama fue desarrollada por la Canadian Task Force on Preventive Health Care, la cual recomienda para la utilización del tamoxifeno en quimioprevención:⁷⁶

- Mujeres con riesgo bajo o normal para cáncer de mama (< 1,66% a 5 años por método de Gail). Se cuenta con poca evidencia hasta el momento como para utilizar el tamoxifeno en este grupo, y debería aconsejarse el segui-

miento periódico. La recomendación se basa en tres factores: los datos de los estudios *randomizados* son discrepantes, la reducción en la mortalidad por cáncer de mama no ha sido demostrada, y los riesgos del tamoxifeno reportados en otros estudios similares, superan a los beneficios en este grupo.

- Mujeres con alto riesgo para cáncer de mama ($\geq 1,66\%$ a 5 años por método de Gail). La evidencia con la que se cuenta es suficiente como para asesorar a las pacientes de este grupo sobre los riesgos y beneficios de la terapia con tamoxifeno. Igualmente, el corte para definir alto riesgo es arbitrario, ya que muchas otras situaciones clínicas implican alto riesgo y no son contempladas por el modelo de Gail; por ejemplo, antecedentes de familiares de segundo grado con cáncer de mama, historia de CLIS o de hiperplasia atípica, en cuyo caso el riesgo es de un 5%. La duración del tratamiento deberá ser de 5 años, basados en los datos obtenidos de los estudios analizados.

En cuanto al uso del raloxifeno, las evidencias disponibles no alcanzan para recomendar a la droga como agente quimiopreventivo. Sin embargo, los datos preliminares obtenidos en el estudio STAR son alentadores.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha publicado una guía de estrategias para reducir el riesgo de cáncer de mama.^{77,78} Ellos indican tamoxifeno a aquellas pacientes que, como el anterior, tengan un riesgo de cáncer de mama $>1,66\%$ a los 5 años (20 mg/día por lo menos por 5 años). La decisión de la paciente dependerá en la mayoría de los casos del peso que ella le atribuya a la información brindada por el profesional. La Sociedad afirma también que es prematuro recomendar el raloxifeno para quimiopreención.

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia ha formado un Comité de Opinión en el

que declaró al tamoxifeno como un agente preventivo.⁷⁹ En él recomienda a todos los tocoginecólogos tomar la historia personal y familiar de cada paciente para poder asesorarla adecuadamente sobre los riesgos de cáncer de mama, y evaluar en forma individual los riesgos y beneficios de la terapia.

El US Preventive Service Task Force⁸⁰ (USPSTF) recomienda el uso rutinario del tamoxifeno o raloxifeno para la prevención del cáncer de mama en pacientes con riesgo elevado ($> 1,66\%$ a los 5 años). Hallaron buena evidencia de que tanto el tamoxifeno como el raloxifeno incrementan los riesgos de accidentes tromboembólicos y otros efectos adversos menores sintomáticos, y que sólo el tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio.

El balance de los beneficios sobre los riesgos es más favorable en:

- Mujeres de 40 años con alto riesgo para cáncer de mama y que no tengan predisposición para eventos tromboembólicos.
- Mujeres de 50 años con alto riesgo para cáncer de mama, que no tengan predisposición para eventos tromboembólicos y que tengan histerectomía.

Esto dependerá del riesgo para cáncer de mama, el riesgo de efectos adversos potenciales y las preferencias individuales de la paciente. Recomendamos a los profesionales de la salud discutir estos efectos con sus pacientes, tanto en las pacientes de alto riesgo y aun en las de bajo riesgo que así lo deseen.

La USPSTF halló más evidencia para los beneficios del tamoxifeno que para el raloxifeno, aunque sostiene que hay muchas razones para creer que el raloxifeno tendría similares beneficios, aunque aclaran que la única droga aprobada por la FDA como agente quimiopreventivo es el tamoxifeno.

CONSIDERACIONES FINALES ACERCA DE LA QUIMIOPREVENCIÓN

La quimiopreención es una prometedora estrategia médica, que ya comenzó a dar las primeras muestras de sus beneficios en los trabajos publicados, principalmente en el NSABP P-1. No cabe duda que los progresos en esta rama irán creciendo en forma vertiginosa a medida que avancen las investigaciones en biología molecular y que se conozca más sobre los mecanismos de progresión del cáncer de mama. Es el tamoxifeno, hasta el momento, la droga de elección y la única aprobada como tratamiento adyuvante en cáncer de mama invasor y no invasor. Los datos del NSABP P-1 sustentan su efectividad en la reducción del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. Aún existe mucho por conocer acerca de su exacto mecanismo de acción y de su verdadero potencial carcinogénico, pero ya no quedan dudas que ninguna mujer debe ser privada de sus beneficios (altamente probados en terapia adyuvante y recién comenzando a mostrarse en quimiopreención) por temor a sus potenciales efectos adversos.

Existen muchas expectativas acerca del resultado que arrojará el estudio STAR al comparar al raloxifeno con el tamoxifeno. A medida que avancen los conocimientos en genética y en epidemiología del cáncer de mama, existirá la posibilidad de probar nuevas drogas que mejoren aún más los resultados ya demostrados por el tamoxifeno.

MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA

La mastectomía profiláctica es una de las estrategias preventivas en mujeres con alto riesgo personal o familiar de cáncer de mama. Consiste en la extirpación del tejido mamario sin cáncer de mama presente. Su práctica no es nueva. Se emplea desde hace varios años, en especial en las décadas del 70 y 80. En la actualidad se ha reactualizado su uso, debido a la detección de

grupos de alto riesgo, a las determinaciones genéticas y al gran desarrollo de la cirugía oncológica. Los objetivos principales de la misma son reducir la incidencia de cáncer de mama al mínimo, aumentar la expectativa de vida, reducir la morbilidad por cáncer de mama, evitar las complicaciones por el tratamiento dependientes del vaciamiento axilar y la radioterapia, y mantener estos efectos de por vida.

Las mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, tienen un incremento del riesgo de cáncer de mama muy aumentado. Hartmann y col.⁸¹ publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de cohorte de mujeres con historia familiar de cáncer de mama con mastectomía profiláctica bilateral. En este estudio 214 mujeres fueron consideradas como de alto riesgo para cáncer de mama por antecedentes familiares que sugerían un patrón de herencia autosómica dominante (por ejemplo: diagnóstico a edades tempranas, múltiples familiares afectados y/o cáncer de ovario en la familia). Durante 14 años de seguimiento, ellos hallaron que sólo tres de esas mujeres desarrollaron cáncer de mama luego de la cirugía profiláctica. Además, estimaron el número de casos de cáncer de mama esperable en esta población durante el período de seguimiento, determinando la incidencia de cáncer de mama en 403 hermanas de las participantes, las cuales no tenían una mastectomía profiláctica. Un total de 38 casos de las 214 pacientes con alto riesgo incluidas en el seguimiento habrían desarrollado un cáncer de mama *versus* 3 pacientes que lo padecieron, lo que resulta en una reducción aproximada del 90% en el riesgo de cáncer de mama. Al comenzar este trabajo, no se conocía si las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 estaban presentes, por lo cual no quedaba claro si la mastectomía profiláctica era igualmente efectiva en este grupo de mujeres; por lo cual los autores decidieron evaluar genéticamente a las mujeres participantes del estudio. Ellos obtuvieron muestras de sangre de 176 mujeres de las 214 pacientes de alto riesgo

Tabla XI

Sin cáncer previo	Con cáncer contralateral sincrónico o metacrónico
<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1 y BRCA2. • Antecedentes familiares de alto riesgo. • Hiperplasia epitelial atípica multicéntrica. • Dificultades diagnósticas y riesgo elevado: <ul style="list-style-type: none"> Mamas nodulares. Mamografías hiperdensas. Difícil seguimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1 y BRCA2. • Antecedentes familiares de alto riesgo. • Hiperplasia epitelial atípica. • Edad del primer tumor antes de los 50 años. • Carcinoma lobulillar infiltrante contralateral. • Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> homolateral. • Microcalcificaciones difusas o multicéntricas BI-RADS 5.

Tabla XII

Factores con valor de predicción para la mama contralateral	Factores sin valor de predicción para la mama contralateral
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de alto riesgo. • Edad del primer tumor antes de los 50 años. • Carcinoma lobulillar infiltrante. 	<ul style="list-style-type: none"> • CDIS. • Tamaño tumoral. • Grado histológico. • Estado axilar. • Invasión vascular. • Receptores estrogénicos. • Quimioterapia. • Hormonoterapia. • Radioterapia.

que participaron en el estudio anterior, de las cuales 26 mujeres tenían alteraciones en los genes BRCA1 o BRCA2.⁸² Ninguna de las 26 pacientes desarrolló cáncer de mama en una media de seguimiento de 13,4 años (rango 5,8-28,5 años). De las 3 mujeres que desarrollaron la enfermedad a pesar de la mastectomía profiláctica, 2 de ellas fueron negativas para las mutaciones, y 1 falleció antes de la posibilidad de determinación de las mismas. La estimación de la efectividad de la mastectomía profiláctica fue realizada considerando a las pacientes con la mutación en ambos genes y aquellas que no las poseían. Este cálculo predijo que 6 a 9 cánceres de mama podrían desarrollarse en las pacientes portadoras de la mutación, lo que refleja una reducción en el riesgo luego de la mastectomía profiláctica de un 89,5-100%. Los autores concluyeron que la mastectomía profiláctica se asocia

con una reducción sustancial en la incidencia de cáncer de mama no sólo en mujeres de alto riesgo en base a antecedentes familiares, sino también en aquellas con mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2 conocidas.

Las indicaciones surgen de una combinación de factores familiares y personales que determinan el riesgo. Como se expresó antes, está destinada a pacientes con alto riesgo, altamente motivadas y no jóvenes. Del listado de la Tabla XI deben darse dos factores como mínimo. A mayor número de factores, la indicación es más necesaria. Las indicaciones para las pacientes que padecen o han padecido cáncer en una mama, surgen de un estudio efectuado en 1999 que ha determinado los factores a valorar en la mama con cáncer, para predecir el riesgo en la contralateral (Tabla XII).

Dadas las condiciones tan especiales de esta propuesta quirúrgica, luego de fundamentar la indicación, se debe brindar a la paciente toda la información necesaria para que pueda optar y decidir libremente. Es necesario crear un clima de diálogo con ella, en varias entrevistas, para aclarar todas sus dudas y conocer su estabilidad emocional. Se realizará además, una interconsulta con psicopatología para evaluar su perfil psicológico, para tomar esta decisión. Finalmente se le pedirá la firma del consentimiento informado.

Tácticas quirúrgicas

La axila, por tratarse de una mastectomía profiláctica sin cáncer, no requiere vaciamiento. Sin embargo, existe, por su alto riesgo, el hallazgo de cáncer oculto en el 5% de las piezas operatorias. La investigación del ganglio centinela ofrece dos posibilidades: que sea negativo, lo cual evitara el vaciamiento axilar; o que sea positivo y se realice el vaciamiento axilar en la misma operación, extremando la búsqueda del primario en patología. Con respecto a las mamas, no debe indicarse tratamiento conservador en el primario aunque esté indicado por el estadio.

La adenomastectomía es la resección del parénquima mamario con conservación de la piel, pudiendo conservarse o no el complejo areola-pezones (Figura 3). Hay dos escuelas que describen técnicas de resección en la misma: la que promueven Thorec, Maliniac y otros, denominada "mastectomía glandular total", que reseca el tejido mamario y el casquete glandular retroareolar con colgajos finos, con elevado riesgo potencial de necrosis de piel; y la "mastectomía subcutánea", propuesta por Bartlett, Rice, Freeman, Pennisi y Capozzi, que prefieren colgajos espesos para garantizar la vascularización cutánea, conservando una isla de tejido mamario retroareolar. La mastectomía total, con remoción

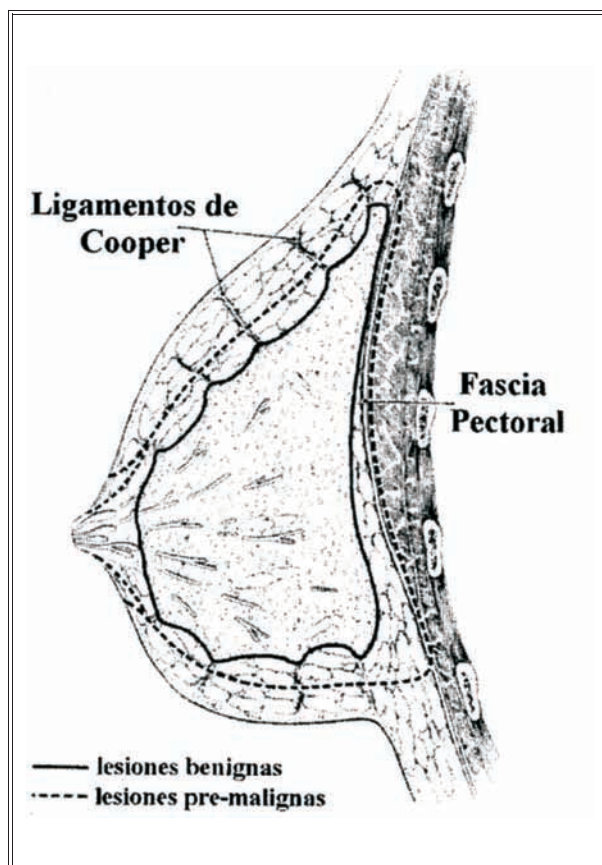


Figura 3. Adenomastectomía.
Disección de colgajos según tipo de lesión.

de pezón y areola, y posterior reconstrucción, dejará menor cantidad de glándula mamaria residual que la mastectomía subcutánea, en la cual se preserva el pezón. La mastectomía total con preservación de piel (*skin sparing*) y reconstrucción del pezón, tiene un resultado cosmético similar. Sin lugar a dudas, la mastectomía total es la técnica quirúrgica recomendada para los fines preventivos.

Actualmente, hay consenso con respecto a los procedimientos que se deben utilizar para las pacientes con indicación de mastectomía profiláctica, con respecto a las técnicas de resección y a las técnicas de reconstrucción, las cuales son:

TÉCNICAS DE RESECCIÓN

- Adenomastectomía con conservación del complejo areola-pezón.
- Adenomastectomía con conservación de la areola.
- Adenomastectomía con autoinjerto de areola o CAP.
- Mastectomía con conservación de piel.

TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN

- Implantes.
- Expansores.
- Implantes más pexia.
- Tejidos autólogos.

Sin embargo, la mayoría de las mujeres que se han sometido a una mastectomía profiláctica, no se arrepienten de la decisión tomada; del 5% al 20% reportan al menos alguna insatisfacción, generalmente en relación a la ausencia de sensibilidad en el pezón. En un trabajo publicado en 1998, la proporción de mujeres que expresaron disconformidad posmastectomía profiláctica fue muy pequeña (6% de 370 pacientes), y el arrepentimiento fue más común en aquellas en las que el procedimiento fue inducido por el médico tratante y no elegido por la paciente. Además, el 90% de las pacientes que expresaron disconformidad, no habían recibido asesoramiento prequirúrgico. También, resultados positivos luego de la mastectomía profiláctica bilateral fueron reportados en otro estudio retrospectivo, incluyendo resultados favorables tanto sociales como psicológicos, y disminución del temor a desarrollar la enfermedad.

Importantes beneficios psicológicos posmastectomía profiláctica han sido reportados, incluyendo disminución de la ansiedad y preocupación crónica, disminución del estrés surgido de resultados mamográficos positivos falsos y de la dependencia permanente del *screening* y autoexámenes mamarios, manteniendo una buena

imagen corporal (mayor en aquellas con reconstrucción posquirúrgica inmediata), y sin cambios o cambios mínimos en la actividad sexual. Las pacientes que optaron por la cirugía se sometieron a mayor número de test genéticos que aquellas que no optaron por la misma, y además tuvieron una percepción exagerada del riesgo de desarrollar cáncer de mama (32% de las pacientes sometidas a cirugía). La decisión de las pacientes que optaron por el tratamiento quirúrgico, se basó principalmente en la historia de biopsias mamarias, en la percepción subjetiva del riesgo y en disminuir la preocupación de desarrollar cáncer de mama.

El asesoramiento genético ayudará a las pacientes de alto riesgo a decidir qué opción terapéutica es la más indicada para cada una de ellas. Van Dijk y col. analizaron los efectos del asesoramiento genético a pacientes de alto riesgo sobre la intención de realizar una mastectomía profiláctica bilateral, y hallaron que la información tiene un efecto correctivo sobre el riesgo percibido por la paciente, mientras que la preocupación por desarrollar cáncer de mama no fue influenciada por la misma. La intención de mastectomía profiláctica fue influenciada por el riesgo percibido luego del asesoramiento y por los niveles de percepción de riesgo posinformación. Los altos niveles de percepción de riesgo y de preocupación por el desarrollo de un cáncer de mama implican un fuerte aumento de la intención de mastectomía profiláctica. La historia personal de cáncer de mama no influyó directamente sobre la intención de la cirugía, pero las pacientes que ya tenían una mastectomía se inclinaron más por la mastectomía profiláctica que aquellas que tenían antecedentes de un tratamiento conservador. Los determinantes más importantes en la intención de la mastectomía profiláctica fueron los niveles de asesoramiento previos y el riesgo percibido posterior, sugiriendo que el consejo genético es el único evento que puede provocar un cambio en la decisión de la paciente.

El pedido de la paciente con mucho temor y sin ningún o muy bajo riesgo, no es razón para indicar la mastectomía profiláctica. Es una opción razonable sólo en mujeres identificadas como portadoras de un muy alto riesgo para cáncer de mama, quienes deberán considerar las implicancias futuras que la cirugía trae aparejada. Este procedimiento irreversible frecuentemente asociado con disconformidad, requiere extremado cuidado en la discusión de riesgos y beneficios. En las pacientes jóvenes debe ser recomendada la vigilancia, ya que la posibilidad de secuelas crónicas desaconsejan la cirugía en esta etapa de la vida.

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE DE ALTO RIESGO

Se entiende por programa de *screening* en el campo oncológico, a una serie de estudios que la estructura sanitaria pública ofrece a una población aparentemente sana con fines de prevención secundaria. Debemos primero aclarar varios conceptos:

- Prevención primaria: son todas las medidas tendientes a disminuir el riesgo de padecer una enfermedad.
- Prevención secundaria: consiste en el diagnóstico precoz de una enfermedad.
- Chequeo poblacional o *screening mass*: el organismo que promueve el *screening*, invita a una población determinada a participar de un estudio de prevención secundaria.
- Tamización individual: el paciente concurre voluntariamente a la consulta y se solicitan los estudios pertinentes.

Se ha comprobado que este último no reduce la mortalidad global por cáncer de mama. No obstante, dado que para esa paciente individual es importante el diagnóstico precoz, debe fomentarse entre las mujeres asintomáticas el control de sus mamas. En cuanto al *screening* propiamente dicho, el mismo puede realizarse mediante tres herramientas:

- Autoexamen mamario.
- Examen clínico.
- Mamografía.

Si bien el autoexamen y el examen médico, tienen un pobre impacto en la detección precoz del cáncer de mama, los mismos son importantes en la detección del carcinoma del intervalo (aquel que aparece entre dos mamografías) y en especial en las mujeres jóvenes en donde la sensibilidad de la mamografía es menor. Con respecto a la mamografía, la mayoría de los programas de *screening* otorgan una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de alrededor del 30% al 40% para las mujeres de más de 50 años.

En pacientes con riesgo aumentado para cáncer de mama, la prevención secundaria (detección precoz) puede reducir la mortalidad por la enfermedad. Estudios *randomizados* y controlados, han mostrado que el *screening* mamográfico reduce la mortalidad en mujeres entre los 50 a 70 años. En las mujeres entre 40 y 49 años, no se observan beneficios en los primeros 5 a 7 años de ingresar a los programas de *screening*, luego de 10 a 12 años se observa una reducción de la mortalidad del 23%, ofreciendo sólo un beneficio marginal en este grupo etario. Esto es debido básicamente a la mayor densidad mamaria en las mujeres jóvenes y la consecuente menor sensibilidad de la mamografía.

Las guías actuales sobre el uso del *screening* mamográfico en pacientes entre los 40 y 49 años son controversiales. La American Association for Cancer Research⁸³ y el National Institute of Health, recomiendan el *screening* universal.⁸⁴ En cambio, la American Cancer Society⁸⁵ y el National Cancer Institute⁸⁶ sugieren el *screening* cada uno a dos años.

En una revisión publicada en el 2001,⁸⁷ los autores incluyeron todos los metaanálisis y trabajos *randomizados* y controlados publicados desde 1994, que incluyeran pacientes comprendi-

das entre los 40 y 49 años con riesgo elevado de cáncer de mama, a las cuales se les realizara *screening* mamográfico solo o combinado con el examen clínico mamario, y en las cuales se analizará la mortalidad por cáncer de mama, con un tiempo de seguimiento mínimo de 10 años. El objetivo fue analizar la evidencia presentada y considerar otros efectos, tanto positivos como negativos del *screening* mamográfico precoz.

a) Trabajos *randomizados* y controlados

Los siete trabajos *randomizados* y controlados tenían como objetivo principal analizar la mortalidad por cáncer de mama. Dos de los trabajos mostraron un beneficio en las pacientes entre 40 y 49 años (Tabla XIII).

1) HIP TRIAL (1963-1970)

Es el programa realizado por las compañías aseguradoras de Nueva York (HIP), iniciado en 1973, que incluyó pacientes de 40 a 64 años de edad, realizando mamografías en dos incidencias más examen médico anualmente. La publicación más reciente de este trabajo incluyó 18 años de seguimiento y consideró todos los fallecimientos por cáncer de mama diagnosticados en los primeros 5 años desde el *screening*.^{88,89} En el grupo de pacientes comprendidas entre los 40 y 49 años (14.432 estudiadas *versus* 14.701 control) se halló una reducción no significativa de la mortalidad cercana al 25% con 50 y 66 muertes observadas en los dos grupos respectivamente. Sólo el 25% de los casos fue detectado solamente por mamografía. Además mostró una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 30% para mujeres de más de 50 años de edad.

2) MALMO I (1976-1988) Y II (1978-1990) MAMMOGRAPHIC SCREENING TRIAL

En el estudio Malmo I, las mujeres nacidas entre 1908 y 1932 fueron *randomizadas* para

estudiar entre 1976 y 1978.⁹⁰ En Malmo II, las mujeres nacidas entre 1933 y 1945 fueron *randomizadas* también para *screening* entre 1978 y 1990.⁹¹ Un subgrupo de 7.984 mujeres en el estudio de cohorte Malmo I, tenían al ingresar al protocolo entre 45 y 49 años, mientras que en el estudio Malmo II, 17.786 mujeres tenían entre 45 y 48 años. Todas las pacientes tenían una media de cinco *screening*, con un seguimiento medio de 10 años.

El primer análisis combinado de los datos de los dos estudios fue limitado a las pacientes con una edad entre los 44 y 49 años. En el grupo de *screening* (13.528 mujeres sobre 165.596 mujeres/año de seguimiento de cualquier edad) se hallaron 57 fallecimientos, mientras que en el grupo control (12.242 mujeres sobre 144.036 mujeres/año de seguimiento) el número aumentó a 78 fallecimientos. El riesgo relativo estimado fue de 0,64 (IC 95%: 0,45-0,89; p=0,0009). En este estudio, la reducción del riesgo absoluto fue del 0,02% por año, por lo que el número de mamografías necesarias en un año para prevenir una muerte por cáncer de mama sería de 5.067, lo cual corresponde para los autores a 500 pacientes entre los 45 a 49 años cada 18 a 24 meses por 12,5 años sometidas a *screening* mamográfico.

3) SWEDISH TWO-COUNTY TRIAL, OSTERGOTLAND (1977-1984) AND KOPPARBERG (1978-1985)

El "Estudio de los dos condados" de Suecia, iniciado en 1977, incluyó pacientes entre 40 y 74 años de edad. Se incluyeron 79.087 mujeres a quienes se les realizó mamografía en una sola incidencia, medio lateral, cada 24 meses, contra un grupo control de 56.782 mujeres. El seguimiento fue de 12 años, demostrando una reducción del 40% de la mortalidad por cáncer de mama entre las pacientes de 50-74 años.

El análisis más reciente sobre mortalidad en el grupo de 40-49 años, abarca 13 años de segui-

Tabla XIII

RIESGO RELATIVO DE MUERTE POR CÁNCER DE MAMA REPORTADO EN LOS TRABAJOS RANDOMIZADOS Y CONTROLADOS DE <i>SCREENING</i> MAMOGRÁFICO EN MUJERES ENTRE 40 Y 49 AÑOS								
Estudio	Años de <i>screening</i>	Régimen	Intervalo (meses)	Tiempo de seguimiento (años)	Número de mujeres			NNS
					Estudio	Control	RR (IC 95%)	
HIP	1963-1970	ECM + M	12	18,0	14.432	14.701	0,8 (0,53-1,11)	-
Malmo*	1976-1990	M	18-24	10,0-15,5	13.528	12.242	0,6 (0,45-0,89)	500
Two County	1977-1985	M	24	13,0	19.844	15.604	0,9 (0,54-1,41)	-
Edinburg*	1979-1988	ECM + M**	24	10,0-14,0	11.505	10.269	0,8 (0,51-1,32)	-
NBSS-1	1980-1988	ECM + M	12	10,5	25.214	24.216	1,1 (0,83-1,56)	-
Stockholm	1981-1985	M	28	11,4	14.842	7.108	1,1 (0,54-2,17)	-
Gothenburg	1982-1992	M	18	10,0	11.724	14.217	0,6 (0,31-0,96)	782

NNS: Número necesario de *screening* en 10 años para prevenir una muerte por cáncer de mama. ECM: Examen clínico mamario. M: Mamografía.
* Sólo incluyó mujeres entre 45 y 49 años. ** Examen clínico mamario anual y mamografía cada dos años.

miento.⁹² Este subgrupo de mujeres ingresadas en el estudio (19.844 en el grupo de *screening* versus 15.604 en el grupo control) mostró un riesgo relativo no significativo de 0,87 (IC 95%: 0,54-1,41). Sólo 39 y 45 muertes se observaron en ambos grupos, respectivamente. La reducción del riesgo para estas mujeres fue sólo del 13%.

4) EDINBURG RANDOMIZED TRIAL (1979-1998)

Las mujeres entre los 45 y 64 años fueron ingresadas en el estudio entre 1979 y 1981.⁹³ Diferencias no estadísticamente significativas en la mortalidad fueron observadas entre el grupo de estudio y el grupo control. El subgrupo de análisis de mujeres entre los 45 y 49 años enroladas, con 14 años de seguimiento de 11.391 pacientes, mostró un riesgo relativo de 0,82 (IC 95%: 0,51-1,32). Se observaron 46 muertes por cáncer de mama de 11.505 mujeres integrantes del grupo de estudio, y 52 muertes de 10.269 mujeres del grupo control. El estatus socioeconómico fue un factor de sesgo en el estudio. La corrección de ese factor eliminó la diferencia en la mortalidad por causas diferentes al cáncer de mama, obteniendo un riesgo relativo de 0,75 (IC 95%: 0,48-1,18) en el subgrupo comprendido entre los 40 y 49 años.

5) CANADIAN NATIONAL BREAST SCREENING STUDY 1 (1980-1988)

Este estudio es el único limitado a mujeres entre los 40 y 49 años.^{94,95} Todas las participantes tenían un estatus socioeconómico más alto, más factores de riesgo para cáncer de mama, aunque menos fumadoras que la población canadiense. No se hallaron diferencias significativas en la mortalidad entre el grupo estudiado y el grupo control. El seguimiento hasta el final de 1993 (13 años) reveló 82 muertes por cáncer de mama de 25.214 pacientes del grupo *screening*, y 72 muertes de 25.216 pacientes del grupo control. El riesgo relativo fue de 1,14 (IC 95%: 0,83-1,56).⁹⁶

6) STOCKHOLM BREAST CANCER SCREENING TRIAL (1981-1985)

El subgrupo de mujeres comprendidas entre los 40 y 49 años reclutadas incluyó 14.842 pacientes en el grupo de estudio, y 7.108 pacientes en el grupo control.⁹⁷ En las 173.866 mujeres/año de seguimiento en el grupo de *screening* mamográfico, se observaron 24 muertes por cáncer de mama, comparado con 12 fallecimientos de 87.826 mujeres/año en el grupo control. El

Tabla XIV

RIESGO RELATIVO DE MUERTE POR CÁNCER DE MAMA REPORTADO EN LOS METAANÁLISIS DE <i>SCREENING</i> MAMOGRÁFICO EN MUJERES ENTRE 40 Y 49 AÑOS ⁸⁷				
Metaanálisis	Años de <i>screening</i>	Tiempo de seguimiento (años)	RR (IC 95%)	NNS
Smart y co.	1995	10,4	0,84 (0,69-1,02)	-
Kerlikowske y col.	1995	7,0-9,0	0,92 (0,75-1,13)	-
Glazsiou y col.	1995	7,0-9,0	0,95 (0,77-1,18)	-
Tabar	1996	-	0,85 (0,71-1,01)	-
Kerlikowske	1997	> 10,0-12,0	0,84 (0,71-0,99)	-
Glazsiou y col.	1997	> 10,0-12,0	0,85 (0,71-1,01)	-
Hendrick y col.	1997	12,7	0,82 (0,71-0,95)	1540
Gotzsche y col.	2000	-	1,04 (0,84-1,27)	-

NNS: Número necesario de *screening* en 10 años para prevenir una muerte por cáncer de mama.

riesgo relativo fue de 1,08 (IC 95% 0,54-2,17) con una media de seguimiento de 11,4 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

7. GOTHENBURG BREAST SCREENING TRIAL (1982-1992)

Los resultados de este trabajo fueron publicados en 1997.⁹⁸ Todas las mujeres residentes en Gothenburg, Suiza, nacidas entre 1923 y 1944 fueron *randomizadas* e incluidas en un grupo en el cual se efectuaba una mamografía cada 18 meses por cinco controles, o un grupo control con una sola mamografía. Los datos fueron analizados en subgrupos por edad. Las pacientes comprendidas entre 39 y 49 años fueron 25.141 mujeres, con al menos 10 años de seguimiento. Un total de 11.724 pacientes fueron incluidas en el grupo de estudio y 14.217 pacientes en el grupo control. El grupo estudiado presentó 18 fallecimientos de 138.402 mujeres/año de seguimiento, y el grupo control presentó 40 muertes sobre 168.025 mujeres/año de seguimiento. El riesgo relativo fue de 0,55 (IC 95%: 0,31-0,96; p=0,046). La reducción absoluta del riesgo fue de 1,28 por 1.000 (la mortalidad fue de 2,8 por 1.000 en el grupo control *versus* 1,5 por 1.000

en el grupo estudiado. Esto representa un total de 782 *screening*, para diagnosticar un cáncer de mama (cada *screening* comprendido por cinco mamografías separadas por 18 meses).

b) Metaanálisis

La Tabla XIV resume los seis metaanálisis publicados. El más reciente⁹⁹ tiene una media de seguimiento de 12,7 años (mínimo 10,5 años), incluyó a 17.000 participantes adicionales en el Malmo II y usó todos los resultados publicados de los estudios *randomizados* excepto el HIP. El mismo mostró un beneficio estadísticamente significativo, con un riesgo relativo de 0,82 (IC: 0,71-0,95). Este metaanálisis fue el primero en incluir sólo participantes entre 40 y 49 años de los estudios, midiendo la mortalidad por cáncer de mama.

Un nuevo metaanálisis, controversial, de la Cochrane Collaboration, incluyó sólo el estudio canadiense y el Malmo I. Los autores revisaron las publicaciones y concluyeron que la *randomización* en los demás estudios había sido inadecuada. El mismo análisis fue dominado por los mismos hallazgos negativos publicados en el estudio canadiense, no mostrando beneficios para

Tabla XV

EFECTOS DEL <i>SCREENING</i> MAMOGRÁFICO NO RELACIONADO CON LA MORTALIDAD	
Efectos positivos	Efectos negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Detección de tumores en estadios tempranos (con posibilidad de menor toxicidad en los tratamientos aplicados). • Mejores resultados cosméticos. • Reducción de la ansiedad en el momento del <i>screening</i>. • Mayor tranquilidad y contención (72% de los casos). 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma inducido por radiación. • Biopsias innecesarias (0,6-0,9% en Suiza; 5,0-9,0% en estados Unidos). • Estrés psicológico (40% de los casos). • Mamografías adicionales (3-13% en Suiza; 56% en Estados Unidos).

el *screening* mamográfico (RR = 1,04; IC 95%: 0,84-1,27). Este análisis ha sido criticado y sin duda el debate continuará.

EFECTOS DEL *SCREENING* MAMOGRÁFICO

Los beneficios que se pudieran obtener al reducir la mortalidad por cáncer de mama son contrarrestados en parte por los efectos adversos potenciales del *screening* mamográfico (Tabla XV). Beneficios adicionales del *screening* en pacientes entre 40 y 49 años, incluso en el diagnóstico de tumores más pequeños, en estadios más precoces. El riesgo estimado de muerte por cáncer inducido por la exposición a radiación es de 8 por 100.000 mujeres que se someten a mamografía anual por 10 años, comenzando a los 40 años de edad.

Por cada década de *screening*, 12.6% de las mujeres jóvenes en el estudio Malmo requirieron mamografías adicionales y el 0,56% fueron sometidas a biopsias que demostraron lesiones benignas.¹⁰⁸

En el estudio Gothenburg 2,5% discontinuaron el seguimiento, 0,9% se sometieron a punción aspiración con aguja fina, y al 0,1% se le realizó una cirugía mamaria e informó enfermedad benigna.⁹⁵ Alrededor de dos a tres cirugías

fueron realizadas por cada muerte prevenida.

En los Estados Unidos un estudio retrospectivo sobre el *screening* de cáncer de mama y las evaluaciones diagnósticas reveló una tasa de biopsias de 5.333 por 100.000 mujeres sometidas a *screening*, cuatro veces más riesgo en 10 años que la población no estudiada. Para el *screening* anual los autores estimaron una tasa de biopsias con resultados falsos positivos del 18,6% y un riesgo del 56% de alguna investigación adicional. En cambio centros especializados en *screening*, como los suizos, minimizan el impacto de los resultados falsos positivos en el *screening* mamográfico.

Los efectos psicológicos del *screening* han sido investigados en doce estudios, muchos de los cuales se incluyeron en revisiones recientes.¹⁰⁰ Las pacientes más jóvenes y aquellas sometidas a estudios adicionales, se asociaron con mayor aumento de la ansiedad. En el estudio americano el 17% de las mujeres con mamografías sospechosas de cáncer de mama reportaron ansiedad, comparadas con el 3% que la presentaron con mamografías normales. Los niveles de ansiedad no constituyeron predicción de los futuros controles anuales. Poca información está disponible sobre los efectos de los resultados falsos negativos.

Tabla XVI

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PARA <i>SCREENING</i> MAMOGRÁFICO EN LAS PACIENTES ENTRE 40 Y 49 AÑOS CON RIESGO AUMENTADO PARA CÁNCER DE MAMA			
Método utilizado	Efectividad	Nivel de evidencia	Recomendación
Mamografía cada 12 a 18 meses.	Reducción del RR en un 18% a un 45% en la mortalidad por cáncer de mama a 10 años de seguimiento, fue mostrada por dos estudios y un metaanálisis.	Estudios <i>randomizados</i> y control.	La evidencia actual no alcanza para recomendar que el <i>screening</i> mamográfico sea incluido o excluido en el examen periódico de las mujeres entre los 40 y 49 años de edad con riesgo aumentado para cáncer de mama.

RECOMENDACIONES

Los datos recientes de los estudios publicados muestran un pequeño beneficio en cuanto a la disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes entre 40 y 49 años comparado con aquellas pacientes mayores de esa edad y sugiere que el intervalo de *screening* debería ser menor a 2 años. Un metaanálisis reciente sugiere una disminución del riesgo relativo del 18%, avalada por los dos estudios suizos, los cuales mostraron un gran beneficio en la mortalidad. Sin embargo, tanto los costos como las consecuencias psicológicas negativas del *screening* aún no han sido bien evaluados.⁸⁷

En un estudio británico que en la actualidad está vigente, ingresaron 195.000 mujeres entre los 40 y 41 años para realizarse una mamografía anual o indicarles el autoexamen mamario.¹⁰¹ Los resultados todavía no están disponibles. La Unión Internacional del Cáncer ha expresado interés en usar un protocolo similar en Europa.

La evidencia actual sugiere la efectividad del *screening* mamográfico pero no la inclusión ni la exclusión del autoexamen mamario y el examen clínico periódico en las pacientes entre 40 y 49 años con riesgo aumentado de cáncer de mama. Aquellas pacientes con más de 40 años

deberían ser informadas sobre los potenciales beneficios y riesgos del *screening* mamográfico y ser asistidas en la decisión de utilizarlo (Tabla XVI). Además, deberían ser entrenadas para realizar su autoexamen mamario. Los efectos psicológicos del *screening* del cáncer de mama deberán ser mejor estudiados prospectivamente.

Pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2

La eficacia del *screening* en estas pacientes es incierta. Una publicación reciente observó una baja sensibilidad para *screening*, con diagnóstico de cáncer de mama para estadios más avanzados comparado con la población con riesgo aumentado sin mutación.¹⁰² Otros estudios sugieren que el *screening* con resonancia magnética nuclear anual, podría aumentar la supervivencia. El efecto favorable del *screening* con RMN ha sido confirmado por el estudio de Warner y col., quienes reportaron la detección de 6 cánceres invasores desarrollados en población de alto riesgo con RMN con un tamaño menor a 1 cm. El ultrasonido, la mamografía convencional y la palpación, pudieron detectar sólo tres, dos y dos de los seis cánceres, respectivamente.

Otro trabajo publicado recientemente, indica que un minucioso *screening* puede diagnosticar cánceres de mama en grupos de alto riesgo en

estadios tempranos.¹⁰³ En un período de seguimiento de 7 meses, 23 pacientes de alto riesgo con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, fueron incluidas en el protocolo y sometidas a una RMN mamaria. Cuatro cánceres de mama fueron identificados con la RMN. En estos casos, la mamografía fue negativa debido a la alta densidad del parénquima mamario por el patrón fibroglandular. El ultrasonido fue negativo en dos casos, no específico de malignidad en un caso, y considerado solamente como posiblemente maligno, pero sobre la base de las imágenes en la RMN en el último caso.

La resolución de las imágenes mamarias por RMN es reconocida por ser mayor que los métodos convencionales. La alta resolución espacial, la no influencia de la densidad mamaria y la multiplanaridad pueden ofrecer información más detallada acerca de lesiones múltiples y de la verdadera extensión de la enfermedad. Los autores creen que la aplicación de este método de imágenes puede ser muy ventajoso en la detección del cáncer de mama tan precozmente como sea posible, con el objetivo de obtener las mayores chances de supervivencia, luego del tratamiento en este grupo de pacientes jóvenes.

OTRAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

OOFORECTOMÍA BILATERAL

La ooforectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer de ovario en las pacientes con mutaciones BRCA, pero no el de carcinomatosis peritoneal, el cual es estimado en 1,8%. Además, produce una disminución importante de la exposición del tejido mamario a los estrógenos. Rebbeck¹⁰⁴ comparó la incidencia de cáncer de mama en 43 mujeres portadoras de una mutación BRCA1 con ooforectomía y 79 casos control, separadas en diferentes grupos etarios. El riesgo de tener un cáncer de mama fue del 23% y 38%, respectivamente. El riesgo relativo para las mu-

jes con ooforectomía fue estimado en 0,53 (IC 95%: 0,33-0,84), que caía a 0,34 (IC 95%: 0,12-0,96) si la misma era realizada antes de los 50 años, lo que indica una disminución del número de casos del 53% a los 10 años.

Estos resultados fueron confirmados por dos estudios: el estudio internacional de Narod,¹⁰⁵ en el cual se estimó un RR=0,31 (IC 95%: 0,15-0,67) para mujeres con ooforectomía antes de los 50 años, y el trabajo de Kauff,¹⁰⁶ que encuentra una disminución del riesgo de cáncer de mama del 68%. Hay además dos publicaciones en la literatura que sugieren que la combinación de ooforectomía más mastectomía profiláctica en pacientes portadoras de una mutación BRCA sería ideal, ya que el pronóstico de las formas hereditarias de los dos cánceres es similar. La disminución del riesgo se estima en un 50% para el cáncer de mama y del 85-90% para el cáncer de ovario.^{107,108}

Datos recientes sugieren que la ooforectomía profiláctica antes de la edad natural de la menopausia se asocia con un 43% de disminución del riesgo de cáncer de mama en BRCA1 positivas, en forma independiente del uso de THR.¹⁰⁹ El máximo beneficio de este modelo teórico estaría en retrasar entre 6,0-7,6 años la aparición de la enfermedad, cuyo retraso se eleva a 30-70 años si la ooforectomía es efectuada antes de los 30 años.

El Comité de Expertos que se reunieron para el INSERM (FNCLCC) en 1999,¹¹⁰ recomienda realizar una ooforectomía en mujeres que posean un riesgo tumoral de más del 40%, y que puede ser sugerido si éste es mayor al 20%. No estaría indicada si el nivel es menor al 5%. La decisión debe ser tomada por un equipo interdisciplinario, integrado también por psicólogos, donde se espere 1 a 3 meses para reflexionar sobre la decisión. Recomiendan que la ooforectomía profiláctica sea realizada por laparoscopia con una exploración minuciosa de la cavidad

abdominal, y extirpando todo el anexo (incluida la trompa), además de realizar el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria. También se discutirá con la paciente una sustitución hormonal (THR). Se plantea qué hacer con las pacientes jóvenes BRCA positivas con ooforectomía y el uso de TRH. Rebbeck no encontró variaciones en la disminución del riesgo por castración en las pacientes BRCA1 positivas que utilizaron THR.

El INSERM recomienda la utilización de THR en pacientes BRCA1 positivo, adaptando la posología a fin de no producir un hiperestrogenismo. La THR y los anticonceptivos orales quedan absolutamente contraindicados en pacientes con cáncer de mama.

La producción cíclica de estrógenos y progesterona en las mujeres premenopáusicas es uno de los pasos iniciales en el incremento del riesgo de cáncer de mama en este grupo etario. Estudios epidemiológicos demostraron claramente que la menopausia precoz natural o artificial (ooforectomía bilateral), reduce sustancialmente el riesgo de cáncer de mama. La menopausia antes de los 35 años es asociada con una disminución del riesgo para cáncer de mama del 60% al 75%.^{111,112} Los efectos protectores de la ooforectomía en el desarrollo del cáncer de mama han sido recientemente demostrados en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1.¹¹³

ANÁLOGOS LHRH

Hace más de una década atrás Pike y col.¹¹⁴ sugirieron por primera vez el rol potencial de los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en la prevención del cáncer de mama. Sugirieron además que la adición de bajas dosis de terapia hormonal de reemplazo podría reducir los efectos del hipoestrogenismo, preservando la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama. Los agonistas LHRH pueden suprimir la función ovárica y ofrecer beneficios en la prevención del cáncer.

De particular interés es el gran estudio multicéntrico que evaluó a los agonistas LHRH en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama, recientemente reportado por Baum.¹¹⁵ Las pacientes reclutadas tenían entre 25 y 40 años con al menos un factor de riesgo para cáncer de mama de los siguientes: carcinoma lobulillar *in situ*, madre y hermanas con cáncer de mama (al menos una premenopáusica), o madre o hermana con cáncer de mama bilateral en la premenopausia. Un total de 21 pacientes fueron ingresadas y *randomizadas* sobre la proporción 2:1 (tratamiento *versus* grupo control, respectivamente). En este estudio se mostró una reducción sustancial de la incidencia de nuevos primarios contralaterales en las pacientes tratadas con la droga, además de cambios en la densidad mamográfica en las mujeres del grupo tratado.

En las pacientes de alto riesgo identificadas positivas para BRCA1 y BRCA2, han sido propuestos diferentes trabajos por el National Cancer Research Institute, en Gran Bretaña, y por el grupo italiano (IBIS). La intervención es basada en la supresión orgánica con análogos en mujeres menores de 45 años. Tres estudios piloto fueron propuestos a fin de disminuir el riesgo de osteoporosis:

- El estudio RAZOR agrega al análogo LHRH, raloxifeno.
- El estudio TIZER lo combina con tibolona.
- El trabajo GISS utiliza ibandronato, un bifosfonato.

Hasta el momento, cada uno engloba a 150 pacientes. Si existiera evidencia de beneficios en alguno de los mismos, el protocolo de trabajo será extendido y se realizará un estudio multicéntrico y multinacional.¹¹⁶

COMENTARIOS FINALES

Existe controversia acerca del uso del término "prevención", en oposición a "reducción del

riesgo", ya que prevención implica protección completa para el desarrollo del cáncer de mama, por lo que la reducción del riesgo es el término más aceptable para describir la meta de las intervenciones disponibles hasta el momento. La Sociedad Americana de Oncología Clínica, recientemente revisó el uso de tamoxifeno y raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama. El informe recomendó que a las mujeres con riesgo aumentado para cáncer de mama (mayor a 1,66% a 5 años) se les debería ofrecer tamoxifeno (20 mg/día) para reducir el riesgo, informando a la paciente los riesgos y beneficios. Debido a que no ha sido evaluada aún la sobrevida en estas pacientes, la decisión de usar tamoxifeno para reducir el riesgo depende de la percepción del mismo que cada mujer individualmente posee, y la reacción que cada una manifiesta ante ese riesgo determinado. Sobre la base de la información disponible, el uso de raloxifeno se debería reservar solamente para la prevención o tratamiento de la pérdida mineral ósea en las pacientes posmenopáusicas.

La identificación de las candidatas apropiadas para el uso de tamoxifeno requiere del análisis del riesgo de cáncer de mama, de la estimación del mismo y la estimación de los beneficios, con completa participación de la paciente. En mujeres en las cuales se plantea el asesoramiento para el uso de tamoxifeno como droga quimiopreventiva, tanto el método de Gail como el de Claus podrían ser usados para tal fin. Hay esperanza que en un futuro no muy lejano la naturaleza de la enfermedad será reconocida, y la información podrá ser discutida en el contexto de cada paciente en particular. El uso del tamoxifeno en combinación con raloxifeno u otro agente hormonal (como estrógenos), no ha sido bien estudiado y debería ser excluido de la práctica clínica.

Resultados observacionales sugieren que la cirugía profiláctica, incluyendo la mastectomía profiláctica o la ooforectomía bilateral, reducen

el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, hasta ahora no hay estudios clínicos prospectivos de estos procedimientos. La cirugía profiláctica es un método razonable solamente en mujeres con un riesgo sustancial para cáncer de mama, las cuales han sido asesoradas correctamente sobre las consecuencias irreversibles de la misma. Los cambios en el estilo de vida constituyen una medida prudente para la reducción del riesgo de cáncer de mama, pero que no han sido documentados por trabajos *randomizados*, y se basan solamente en estudios observacionales y en evidencia preclínica.

La reducción del riesgo en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2 en la línea germinal genera controversias. Este grupo de pacientes ha sido considerado el más importante objetivo de la quimiopreención. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios que recluten un número suficientemente grande de pacientes con la mutación, para evaluar la eficacia de los agentes quimiopreventivos. Además, las células tumorales de las pacientes con mutaciones en estos genes son frecuentemente receptores de estrógenos negativos. En un análisis efectuado sobre un número pequeño de pacientes con mutación BRCA1 en el estudio NSABP P-1 se comprobó que el tamoxifeno no se asociaba con la reducción del número de cánceres de mama, mientras que lo opuesto fue encontrado en pacientes con mutaciones BRCA2. Esta observación sugiere que el tratamiento hormonal no es una opción adecuada para prevenir o suprimir el cáncer de mama en las pacientes con mutaciones BRCA1. Estudios observacionales sugieren que la mastectomía y la ooforectomía profiláctica en pacientes portadoras de la mutación, se asocian con una disminución del riesgo de cáncer de mama, aunque se han reportado casos de cáncer de mama en estas pacientes.

La mayoría de las pacientes optarán por el seguimiento, el cual incluye autoexamen mamario mensual, examen físico semestral y ma-

mografía anual, comenzando a los 30 años, o 10 años antes de la edad del familiar más joven afectado. El objetivo principal del mismo es la detección precoz del cáncer de mama, resultando en un mejor pronóstico.

La eficacia del *screening* en pacientes BRCA1 y BRCA2 es incierto. Las publicaciones muestran resultados contradictorios. Un reciente estudio observó una baja sensibilidad del *screening* mamográfico, con diagnóstico del cáncer de mama en estadios más avanzados comparados con pacientes de alto riesgo sin la mutación para la misma edad, mientras que otro estudio sugiere que el *screening* con una resonancia nuclear magnética anual podría incrementar la sobrevida. Más estudios en este grupo tan particular de pacientes son necesarios.

La posibilidad de determinar un riesgo para cáncer de mama individual mediante la utilización de la técnica *microarray*, ofrecerá la determinación de un "retrato genético" en pacientes de alto riesgo. La posibilidad de detectar cambios muy precoces asociados con la tumorigénesis mamaria años o décadas antes de la aparición de un tumor mensurable, permitirá la introducción de estrategias quimiopreventivas más eficaces.

REFERENCIAS

1. Sakorafas GH. Women at high risk for breast cancer: Preventive strategies. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2002.
2. Singletary E. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 237(4):474-482.
3. Sack GH Jr. Genética médica. Mc Graw Hill Editores. 2ª Edición, 2002.
4. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19:61-109.
5. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *JAMA* 2002; 288:321-333.
6. Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women, endogenous hormones. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(16):1218-1226.
7. Brinton LA, Schaiere C, Hoover RN, et al. Menstrual factors and risks of breast cancer. *Cancer Invest* 1988; 6:145-154.
8. Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, et al. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983; 47:757-762.
9. Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, et al. Epidemiology of minimal breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 483-487.
10. Fabian CJ, Kinler BF, Zalles CM, et al. Short-term breast cancer prediction by random periareolar fine-needle aspiration cytology and the Gail risk model. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1217-1227.
11. Wrensch MR, Petrakis NL, King EB, et al. Breast cancer incidence in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 130-141.
12. Rosenthal TC, Puck SM. Screening for genetic risk of breast cancer. *Am Fam Phys* 1999; 59:99-104, 106.
13. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA* 1995; 273: 577-585.
14. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-651.
15. Brody L, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes: BRCA1 and BRCA2. *Medicine* 1998; 77:208-226.
16. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56:265-271.
17. Begg CB. On the use of familial aggregation in population-based case probands for calculating penetrance. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1221-1226.
18. OMIM Entry (113705), BRCA1.
19. OMIM Entry (600185), BRCA2.
20. Cabaret AS, Levêque J, Dugast C, Blanchot J, Grall JY. Problèmes posés par la prise en charge gynécologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA 1 & 2. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2003; 31:370-377.
21. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell* 2001; 7(2):263-72.
22. Larminat F, Germanier M, Papouli E, Defais M. Deficiency in BRCA2 leads to increase in non-conservative homologous recombination. *Oncogene* 2002; 21(33): 5188-92.
23. Orelli BJ, Bishop DK. BRCA2 and homologous recombination. *Breast Cancer Res* 2001; 3(5):294-8.
24. Orelli BJ, Bishop DK. BRCA2 and homologous recombination. *Breast Cancer Res* 2001; 3:294-298.

25. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1, and breast cancer. *Cancer Res* 2000; 1(60):4993-5001.
26. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Division of Laboratory Genetics, Mayo Clinic Cancer* 2003; 97(1):1-11.
27. Lakhani SR, Gusterson BA. The pathology of familial breast cancer: Histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000; 6:782-789.
28. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Easton D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:943-949.
29. Hopper JL. More breast cancer genes? *Breast Cancer Res* 2001; 3:154-157.
30. Ford D, Easton DF, Stratton MR, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676-689.
31. Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma and breast cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62:334-345.
32. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res* 1999; 1(1): 14-17.
33. Feigelson HS, Henderson BE. Future possibilities in the prevention of breast cancer. Role of genetic variation in breast cancer prevention. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 277-282.
34. Feigelson HS, Shames LS. Cytochrome P450c17a gene (CYP17) polymorphism in associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res* 1998; 58:585-587.
35. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879-1886.
36. Baker LH. Breast cancer detection demonstration project: five-year summary report. *Cancer* 1982; 32:194-225.
37. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73:643-651.
38. Mc Tiernan a, Kuniyuki A, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a familial history of breast cancer. *Can Epid Biom Prev* 2001; 10: 333-338.
39. Mei R, Galipeau PC, Prass C, et al. Genome-wide detection of allelic imbalance using human SNPs and high-density DNA arrays. *Genome Res* 2000; 10:1126-1137.
40. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:47-54.
41. Jordan C, Morrow M. Breast cancer: Who and why. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. Ed.1999; pp.187-207.
42. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:529-534.
43. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003; 290:1331-1336.
44. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976; 36:2699-2702.
45. Gori J, Vico C, Marantz A, Freue M, Novelli J. Quimioprevención. Reunión conjunta de la Sociedad Argentina de Mastología. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(62):14-42.
46. Jordan C, Morrow M. Tamoxifen for breast cancer prevention. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. Ed. 1999; pp.207-225.
47. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
48. Bilimoria M, Morrow M, Jordan C. Additional benefits of tamoxifen for postmenopausal patients. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. Ed. 1999; pp.97-109.
49. Jordan VC, Phelps E, Lingren JU. Effect of antiestrogens on bone in castrated and intact female rats. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10:31-35.
50. Love R, Cameron L, Connel B, et al. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151:1842-7.
51. Fisher B, Redmond C, Costantino J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320:479-484.
52. Gradishar WJ y Jordan VC. Terapéutica endocrina del cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM. La Mama. Manejo multidisciplinario de enfermedades benignas y malignas. Tomo II, cap.73, p.1380. Ed. Panamericana, 2ª edición, 1998.
53. Lippman SM, Kessler JF, Meysken J. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(4):391-405.
54. Lippman SM, Kessler JF, et al. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:391-405.

55. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1847-1856.
56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
57. Jordan C. La prevención del cáncer de mama con tamoxifeno. *Rev Arg Mastol* 2000; 19(63):98-108.
58. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherit mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286:2251-6.
59. Gail MH, Costantino JP, Wickerham D, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1829-1846.
60. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
61. Jordan C, Morrow M. Tamoxifen for breast cancer prevention. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. 1999; pp.207-225.
62. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian Randomised Trial among hysterectomized women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352:93-97.
63. Mokbel K, Singh-Ranger G. First results from the IBIS-I breast cancer prevention trial. *IBIS Invest. Lancet* 2002; 360(9336):817-824.
64. Cuzick J. Chemoprevention of breast cancer with tamoxifen. In: Chemoprevention in cancer control. IARC Scientific Publications number 136. Edited by Hakama M, Beral V, Buiatti E, Favre J, Parkin DM. IARC, Lyon 1996; pp.95-109.
65. Baum M. Has tamoxifen had its day? Department of Surgery, University College, London, UK. *Breast Cancer Res* 2002; in press.
66. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan DB, Ste-Marie LG. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-134.
67. Gradishar, North Western Univ. Med. Sch. Cauley, MORE: 48 months data update ASCO Meeting, May, 2002.
68. Jordan C. The STAR Trial. Tamoxifen and raloxifene for the tratment and prevention of breast cancer. Ed.1999; pp.225-235.
69. The ATAC Trialist Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2139.
70. Baum M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 2001.
71. Cuzick J, et al. Potential role of arimidex in prevention, 2002.
72. Cohen MH, Hirschfeld S, Flamm ONG S, et al. Drug approval summaries: arsenic trioxide, tamoxifen citrate, anastrozole, paclitaxel, bexarotene. *Oncologist* 2001; 6:4-11.
73. Cuzick J. Futures possibilities in the prevention of breast cancer. Breast cancer prevention trials (review). *Breast Cancer Res* 2000; 2:258-263.
74. Wooltorton E. Tamoxifen for breast cancer prevention: safety warning. Health and drugs alerts. *JAMC* 2002; 167 (4).
75. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1829-1846.
76. Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J. Chemoprevention of breast cancer. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001; 164: 1681-1690.
77. Chebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifen. *J Clin Oncol* 1999; 17:1939-1955.
78. Chebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:191-198.
79. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion: tamoxifen and the prevention of breast cancer in high risk women. *ACOG Today* 1999; 43(9):224.
80. Chemoprevention of Breast Cancer: Recommendations and rationale. US Preventive Services Task Force (www.preventiveservices.ahrq.gov). *Ann Intern Med* 2002; 137:56-58.
81. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.

82. Hartmann LC, Schaid DJ, Sellers TA, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1633-1637.
83. AACR comments on mammography screening for women age 40 to 49. *Oncology* (Huntingt) 1997; 11(3): 368.
84. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(14):1015-26.
85. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: up-date 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47(3):150-3.
86. National Cancer Advisory Board issues mammography screening recommendations, 1997. Bethesda, National Cancer Advisory Board, 1997. Available: http://rex.nci.nih.gov/massmedia/pressreleases/ncabrecommend_part1.html (accessed 2000 Dec 21).
87. Ringash J, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001; 164(4).
88. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977; 39(Suppl 6):2772-82.
89. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst* (Monogr.) 1997; (22):27-30.
90. Andersson I, Andren L, Hildell J, Linell F, Ljungqvist U, Pettersson H. Breast cancer screening with mammography: a population-based, randomized trial with mammography as the only screening mode. *Radiology* 1979; 132(2):273-6.
91. Andersson I, Janwn L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst* (Monogr.) 1997; (22):63-7.
92. Tabar L, Chen HH, Fagerberg C, Duffy SW, Smith TC. Recent results from the Swedish two-county trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst* (Monogr.) 1997; (22):43-7.
93. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest AP, Hepburn W, Huggins A, et al. The Edinburgh randomized trial of screening for breast cancer: description of method. *Br J Cancer* 1984; 50(1):1-6.
94. Mettlin CJ, Smart CR. The Canadian National Breast Screening Study. An appraisal and implications for early detection policy. *Cancer* 1993; 72(4 Suppl): 1461-5.
95. Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Statistical power in breast cancer screening trials and mortality reduction among women 40-49 years of age with particular emphasis on the National Breast Screening Study of Canada. *Cancer* 1994; 74(4):1196-203.
96. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* (Monogr.) 1997; (22):37-41.
97. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Glas U, Somell A. The Stockholm Breast Cancer Screening Trial: 5-year results and stage at discovery. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13(1):79-87.
98. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial: First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80(11):2091-9.
99. Hendrick RE, Smith RA, Rudedge JH III, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* (Monogr.) 1997; (22):87-92.
100. Stegels S, Lightfoot N, Sellick SM. Psychological distress associated with organized breast cancer screening. *Cancer Prev Control* 1998; 2(5):213-20.
101. Reynolds T. British trial aims to settle mammography questions. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(5):338-41.
102. Van Roosmalen MS, Verhoef LCG, et al. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: A more preeminent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2092-2100.
103. Trecate G, Vergnaghi D, Bergonzi S, De Simone T, Fengoni E, et al. Breast MRI screening in patients with increased familial and/or genetic risk for breast cancer: a preliminary experience. *Tumori* 2003; 89(2): 125-31.
104. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Zinder C, Watson P, Cannon, Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA 1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1475-1479.
105. Narod SA, Brunet JS, Gharidian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Hereditary breast cancer clinical study group, tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000; 356:1876-81.
106. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346:1609-15.
107. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336:1465-71.

108. Gramm VR, Panageas KS, Whang W, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1 positive or BRCA2 positive patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:979-85.
109. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CTM, Menke-Pluymers M, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21(9):1675-1681.
110. Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espie M, Janiaud P, et al. Ezipertise collective Inserm-FNCLCC: recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risqué d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. *Bull Cancer* 1999; 86:307-313.
111. Hirayama T, Wynder EL. A study of the epidemiology of cancer of the breast II. The influence of hysterectomy. *Cancer* 1962, 15:28-8.
112. Feinleib M. Breast cancer and artificial menopause: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:315-329.
113. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990; 249:970-971.
114. Pike MC, Ross RK, Lobo RA, Key TJA, Potts M. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60:142-148.
115. Baum M. Adjuvant treatment of premenopausal breast cancer with zoladex and tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:30.
116. Powles TJ. Breast cancer prevention. *Oncologist* 2002; 7(1):60-64.