

## Reducción de riesgo de cáncer de mama: Nuevos avances, nuevas preguntas

*Antonio Cano Sánchez\**

Académico Correspondiente R. Acad. Med. Comunitat Valenciana

### Introducción

La medicina actual está cambiando su orientación, pues junto a la curación de la enfermedad, está desplazando su atención hacia la reducción del riesgo frente a la misma. De hecho, esta segunda estrategia parece particularmente eficaz en las patologías crónicas que más claramente determinan mortalidad y morbilidad, como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Lógicamente, esta opción sólo resulta factible si se acompaña de un buen conocimiento de los factores de riesgo y si se dispone de armas eficaces para modificarlos.

La información sobre los niveles de riesgo a nivel individual ha crecido espectacularmente, como resultado de una mayor disponibilidad de estudios epidemiológicos de calidad, con un alto número de participantes y un diseño correcto. Por otro lado, la genética está creciendo de tal forma que ya comienza a ser una realidad el conocimiento del perfil de susceptibilidad de un individuo frente a ciertas enfermedades. Ésta es la base del actual concepto de medicina predictiva y personalizada, que tanta atención está recibiendo en nuestros días.

La posibilidad de detectar a los susceptibles lleva al planteamiento de estrategias de reducción del riesgo que, dado el carácter crónico de las principales patologías, requieren una actuación en edad temprana, cuando tienen lugar los primeros pasos de la fase latente de la enfermedad. Probablemente el intervalo entre los 45 y los 60 años de edad define la ventana de mayor oportunidad.

A nivel de la mujer, la situación no es distinta, si bien es preciso un proceso de adaptación especial, pues es incontestable que las mujeres presentan un perfil especial de género frente a las principales enfermedades. La ventana de oportunidad para conseguir implementar estrategias de éxito coincide con la edad climatérica, y esto es particularmente pertinente, pues es un período en el que la mujer vive cambios hormonales cuya trascendencia va mucho más allá del fenómeno reproductor. Es bien sabido que las hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, actúan como agentes con influencia sistémica, pues hay receptores específicos en órganos y sistemas tan importantes como el cardiovascular, los huesos, el cerebro o la mama.

En base a estas consideraciones, es obvio que el climaterio femenino se define como un período excelente para desarrollar actuaciones que reduzcan riesgo frente a la enfermedad. El campo del cáncer de mama define un área destacada por una serie de razones a las que las mujeres son particularmente sensibles.

### Impacto del cáncer de mama

Aunque como causa de mortalidad las cifras del cáncer de mama quedan relativamente alejadas de la carga que suponen las enfermedades cardiovasculares, un aspecto llamativo deriva de su alta prevalencia en mujeres de edad relativamente temprana. El número de años de vida perdidos, al comparar con la expectativa de vida, es llamativamente más alto

en el caso del cáncer mamario. Así, según datos del Proyecto El Álamo, un estudio que ha valorado a 4532 pacientes con cáncer de mama procedentes de 32 hospitales y 19 provincias españolas, casi un 50% de los casos se diagnostican en mujeres con edades comprendidas entre 41 y 60 años (Martin M et al. 2004). La edad media en que se realizó el diagnóstico fue 56.7 años. En otra perspectiva, datos norteamericanos muestran que a los 40 ó los 50 años, el cáncer de mama es responsable por sí solo del 10% de las muertes en los próximos 10 años.

Por lo tanto, la alarma social generada por esta enfermedad parece justificada. Frente a ella, se han hecho progresos continuos en el campo de las estrategias tradicionales, basadas en el diagnóstico temprano y en posibilidades siempre mejores de tratamiento. No cabe duda, sin embargo, de que la reducción de riesgo, si es eficaz, es la mejor de las opciones.

### **Evaluación de riesgo frente a cáncer de mama**

No todas las mujeres tienen el mismo riesgo frente al cáncer de mama. Esto es una realidad conocida desde hace años a partir de estudios clínicos, pero los avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en la susceptibilidad frente a la enfermedad han permitido estratificar a la población en grupos distintos. Tres categorías pueden distinguirse de una forma clara.

En la primera de ellas se encontrarían las mujeres que presentan mutaciones para genes que, por su alta penetrancia y su peso en la vulnerabilidad ante la enfermedad, condicionan un riesgo vital alto. Definen el grupo conocido como de cáncer genético. Constituyen un grupo pequeño, responsable de no más del 5% del total de cánceres mamaros, pero que suponen un riesgo vital que, según algunas apreciaciones, puede llegar al 80%. Los genes mejor conocidos, aunque no los únicos con responsabilidad, son los BRCA1 y 2. Junto al cáncer de mama, incrementan riesgo para cáncer de ovario, así como para otros tipos de tumores.

El segundo grupo viene representado por mujeres que presentan peso familiar, es decir, mujeres que han tenido uno o más familiares en primer grado con cáncer de mama, pero que no reúnen criterios de suficiente magnitud como para ser clasificadas en el grupo anterior. Son más numerosas, y pueden agrupar aproximadamente al 15% de los cánceres diagnosticados. Evidentemente, no es lo mismo tener un pariente en primer grado afectado que tener dos, o tener más. Por ese motivo, para este grupo de mujeres se ha construido un modelo de predicción. Se trata de un sistema desarrollado a partir de la base de datos *Cancer and Steroid Hormone Study* (CASH), un estudio poblacional caso-control desarrollado por los *Centers for Disease Control* americanos. A partir de 4730 casos de cáncer mamario de mujeres de 20-54 años, se obtuvo información por medio de encuestas sobre cánceres de mama u ovario en madres o hermanas (Claus et al., 1996). Esta información puede usarse para estimar riesgo en una paciente concreta.

Finalmente, el grupo restante está representado por las mujeres de riesgo estándar, que acumulan la inmensa mayoría de todos los cánceres detectados. Con todo, tampoco estas mujeres definen un grupo uniforme y, en función de una serie de factores bien contrastados, se ha construido un modelo de predicción denominado de Gail (Gail et al., 1989). Usando información retrospectiva a partir de los registros de cribado poblacional con mamografía anual (*Breast Cancer Detection Demonstration Project*) los autores utilizaron factores de riesgo conocidos en aquel momento (Tabla 1) para construir un modelo de predicción. Los datos fueron acoplados con las tasas de incidencia de cáncer obtenidos del

programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer norteamericano a fin de obtener una estimación del riesgo de cáncer en los 5 años siguientes. De acuerdo al resultado obtenido con el índice se establece si una mujer es o no de alto riesgo, habiéndose consensuado que valores iguales o superiores a 1.66 en los próximos 5 años son considerados de riesgo alto.

Tabla 1. Factores incluidos en la primera versión del modelo Gail (Gail et al., 1989).-

<b>Factores incluidos</b>
Edad actual
Edad menarquia
Edad primer parto
Número parientes primer grado con cáncer de mama
Número de biopsias mamarias previas

Aunque desarrollado sobre población de mujeres norteamericanas, es el mejor disponible por cuanto no hay una alternativa en población española. La ventaja del índice de Gail es que da estimación de riesgo absoluto con una proyección de años que puede fijarse por el evaluador, aunque su potencia se reduce a medida que la proyección se hace más larga. Este índice, no obstante, ha sido criticado pues su exactitud predictiva a nivel individual nunca ha sido satisfactoria. Es por tanto útil en estudios de grandes números, por ejemplo ensayos clínicos, pero insuficiente para la práctica con pacientes. En un intento de mejorar su eficacia fue modificado en años posteriores para introducir la variable raza y la hiperplasia atípica (Gail y Costantino, 2001). Sin embargo, las limitaciones no se han modificado sustancialmente, y así se ha demostrado en la aplicación a nuestro país (Pastor Climente et al., 2005). Igualmente, otro factor a considerar es que sólo incluye variables no modificables, dejando en tal sentido poco margen para actuar sobre los factores de riesgo.

### **Estrategias para reducir riesgo**

Como resultado de lo expuesto hasta aquí, se ha desarrollado un extenso cuerpo de doctrina que persigue la reducción de riesgo frente al cáncer de mama. Las opciones quedan reflejadas en la Tabla 2, donde se presentan distintas posibilidades de intervención o límites para inicio de exploraciones que corresponderían a mujeres de alto riesgo.

La opción de la quimioprevención es extensible a mujeres de menor riesgo, e incluye situaciones variadas, tales como los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs en terminología internacional, del inglés *Selective Estrogen Receptor Modulators*) e inhibidores de la aromataasa, ambos para el cáncer de mama, pero también los anticonceptivos hormonales orales para el cáncer de ovario.

Tabla 2. Estrategias propuestas para reducir riesgo frente a cáncer de mama.

Cirugía profiláctica
----------------------

Mastectomía Doble ooforectomía
Vigilancia intensiva Autoexamen mensual desde los 21 años Examen clínico anual o semianual desde los 25-35 Mamografía anual desde 25-35 Screening cáncer ovario anual o semianual con ecografía o CA-125 desde 25-35 RNM
Quimiopreención Moduladores selectivos de receptores estrogénicos Inhibidores de la aromatasa Anticoncepción hormonal oral

### **Cirugía profiláctica**

La cirugía profiláctica ha sido criticada en los años pasados por su supuesta ineficacia, así como por su radicalidad. Sin embargo, los datos provenientes de las clínicas especializadas en cáncer familiar han confirmado que resulta una opción con un alto índice de eficacia (Meijers-Heijboer et al. 2001). Por otro lado, las modernas técnicas de reconstrucción mamaria han mitigado enormemente los efectos no deseados en cuanto a repercusión psicológica de una técnica que supone la desaparición de un órgano esencial para la autoestima de la mujer.

### **Quimiopreención**

Las estrategias de reducción de riesgo con fármacos parten siempre de la dependencia estrogénica que han manifestado el inicio y la progresión de muchos cánceres de mama. Dos tipos de fármacos han sido propuestos a lo largo de los últimos años, los SERMs y los inhibidores de la aromatasa.

La eficacia de los SERMs está apoyada por una base muy sólida de datos clínicos. La racionalidad sobre su uso está fundamentada en el gran atractivo que estos fármacos tienen desde el punto de vista de su acción molecular sobre el receptor estrogénico (RE). Sin que proceda detenernos más en este artículo (ver por ejemplo para revisión Cano y Hermenegildo, 2000), la gran ventaja que ofertan los SERMs deriva de su versatilidad. En efecto, se trata de fármacos que pueden actuar como agonistas del RE en unos tejidos y como antagonistas en otros. Esta propiedad lleva a imaginar un escenario en el que junto a la reducción del riesgo frente al cáncer de mama (efecto antagonista) podamos conseguir protección frente a osteoporosis (efecto agonista en hueso) o sobre enfermedades cardiovasculares (efecto agonista en la pared arterial).

El primer paso consistente sobre uso de SERMs en la reducción de riesgo procede de un estudio con tamoxifeno. Empleado durante años en el tratamiento del cáncer de mama, un grupo de investigadores norteamericanos encontró que la incidencia de cáncer mamario contralateral se reducía significativamente en las mujeres que habían recibido tamoxifeno como parte del tratamiento de cánceres establecidos. Este hallazgo llevó a preparar un

ensayo clínico, el Breast Cancer Prevention Trial P-1 (BCPT P-1) con mujeres de alto riesgo, que fueron aleatorizadas frente a placebo o tamoxifeno durante 5 años (Fisher et al., 1998). Las mujeres tratadas con tamoxifeno experimentaron una reducción de riesgo que, en su globalidad, se acercaba a la mitad, pero que era de más entidad si se consideraba sólo a los tumores con RE positivos. El éxito del tamoxifeno fue evidente tan pronto que el ensayo fue suspendido antes del momento programado, porque se consideró no ético prolongarlo cuando ya la eficacia del fármaco había sido demostrada. La única dificultad con tamoxifeno derivaba de su perfil agonista en el útero, donde aumentaba el riesgo de cáncer endometrial. En cualquier caso, este ensayo supuso un paso de gigante por cuanto confirmó que el riesgo frente al cáncer de mama podía reducirse por medio de fármacos con perfil antiestrogénico en la mama.

El BCPT no fue el único ensayo desarrollado con tamoxifeno, y de hecho, otros ensayos posteriores como el IBIS, (Cuzick et al., 2002) subrayaron aún más los posibles riesgos asociados al uso del fármaco, lo que ha limitado su uso masivo en la quimiopprofilaxis. Por tanto, una gran enseñanza de la experiencia con tamoxifeno fue que, para que la quimiopreención se extienda masivamente a toda la población, hay que confirmar la seguridad, y no solamente la eficacia. Por consiguiente, surgió la necesidad de encontrar nuevos fármacos con un perfil más seguro, así como conseguir cifras fiables de reducción de mortalidad a largo plazo.

### **Raloxifeno en quimiopprofilaxis**

El siguiente avance fue resultado de una observación casual. La consolidación del concepto SERM llevó a buscar fármacos que mimetizaran la acción protectora de los estrógenos frente a la osteoporosis postmenopáusica sin sufrir los efectos no deseados de los estrógenos en territorios como la mama o el árbol venoso. Fruto de ello fue el uso de raloxifeno, un derivado benzotiofeno con efectos agonistas sobre el hueso en modelos experimentales, en un ensayo clínico con mujeres osteoporóticas (estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*, MORE) (Ettinger et al., 1999). Junto a la eficacia demostrada en la protección frente a fracturas vertebrales, se detectó una reducción de riesgo frente a cáncer de mama, con una magnitud similar a la encontrada para tamoxifeno. Como en tamoxifeno, el efecto se redujo fundamentalmente a los cánceres que expresaban RE. La gran ventaja del raloxifeno derivaba de su perfil neutro a nivel del útero, junto a la eficacia ya comentada en la prevención y tratamiento de una enfermedad tan prevalente como la osteoporosis. De hecho los resultados del estudio MORE animaron a continuar la monitorización de las pacientes que aceptaron otros 4 años de seguimiento. De esta forma se respondía con más solidez a otra cuestión no resuelta en el ensayo BCPT: la posibilidad de que la reducción en la detección supusiese sólo un sesgo de diagnóstico. En otras palabras, el fármaco podría limitar el crecimiento local del tumor, y por tanto su detección clínica, pero podría ser ineficaz en su capacidad metastatizante, de suerte que la paciente acabaría muriendo por el cáncer a la misma edad, si bien con un diagnóstico más tardío. Los ocho años del nuevo estudio, denominado CORE [*Continuing Outcomes Relevant to Evista* (Martino et al., 2004)] parecían un margen suficiente para desterrar esta sospecha, y de hecho ése fue el resultado, que confirmó las evidencias del MORE.

En este estado de cosas, el Instituto Nacional del Cáncer norteamericano diseñó un estudio comparativo, *head-to-head*, entre tamoxifeno y raloxifeno. Se incluyó a 19.747 mujeres con riesgo elevado para cáncer de mama (riesgo medio de 4.035 en los siguientes 5 años según estimación del índice de Gail) en casi 200 centros de Estados Unidos, Puerto Rico y Canadá. De acuerdo con evidencias previas, tamoxifeno y raloxifeno fueron

igualmente eficaces en la reducción de riesgo, con pequeñas diferencias y un perfil de efectos adversos ligeramente mejor para el raloxifeno (Vogel et al., 2006).

### **Inhibidores de aromatasa y quimiopprofilaxis**

Los inhibidores de aromatasa han irrumpido con fuerza en el tratamiento del cáncer de mama, como consecuencia de su radicalidad como reductores de la oferta estrogénica. De hecho, hay abundante literatura mostrando mayor eficacia que tamoxifeno en tratamiento adyuvante o neoadyuvante y, en consecuencia, los protocolos han ido sustituyendo al tamoxifeno por estos fármacos de manera casi universal. La cuestión siguiente ha sido, por tanto, si también podrían sustituir a los SERMs en quimiopreención.

Como consecuencia de ello se ha iniciado un primer ensayo, el IBIS-II, con dos brazos. El primero pretende incluir a 6000 mujeres de alto riesgo en las que se compara la eficacia de anastrozol, un inhibidor de la aromatasa, frente a placebo. El segundo pretende incluir a 4000 mujeres con antecedentes de carcinoma in situ, que están siendo aleatorizadas para tamoxifeno o anastrozol (Cuzick et al., 2003).

El otro intento, denominado MAP-3, está aún en sus fases iniciales. Viene representado por una iniciativa canadiense, (Richardson et al., 2007), que utiliza exemestano, un inhibidor de aromatasa de tercera generación capaz de reducir la acción de la enzima en más de 95%.

### **Conclusión**

La reducción de riesgo frente al cáncer de mama es una realidad en la actualidad. Las opciones pasan por la cirugía profiláctica y, de impacto en población más amplia, la quimiopprofilaxis. Es crucial que los fármacos utilizados garanticen la seguridad, pues aunque se trate de mujeres de riesgo superior a la media poblacional, no podemos generar un perjuicio en un campo con la excusa de un beneficio en otro. Los inhibidores de la aromatasa son una opción potente, aún por despejar en cuanto a reducción de riesgo, pero la realidad es que los SERMs son muy atractivos a priori como consecuencia de su versatilidad. Estos fármacos *multitarget* permiten beneficios potenciales en campos distintos al propio de la quimiopreención. El caso del raloxifeno es paradigmático por sus beneficios en cuanto a osteoporosis, aunque aún se acompaña de incremento de riesgo frente a trombosis venosa y no quita los sofocos de la mujer climatérica. En apoyo de su utilidad, la *Food and Drug Administration* norteamericana lo ha aprobado con esta indicación en Octubre de 2007. No obstante, precisamos todavía de SERMs con un mejor perfil, más potentes si cabe como agentes reductores de riesgo neoplásico, con menos efectos no deseados, y con beneficios añadidos en territorios como el hueso o el árbol arterial.

### **Bibliografía**

1. Martin M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munarriz B, Tusquets I, et al. Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1993): El Alamo project. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:12-7.
2. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996; 77:2318-24.

3. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81:1879-86.
4. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:334-5.
5. Pastor Climente IP, Morales Suarez-Varela MM, Llopis Gonzalez A, Magraner Gil JF. Application of the Gail method of calculating risk in the population of Valencia. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7:336-43.
6. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001; 345:159-64
7. Cano A, Hermenegildo C. Modulation of the oestrogen receptor: a process with distinct susceptible steps. *Hum Reprod Update.* 2000; 6:207-11.
8. 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 P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:1371-88.
9. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al.; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002; 360: 817-24.
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999; 282:637-45.
11. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006; 295:2727-41.
12. Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention--data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study). *Recent Results Cancer Res.* 2003; 163:96-103.
13. Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. *Curr Oncol.* 2007; 14:89-96.