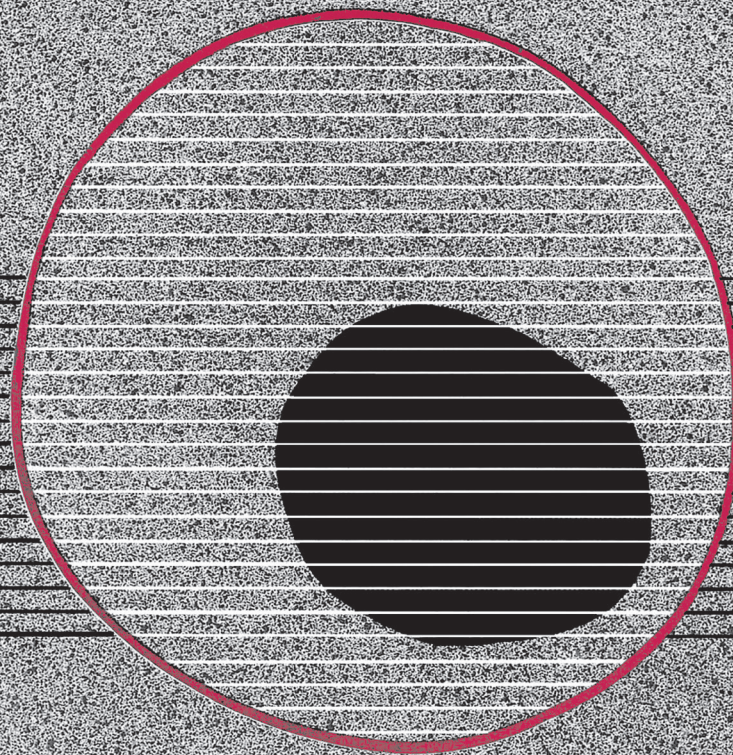


revisiones en

# CANCER

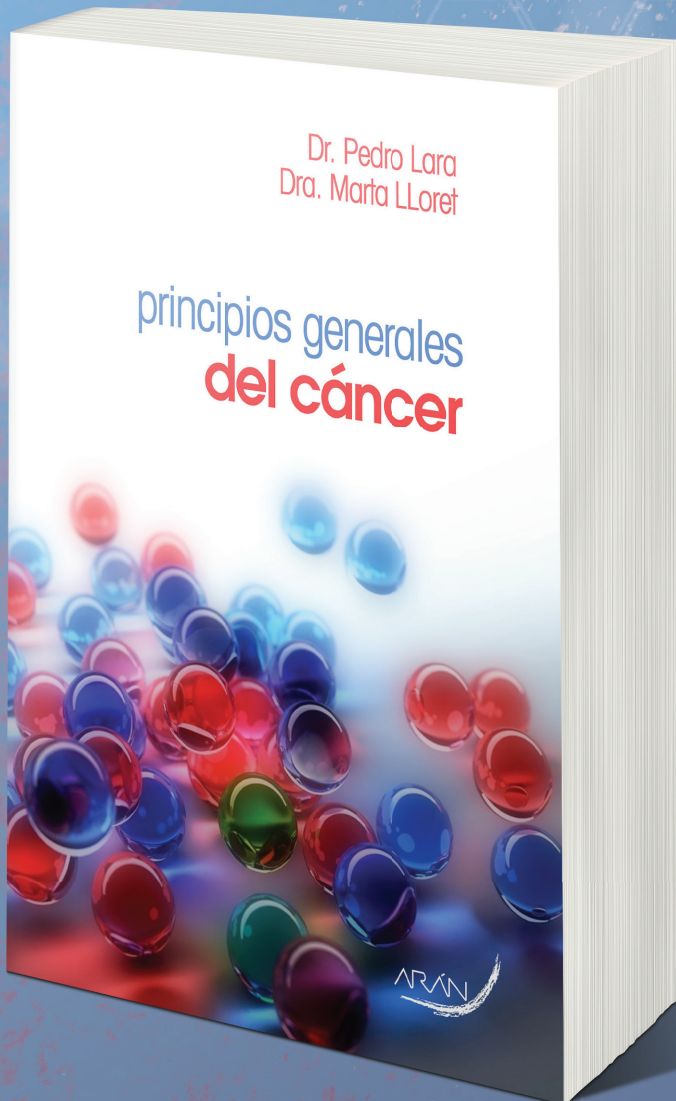
## ESTADIOS INICIALES DEL CÁNCER DE MAMA (I)

VOL. 29, NÚM. 1, 2015



# principios generales del cáncer

Dr. Pedro Lara  
Dra. Marta Lloret



■ EDICIÓN: 2012  
■ ENCUADERNACIÓN: rústica cosida  
■ FORMATO: 170 x 240 mm

- Escrito por un amplio grupo de profesionales: profesores, clínicos e investigadores.
- Su objetivo es reunir de una manera sencilla y completa, los principios básicos del cáncer: biología, carcinogénesis y prevención, epidemiología, diagnóstico y estadiaje, y el tratamiento incluyendo las medidas de soporte.
- Estudio más detallado de los cánceres que, por su incidencia y/o mortalidad, merecen una atención especial.
- Libro de gran originalidad por su accesibilidad a cualquier profesional interesado en este campo.

ARAN  
ediciones s.l.

[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87  
e-mail: [publicaciones@grupoaran.com](mailto:publicaciones@grupoaran.com)

revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2015. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com  
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

# CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes\*:..... 55,00 €
- Médicos Especialistas:..... 83,60 €
- Organismos y Empresas:..... 132,00 €
- Extranjeros (zona Euro):..... 325,00 €
- Resto de países:..... 443,00 €

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2015

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CANCER

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_  
TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_  
CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 29**

**NÚM. 1**

Prevención farmacológica del cáncer de mama J.E. Alés Martínez	1
Cáncer de mama hereditario P. Pérez Segura	13
Epidemiología del cáncer de mama A. Rosero Rodríguez, L. Ruiz-Giménez Úbeda, C. Jara Sánchez	21
Diagnóstico radiológico del cáncer de mama J.M. Oliver Goldaracena	32
Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en estadios iniciales A. Piñero-Madrona	37
Plataformas genómicas C. Bueno Muñio, E. Pertejo Muñoz	43

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 29**

**No. 1**

Pharmacological prevention of breast cancer J.E. Alés Martínez	1
Hereditary breast cancer P. Pérez Segura	13
Early breast cancer: Epidemiology and prognostic factors A. Rosero Rodríguez, L. Ruiz-Giménez Úbeda, C. Jara Sánchez	21
Radiological diagnosis of breast cancer J.M. Oliver Goldaracena	32
Surgical treatment of early stage breast cancer A. Piñero-Madrona	37
Gene expression profiles C. Bueno Muñio, E. Pertejo Muñoz	43

# Prevención farmacológica del cáncer de mama

J.E. ALÉS MARTÍNEZ

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial de Ávila. Ávila*

## RESUMEN

En España se diagnostican cada año alrededor de 25.000 nuevos casos de cáncer de mama y se producen más de 6.000 muertes anuales por esta causa. Estas cifras suponen una carga social, médica y económica de grandes proporciones. La prevención del cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado. Recientemente, el organismo británico “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) ha incorporado tamoxifeno y raloxifeno como agentes preventivos para poblaciones de alto riesgo. Los efectos adversos asociados con estos fármacos exigen una valoración individualizada del riesgo y por ello su utilización por la población y por los profesionales de la salud ha sido escasa. Los nuevos estudios con inhibidores de aromatasa, específicamente exemestano y anastrozol, han mejorado de forma notable el cociente eficacia riesgo del tratamiento farmacológico preventivo. Estos datos han llevado a que la guía de prevención actualizada del año 2013 de la “American Association of Clinical Oncology” (ASCO) añada exemestano como nuevo agente preventivo del cáncer de mama. Sin embargo, quedan lagunas considerables sin respuestas a corto plazo, como la prevención del cáncer de mama con receptores hormonales negativos. Los avances futuros en este campo vendrán de la mano de un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes en la carcinogénesis, el descubrimiento de nuevas dianas moleculares y el desarrollo de nuevos fármacos aún mejor tolerados que interfieran de forma precoz en el desarrollo del cáncer de mama.

**PALABRAS CLAVE:** Prevención farmacológica. Cáncer de mama. Tamoxifeno. Exemestano. MAP.3. IBIS. Anastrozol. Raloxifeno. NICE. ASCO.

## ABSTRACT

*In Spain there are 25,000 new breast cancer patients every year and 6,000 women die annually of this disease. Breast cancer prevention by inhibiting estrogenic function has been repeatedly demonstrated. Recently, The British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) has included tamoxifen and raloxifene as preventive agents for high risk populations. However, side effects associated with each of these drugs require an individualized risk evaluation and prevent their indiscriminate use. More recent chemoprevention trials with aromatase inhibitors have shown definitely that exemestane and anastrozole improve the risk/benefit ratio of pharmacological breast cancer prevention. This has led to the updated guidelines of the American Association of Clinical Oncology (ASCO) to add exemestane as a new breast cancer preventive agent. However, there is still considerable lack of information and insight into the cause and ways to prevent hormone receptor negative breast cancer. New findings into the mechanisms underlying breast cancer carcinogenesis, the discovery of new molecular targets and development of even better-tolerated drugs are needed to make additional progress in this area.*

**KEY WORDS:** *Pharmacological prevention. Breast cancer. Tamoxifen. Exemestane. MAP.3. IBIS. Anastrozole. BRCA. Raloxifene. NICE. ASCO.*

## INTRODUCCIÓN

Globalmente, el cáncer de mama es la causa de muerte oncológica más frecuente en mujeres. Se estima que cada año se diagnostican alrededor de 1,67 millones de casos nuevos en el mundo y 521.000 mujeres mueren por esta causa. Las cifras españolas reflejan una incidencia aproximada de 25.215 casos y 6.000 muertes anuales (1). Esta frecuencia supone una carga social, médica y económica enorme que puede cuantificarse utilizando el parámetro de carga de enfermedad (CDE), una determinación de salud poblacional que tiene en cuenta la mortalidad y morbilidad debida a diferentes enfermedades y problemas (2). La CDE puede estimarse a su vez a través del número de años de vida saludable (“Disability-adjusted life years” o “DALY”) perdidos debido a una enfermedad o factor de riesgo. Se obtiene sumando los años de vida perdidos debidos a mortalidad prematura (APM) y los años perdidos debidos a discapacidad funcional (APD). En España se perdieron por cáncer de mama 74.609 DALY en el año 2000 (la tercera causa por cáncer después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal) (3). En un estudio publicado en 2012 (4) se estimó que el coste económico de los días no trabajados por incapacidad temporal debida a cáncer de mama oscilaría entre 9.956.817 € y 14.767.860 € en el periodo estudiado (año 2010). Luengo-Fernández y cols. han calculado que el gasto total debido al cáncer en España, tomando como referencia el año 2009, fue de 9.016 millones de euros, incluyendo gastos sanitarios y sociales. El cáncer de mama es el segundo cáncer en coste después del de pulmón (5). Desde un punto de vista epidemiológico, la evolución del cáncer de mama en España en los últimos 10 años se ha caracterizado por un aumento de la incidencia de aproximadamente un 20%, junto con una disminución de la mortalidad a un ritmo de un 1,4% anual. Como consecuencia, la prevalencia, o número de mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de mama en los 5 años previos continúa aumentando y por ende la carga social de la enfermedad. En la estadística actualizada para el año 2012, el cáncer de mama representa el tumor más prevalente en la población con 104.210 casos, que representan casi el 18% de todos los tumores (6). Es indudable que si dispusiéramos de un tratamiento cómodo, bien tolerado y eficaz, que disminuyera de forma sustancial la aparición del cáncer de mama, ello tendría una traducción inmediata en términos de bienestar social y mejora de la salud pública.

## FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA

La pertenencia al sexo femenino es el principal factor de riesgo para la aparición del cáncer de mama debido a que su desarrollo está íntimamente ligado a la exposición a estrógenos por parte del tejido glandular mamario. Este

vínculo hormonal se ha detectado en numerosos estudios epidemiológicos (7) y se recoge, a través de la historia reproductiva, en varios componentes del principal algoritmo validado (Gail) para predecir el riesgo de desarrollar cáncer de mama (8). Otro dato que muestra la relación entre exposición a estrógenos y riesgo de cáncer de mama (con expresión de receptores hormonales) lo constituye la asociación entre el abandono brusco y masivo del uso de tratamiento hormonal sustitutivo en Estados Unidos y el descenso del 7% en la incidencia de cáncer de mama en mujeres de más de 50 años en ese país a partir del año 2003. La causalidad de la asociación se refuerza porque la disminución sólo se ha dado en mujeres mayores de 50 años (reducción del 11% en el grupo de edad usuaria de los tratamientos hormonales sustitutivos) y únicamente para los tumores con receptores hormonales positivos (9). De forma indirecta este hallazgo demuestra que maniobras que favorezcan o disminuyan el riesgo de cáncer de mama en una medida aparentemente pequeña a nivel individual tienen una enorme repercusión y trascendencia social y económica cuando afectan a una proporción importante de la población. Se había especulado que la apreciación de la disminución de cáncer de mama pudiera estar distorsionada por una disminución coincidente del número de mamografías realizadas en la población estadounidense. Recientemente, Rowan Chlebowski y cols. (10) examinaron los patrones temporales de incidencia del cáncer de mama en relación con el uso de la hormonoterapia y su abandono, teniendo en cuenta simultáneamente otros factores de riesgo de cáncer de mama y la utilización de mamografías. Los resultados confirman que la incidencia de cáncer de mama aumenta conforme aumenta la duración del tratamiento hormonal pero disminuye rápidamente cuando deja de tomarse, todo ello manteniendo niveles similares de frecuencia de mamografías. En resumen, se refuerza la hipótesis que vincula la disminución del uso de HT con la disminución de cáncer de mama. Conforme la epidemia de sobrepeso y sedentarismo se extiende por los países de más nivel económico, también se asientan los estudios que relacionan ambos factores con un aumento de la incidencia de diversos tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. Keum y cols., en un metaanálisis de 50 estudios observacionales prospectivos, encuentran un aumento del 11% de riesgo relativo para la incidencia de cáncer de mama por cada 5 kg de ganancia de peso en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento hormonal sustitutivo (11). Estos hallazgos tienen implicaciones potencialmente importantes para la prevención primaria del cáncer de mama. Los esfuerzos para conseguir hábitos alimentarios saludables deben ocupar un papel relevante en las estrategias de salud pública. En segundo lugar, datos de estudios en adyuvancia con inhibidores de aromatasas sugieren una menor eficacia en personas de mayor índice corporal (12). Habría que investigar si el efecto preventivo de los inhibidores de aromatasas podría estar también



comprometido en dicha población. La dieta y especialmente el papel de diversas vitaminas y nutrientes en la predisposición al cáncer de mama se sigue investigando de forma exhaustiva, sin que hasta el momento se hayan identificado agentes concretos con una causalidad determinante (13). Más claro parece el efecto predisponente del alcohol. En el "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)" se ha encontrado que una ingesta alcohólica entre 5 y 10 g diarios aumenta casi en un 6% el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con una ingesta entre 0 y 5 g de alcohol diarios. El riesgo incluye todos los subtipos de cáncer de mama (14). La imbricación de ambiente y carga genética seguramente se irá deslindando a medida que los muchos genes de susceptibilidad para el cáncer de mama revelados por la tecnología de asociación genómica (GWAS) vayan elucidándose en su función. Una vez conocida esta se podrá determinar cuáles pueden modificarse por cambios ambientales, dietarios o farmacológicos. Los presuntos genes responsables deberán evaluarse sobre los datos de estudios epidemiológicos y de prevención farmacológica de alta calidad (15). Finalmente, las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, y otros, presentan un riesgo de un 40- 85% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida (16). En la actualidad, las estrategias de reducción riesgo para esas mujeres son fundamentalmente quirúrgicas y conllevan la realización de mastectomías y/u ooforectomías profilácticas. Existen fuertes evidencias de la interacción entre los estrógenos y cáncer en estas mujeres. Varios estudios recientes han demostrado que la ovariectomía en mujeres premenopáusicas para prevenir el riesgo de cáncer de ovario reduce también el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de la mutación BRCA1/2 y aumenta la supervivencia (17,18). Estudios biológicos también han revelado una interrelación entre la ruta de los estrógenos y el BRCA1/2 apoyando la hipótesis de que los estrógenos pueden promover la carcinogénesis sostenida por BRCA1. Las mujeres con cáncer de mama y mutación de BRCA1 normalmente presentan tumores receptores de estrógeno (RE)-negativos, dicha paradoja podría explicarse por la pérdida de la expresión de RE en el proceso de carcinogénesis, que ocurre cuando BRCA1 está mutado. Esto está sustentado por el hecho de que células epiteliales mamarias normales expresan RE en portadoras de la mutación BRCA1 (19). Estudios recientes muestran que los tumores con fenotipo basal (RE negativos) en portadoras de la mutación BRCA1 pueden derivar de precursores luminales (RE positivos) aberrantes, con lo que se podría explicar también la posibilidad de prevenir estos tumores mediante la manipulación hormonal (20). Otras hipótesis que explican el rol de los estrógenos en la carcinogénesis mamaria relacionada con el BRCA1/2 incluyen efectos no genómicos de los estrógenos y efectos genotóxicos de metabolitos de los mismos. Teniendo en cuenta esta última hipótesis, la supresión de los estró-

genos puede ser más efectiva que el bloqueo del receptor de estrógenos. Por tanto, las alternativas farmacológicas son potencialmente importantes para las personas con estas mutaciones, especialmente si no quieren someterse a cirugía profiláctica.

#### DETERMINACIÓN DEL RIESGO

La cuantificación del riesgo de un individuo o de poblaciones de forma objetiva y reproducible es esencial tanto para el diseño de ensayos clínicos dirigidos a las poblaciones que más puedan beneficiarse de los tratamientos preventivos, como para poder asesorar de una forma convincente a personas que buscan consejo para estimar y reducir su propio riesgo de cáncer de mama. Las personas portadoras de genes de alto riesgo conocidos como BRCA1 o BRCA2 tienen una probabilidad de riesgo suficientemente alta como para entrar en la categoría de alto riesgo sin necesidad de tener en cuenta otros elementos de riesgo. Igualmente se puede estimar casi directamente el riesgo de las personas con antecedentes de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal en un rango entre 3 y 8 veces el de la media de las mujeres. Para el resto de la población necesitamos herramientas adicionales (21). En la actualidad se dispone de numerosos modelos que combinan diversos factores, fundamentalmente la historia hormonal-reproductiva personal y la de cáncer de mama familiar, para producir un índice o factor que prediga la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en el futuro. En abril de 2013 la USPSTF actualizó las recomendaciones sobre prevención del cáncer de mama que había hecho en 2002 (22). Un aspecto destacable del informe es el análisis exhaustivo de 13 métodos de estratificación del riesgo. En general, todos ofrecen resultados parecidos. Esto es, son buenos a nivel poblacional con capacidades predictivas por encima del 90% pero malos en cuanto a concordancia o capacidad de determinar el riesgo a nivel individual (a duras penas se obtienen áreas bajo la curva superiores a 0,6). En la tabla I se recogen algunos de los modelos utilizados en los principales ensayos clínicos. Los algoritmos basados en la incidencia de fondo del cáncer de mama necesitan la adaptación y calibración adecuadas para el entorno en que se vayan a utilizar, si se quiere optimizar su capacidad predictiva (24). La densidad mamográfica es un factor de riesgo independiente que mejora la capacidad predictiva del índice de Gail (25,26) hasta situarla en un área baja la curva cercana a 0,7.

#### TAMOXIFENO EN PREVENCIÓN PRIMARIA

A principios de la década de los noventa, los datos en modelos animales (27) y la constatación de que el tratamiento con tamoxifeno adyuvante en pacientes con

TABLA I  
 MODELOS USADOS FRECUENTEMENTE PARA IDENTIFICAR MUJERES CON RIESGO AUMENTADO DE CÁNCER DE MAMA (ADAPTADA DE REF. 23)

<i>Modelo</i>	<i>Características</i>	<i>Ensayos clínicos</i>
Modelo Gail 2 o “Breast Cancer Risk Assessment Tool” (ref. 8; <a href="http://www.cancer.gov/bcrisktool">www.cancer.gov/bcrisktool</a> )	Estima el riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama en los 5 años siguientes. Se basa en: edad, edad de menarquia, edad de primer hijo, historia familiar de cáncer de mama en parientes con cáncer de mama, número de biopsias previas e historia de hiperplasia atípica	NSABP-1 (29) STAR (41) MAP.3 (47)
Modelo Tyrer-Cuzick (ref. 55; <a href="http://www.ems-trials.org/riskevaluator/">http://www.ems-trials.org/riskevaluator/</a> )	Estima el riesgo en función de historia familiar, historia hormonal y de enfermedad benigna de mama, edad, IMC y factores genéticos (incluyendo BRCA), creando un modelo estadístico único	IBIS-II (54)

cáncer de mama operable disminuía la incidencia de cáncer de mama contralateral (28) motivaron el diseño y lanzamiento de varios ensayos de prevención del cáncer de mama con (29,30). El primer resultado positivo fue comunicado por el NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) en su estudio P-1, demostrando una reducción del 50% del riesgo de aparición de cáncer de mama en una población de riesgo elevado (29), seleccionada mediante el algoritmo de base epidemiológica de Gail. Los ensayos realizados por el Royal Marsden y el grupo italiano se publicaron, inicialmente, como estudios negativos (30,31). Más tarde, el ensayo IBIS-1 encontró resultados similares al estudio P-1, aunque el efecto preventivo fue algo menor (32). Finalmente, una revisión global de todos los estudios aleatorizados de tamoxifeno frente placebo confirmó definitivamente que el tamoxifeno puede reducir el riesgo de aparición

de cáncer de mama en mujeres con un riesgo superior al “normal” (33) (Fig. 1).

#### IMPORTANCIA DEL COCIENTE BENEFICIO/RIESGO EN PREVENCIÓN

A pesar de la demostración de su eficacia, el uso generalizado de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado por el aumento asociado de la incidencia de varios efectos secundarios potencialmente graves, destacando el cáncer de endometrio y los fenómenos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos problemas se dan casi exclusivamente en la población posmenopáusica y se atribuyen al componente estrogénico de la acción de tamoxifeno, pero es fundamental que los agentes elegidos para la quimioprevención tengan un nivel de tolerancia y seguridad excelente. Hay que subrayar que mediante un estudio individualizado se pueden identificar numerosas mujeres, no sólo premenopáusicas, sino también posmenopáusicas que obtendrían un beneficio netamente favorable del uso de tamoxifeno como reductor del riesgo de cáncer de mama (34). Para ello es preciso un conocimiento y trabajo adicionales por parte del médico que no suele estar habituado al manejo de cuestiones de prevención, ni a atender a población sana. Esta suma de factores ha motivado que tamoxifeno sea utilizado muy por debajo de su potencial preventivo (35,36). Por definición, la población objetivo de la prevención no padece cáncer en el momento de someterse a este tipo de tratamientos. Es decir, está esencialmente sana o con otras comorbilidades en función de su edad, sexo y otros factores. Por ello, el cociente/riesgo para cualquier agente farmacológico con potencial preventivo debe ser claramente positivo. Por ejemplo, Cummings y cols. (37) investigaron los efectos de la tibolona, un producto sintético con efectos estrogénicos, progestágenos y androgénicos, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis respecto a su influencia sobre

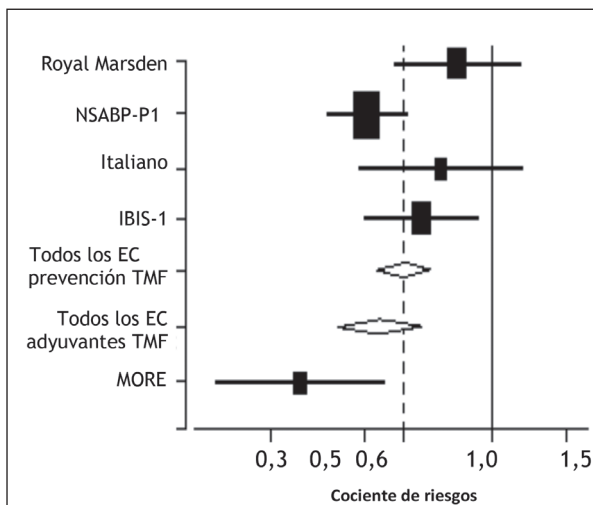


Fig. 1. Incidencia de cáncer de mama. Primeros ensayos de prevención (adaptado de Cuzick J, et al. *Lancet* 2003;361:296-300. EC: ensayos clínicos. TMF: tamoxifeno).

la densidad mineral ósea, fracturas óseas, cáncer de mama y colon, y episodios cardiovasculares. En comparación con placebo, tibolona disminuyó la incidencia relativa de fracturas vertebrales en un 45%, de fracturas no vertebrales en un 25%, de cáncer de mama en un 68% y de colon en un 69%. Desafortunadamente ello se acompañó de un aumento del 219% en el riesgo de ictus, motivo por el que se detuvo el estudio. Dicho de otra manera, en este tipo de población se previenen 1,9 casos de cáncer de mama por 1.000 mujeres/año pero se provocan 2,4 casos adicionales de ictus por 100 mujeres/año. Lógicamente estos datos lo descartan como un agente útil en quimioprevención mamaria; al menos en la población del estudio con un riesgo de cáncer de mama de aproximadamente 1,4% a los cinco a años. El estudio RUTH (38) es también muy ilustrativo sobre las bondades y precauciones que deben tomarse con los agentes de quimioprevención. Aquí se comparó raloxifeno con placebo en 10.101 mujeres posmenopáusicas con riesgo cardiovascular elevado, incluyendo simultáneamente la reducción de la incidencia de cáncer de mama como objetivo principal. En el apartado cardiovascular se demostró que no había diferencias entre raloxifeno y placebo. Un resultado similar al obtenido con tamoxifeno o el tratamiento hormonal sustitutivo en ese contexto. La población de mujeres incluida en este estudio tenía en su mayoría un riesgo bajo. Sólo el 35% tenía una puntuación de Gail superior 1,66. En este contexto, raloxifeno volvió a demostrar su eficacia al lograr una reducción del 44% en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres asignadas a raloxifeno respecto a las que recibieron placebo. Al ser una población de relativo bajo riesgo, esto se traduce en una prevención, en términos absolutos, de 1,2 casos de cáncer de mama por mil mujeres por año, así como en una reducción de 1,3 episodios de fracturas vertebrales por mil mujeres al año. Esto se consigue al precio de un exceso de 1,2 casos de tromboembolismo venoso por año y de 0,6 casos más de ictus mortales por mil mujeres por año. Como puede apreciarse, los beneficios de raloxifeno en mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama se neutralizan casi por completo debido a los efectos indeseables, como concluyen los autores del artículo. Hay que tener en cuenta, además, que el efecto antiosteoporótico de raloxifeno se circunscribe en todos los estudios realizados a las fracturas vertebrales, pero no a las de huesos largos, con mucha mayor morbimortalidad. Sin embargo, es fácil deducir que cuanto mayor sea el riesgo de cáncer de mama, mayor será el beneficio neto del uso de raloxifeno (o tamoxifeno). De ahí la importancia de la selección cuidadosa e individualizada de las mujeres candidatas a prevención farmacológica.

#### RALOXIFENO

Raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno, o SERM, como el tamoxifeno, pero que presenta la ventaja de no tener efectos proliferativos sobre el

endometrio. Esto podría significar que su cociente riesgo/beneficio sea mejor que el de tamoxifeno, al menos para las mujeres con útero conservado. El ensayo MORE, contemporáneo de los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno, tenía como objetivo principal demostrar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis con raloxifeno en comparación con placebo. Como objetivo secundario se incluyó la capacidad de prevenir el cáncer de mama y se observó que la incidencia de tumores de mama era mucho menor en las mujeres tratadas con raloxifeno en comparación con las tratadas con placebo (39). La toma de raloxifeno no se asoció con más casos de cáncer de endometrio pero sí hubo significativamente más episodios de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda en las mujeres tratadas con raloxifeno. El estudio CORE, continuación del anterior, confirmó los datos anteriores con un periodo de tratamiento más prolongado (40). Como consecuencia natural se llevó a cabo el estudio STAR (tamoxifeno frente a raloxifeno en 19.747 mujeres posmenopáusicas con los mismos criterios de inclusión que el estudio P-1). Se trataba de definir cuál de los dos SERM tenía mayor eficacia, o en su defecto un mejor perfil riesgo/beneficio en una comparación directa (Fig. 2). Los resultados iniciales se comunicaron en 2006 (41) y son los principales responsables, junto con los datos acumulados de otros ensayos, de la aprobación en 2007 de la indicación de quimioprevención para raloxifeno. En cuanto a eficacia, los resultados demostraron una incidencia similar de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales y no vertebrales. En cambio, la incidencia de cáncer no invasivo (*in situ*) fue menor en las mujeres tratadas con tamoxifeno. En el apartado de efectos secundarios e indeseables, en las mujeres tratadas con raloxifeno hubo menos casos de cáncer de endometrio, como era previsible, (1,5 frente a 2,0 casos por mil mujeres por año) y también, de forma algo más sorprendente, menos casos de embolias pulmonares y trombosis venosas (3,7 episodios combinados por mil mujeres y año si se trataban con tamoxifeno y 2,6 en el caso de raloxifeno).

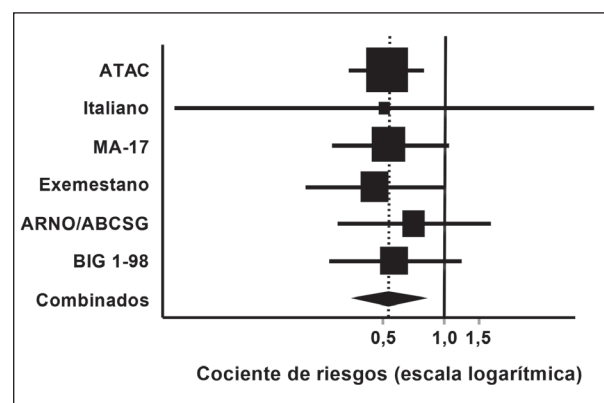


Fig. 2. Cáncer contralateral en los ensayos con inhibidores de la aromataasa (adaptado de Cuzick J. *J Clin Oncol* 2005; 23:1636-43).

Los episodios isquémicos cerebrales y coronarios fueron similares en las dos ramas de tratamiento pero hubo menos cataratas en las mujeres tratadas con raloxifeno (9,72 por mil mujeres-año) que con tamoxifeno (12,2 por mil mujeres-año). En cuanto a la calidad de vida de las participantes no hubo diferencias globales entre los dos tratamientos, aunque sí en aspectos particulares. Por ejemplo, las mujeres con tamoxifeno comunicaron más problemas ginecológicos, vasomotores, vesicales y calambres musculares; en cambio, las mujeres con raloxifeno sufrieron más dispareunia, problemas musculoesqueléticos (dolor osteoarticular) y ganancia de peso (42). En una actualización del estudio (43) se obtuvieron datos con un seguimiento de 81 meses en lugar de los 41 meses del seguimiento original (21 meses después de terminar el tratamiento del estudio). Se observó que el riesgo de cáncer de mama era ahora mayor en el grupo de raloxifeno (riesgo relativo 1,24; IC 95%: 1,05-1,47). En conjunto, raloxifeno fue un 24% menos efectivo en prevenir tumores invasivos y un 22% menos efectivo en reducir carcinoma *in situ*. En cambio, raloxifeno continuó mostrando una clara superioridad en el apartado de toxicidad uterina con menos cáncer y displasia endometriales. En estas mujeres también continuó habiendo menos eventos tromboembólicos, cataratas y sofocos. Contabilizando beneficios y efectos adversos en esta población con un riesgo medio del 4,03% de desarrollar cáncer de mama a los 5 años, tamoxifeno previene 20 tumores invasivos y 20 *in situ* por cada 1.000 mujeres a cambio de provocar 2,25 cánceres endometriales y 3,3 episodios de tromboembolismo. Las cifras para raloxifeno serían de 15, 16, 0 y 2,47, respectivamente. Es decir, el cociente beneficio/riesgo sería de 7,1 para tamoxifeno y de 13,1 para raloxifeno, en mujeres no hysterectomizadas. Estas cifras suponen un beneficio potencial mayor en magnitud que el conseguido con las medicaciones antihipertensivas e hipocolesteromiantes. En resumen, se puede concluir que en mujeres premenopáusicas tamoxifeno es un eficaz agente preventivo mientras que en posmenopáusicas hay dos opciones en las que se puede estudiar el cociente beneficio/riesgo en función del perfil individual. Freedman y cols. han elaborado una serie de tablas que permiten conocer de forma sencilla el beneficio esperable con tamoxifeno o raloxifeno para segmentos definidos de mujeres en función de edad y situación respecto a su útero (44). Esta herramienta puede utilizarse por cualquier médico que desee asesorar a mujeres posmenopáusicas candidatas a reducción del riesgo de cáncer de mama, aunque necesitan un ligero ajuste para tener en cuenta los datos de actualización del estudio STAR.

#### INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa se han investigado como agentes preventivos debido a los favorables resultados con anastrozol, letrozol (inhibidores de la aroma-

tasa de estructura no esteroidea) y exemestano (inhibidor esteroideo) en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Globalmente los inhibidores de la aromatasa ofrecen mayor eficacia que tamoxifeno evitando recaídas de los tumores de mama hormonosensibles y tienen también un mejor perfil de efectos secundarios graves. Quizás el aspecto más importante desde el punto de vista de su relevancia como agentes de quimioprevención reside en el hecho de que pueden evitar la aparición de segundos tumores contralaterales con mayor eficacia que tamoxifeno (45) (Fig. 3). El conjunto de los estudios comparativos con tamoxifeno sugiere que los inhibidores de aromatasa tienen una capacidad adicional de reducir la aparición de tumores contralaterales en un 40-60%. Dado que tamoxifeno ya reduce los segundos tumores con receptores hormonales positivos en un 40-50%, es verosímil que los inhibidores de aromatasa puedan prevenir hasta un 70-80% del cáncer de mama con receptores hormonales positivos en las poblaciones estudiadas.

#### PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA CON EXEMESTANO. EL ESTUDIO MAP.3

Exemestano es un inhibidor de la aromatasa de tipo esteroideo con una estructura similar al sustrato natural de la aromatasa, la androstendiona, que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima impidiendo su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. En el estudio IES031, que comparó tamoxifeno con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas (46), se demostró la superioridad de exemestano en cuanto a reducción de eventos mamarios, 32% menos que con tamoxifeno. Igualmente, la incidencia de cáncer de mama contralateral se redujo en un 56%. El perfil de efectos secundarios fue generalmente favorable a exemestano con menos episodios tromboembólicos, de sangrado vaginal y de segundos tumores distintos del cáncer de mama, aunque con más artralgias y episodios de diarrea, casi siempre de carácter leve. En cuanto al hueso, hubo más episodios de osteoporosis y fracturas óseas en las mujeres tratadas con exemestano, aunque sin alcanzar significación estadística. Este buen perfil de eficacia y tolerancia de exemestano motivó su elección para el ensayo clínico de quimioprevención denominado MAP-3/ExCel (47). En este estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron 4.560 mujeres posmenopáusicas de alto riesgo para cáncer de mama, seleccionadas en base a una puntuación superior a 1,67 en la prueba de Gail o antecedentes de lesiones mamarias indicativas de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar *in situ*, carcinoma intraductal operado con mastectomía simple). El estudio se cerró con una mediana de seguimiento de 35 meses al alcanzarse el número de eventos previstos en el plan estadístico (48). En ese momento se habían diagnosticado 43 casos de cáncer de mama infiltrante en

el grupo placebo, por tan solo once en la rama tratada con exemestano. La incidencia anual de cáncer de mama se estimó en 0,55% en la rama placebo y en un 0,19% en la rama de exemestano lo que supone una reducción del 65% en incidencia (HR: 0,35; IC 95%: 0,18-0,70). La reducción se observó en tumores con receptores hormonales positivos pero no para tumores sin expresión de receptores hormonales. La incidencia de tumores infiltrantes e *in situ* en conjunto se redujo en un 53% en la rama de exemestano respecto a placebo. Igualmente el efecto favorable de exemestano se observó en todos los subgrupos previamente especificados, como puntuación de Gail alta o baja, edad, e índice de masa corporal. El número de mujeres que deben tratarse (NNT) con exemestano para prevenir un episodio de cáncer de mama infiltrante es de 97 si el tratamiento dura 3 años, pero solo de 26 si el tratamiento se mantiene durante 5 años. En cuanto a los efectos adversos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a fracturas óseas, eventos cardiovasculares, otros tumores o muertes atribuibles al tratamiento. En el contexto de los tratamientos farmacológicos preventivos, una gran eficacia y un buen perfil de toxicidad no son suficientes. Además, la tolerancia al fármaco, derivada de su impacto sobre la calidad de vida, debe también ser excelente. En un estudio de calidad de vida asociado a MAP.3, se evaluó la evolución de síntomas específicos de menopausia y de calidad de

vida general usando los cuestionarios Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL) y SF-36, respectivamente (49). Se objetivó que exemestano tuvo un pequeño exceso de efectos negativos sobre los síntomas vasomotores, de disfunción sexual y de dolor, sobre todo entre los 6 meses y 2 años de tratamiento. Sin embargo, esto solo ocurrió en un 8% más de mujeres en el área vasomotora y en un 4% más en cuando a función sexual y dolor. Igualmente solo un 4% más de mujeres suspendieron el tratamiento de exemestano en comparación con placebo. Puede concluirse que exemestano tiene un impacto muy escaso sobre la calidad de vida de las mujeres haciéndolo un agente de prevención del cáncer de mama muy atractivo en mujeres posmenopáusicas. Los datos en la cohorte española del estudio MAP.3 fueron similares a los del estudio global. Si tenemos en cuenta que más del 60% de los 25.000 nuevos cánceres de mama se dan en mujeres mayores de 55 años podemos estimar que la capacidad potencial de prevención en España podría estar entre 7.000 y 9.000 casos menos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas cada año. Estas cifras podrían incrementarse con la utilización adecuada de tamoxifeno en las mujeres premenopáusicas. Exemestano se ha incorporado como agente de eficacia demostrada en la guía actualizada de ASCO. En la tabla II se comparan las recomendaciones vigentes de NICE (las más conservadoras), USPTF y ASCO.

TABLA II  
COMPARACIÓN DE RECOMENDACIONES DE AGENCIAS (ADAPTADA DE REF. 23)

	<i>ASCO (ref. 22)</i>	<i>USPTF (ref. 16)</i>	<i>NICE (ref. 5)</i>
<i>Agente</i>			
Tamoxifeno	Mujeres premenopáusicas $\geq 35$ años con riesgo quinquenal absoluto de cáncer de mama proyectado $\geq 1,66\%$ o con CLIS	Mujeres premenopáusicas $\geq 35$ años que tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama sin diagnóstico previo de cáncer, CDIS o CLIS	Ofrecer a mujeres premenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama
	Mujeres postmenopáusicas $\geq 35$ años con riesgo quinquenal absoluto de cáncer de mama proyectado $\geq 1,66\%$ o con CLIS	Mujeres postmenopáusicas $\geq 35$ años que tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama sin diagnóstico previo de cáncer, CDIS o CLIS	Considerar para mujeres premenopáusicas con riesgo moderado de cáncer de mama Ofrecer a mujeres postmenopáusicas con o sin útero y alto riesgo de cáncer de mama
	No recomendado si hay historia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus o ataque isquémico transitorio, o durante periodos de inmovilización prolongada	No debe usarse en mujeres con antecedentes de episodios tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus o ataques isquémicos transitorios)	Considerar para mujeres postmenopáusicas con o sin útero y riesgo moderado de cáncer de mama No recomendado si antecedentes o riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica o cáncer endometrial o mastectomía bilateral

*Continúa en la página siguiente*

TABLA II (CONTINUACIÓN)

COMPARACIÓN DE RECOMENDACIONES DE AGENCIAS (ADAPTADA DE REF. 23)

	ASCO (ref. 22)	USPTF (ref. 16)	NICE (ref. 5)
<i>Agente</i>			
Raloxifeno	Mujeres postmenopáusicas $\geq 35$ años con riesgo quinquenal absoluto de cáncer de mama proyectado $\geq 1,66\%$ o con CLIS  No debe usarse para reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas No recomendado si hay historia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus o ataque isquémico transitorio, o durante periodos de inmovilización prolongada	Mujeres postmenopáusicas $\geq 35$ años con riesgo aumentado sin diagnóstico previo de cáncer de mama, CDIS o CLIS  No debe usarse en mujeres con antecedentes de episodios tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus o ataques isquémicos transitorios)	Ofrecer a mujeres postmenopáusicas con útero y alto riesgo de cáncer de mama  Considerar para mujeres postmenopáusicas con útero y riesgo moderado de cáncer de mama  No recomendado si antecedentes o riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica o cáncer endometrial o mastectomía bilateral
Exemestano	Alternativa en mujeres postmenopáusicas $\geq 35$ años con riesgo quinquenal absoluto de cáncer de mama proyectado $\geq 1,66\%$ o con CLIS o hiperplasia atípica No debe usarse para reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas	No incluido	No incluido
Anastrozol	No incluido	No incluido	No incluido
<i>Todos</i>	Los riesgos y beneficios de cada agente en el contexto preventivo deben discutirse específicamente antes de la prescripción	Comprometerse en toma de decisiones compartida Los médicos deben ofrecer medicación reductora de riesgo como tamoxifeno o raloxifeno a las mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama y bajo riesgo de acontecimientos adversos por la medicación	
<i>Mínimo riesgo de cáncer de mama necesario</i>	Para tamoxifeno y raloxifeno, un riesgo quinquenal absoluto de cáncer de mama proyectado $\geq 1,66\%$ o con CLIS  Para exemestano, un riesgo quinquenal absoluto de cáncer de mama proyectado $> 1,66\%$ o con CLIS o hiperplasia atípica	Riesgo estimado de cáncer de mama a los 5 años del 3% o mayor	Alto riesgo: riesgo durante la vida del 30% o mayor; riesgo mayor del 8% entre las edades de 40 y 50 años  Riesgo moderado: riesgo durante la vida del 17% pero menor del 30%; riesgo entre el 3-8% entre las edades de 40 y 50 años

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA CON ANASTROZOL.  
EL ESTUDIO IBIS2

En el estudio ATAC se demostró la superioridad de anastrozol en términos de eficacia y de seguridad res-

pecto a tamoxifeno, incluyendo menos tumores de endometrio y menos episodios vasculares (51). Además, la incidencia de nuevo cáncer de mama contralateral fue un 42% menor en las pacientes tratadas con anastrozol respecto a las tratadas con tamoxifeno, proporcionando

el mismo tipo de evidencia que justificó los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno y exemestano. Los estudios NSABP B35 e IBIS-II DCIS) (52,53) investigan si anastrozol es mejor que tamoxifeno en mujeres con antecedentes de carcinoma de mama intraductal, pero sus resultados no se han comunicado todavía. Por otra parte, el estudio IBIS-II (54) se diseñó para mujeres menopáusicas con riesgo elevado de cáncer de mama seleccionadas mediante el algoritmo de Tyrer-Cuzick (55), distinto del utilizado en los estudios P1, STAR o MAP.3 (véase tabla I para comparación). En este ensayo se asignaron aleatoriamente 1.920 mujeres a anastrozol o placebo. Después de una mediana de seguimiento de 5 años se encontró una reducción del 50% en el número de tumores invasivos en el grupo tratado con anastrozol (Hazard Ratio 0,50; IC 95%: 0,32-0,76;  $p=0,001$ ). Esta reducción es a expensas de tumores con expresión de receptores hormonales. Se estima que la incidencia acumulada de la suma de cáncer invasivo e *in situ* a los 7 años será del 5,6% en la rama placebo y del 2,8% en el grupo de anastrozol. Para cáncer de mama invasivo las cifras a los 7 años serían de un 3,3% con placebo y de un 1,4% con anastrozol arrojando un NNT de 36. Los datos del estudio IBIS-II demuestran que anastrozol es un agente preventivo muy eficaz para el cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

#### OTROS INHIBIDORES DE AROMATASA

Letrozol es otro inhibidor no esteroideo de la aromatasa que ha demostrado su utilidad en el cáncer de mama avanzado y operable. Presumiblemente, los beneficios y riesgos de letrozol, a raíz de los datos publicados, serán similares a los anastrozol. En el estudio MA.17 (56), las mujeres participantes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con cinco años de letrozol o placebo después de cinco años de tratamiento con tamoxifeno. En las que recibieron letrozol se observó una reducción del 46% en el número de casos de cáncer de mama contralateral en comparación con placebo (14 vs. 26 casos;  $p < 0,01$ ). El grupo Americano NSABP con los auspicios del Instituto Nacional del Cáncer Americano (NCI) tenía previsto el comienzo en 2007 de un gran ensayo comparativo entre raloxifeno y letrozol que se había denominado P-4 o STELLAR. El estudio fue cancelado por razones presupuestarias por lo que no es previsible que llegue a disponerse de datos de quimioprevención a gran escala con letrozol en el tipo de población que se ha estudiado con anastrozol o exemestano. Sin embargo, es posible que sí se obtenga información sobre la utilidad de este inhibidor de aromatasa en las mujeres portadoras de mutaciones deletéreas en BRCA1 y BRCA2. Aunque tamoxifeno parece reducir la incidencia de tumor primario o contralateral, de forma parecida a otros subgrupos, los datos disponibles se han obtenido retrospectivamente con un bajo número de pacientes dentro de los estudios

aleatorizados, o bien se trata estudios de cohortes no prospectivos (57-59). Para llenar este vacío y posiblemente optimizar la eficacia preventiva, se está llevando a cabo el ensayo clínico fase III LIBER, "Prevention of Breast Cancer by Letrozole in Post-menopausal Women Carrying a BRCA1/2 Mutation" (60), un ensayo en el que se estudia en 386 mujeres posmenopáusicas con mutación BRCA1/2 el efecto de letrozol en comparación con placebo en la reducción del riesgo de cáncer de mama. Este estudio aportará información muy valiosa ya que podría ofrecerse una alternativa a la mastectomía bilateral profiláctica para este grupo de mujeres.

#### MÁS ALLÁ DE LA INHIBICIÓN ESTROGÉNICA

Hasta ahora ninguna de las maniobras farmacológicas estudiadas parece tener eficacia para la prevención del cáncer de mama sin expresión de receptores hormonales. Esto puede cambiar en el futuro con la ampliación de nuestros conocimientos sobre los mecanismos básicos de la carcinogénesis del cáncer de mama. Entre las nuevas dianas moleculares con posible aplicación para la prevención de los fenómenos iniciales de transformación oncogénica resultan prometedoras las investigaciones sobre las vías "Hedgehog", Wnt y Notch de transmisión de señales (61). En concreto, Hedgehog tiene gran importancia en el desarrollo embrionario de muchas especies y contribuye a la patogénesis de varios tipos de cáncer como basalioma, próstata, páncreas y meduloblastoma. O'Toole y cols. (62) han encontrado que la expresión de uno de los componentes de esta vía, Sonic Hedgehog (Shh), aumenta progresivamente desde el tejido mamario normal al cáncer invasivo, pasando por la hiperplasia atípica. Igualmente la sobreexpresión de Shh se asocia a peor pronóstico en mujeres con cáncer de mama, predominando en pacientes con tumores de fenotipo basal. En un modelo experimental la acumulación de Shh provocó hiperplasia y displasia del tejido mamario humano normal. En conjunto, estos datos sugieren que esta ruta juega un papel importante en al menos algún subtipo de cáncer de mama (63). La importancia para la quimioprevención se debe a que son fenómenos que suceden en etapas tempranas de la carcinogénesis, con lo cual podríamos impedir la progresión a la enfermedad invasiva. En la actualidad hay varios compuestos en investigación clínica en pacientes con diversos tipos de tumores. Como siempre en el campo de la prevención, su futura utilidad dependerá tanto o más de su tolerabilidad como de su eficacia preventiva.

Otra vía emergente de intensa investigación en el desarrollo del cáncer de mama es la vía de los factores análogos a la insulina IGF y sus receptores. Desde el punto de vista de la quimioprevención incluso antiguos conocidos como la metformina podrían tener un papel relevante con un cociente riesgo beneficio aceptable (64). Un agente que actúa a través de la vía del IGF con posi-

ble utilidad preventiva del cáncer de mama es pasireotido (SOM230), un inhibidor de IGF-I que actúa uniéndose a varios receptores de somatostatina (SSTR), previene la acción estrogénica al reducir la hormona del crecimiento y tiene un efecto inhibidor directo de la acción de IGF-I sobre la glándula mamaria. Este agente podría tener un buen perfil de tolerabilidad dado que no se han observado síntomas menopáusicos en pacientes acromegálicas que lo han recibido. Ruan y cols. de la New York University School of Medicine, han comunicado datos de aumento de apoptosis y disminución de la proliferación en modelos preclínicos y clínicos preliminares de carcinoma intraductal e hiperplasia ductal atípica con dicho agente (65).

Los fitoestrógenos y su posible papel como agentes modificadores de la salud son objeto de intenso escrutinio científico y mediático. Parece que no todos los fitoestrógenos son iguales. Al menos eso concluyen Saari-nen y cols. (66) que encuentran que la enterolactona, un fitoestrógeno presente en las semillas de lino, calabaza y ajonjolí, centeno, soya, brócoli, frijoles, y en algunas bayas, pero no la genisteína, presente en la soja, disminuye la proliferación, angiogénesis y secreción de VEGF inducida por estrógenos en el cáncer de mama humano. Los autores concluyen que distintos fitoestrógenos pueden tener efectos muy diferentes sobre el cáncer de mama, prevención o promoción. También las estatinas se han investigado de forma extensa en su vertiente de prevención del cáncer de mama sin que se haya detectado eficacia clara en este sentido (67).

## CONCLUSIONES

La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva. Los efectos adversos asociados impiden su uso indiscriminado, pero existen grupos numerosos de mujeres que pueden beneficiarse ya hoy día del uso de tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol en mujeres postmenopáusicas, y de tamoxifeno en premenopáusicas y disminuir de forma muy significativa los costes personales, sociales y económicos que supone el cáncer de mama. La mejora de la difusión de las opciones preventivas entre los médicos de atención primaria y especialistas y entre la población general es un reto que debe acometerse de forma decidida. En cuanto al futuro, las mejoras vendrán de un mejor conocimiento de la interacción entre genoma y ambiente que permita identificar vías precoces en el proceso de la carcinogénesis que permitan una intervención temprana con agentes muy bien tolerados. Finalmente, la ola de obesidad y sedentarismo necesita una atención decidida por su asociación con creciente nuevos casos de cáncer de mama.

En resumen, el cuerpo de conocimientos en biología molecular, farmacología, epidemiología, técnicas de imagen e investigación clínica potencialmente aplicables

al ámbito de la prevención crece de forma espectacular. Es de desear que ello se traduzca en la aceleración del desarrollo clínico de fármacos preventivos eficaces en un futuro no muy lejano.

## CORRESPONDENCIA:

José Enrique Alés Martínez  
Servicio de Oncología Médica  
Complejo Asistencial de Ávila  
Avda. Juan Carlos I, s/n  
05071 Ávila  
e-mail: jealesm@seom.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. 2012.
2. Pereira J, Cañón J, Álvarez E, Gènova R. La medida de la magnitud de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. *Revista de Administración Sanitaria* 2001;5(19):59-84.
3. Fernandez de Larrea-Baz N, Alvarez-Martin E, Morant-Ginestar C, Genova-Maleras R, Gil A, Perez-Gomez B, et al. Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health* 2009;9(1):42.
4. Vicente-Herrero MT, Terradillos-García MJ, María Ramírez-Iñiguez de la Torre V, Capdevila-García LM, Aguilar-Jiménez E, López-González AA. El cáncer de mama en España. Aproximación a su coste económico por incapacidad temporal durante 2010. *GAMO* 2012;11:351-7.
5. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1165-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X.
6. <http://globocan.iarc.fr>. Acceso el 17 de marzo de 2015.
7. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.
8. Gail MH. Twenty-five years of breast cancer risk models and their applications. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):dju042 doi:10.1093/jnci/dju042.
9. Ravdin P, Cronin K, Howlader N, Berg C, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
10. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-87.
11. Keum N, Greenwood C, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: A dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):dju428. doi:10.1093/jnci/dju428.
12. Ioannides SJ, Barlow PL, Elwood JM, Porter D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):237-48. doi: 10.1007/s10549-014-3091-7.
13. de Batlle J, Ferrari P, Chajes V, Park JY, Slimani N, McKenzie F, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2014;107(1):367. doi: 10.1093/jnci/dju367.
14. Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, et al. Alcohol intake and breast cancer in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015 Feb 9. doi: 10.1002/ijc.29469.



15. Garcia-Closas M, Gunsoy NB, Chatterjee N. Combined associations of genetic and environmental risk factors: Implications for prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(11). pii: dju305. doi: 10.1093/jnci/dju305.
16. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
17. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer — a population-based data linkage study. *Int J Cancer* 2014;134(9):2211-22. doi: 10.1002/ijc.28537.
18. Rebbeck TR et al. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reduction salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Ins* 2009;101(2):80-7.
19. Mote PA, Leary JA, Avery KA, Sandelin K, Chenevix-Trench G, Kirk JA, et al.; kConFab Investigators. Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39(3):236-48.
20. Lim E, Vaillant F, Wu D, Forrest NC, Pal B, Hart AH, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med* 2009;15:907-13.
21. Strasser-Weippl K, Goss PE. Suitable trial designs and cohorts for preventive breast cancer agents. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:677-87.
22. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: A systematic review for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2013;158(8):604-14.
23. Alés-Martínez JE, Ruiz A, Chacón JI, Lluch Hernández A, Ramos M, Córdoba O, et al. Preventive treatments for breast cancer: Recent developments. *Clin Transl Oncol* 2015;17:257-63.
24. Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, Erdozain N, Murillo A, Alés-Martínez JE, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: A population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):249-59.
25. Tice JA, Omeara ES, Weaver DL, Vachon C, Ballard-Barbash RM, Kerlikowske K. Benign breast disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(14):1043-9.
26. Pollán M, Ascunce N, Ederra M, Murillo A, Erdozain N, Alés-Martínez JE, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: A Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R9.
27. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976;12:419-24.
28. Fisher B, Redmond C. New perspective on cancer of the contralateral breast: A marker for assessing tamoxifen as a preventive agent. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1278-80.
29. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
30. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98-101.
31. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998 Jul 11; 352(9122):93-7.
32. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al. International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer: 96 month follow up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):272-82.
33. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
34. 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;91:1829-46.
35. Armstrong K, Quistberg DA, Micco E, Domchek S, Guerra C. Prescription of tamoxifen for breast cancer prevention by primary care physicians. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2260-5.
36. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):443-6.
37. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
38. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
39. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):125-34.
40. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evisita: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1751-61.
41. 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(23):2727-41.
42. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2742-51.
43. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:696-706.
44. Freedman AN, Yu B, Gail MH, Costantino JP, Graubard BI, Vogel VG, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2327-33.
45. Cuzick J. Aromatase Inhibitors for Breast Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:1636-43.
46. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al.; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
47. Goss PE, Richardson H, Chlebowski R, Johnston D, Sarto GE, Maunsell E, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 Trial: evaluation of exemestane to prevent

- breast cancer in postmenopausal women. *Clin Breast Cancer* 2007c;7(11):895-900.
48. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. NCIC CTG MAP.3 Study investigators. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91.
  49. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Sarto GE, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): A randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1427-36.
  50. Ales Martinez JE, Ruiz A, Richarsond H, Chacon JI, Lluch A, Ramos M, et al. Map.3/Excel/Geicam 2003-08. Estudio aleatorizado de exemestano controlado con placebo en prevención primaria de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas: resultados en la cohorte española. P138. XIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica. 19-21 octubre, Málaga 2011.
  51. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al.; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
  52. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=651296&version=HealthProfessional> (acceso el 22 de marzo de 2015)
  53. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00072462?term=IBIS+anastrozole&rank=1> (acceso el 22 de marzo de 2015).
  54. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al.; IBIS-II investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): An international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041-8.
  55. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-30.
  56. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.
  57. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, Tidy A, Ashley S, Easton D, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. *Cancer Lett* 2007;247(2):259-65.
  58. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2328-35.
  59. Phillips K, Milne R, Rookus M, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091-9.
  60. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=LIBER+breast+cancer+prevention&Search=Search> (acceso el 31 de marzo de 2015)
  61. Zardawi SJ, O'Toole SA, Sutherland RL, Musgrove EA. Dysregulation of Hedgehog, Wnt and Notch signalling pathways in breast cancer. *Histol Histopathol* 2009;24(3):385-98.
  62. O'Toole S, Swarbrick A, Millar E, McLeod D, et al. Aberrant Hedgehog signaling is an early event in breast cancer development. [Abs. 24]. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2009.
  63. Hui M, Cazet A, Nair R, Watkins DN, O'Toole SA, Swarbrick A. The Hedgehog signalling pathway in breast development, carcinogenesis and cancer therapy. *Breast Cancer Res* 2013;15(2):203. doi: 10.1186/bcr3401
  64. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028221?term=breast+cancer+prevention&type=Intr&gndr=Female&age=1&rank=10> (acceso 31 marzo 2015).
  65. Ruan W, Singh B, Smith J, et al. Evidence that SOM230 can prevent experimental mammary hyperplasia by blocking IGF-I and thus estrogen action in the mammary gland: Preliminary evidence for an effect in humans [Abs5084]. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2009.
  66. Saarinen NM, Abrahamsson A, Dabrosin C. Enterolactone but not genistein decreases estradiol-induced tumor growth, angiogenesis, and secreted VEGF in vivo in human breast cancer. [Abs 5081]. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2009.
  67. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8606-12.

# Cáncer de mama hereditario

P. PÉREZ SEGURA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer de mama hereditario afecta a un 5-10% de todos los cánceres de esa localización. La identificación de estas familias es clave si queremos reducir la incidencia de esta neoplasia o, al menos, diagnosticarlo de la manera más precoz posible. Los conocimientos moleculares sobre los genes implicados en dicha susceptibilidad nos permiten poder detectar mutaciones, fundamentalmente en los genes BRCA1 y 2, en cerca de un 50% de las familias que cumplen criterios de cáncer de mama/ovario hereditario. El manejo de estas mujeres debe realizarse en unidades y centros especializados y siempre dentro de un proceso de asesoramiento genético correcto. En este artículo se revisan los aspectos más importantes del cáncer de mama hereditario, su detección y manejo.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama hereditario. Prevención. BRCA1. BRCA2.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en los países occidentalizados y la segunda causa de muerte por tumor en EE. UU. De todos los factores de riesgo que han podido ser evaluados en los distintos estudios epidemiológicos realizados en este cáncer, sin lugar a dudas, la historia familiar de cáncer de mama es el factor de riesgo de mayor peso específico. En este apartado es de interés conocer el número de familiares afectados, el nivel de consanguinidad y la edad de diagnóstico de los casos acontecidos (cuanto más joven es la edad de diagnóstico, más posibilidades de que exista un componente genético). Los estudios de familias con gran cantidad de casos de cáncer de mama

## ABSTRACT

*Hereditary breast cancer affect between 5%-10% of all breast cancers diagnosed in our country. The detection of these families is very important if we want diminish the incidence of this tumor or, unless, make the earlier diagnosis as possible. The molecular knowledge about the susceptibility genes involved in this disease permit us detect some mutations, especially in BRCA1 and 2 genes, in about 50% of the families that fulfil clinical criteria of hereditary breast/ovarian cancer. Clinical management of these women must develop in units and specialized centers and always with a correct genetic counselling. In this article, we review the most important aspects in hereditary breast cancer, its diagnosis and management.*

**KEY WORDS:** *Hereditary breast cancer. Prevention. BRCA1. BRCA2.*

y/u ovario nos han permitido localizar algunos genes cuyas alteraciones implican una mayor susceptibilidad a padecer este/os tipo/s de cáncer.

Antes de hablar del cáncer de mama hereditario deberíamos hacer una mención sobre una entidad más desconocida como es la agregación familiar de cáncer de mama. Este es un subgrupo de moderado-alto riesgo donde no se cumplen de manera estricta los criterios de cáncer hereditario pero que, sin embargo, es mucho más numeroso en incidencia que el cáncer hereditario (de hecho se piensa que puede llegar hasta 20-30% de todos los cánceres mamarios). En este subgrupo se incluirían familias que, por ejemplo, presentan dos casos de cáncer de mama con edades de diagnóstico por encima de lo que se atribuye al cáncer hereditario; o

familias con 2 casos donde se “salta” una generación entre ambas.

En estas familias el manejo es mucho más problemático, ya que no se les puede dar una valoración de riesgo tan fiable como en el caso del cáncer hereditario, no disponemos de test genético que ofrecerles ni tampoco sabemos hasta dónde llegar en las recomendaciones sobre el manejo de ese riesgo aumentado de cáncer de mama.

Los síndromes hereditarios de cáncer de mama afectan a un 5-10% de todos los cánceres (1); entre los síndromes más importantes podemos resaltar:

- Cáncer de mama-ovario hereditario: genes implicados BRCA1/2.
- Sdr. Li-Fraumeni: gen implicado P53.
- Sdr. Cowden: gen implicado PTEN.
- Ataxia-telangiectasia: gen implicado ATM.

De todos estos síndromes el más importante es, con diferencia, el de mama-ovario hereditario, y va a ser a él al que dediquemos el resto del capítulo.

El gen BRCA1 fue descubierto en 1990 por ligamiento genético, en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12). Se trata de un gen de alta penetrancia y se cree que pueda estar relacionado con más del 90% de las familias con cáncer de mama y ovario (2).

El gen BRCA2 se descubrió posteriormente en el brazo largo del cromosoma 13 y parece estar relacionado con el 35% de las familias con múltiples casos de cáncer de mama (una de sus características particulares es la de relacionarse con la presencia de cáncer de mama en el varón y, probablemente, de páncreas y próstata) (3).

La función de estos genes todavía no está del todo delimitada pero parece que, además de una función supresora de tumores, podrían estar relacionados con la reparación del ADN.

La prevalencia global de cánceres de mama relacionados con estos genes se piensa que ronda 1 de cada 800 casos; sin embargo, existen determinados grupos étnicos y/o geográficos para los cuales existe una mayor prevalencia y, en general, para unas determinadas mutaciones; este es el caso de los judíos Ashkenazi y la presencia de las mutaciones 185delAG y 5382 insC en el gen BRCA1 y de la mutación 6174 delT para BRCA2, las cuales ocurren en 1 de cada 50 casos de cáncer de mama (Tabla I). En cuanto a la penetrancia se estima que oscila entre el 36% y el 85% para el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida y del 16% al 60% para el cáncer de ovario (dependiendo de la población estudiada). Sin embargo, esta penetrancia no se conoce detallada en función de una mutación específica o de otros factores adicionales (genéticos o ambientales) (4,5) (Tabla II). En cuanto a nuestro país, el estudio más importante (6) presenta unos resultados similares a los de otras poblaciones con la siguiente distribución: en casos con 3 o más casos de cáncer de mama/ovario la presencia de mutaciones rondaba el 60%, cayendo de manera importante según se reducía el número de

casos; el 60% de las familias con cáncer de mama en varón presentaba mutaciones en BRCA2; en los casos de mujeres con cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años y sin historia familiar, las posibilidades de detectar una mutación no llegaban al 10%.

Antes de comenzar a hablar sobre el consejo genético y su procedimiento en cáncer de mama es necesario conocer algunos aspectos más básicos de esta enfermedad en su entorno hereditario.

- *Biología del cáncer de mama hereditario*: en la actualidad sabemos que una de cada 250 mujeres va a ser portadora de una mutación en los genes BRCA. Sin embargo, ¿qué es lo que sabemos desde el punto de vista biológico de estos tumores? Lamentablemente no mucho; por un lado sabemos que los tumores BRCA1 presentan más posibilidades de tener características de medular que los esporádicos, mientras que los BRCA2 son menos específicos en este apartado (7). También sabemos que los BRCA1 presentan una incidencia menor de carcinomas *in situ* que los esporádicos (8). También sabemos que los cánceres BRCA1 presentan, con más frecuencia que los esporádicos, un perfil inmunohistoquímico que hoy denominamos “triple negativo” (9); sin embargo, los BRCA2 son muy similares a los esporádicos salvo, quizá, que presentan un grado histológico mayor (10).

Asociado a esto, ¿qué es lo que sabemos a nivel molecular? De BRCA2 sabemos que interviene en fenómenos de recombinación homóloga y poco más; sin embargo, de BRCA1 conocemos su re-

TABLA I  
MUTACIONES FUNDADORAS ENCONTRADAS  
EN LOS GENES BRCA1 Y BRCA2

Gen	Mutación	Origen	Portadores
BRCA1	185delAG	Ashkenazi	2%*
	5382insC	Ashkenazi	2%*
BRCA2	6174delT	Ashkenazi	2%*
	999del5	Islandia	0,6%

\*La unión de las 3 mutaciones fundadoras en la población ashkenazi se pueden detectar en el 2% de la población general de dicha etnia.

TABLA II  
PENETRANCIA DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES  
BRCA1 Y BRCA2 PARA CM Y CO

Tumor	Gen	Penetrancia
CM	BRCA1	56-87%
	BRCA2	28-84%
CO	BRCA1 + BRCA2	16-44%

lación con la reparación del ADN, controlador del ciclo celular, fenómenos de ubiquitinización y de remodelamiento cromatínico. Esto es un tema de vital importancia desde el punto de vista terapéutico, como veremos más adelante.

Por último, no me gustaría acabar este apartado sin hacer referencia a los datos cada vez más sólidos sobre la relación existente entre BRCA1 y las *stem cells*; si aceptamos el papel regulador de la transcripción que desarrolla BRCA1, la pérdida de función del mismo a nivel de las *stem cells* permitiría la persistencia de células mamarias indiferenciadas más susceptibles al daño que evoluciona a cáncer (11).

Pero más allá de estos dos genes sabemos que hay otros que se van posicionando en el entorno del asesoramiento genético. Entre ellos podemos resaltar PALB2, CHEK2, Rad51c (12-15).

– *Tratamiento del cáncer de mama hereditario:* los conocimientos moleculares actuales sobre este tipo de cáncer hacen plantear a los clínicos la duda sobre el tratamiento que deben recibir estas pacientes. Para empezar, a pesar de que los tumores BRCA1 presentan un perfil más agresivo que los cánceres esporádicos, no se objetivan estas diferencias en el aspecto de supervivencia.

Sobre el tratamiento sistémico y los cánceres BRCA+ existen algunos datos de interés; para empezar, a nivel preclínico parece que los tumores BRCA+ son más sensibles *in vitro* a cisplatino, mitomicina, doxorubicina y etopósido (16) y, probablemente, más resistentes a los taxanos (17). Sin embargo, no existen datos clínicos de relevancia que nos permitan, por ahora, utilizar en la práctica asistencial estas argumentaciones. En estos momentos se están desarrollando estudios fases II sobre la utilidad de inhibidores PARP en este subgrupo de mujeres (18).

Por último, los aspectos relacionados con la posible respuesta a la radiación también son de sumo interés; sin entrar en aspectos relacionados con el papel protector de la cirugía preventiva (que tendría repercusiones a la hora de decidir la terapia local, sin lugar a dudas) los conocimientos actuales indican que el manejo de una mujer BRCA+ afecta de cáncer de mama debe ser igual al de una mujer no portadora: no hay más evidencias de efectos secundarios agudos o crónicos (19), y parece que la incidencia de recaídas ipsilaterales puede ser similar a los casos esporádicos (aunque algunos estudios lo contradicen) (20).

realización de un adecuado consejo genético, en el caso que esto sea posible. Pero, ¿qué es realmente el consejo genético? Una definición posible sería la de “proceso por el cual se informa a los pacientes, y familiares del mismo, de la posibilidad de padecer un cáncer, de transmitirlo a las siguientes generaciones, de las medidas preventivas y terapéuticas que se pueden realizar, así como de la posibilidad de realizar un test genético”.

Efectivamente, el consejo genético no engloba obligatoriamente la realización de un test genético (de hecho, en muy pocos casos podremos realizarlo y, en menos casos todavía, la información será lo suficientemente clara como para que podamos tomar alguna decisión en función del resultado).

La función de la consulta de consejo genético es la valoración del riesgo que existe en una determinada familia con criterios de cáncer hereditario de que cada individuo de la misma pueda padecer un determinado tipo de cáncer. Los avances moleculares de los últimos años nos van a permitir realizar estudios de mutaciones en alguno de estos síndromes pero en otros casos no; en esta segunda situación podremos hacer una valoración aproximada del riesgo en función de la historia familiar y los factores exógenos a los que cada individuo de esta familia se ve sometido.

Cuando ya se ha valorado este riesgo y se comprueba que está por encima del asumido por la población general se le debe comentar a cada sujeto los beneficios

CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (Fig. 1)

La meta final de la detección de un síndrome hereditario y de la determinación de un test genético es la

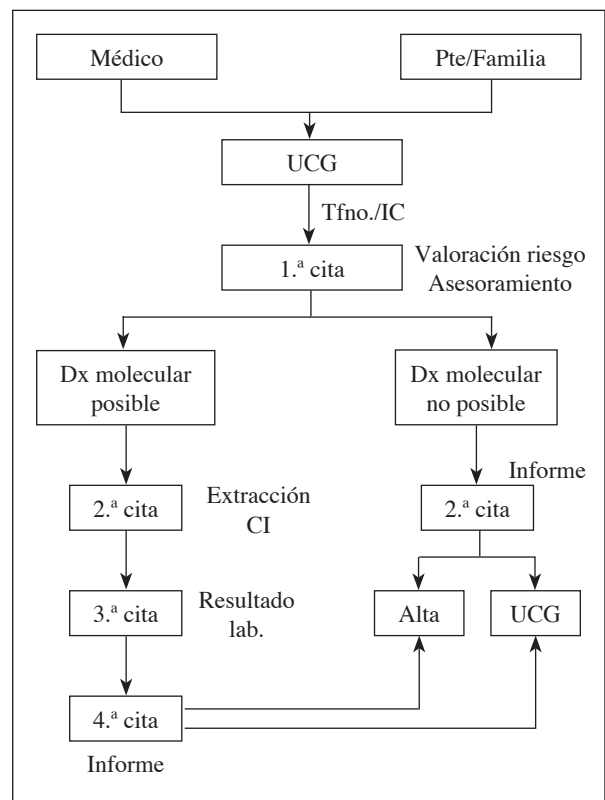


Fig. 1. Proceso de consejo genético en oncología.

y perjuicios de conocer esta información, tanto desde el punto de vista médico como psicológico y social, así como las posibilidades de manejo de esta situación haciendo hincapié en las limitaciones de las mismas. En el caso de que exista un test genético adecuado a ese caso en concreto deberemos explicar a la persona que consulta las posibilidades que existen de que el resultado sea positivo, negativo o no informativo, así como las implicaciones que tendría cada una de ellas.

Si tras esta información el sujeto sigue interesado en recibir consejo genético procederemos a realizar un test que suele consistir en una extracción de sangre de donde extraeremos el ADN linfocitario para el estudio de mutaciones en el gen o genes probablemente afectos. Previo a esta extracción el paciente ha debido firmar un consentimiento informado donde se recogen varios puntos que van desde: la información específica sobre el test que se va a realizar; las implicaciones del tipo de resultado que se obtenga; las posibilidades de que el test sea negativo, positivo o no informativo; las opciones de valorar el riesgo sin necesidad de acudir a este tipo de pruebas; la posibilidad de transmisión a la descendencia; la fiabilidad técnica de la prueba; los riesgos de distrés emocional; el riesgo de implicaciones laborales o de seguros, así como de las limitaciones que presenta el manejo médico de las mismas.

Tras la firma de dicho consentimiento se realiza la extracción sanguínea y tras un tiempo de espera hasta obtener el resultado (en algunos casos pueden ser varios meses), deberemos proceder a la comunicación del mismo a las personas implicadas.

La comunicación de los resultados debe ser un proceso al cual las personas que se sometieron al test acuden voluntariamente; en nuestra Unidad les explicamos a los sujetos que se realizan el estudio que son ellos los que nos tienen que llamar para saber si el resultado ya está disponible y concertar una nueva cita para comentar el mismo; esto es así porque en algunos casos concretos, personas que se habían realizado la prueba convencidas de lo que hacían, valoran la situación de otra manera con el paso de esos meses y deciden que no desean saberlo. Esta situación es totalmente aceptable ya que ante todo debe primar el principio de autonomía de cada persona a conocer o no el resultado sobre su información genética y, sobre todo, porque la utilidad de estos test en algunos casos no está demostrada, así como que las medidas que podamos tomar tampoco tienen una eficacia demostrada.

En cuanto a la forma de comunicar a las personas que se han realizado los estudios lo deseable es realizarlo con una entrevista personalizada que bien se puede producir con cada miembro de la familia por separado o con todos en conjunto. Cada una de las situaciones tiene sus pros y sus contras; la información por separado conlleva una discreción máxima sobre el resultado de una persona en concreto y favorece el que el sujeto nos manifieste todas sus preocupaciones o dudas. En cam-

bio, cuando informamos a toda la familia en grupo, probablemente esta facilidad para preguntar se pierde pero ganamos el que todas las personas reciben la misma información y en el mismo momento, evitando errores de interpretación que puedan conllevar malentendidos en el seno familiar.

Un punto de máxima importancia a lo largo de todo el proceso del consejo genético es la confidencialidad: confidencialidad a la hora de recoger los datos en la historia clínica, en el lugar donde se guarda esta información, en el manejo por parte del personal que trabaja con esta información, en la comunicación de resultados y en las personas que tienen acceso a los mismos. Este interés en guardar la confidencialidad de toda la información genética que manejamos implica que a cada persona se le haga conocedor del resultado de su estudio, y nada más que de su estudio, aunque esto pueda implicar el manejo de otras personas.

Las repercusiones psicológicas que el acto del consejo genético puede tener es un punto fundamental en este tipo de consultas y, en algunos casos, va a requerir la intervención de psicooncólogos especializados en este campo. En este aspecto la valoración psicológica no se debe ofrecer sólo a las personas a las que no conseguimos controlar su distrés ante la situación, sino que lo recomendable sería que toda persona que se valora en una Unidad de consejo genético tenga una valoración por parte de un profesional en este campo a lo largo de todo el proceso del consejo genético, así como en el seguimiento a largo plazo.

Todo lo comentado sobre las maniobras a seguir con sujetos de alto riesgo de padecer cáncer sólo nos permite tener una idea aproximada de qué beneficios y perjuicios puede obtener una determinada persona al someterse a estas maniobras, por lo que en todo momento será el individuo afecto el que deberá decidir, en función de nuestra información, qué opción tomar.

#### ¿A QUIÉN DEBEMOS OFRECER LA REALIZACIÓN DE UN TEST GENÉTICO?

El proceso del consejo genético en estas mujeres comienza con la realización de una historia familiar correcta y la recogida de informes que aseveren que los casos comentados realmente padecieron dicha enfermedad. Cuando estos datos nos permiten asegurar que estamos ante un síndrome de cáncer de mama hereditario el siguiente paso es hacer un cálculo teórico del riesgo que presenta la persona que viene a consultar de padecer un cáncer de mama a lo largo de su vida; para ello existen determinadas tablas basadas todas en bases de datos poblacionales que nos permiten hipotetizar sobre las posibilidades de padecer cáncer de mama u ovario en esa persona. Volviendo al tema de la susceptibilidad hereditaria, o lo que es lo mismo, la po-

sibilidad de saber *a priori* la probabilidad que tiene una determinada mujer de presentar una mutación en los genes BRCA1 y 2, existen listas interminables de combinaciones (tanto de familiares afectos, el grado de parentesco o la edad de diagnóstico del cáncer de mama y/u ovario) que nos ayudan a conocer las posibilidades, en cifras, que tiene una mujer de presentar una mutación en dichos genes. Probablemente, y son recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (21), cualquier mujer que presente más de un 10% de posibilidades de presentar una mutación debería ofrecérsele la posibilidad de decidir si se quiere someter a dicho test, por supuesto, dentro de un proceso global de asesoramiento genético.

Para conocer el valor numérico del riesgo que tiene una mujer que acude a nuestra consulta existen distintos modelos matemáticos, ninguno perfecto, que nos pueden ayudar a tomar determinadas decisiones.

– *Modelo de Couch (22).*

Publicado por la Universidad de Pennsylvania. Es un modelo de regresión logística basado en los datos de 27 portadoras de mutación en BRCA1 de su centro. Tiene en cuenta tanto si es cáncer de mama (CM) o cáncer de ovario (CO), la edad de diagnóstico del CM y la presencia de ascendencia ashkenazi. Como debilidades presenta el escaso número de personas valoradas, el hecho de no poder calcular el riesgo para familias con CO exclusivamente y el no poder evaluar si la herencia viene por parte materna, paterna o ambas.

– *Modelo de Shattuck-Eidens (Myriad I) (23).*

Este modelo, también de regresión logística, sólo nos vale para determinar la probabilidad de que una mujer tenga una mutación en BRCA1. Las variables que valora son muy parecidas a las del modelo de Couch y una de sus grandes debilidades es el fracaso a la hora de tener en cuenta todas las edades de diagnóstico.

– *Modelo de Frank (Myriad II) (24).*

Publicado por la empresa Myriad Genetics (que en EE. UU. tiene la patente para todos los estudios de mutaciones en BRCA que se realizan de manera asistencial) engloba los resultados de 238 mujeres con CM diagnosticado antes de los 50 años o CO a cualquier edad con, al menos, un familiar en primer o segundo grado afecto de CM o CO. Calcula las posibilidades de presentar una mutación en BRCA1 y 2. Como limitaciones remarcar que no tiene en cuenta el ascendente ashkenazi y que sólo se puede aplicar a familias en las que algún miembro ha desarrollado CM antes de los 50 años.

– *BRCAPRO (Duke University ISDS) (25,26).*

Este modelo difiere de los demás en que hace un análisis bayesiano de la información epidemiológica introducida. Valora tanto la rama paterna como materna, la presencia de cánceres de todo

tipo, la edad de diagnóstico, el ascendente ashkenazi y el hecho de presentar una mutación en alguno de los genes BRCA. Otro de los datos a su favor es la continua actualización del modelo, siendo la última en el año 2000. Como aspectos negativos podemos comentar que el riesgo de padecer CM en mujeres con origen ashkenazi puede estar sobreestimado, así como el riesgo de padecer CM bilateral.

Todos estos modelos tienen sus pros y sus contras; si tuviésemos que elegir uno de ellos, probablemente nos quedaríamos con el BRCAPRO, dado que tiene en cuenta las variables más importantes conocidas en la actualidad sobre la posibilidad de presentar una mutación en BRCA1 y/o 2. Estos modelos matemáticos pueden conseguirse a través de internet ([http://www.swmed.edu/home\\_pages/cancergene/](http://www.swmed.edu/home_pages/cancergene/)) y en ocasiones pueden ser una herramienta muy útil a la hora de tomar decisiones sobre si es recomendable o no realizar un test genético a una mujer que acude a nuestra consulta.

Hemos de decir que, en nuestro medio español, existen trabajos que intentan acercar modelos teóricos de cálculo del riesgo de presentar una mutación en estos genes con el fenotipo familiar. Este es el caso del trabajo publicado por nuestro grupo en *International Journal of Cancer* en este mismo año (27). En él se persigue determinar qué mujeres y de qué familias son las que más posibilidades tienen de ser portadoras de mutación de manera que se aumente la eficacia y la eficiencia del complejo proceso del consejo genético. En este trabajo se consigue desarrollar un modelo de regresión logística, con un valor predictivo positivo del 77,4% y predictivo negativo del 79%. Entre las variables fundamentales en este modelo aparecen la edad de diagnóstico del CM, la presencia de CO, de CM bilateral, la presencia de CM y CO en la misma paciente, y la presencia de cáncer de próstata. Estas variables afectan tanto a la posibilidad de ser portadora de mutación tanto en BRCA1 como en BRCA2; la presencia de CM en varón se asocia sólo con la posibilidad de mutación en BRCA2.

Es necesario remarcar, por último, que la utilización de estos modelos matemáticos exige una adecuada preparación del personal que la utiliza y siempre dentro de un proceso global de consejo genético. No hace falta insistir en que estamos ante una población de mujeres sanas de alto riesgo de padecer CM y que una información inadecuada, tanto por desconocimiento del clínico como por la mala recepción de la mujer valorada, puede conllevar unos perjuicios psicológicos que lleven a esa persona a tomar decisiones inadecuadas con las que convivir el resto de su vida.

Con estos datos se le ofrece a la persona que tenemos delante la posibilidad de realizar un estudio genético que intente detectar alguna mutación en BRCA1/2; siempre que sea factible deberemos disponer de ADN de algún paciente con muchas posibilida-

des de presentar una mutación ya que la información que obtengamos de dicha muestra puede ser clave para interpretar los resultados obtenidos en el resto de la familia. Previo a la realización de este test la persona deberá firmar un consentimiento informado donde se deben recoger una serie de puntos concretos, ya comentados anteriormente.

#### RESULTADOS DE UN TEST GENÉTICO

Los resultados obtenidos tras el estudio de estos genes se pueden clasificar de forma práctica en dos grandes grupos:

##### 1. *Test informativo*: a su vez puede ser:

- *Positivo*: detección de una mutación patogénica en el seno de una familia con criterios clínicos de cáncer de mama familiar; en este caso se le informa a la persona interesada de que la presencia aumentada de CM en su familia es secundaria a esa alteración genética y que, en el caso de portadoras sanas, su riesgo está claramente aumentado respecto a la población general.
- *Negativo*: detección de personas no portadoras de la mutación en el seno de una familia donde sí se han detectado estas alteraciones; en este caso podremos comentar a los no portadores de que el riesgo de padecer un cáncer de mama es similar al de la población general y, por ende, deberá someterse a los controles establecidos para dicho grupo poblacional.

- ##### 2. *Test no informativo*: nos referimos en este caso a la situación creada por el resultado negativo de una persona que se ha sometido al estudio y de cuya familia no disponemos de ninguna otra muestra; en el caso de que sea una persona sana no podremos saber si se trata de una “no-portadora” en el seno de una familia con mutación o, simplemente, en dicha familia no se localiza mutación a pesar de una gran cantidad de casos oncológicos. En cambio, si nos encontramos con una paciente afecta de cáncer de mama cuyo estudio de mutaciones ha sido negativo y que convive en una familia donde es imposible acceder a otras muestras, podemos estar ante una familia donde no existe mutación en ninguno de los dos genes o puede tratarse de un caso de cáncer esporádico en el seno de una familia con mutación. También dentro de este grupo existen lo que denominamos “variantes sin clasificar”, es decir, mutaciones que no sabemos realmente si juegan un papel en la patogenia del CM de dicha familia. La mayoría de estas variantes acaban incorporándose con el tiempo al grupo de mutaciones patogénicas o al de los polimorfismos, bien por estudios poblacionales o ensayos funcionales.

#### MANEJO CLÍNICO

El fin último de todos estos estudios es la realización de un adecuado consejo genético. Uno de los apartados que incluye dicha actividad médica es la de informar a la persona en estudio de las medidas preventivas de que se disponen, así como de sus beneficios y perjuicios. En el caso del cáncer de mama-ovario familiar las medidas que se pueden ofrecer son de tres tipos: seguimiento, quimioprevención y cirugía.

- ##### 1. *Seguimiento*: existen una serie de diferencias entre el cribaje del cáncer de mama hereditario y el esporádico: por un lado, se debe comenzar no más tarde de los 30 años; segundo, debe tener una adecuada sensibilidad en mujeres jóvenes; y, por último, debe ser más sensible en todas las edades que el habitual de población general, incluso a expensas de una menor especificidad.

Un ejemplo de plan de seguimiento de sujetos portadores de mutación podría ser el recomendado por la NCCN en el año 2014 (28):

- Autoexploración mamaria mensual (inicio: 25 años).
- Examen físico semestral (inicio: 25 años).
- Mamografía anual (inicio: 25 años).
- RNM mamaria anual (inicio: 25 años).

Vamos a analizar algunos aspectos de las técnicas radiológicas de las que hoy disponemos para el cribaje del cáncer de mama en este grupo de mujeres:

- *Mamografía*: de entrada, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, no parece ser una técnica que por sí sola deba ser utilizada (detecta mal los carcinomas *in situ*, entre 40 y 80% de los cánceres tienen más de 1 cm, entre un 20 y 56% presentan afectación axilar y la tasa de cánceres de intervalo ronda el 50%) (29-31).
- *Ecografía*: de manera resumida diremos que presenta una sensibilidad similar a la mamografía y que puede ser de utilidad en mujeres con mamas densas (32).
- *RNM*: sin entrar en los aspectos técnicos de interés, podemos decir que los estudios realizados hasta la fecha con esta técnica demuestran tener una sensibilidad casi el doble que la mamografía con una especificidad algo menor (33). Sobre el impacto en mortalidad de esta técnica no disponemos de estudios al respecto y, probablemente, no se realizarán por motivos éticos. Lo que sí es seguro es que el diagnóstico de los cánceres por RNM está permitiendo un diagnóstico más precoz, lo que debe repercutir en una supervivencia mayor. De lo que sí disponemos en la actualidad son de algunos estudios sobre la relación coste-beneficio de esta



técnica (34); aunque la metodología es distinta parece que el impacto es favorable a la RNM.

2. *Quimioprevención*: en la actualidad existen varios estudios abiertos que intentan valorar la utilidad del uso continuado de tamoxifeno en mujeres sanas portadoras de mutación en BRCA frente a la observación. La información de que disponemos en la actualidad sobre este campo pivota sobre el estudio de quimioprevención realizado por el NSABP (P-1) (35) donde se objetiva una reducción del 50% en el riesgo de padecer cáncer de mama en un grupo de mujeres tratadas con tamoxifeno frente a otro idéntico que no lo tomó. Este estudio incluyó un total de 13.388 mujeres cuyos criterios de inclusión eran los siguientes: mujeres de 60 años de edad o mayores; si tenían entre 35-59 años debían presentar un riesgo de padecer cáncer de mama en 5 años de, al menos, 1,66%; o que tuviesen una historia previa de carcinoma lobulillar *in situ*. Otros dos estudios realizados casi al unísono por parte de italianos y británicos no consiguieron demostrar ninguna utilidad para el tamoxifeno, si bien el número de pacientes incluidas fue menor y los criterios de inclusión distintos.

En ninguno de estos tres estudios se valoró como criterio de inclusión el hecho de ser portadora de mutación en BRCA, por lo que los resultados de estos ensayos deben ser tomados con precaución a la hora de recomendar tamoxifeno a las portadoras sanas ya que no sabemos hasta qué punto son extrapolables estos datos y debemos tener en cuenta los posibles efectos secundarios de esta droga.

Otro estudio de interés es el STAR, que compara tamoxifeno con raloxifeno en mujeres de alto riesgo, pero no existen datos de eficacia en la población BRCA+. (36).

En estos momentos se encuentran en desarrollo inicial algunos estudios de quimioprevención en mujeres de alto riesgo; alguno de ellos incluye como criterio de inclusión el hecho de ser portadora de mutación en BRCA1/2. En cuanto al fármaco diana utilizado en los mismos no se encuentra sólo el tamoxifeno, sino que también se está trabajando con inhibidores de la aromatasa, como primera opción.

Un aspecto de interés como quimioprevención es la salpingooforectomía profiláctica; los datos actuales parecen ofrecer una reducción del 50% en el riesgo de padecer cáncer de mama en aquellas mujeres que se someten a esta cirugía (37).

3. *Cirugía*: sin lugar a dudas, nos guste o no, la mastectomía profiláctica es la herramienta preventiva más eficaz en cáncer de mama hereditario. El porcentaje de mujeres que opta por esta opción ronda

el 30% (38). Desde el punto de vista psicológico, la mayoría de las mujeres están contentas con haber tomado esta opción (39).

Pero, ¿cuál es la efectividad de esta técnica en cuanto prevención? Los estudios más importantes publicados hasta la fecha (40-42) demuestran una reducción del riesgo cercana al 95%.

Sobre la técnica a utilizar existen dos corrientes diferentes: por un lado, la de los que piensan que debe extirparse completamente el complejo areola-pezones y, por otro, los que piensan que la mastectomía subcutánea puede ser una alternativa igual de buena. Los datos de los que disponemos en la actualidad nos hacen declinar nos hacia la primera de las opciones de manera rutinaria, al menos, hasta que tengamos datos maduros y de largo seguimiento con las cirugías más conservadoras.

Por último recordar que todas estas medidas deben ser explicadas detenidamente a las personas que acuden a nuestras consultas, sopesando no sólo la situación médica de dicho sujeto, sino también la psicológica y que siempre, en último punto, debe ser el portador el que tome la decisión que más le convenga. Para que esta decisión sea lo más acertada posible, estas pacientes deben ser atendidas en Unidades que aporten un enfoque multidisciplinar e integrado a este proceso (43).

#### CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario San Carlos  
C/ Doctor Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: pedro.perez@salud.madrid.org

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon-Albright LA, Bishop DT, Goldgar C, et al. Genetic predisposition to cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Important advances in Oncology. Philadelphia: JB Lippincott; 1991. p. 39-55.
2. Goldgar DE, Fields P, Lewis CM, et al. A large kindred with 17q-linked breast and ovarian cancer: Genetic, phenotypic, and genealogical analysis. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:200-9.
3. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genetics* 1996;12:333-7.
4. Tonin P, Weber B, Offit K, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in ashkenazi jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2:1179-83.
5. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among ashkenazi jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
6. Diez O, Osorio A, Durán M, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: A great proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mut* 2003;22:301-12.
7. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers

- involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138-45.
8. Breast Cancer Linkage Consortium: Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-10.
  9. Johansson OT, Idvall I, Anderson C, et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(3):362-71.
  10. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2, and p53 in patients with mutation in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20:2310-8.
  11. Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cells regulator. *J Med Genet* 2004;41:1-5.
  12. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: The era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
  13. Kuusisto KM, Bebel A, Vihinen M, et al. Screening for BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, RAD50, and CDH1 mutations in high-risk Finnish BRCA1/2-founder mutation-negative breast and ovarian cancer individuals. *Breast Cancer Res* 2011;13:R20.
  14. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
  15. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massive parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:18032-7.
  16. Tassone P, Tagliaerri P, Perricelli A, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003;88:1285-91.
  17. Tassone P, Blotta S, Palmieri C, et al. Differential sensitivity of BRCA1-mutated HCC1937 human breast cancer cells to microtubule-interfering agents. *Int J Oncol* 2005;26:1257-63.
  18. Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2011;9(1):5.
  19. Pierce IJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000;18:3360-9.
  20. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359:1471-7.
  21. Ang P, Garber J. Genetic susceptibility for breast cancer - Risk assessment and counselling. *Semin Oncol* 2001;28:419-33.
  22. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood A, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 1997;336:1409-15.
  23. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA* 1997;278:1242-50.
  24. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16:2417-25.
  25. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:227-38.
  26. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Gen* 1998;62:145-58.
  27. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in spanish breast/ovarian cancer families: Implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002;97:466-71.
  28. NCCN Guidelines Version 2.2014. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Available at: [www.nccn.com/physician\\_gls/index.html](http://www.nccn.com/physician_gls/index.html)
  29. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Bartels CCM, et al. Surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19:924-30.
  30. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20:1260-8.
  31. Vasen HFA, Tesfay E, Bonnstra H, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2004;41:549-54.
  32. Berg WA. Rational for a trial of screening breast ultrasound: American Collage of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR Am J Roentgenol* 2006;180:1225-8.
  33. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 2007;17:873-87.
  34. Plevritis SK, Kurgan AW, Sigal BM, et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 2006;295:2374-84.
  35. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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.
  36. Vogel VJ, Costantino JP, Wickerham DL, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifen 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.
  37. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhasen SL, et al. Prevention and observation of surgical end points study group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
  38. Phillips KA, Jenkins MA, Lindman GJ, et al. Risk-reducing surgery, screening and chemoprevention practices of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective cohort study. *Clin Genet* 2006;70:198-206.
  39. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000;284:319-24.
  40. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
  41. Meijers-Heijboer H, van Gell B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;45:159-64.
  42. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-7.
  43. Schrag, Kuntz KM, Garber JE, et al. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000;283:617-24.

# Epidemiología del cáncer de mama

A. ROSERO RODRÍGUEZ, L. RUIZ-GIMÉNEZ ÚBEDA, C. JARA SÁNCHEZ

*Servicio de Oncología Médica. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

## RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres, con una incidencia ascendente en los últimos años como consecuencia del aumento de la esperanza de vida y la implementación de métodos de cribaje. Más frecuentemente diagnosticado en mujeres posmenopáusicas, es una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel mundial. Se conocen múltiples factores en el cáncer de mama en estadios precoces que tienen a la vez carácter predictivo y pronóstico. Los factores patológicos como tamaño tumoral, estado ganglionar, estado de los receptores hormonales y HER2, así como el estadio son los principales indicadores pronósticos. La edad y raza son también relevantes. Las técnicas genómicas con la capacidad de medir de manera simultánea la expresión de miles de genes ha permitido el pronóstico molecular así como la predicción de la utilidad del tratamiento adyuvante. Persisten factores de utilidad clínica no establecida como la determinación de las células tumorales circulantes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Incidencia. Mortalidad. Supervivencia. Pronóstico. Receptores hormonales. Plataformas genómicas.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo tras las enfermedades cardiovasculares (1). Los tipos de cáncer más diagnosticados a nivel mundial en 2012 fueron pulmón (1,8 millones de casos, el 13,0% del total), mama (1,7 millones, 11,9%), e intestino grueso (1,4 millones, 9,7%) (2). En mujeres en EE. UU. el cáncer de mama es el tumor más frecuente, lo que representa más de un millón de casos al año (3), seguido por pulmón y colon y recto (Tabla I).


## ABSTRACT

*Breast cancer is the most common tumor in women, with an incidence which has risen in recent years as a result of increased life expectancy and implementation of screening methods. It is most commonly diagnosed in postmenopausal women and is one of the leading causes of death in women in the world, so it is reason of great interest for studies and continuing advances in improving treatment. There are many factors in breast cancer that are both predictive and prognostic at the same time; Pathological factors (tumor size, nodal status and presence or absence of metastatic disease) are the main prognostic indicators. As are age, hormonal status and HER2 receptors, the degree of proliferation. Genomic techniques and the ability to simultaneously measure the expression of thousands of genes have allowed the appearance of a forecast based on molecular biology. Although there is still no clear clinical utility determination of circulating tumor cells but they are prognostic in women with breast cancer in early stages.*

**KEY WORDS:** Cancer. Incidence. Mortality. Survival. Prognostic factor. Hormone receptors. Genomic platforms.

La incidencia del cáncer de mama ha aumentado en las últimas décadas y en parte está en relación con el envejecimiento de la población (la esperanza de vida para una mujer en España es de 85,61 años), así como la introducción de la mamografía como prueba de cribaje (Fig. 1). Las tasas de incidencia de cáncer de mama más elevadas se sitúan en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda, y en Europa occidental, y la más baja en Asia y en el África subsahariana (4) (Fig. 2). La mayoría de los casos se presentan en mujeres posmenopáusicas, la mediana de edad al diagnóstico es alrededor de 60 años, y un 77%

TABLA I  
ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS DE CÁNCER POR LOCALIZACIÓN Y GÉNERO EN EE. UU.

			<i>Males</i>	<i>Females</i>			
Prostate	220,800	26%		Breast	231,840	29%	
Lung and bronchus	115,610	14%		Lung and bronchus	105,590	13%	
Colon and rectum	69,090	8%		Colon and rectum	63,610	8%	
Urinary bladder	56,320	7%		Uterine corpus	54,870	7%	
Melanoma of the skin	42,670	5%		Thyroid	47,230	6%	
Non-Hodgkin lymphoma	39,850	5%		Non-Hodgkin lymphoma	32,000	4%	
Kidney and renal pelvis	38,270	5%		Melanoma of the skin	31,200	4%	
Oral cavity and pharynx	32,670	4%		Pancreas	24,120	3%	
Leukemia	30,900	4%		Leukemia	23,370	3%	
Liver and intrahepatic bile duct	25,510	3%		Kidney and renal pelvis	23,290	3%	
<i>All sites</i>	<i>848,200</i>	<i>100%</i>		<i>All sites</i>	<i>810,170</i>	<i>100%</i>	

de los casos son diagnosticados en mujeres mayores de 50 años (5) (Tabla II).

Anualmente la incidencia de cáncer de mama en los Estados Unidos representa más de 230.000 casos y es responsable de más de 40.000 muertes (Fig. 3). En Europa la incidencia es de 88,4/100.000 con una mortalidad de 24,3/100.000 (6) y en España tiene una incidencia de 29/100.000, mortalidad 15,5% y una prevalencia de 40,8/100.000 (7). El subtipo molecular triple negativo supone aproximadamente el 20% de los cánceres de mama

diagnosticados (8). Aparece con mayor frecuencia en mujeres menores de 40 años en comparación con el cáncer de mama con receptores hormonales positivos y es más frecuente en mujeres de raza afroamericana y, a diferencia de los subtipos luminales, su incidencia no aumenta con la edad. En hombres el cáncer de mama es raro, representando aproximadamente solo el 1% de los casos. Los principales factores de riesgo incluyen trastornos clínicos que con desequilibrios hormonales, exposición a radiación y, en particular, antecedentes familiares y predisposición genética.

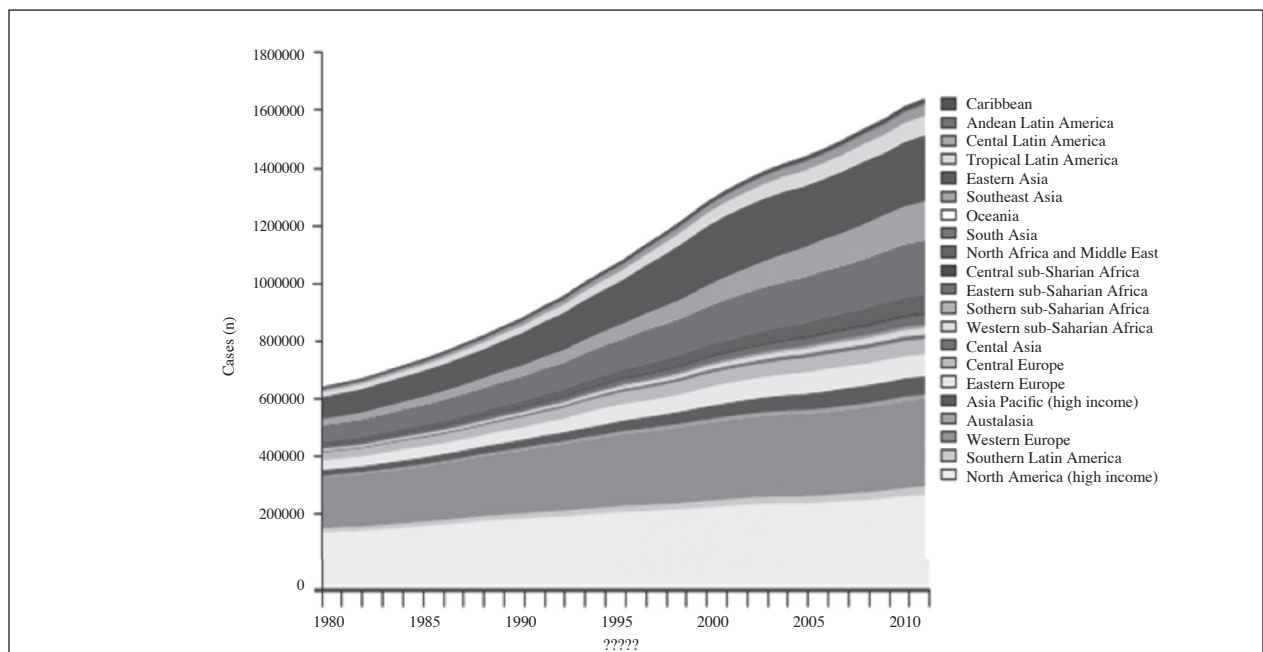


Fig. 1. Cambios en incidencia global cáncer de mama, 1980-2010 (4).

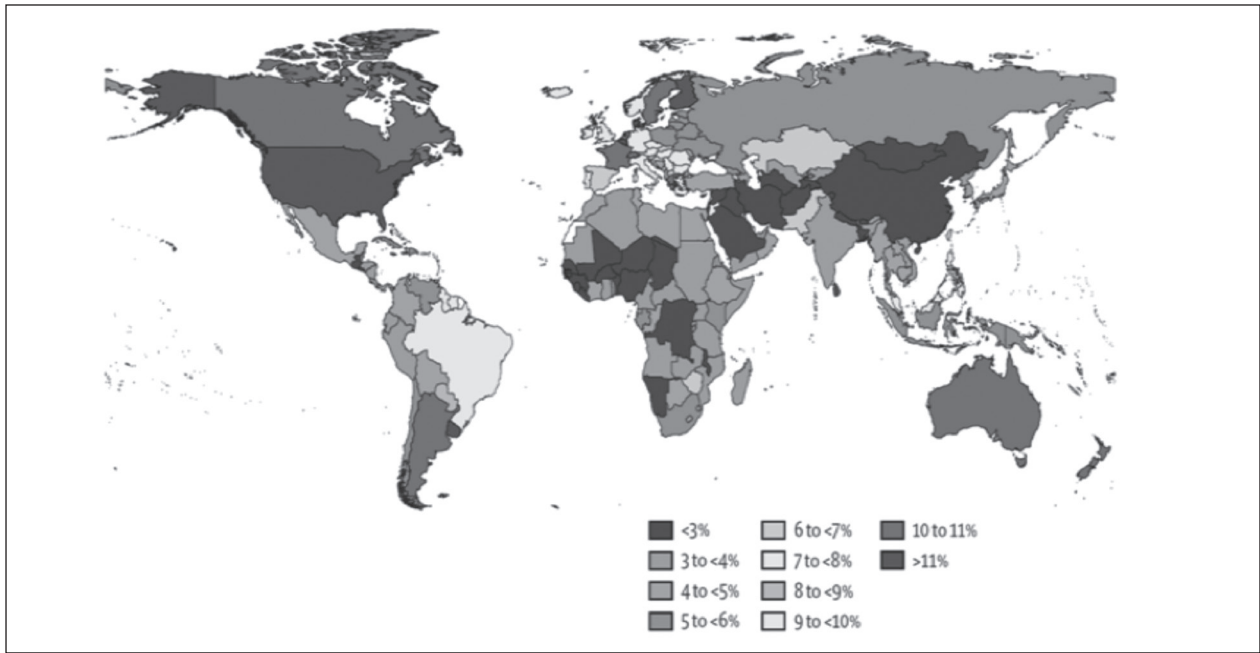


Fig. 2. Probabilidad acumulada de la incidencia de cáncer de mama para población entre 15 y 79 años; 2010.

La supervivencia a 5 años es del 90%. La tasa de mortalidad en la mayoría de los países occidentales ha disminuido en los últimos años como consecuencia de los avances clínicos y el aumento de su detección en fases tempranas. La administración generalizada de tratamiento sistémico adyuvante, incluyendo quimioterapia (9), hormonoterapia (10) y radioterapia (11) ha disminuido significativamente la mortalidad por cáncer de mama, aunque ha aparecido el efecto inverso del sobretratamiento (pacientes que se hubieran curado únicamente precisando tratamiento local). En Europa la supervivencia es superior al 80% en los países nórdicos, Suiza, Italia, Holanda y Austria. En cambio las cifras menores de supervivencia están en República Checa, Polonia, Eslovenia y Malta, donde rondan el 70%. En España la supervivencia a 5 años es de 79%; gracias al continuo avance en detección temprana y nuevos tratamientos la supervivencia 5 años ha aumentado en torno a un 1,6% (12). La supervivencia a 5 años es muy baja en otros

países como en Mongolia (57%) y Sudáfrica (53%), mientras que en Centroamérica y Sudamérica la tasa de supervivencia ha aumentado entre 1995-1999 especialmente en Brasil (de 78% a 87%), Colombia (66% a 76%) y Ecuador (69% al 83%) (13).

En diversos países una situación social de bajos recursos económicos se asocia a mayor mortalidad. En España la correlación de mortalidad con el nivel socioeconómico es más marcada en pacientes posmenopáusicas, con

TABLA II  
ESTIMACIÓN EN EE. UU. DE NUEVOS CASOS POR CÁNCER DE MAMA Y MUERTE POR EDAD (5)

Edad	In situ	Invasivo	Muertes
< 40	1.900	10.980	1.020
< 50	15.650	48.910	4.780
50-64	26.770	84.210	11.970
65+	22.220	99.220	22.870
Todas las edades	64.640	232.340	39.620

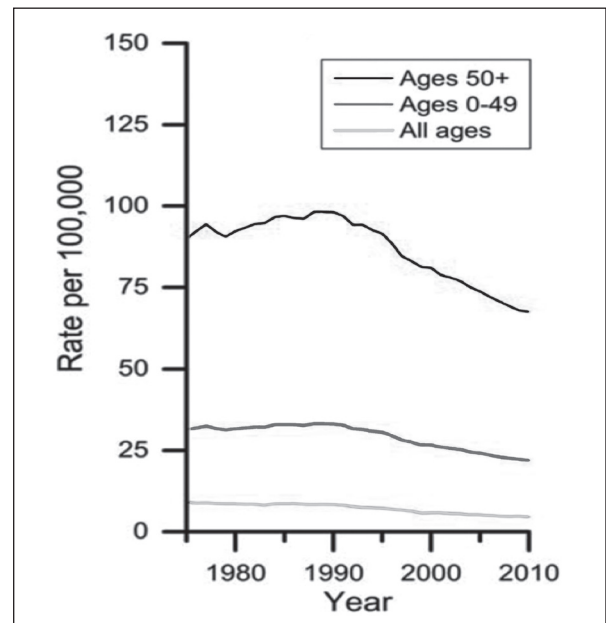


Fig. 3. Mortalidad por cáncer de mama según tramo etario en EE. UU. (15).

un patrón geográfico más heterogéneo. Así, en mujeres posmenopáusicas la mortalidad es mayor en las Islas Canarias que Baleares, y en la península es mayor en las zonas costeras de Cataluña y Valencia (14).

La supervivencia cambia de acuerdo al subtipo molecular/inmunohistoquímico: para el tipo triple negativo es del 75%, frente a los tipos HER2 (52%, antes de la era trastuzumab), luminal A (84%) o luminal B (87%) y no clasificado 77% (15).

#### FACTORES DE RIESGO

##### *CAMBIOS EN LA INGESTA DE GRASAS Y EL PESO CORPORAL*

La obesidad puede asociarse a cáncer de mama a través de diferentes mecanismos como la conversión periférica en el tejido adiposo de precursores de estrógenos en obesos por un lado, junto a las mayores concentraciones de insulina y de factor de crecimiento de insulina (IGF-1), por otro. Parece que las adipocinas producidas por los adipocitos junto con efectos indirectos a través de factores reguladores estimularían el crecimiento tumoral (16). Además, la obesidad se asocia a inflamación crónica en grado bajo o subagudo, que a su vez está asociada a un mayor riesgo de cáncer (17). Existe también una pequeña pero significativa relación con el cáncer de mama y el consumo de alcohol (18).

##### *CAMBIOS EN LOS PATRONES REPRODUCTIVOS (19)*

La menarquia temprana (antes de los 13 años) y la menopausia tardía (después de los 55 años) se asocian a un aumento de la incidencia de cáncer de mama. La disminución en la paridad así como el retraso en la maternidad y la disminución de la lactancia influyen: el primer hijo después de los 30 años conlleva el doble de riesgo frente a las mujeres con su primer hijo en la década de los 20 años. Estas diferencias se asocian a subtipos histológicos como carcinoma ductal, lobulillar y mixto ductal-lobulillar, pero no a los tipos tubular o mucinoso.

##### *EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE (20)*

Las mujeres expuestas a radiaciones ionizantes, ya sea como tratamiento del linfomas o como supervivientes de explosiones atómicas o accidentes en plantas nucleares, presentan un aumento (hasta duplicarse) del riesgo de cáncer de mama, en especial con la exposición a edades precoces, durante el periodo de formación de la mama (10 a 14 años). Pasados los 45 años no se constata dicha asociación.

##### *TRABAJO EN TURNOS DE NOCHE*

La alteración de la producción nocturna de melatonina por la glándula pineal, que daría como resultado bajos

niveles de su principal metabolito, la 6-sulfatoximelatonina, se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama (21).

##### *MASA CORPORAL*

Las mujeres con estatura superior a 175 cm tienen un 20% más de probabilidad de desarrollar cáncer de mama que las que miden menos de 160 cm. No se conoce la causa concreta aunque podría estar en relación con diferencias nutricionales durante la infancia y la pubertad (22).

##### *ASPECTOS HORMONALES (19)*

Los anticonceptivos orales se asocian a un leve aumento del riesgo pero los cánceres diagnosticados suelen ser menos avanzados y agresivos. La duración, la edad de inicio, la dosis y tipo de hormonas parecen no tener un efecto significativo. En cambio, la terapia de reemplazo hormonal se asocia a un mayor riesgo, en especial en preparados combinados de estrógeno y progesterona, para los subtipos carcinoma tubular y mixto (pero no para subtipo mucinoso). En cualquier caso los cánceres de mama suelen ser menos avanzados por lo que el aumento de incidencia no se traduce en aumento de la mortalidad.

##### *PATOLOGÍA BENIGNA DE LA MAMA*

Dentro del amplio espectro de patologías benignas mamarias desde la enfermedad fibroquística hasta lesiones proliferativas, son aquellas lesiones con atipias celulares las que más se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de mama. La densidad del tejido mamario viene dada por la relación entre tejido glandular y conectivo (parénquima) y tejido adiposo. En mamografía una mama densa, definida como aquella en que el tejido denso comprende  $\geq 75\%$  de la mama, tiene cuatro a cinco veces más riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres de la misma edad con menos tejido denso (23). Sin embargo, el aumento de la densidad mamaria no está asociado claramente con aumento de la mortalidad (24). Tampoco está claro si las recomendaciones de cribado deben ser diferentes para las mujeres con mamas densas, en ausencia de otros factores de riesgo (25). Esta característica de densidad mamaria no parece estar asociada con un subtipo específico de tipo de cáncer ni con los niveles de hormonas.

##### *ANTECEDENTES FAMILIARES*

Tener un familiar de primer grado (madre o hermana), con cáncer de mama aumenta en 1,5-2 veces el riesgo de

una mujer de desarrollar cáncer de mama. Este riesgo es mayor si en los antecedentes la edad de diagnóstico es inferior a 50 años, o si se trata de un cáncer de mama bilateral. Según datos del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (26), el riesgo de padecer cáncer de mama hasta los 80 años en mujeres que no tienen familiares con cáncer de mama es del 7,8%. Este riesgo aumenta al 13,3% si existe un familiar de primer grado afecto de esa patología y al 21,1% si existen dos (Tabla III). Sin embargo, una historia familiar positiva de cáncer de mama no implica necesariamente la presencia de una mutación genética hereditaria de predisposición al cáncer de mama; del total de casos de cáncer de mama, el 70% son tumores esporádicos, el 15-20% corresponderán a casos de agregación familiar y sólo el 5-10% podrán considerarse hereditarios. Se denomina *cáncer de mama y ovario hereditarios* a los tumores desarrollados como consecuencia de mutaciones en línea germinal de genes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia como el BRCA1 y el BRCA2. Las personas portadoras de una mutación en estos genes tendrán un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario. También se han descrito otros genes de alta penetrancia para el cáncer de mama, aunque infrecuentes: el gen *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), el gen *PTEN* (síndrome de Cowden) y el gen *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), entre otros. En conjunto, comparando con mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama, el riesgo relativo oscila entre 1,4 para mujeres a cuya madre se diagnosticó de cáncer de mama después de los 60 años, hasta un riesgo relativo de 15 para mujeres de 40 años con mutación del BRCA1.

El porcentaje más alto de mutaciones de BRCA 1 y BRCA 2 pueden demostrarse en familias con 3 o más casos de cáncer de mama o cáncer de ovario, oscilando entre el 50-70%, según el número de afectados. Un alto

porcentaje de familias con cáncer de mama masculino presentaron mutaciones en BRCA2 (59%) (27). El porcentaje de mutaciones BRCA en mujeres con cáncer de mama sin antecedentes familiares es inferior al 10%.

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES

##### CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE FACTORES PRONÓSTICOS

Un factor pronóstico sería aquel parámetro capaz de aportar información sobre resultados clínicos en el momento del diagnóstico independientemente de la terapia administrada; en cambio, un factor predictivo hace referencia a pacientes que se van a beneficiar del tratamiento, a parámetros aplicables clínicamente que ayudan a la personalización de las terapias (28). Muchos factores en el cáncer de mama son a la vez pronósticos y predictivos. Gracias al conocimiento explosivo de la biología tumoral y en particular el conocimiento del genoma humano, el campo de marcadores y biomarcadores en oncología se está desarrollando con enorme rapidez.

Todo marcador debe demostrar poseer tres características para considerarse clínicamente útil: debe observar validez analítica, cumpliendo características de precisión, reproductibilidad y fiabilidad; validez clínica que sería la capacidad de un factor de segregar la población a estudio en dos o más grupos que difieren en resultados biológicos o clínicos; y utilidad clínica, que implica el aprovechamiento concreto del factor para el cuidado del paciente. Además, un marcador pronóstico, para considerarse útil en el estudio del cáncer, debería aportar valor pronóstico independiente y significativo, ser determinado de forma factible y reproducible y ofrecer un resultado fácilmente interpretable. En cáncer de mama no metastásico pueden considerarse los siguientes factores a la

TABLA III

CRITERIOS DE RIESGO (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER) (26)

<i>Criterios de alto riesgo: mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama superior al 20-25%</i>
– Un caso de cáncer de mama menor o igual a 30 años
– Un caso de cáncer de mama menor o igual a 40 años si es triple negativo
– Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en un mismo individuo
– Dos o más casos de cáncer de mama, ambos menores de 50 años o bilateral
– Un caso de cáncer de mama menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar 1.º o 2.º grado
– Tres casos de cáncer de mama y/u ovario en familiares de 1.º o 2.º grado
– Dos casos de cáncer de ovario en familiares de 1.º y 2.º grado
– Un caso de cáncer de mama en el varón y familiar de 1.º o 2.º grado con cáncer de mama u ovario
<i>Criterios de moderado riesgo: mujeres con riesgo de padecer cáncer de mama entre 15-20%</i>
– 2 familiares de primer grado si ambos se han diagnosticado entre los 51 y 60 años
– 1 familiar en primer grado y uno de segundo grado si la suma de las edades al diagnóstico es menor o igual a 118 años

hora de determinar el pronóstico: edad, estadio tumoral, morfología tumoral, grado histológico, invasión linfovascular, marcadores tisulares, clasificación molecular, aplicación clínica de los estudios moleculares: plataformas genómicas, otros biomarcadores, células tumorales diseminadas y circulantes, y microRNA.

#### EDAD

La edad es un factor importante (29), quizá a través de una mayor probabilidad de presentar grado histológico elevado e infiltración linfovascular y menor tasa de positividad de receptores hormonales. Es conocida la influencia pronóstica negativa de la edad extrema –jóvenes menores de 35 años (30) y ancianas mayores de 65 años (31)–, aunque variable entre los diferentes subtipos: así en tumores HER2 positivos, la edad conlleva una carga pronóstica menor sobre recaída temprana o supervivencia.

#### ESTADIO TUMORAL

El estadio se considera un factor pronóstico principal (32) que de acuerdo con la clasificación TNM viene determinado por:

- *Tamaño tumoral*: el tamaño tumoral es un factor pronóstico crucial y, aunque correlacionado con la afectación ganglionar, mantiene un valor pronóstico independiente (33). En el subtipo triple negativo la correlación entre tamaño tumoral y afectación ganglionar es más débil (34).
- *Afectación ganglionar*: la afectación ganglionar por macrometástasis (definida por el número de ganglios regionales ipsilaterales afectados por el crecimiento tumoral) es un factor pronóstico independiente (37). Sin embargo, la influencia de la afectación ganglionar por micrometástasis (< 2 mm) es mucho menor y probablemente la demostración de células tumorales aisladas carezca de relevancia clínica (35).
- *Afectación metastásica*: la presencia de enfermedad metastásica es un factor de mal pronóstico, con una implicación de incurabilidad con escasas excepciones (36).

#### MORFOLOGÍA TUMORAL

El subtipo más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, que da cuenta del 70% de los casos, seguido del carcinoma lobular (lobulillar) infiltrante, que representa aproximadamente el 10% de los casos (37). El carcinoma lobular tiene un comportamiento clínico y biológico diferente: se asocia a un riesgo más elevado de afectación mamaria bilateral y, al igual que el carcinoma inflama-

torio, se diagnostica con mayor frecuencia en estadios avanzados. Se han descrito otros subtipos de cáncer de mama invasivo cuya frecuencia es significativamente menor: tubular, papilar, mucinoso, medular y adenocístico, que se relacionan con un mejor pronóstico, mientras que el micropapilar y el carcinoma metaplásico se relacionan con un pronóstico peor.

#### GRADO HISTOLÓGICO

El grado del cáncer de mama definido a través de métodos de gradación de los que el más frecuente es el sistema de Elston-Ellis, define el grado de diferenciación tumoral basándose en el porcentaje de formación tubular, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica que proporcionan una puntuación de 1 a 3. Desde hace décadas el grado histológico se ha considerado un factor pronóstico relevante correlacionado con la información sobre proliferación tumoral.

#### INVASIÓN LINFOVASCULAR

La presencia de infiltración linfovascular (presencia de células tumorales en el área de contorno del endotelio y su ausencia lejos de la masa tumoral principal) se considera un factor de mal pronóstico independiente, aunque con mayor influencia en tumores sin extensión ganglionar.

#### MARCADORES TISULARES

- *Receptores hormonales*: la importancia pronóstica de los receptores de estrógenos y progesterona ha sido objeto de debate durante muchos años. Aunque el riesgo anual de recurrencia en pacientes con tumores con receptores estrogénicos (RE) negativos es más alta a cinco años que aquellos tumores RE positivos (38), la diferencia a 10 años es mucho menor, dado que el patrón de recaída de los tumores RE positivos es más tardío. Por la trascendencia predictiva de la expresión de receptores de estrógenos y de progesterona en cáncer de mama se considera crítica la estandarización de su determinación sistemática, incluyendo su reevaluación con nueva biopsia en una eventual recaída de la enfermedad (39). Aún con un beneficio comparativamente menor, la presencia de tan sólo un 1% de receptores positivos en las células del tumor primario justificará el uso de la terapia hormonal adyuvante.
- *Sobreexpresión de HER2*: la sobreexpresión de HER2, que tiene lugar en un 20% de los pacientes, conlleva un pronóstico desfavorable en aquellas pacientes no tratadas con agentes terapéuticos específicos (trastuzumab) (40). Se relaciona con un



grado tumoral más elevado, ausencia de receptores de estrógenos, altos niveles de proliferación tumoral y en definitiva peor pronóstico.

#### CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Perou ha identificado diversos fenotipos moleculares (perfiles intrínsecos de expresión) sugiriendo la existencia de una gran diversidad biológica en los tumores mamarios y estableciendo cuatro subtipos principales con un comportamiento clínico diferenciado, aunque parece probable la identificación de algún grupo más (41,42). Basándose en los patrones de expresión génica el cáncer de mama se dividiría en dos grandes grupos basados en la positividad del receptor de estrógenos: neoplasias de bajo grado (expresan receptores estrógeno y progesterona) y neoplasias de alto grado (no expresan receptores de estrógeno ni de progesterona en las cuales puede existir una sobreexpresión y/o amplificación de HER2).

1. *Tumores receptor de estrógeno positivo*. Los tumores con receptor de estrógeno positivo por su patrón inmunofenotípico similar al componente epitelial luminal de la glándula mamaria se corresponden con los *tumores luminales*. Expresan citoqueratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18), receptores de estrógeno y los genes asociados a su activación (LIV1 y CCND1). Habitualmente son de bajo grado histológico y presentan mutación de p53 en menos del 20%.
2. *Tumores receptor de estrógeno negativo*. Existen dos grandes grupos:
  - *Subtipo basal*: el subtipo basal/mioepitelial, se describió originalmente por su patrón de expresión inmunohistoquímico, al comprobarse que expresan citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 y CK7) en sus células mioepiteliales. Con las herramientas IHQ fue reconocido como triple negativo por ser RE negativo, RP negativo y HER2 negativo. Supone entre el 2 y el 18% del total de los cánceres de mama, y puede considerarse el subtipo más agresivo, con una supervivencia global baja debido a la aparición rápida de resistencia a quimioterapia al tiempo que las terapias endocrinas y con trastuzumab son inaplicables. Asocia además alteraciones en los genes reparadores del ADN. El promotor BRCA1 está metilado ocasionando un silenciamiento de su expresión génica o una inactivación transcripcional. El 80% de las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 con cáncer de mama presentarán un subtipo basal.
  - *Subtipo de sobreexpresión de Her2*: este subtipo supone entre el 10 y el 15% del total de cánceres de mama y sobreexpresa genes ubicados en el cromosoma 17q. Incluye el gen de EGFR-2

(ERBB2) y el *grow factor receptor bound protein 7* (GRB7), además de sobreexpresar genes de proliferación y presentar escasos genes asociados al fenotipo luminal. El ERBB2 es un protooncogén que amplificado se asocia con caracteres histopatológicos de mal pronóstico, tales como alto grado histológico, baja expresión de RE y RP, además de mala respuesta a la quimioterapia convencional y particularmente resistente a la terapia hormonal. Sin embargo, los tratamientos basados en el anticuerpo monoclonal recombinante (trastuzumab), producen una mejoría significativa de las pacientes.

Frente a los estudios genómicos, complejos y costosos, una aproximación más sencilla ha venido de la categorización de los tumores mamarios utilizando paneles de inmunotinción, como una forma de acercar las propuestas moleculares a la práctica rutinaria de los laboratorios de anatomía patológica. Se ha propuesto un panel IHQ constituido por cuatro marcadores, que establecen el estado de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2/neu y el índice de proliferación determinado por la expresión de Ki 67 (43). De esta forma, como se muestra en la Tabla IV, los tumores podrían ser clasificados a semejanza de la clasificación molecular.

#### APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES: PLATAFORMAS GENÓMICAS

A partir de perfiles de expresión génica pueden definirse patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes bien definidos, dando lugar a las diferentes plataformas genómicas (44). Actualmente se dispone de varias de plataformas genómicas aplicables al cáncer de mama en estadio precoz, siendo las de mayor uso y distribución mundial *Mammaprint*<sup>®</sup>, *Oncotype DX*<sup>®</sup> y *Mammostrat*<sup>®</sup> (45).

- *Test Oncotype DX*<sup>®</sup>: valora mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) la expresión de 21 genes, 16 de ellos relacionados con el cáncer de mama y 5 de referencia, en el ARN obtenido del tejido tumoral y fijado en formalina e incluido en parafina (46). El nivel de expresión de los genes se analiza y se obtiene un valor cuantificado (*recurrence score*, puntuación de recaída) que define el riesgo de recaída de la enfermedad. El test fue desarrollado y validado en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II sin afectación ganglionar y con expresión positiva a receptores de estrógeno lo que permitió clasificar a las pacientes en tres grupos pronósticos según el *recurrence score* (RS): riesgo bajo (RS < 18), riesgo intermedio (RS = 18-30) y riesgo alto (RS > 30).
- *Test Mammaprint*<sup>®</sup>: esta plataforma de expresión genómica requiere tejido tumoral fresco congelado

TABLA IV

DEFINICIÓN DE SUBTIPOS EN FUNCIÓN DE DATOS IHQ

<i>Subtipo intrínseco</i>	<i>Definición clínico-patológica</i>
<i>Luminal A</i>	<p>“<i>Luminal A-like</i>” Todos ellos: ER y PgR positivo</p> <p>Todos ellos:</p> <p>ER y PgR positivo</p> <p>HER2 negativo</p> <p>Ki67 bajo</p> <p>Riesgo de recurrencia bajo</p>
<i>Luminal B</i>	<p>“<i>Luminal B-like (HER2 negativo)</i>”</p> <p>ER positivo</p> <p>HER2 negativo</p> <p>Al menos deben presentar una de las siguientes características:</p> <p>KI67 alto</p> <p>PgR negativo o bajo</p> <p>Riesgo de recurrencia alta</p> <p>“<i>Luminal B-like (HER positivo)</i>”</p> <p>ER positivo</p> <p>HER2 sobreexpresado o amplificado</p> <p>Cualquier Ki67</p> <p>PgR positivo o negativo</p>
<i>Erb-B2 sobreexpresado</i>	<p>“<i>HER2 positivo (no luminal)</i>”</p> <p>HER2 sobreexpresado o amplificado</p> <p>ER y PgR negativo</p>
<i>Basal-like</i>	<p>“<i>Triple negativo (Ductal)</i>”</p> <p>ER y PgR negativo</p> <p>HER negativo</p>

con un mínimo de 30% de células malignas (aunque se dispone de una versión para tejido en parafina) y usa un conjunto de 70 genes para clasificar a los pacientes como alto o bajo riesgo de recidiva a distancia y establecer el grado de beneficio asociado al uso de quimioterapia adyuvante.

- *Mammostrat*<sup>®</sup>: estima el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en estadios tempranos con receptores hormonales positivos, independientemente de la proliferación y el grado histológico. Se basa en cinco biomarcadores (*SCL7A5*, *HTF9C*, *P53*, *NDRG1*, *CEACAM5*) combinados en un algoritmo matemático que resulta en un índice que estratifica a los pacientes en bajo, medio y alto riesgo. Por tanto

añade información sobre el riesgo residual después de la terapia hormonal en el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo (47).

- *PAM50*<sup>®</sup>: a partir de los niveles de expresión de 50 genes en muestras de tejido tumoral incluido en parafina ofrece una clasificación subtipos intrínsecos de cáncer de mama, así como un índice pronóstico (denominado ROR, del inglés, *risk of recurrence*) que predice la probabilidad de recidiva del cáncer en un periodo de 10 años. Es posible que la puntuación ROR aporte información pronóstica más robusta que el índice de riesgo de recidiva de Oncotype DX<sup>®</sup>, asignando en comparación un menor número de pacientes al grupo de riesgo intermedio.

#### OTROS BIOMARCADORES

- *Estimaciones clínico-patológicas*. Han sido planteados intentos de gradación pronóstica en función de variables clínicas e histopatológicas mediante aplicaciones informáticas disponibles *on-line*, haciendo posible una estimación pronóstica mediante la combinación de tamaño tumoral, grado histológico, estado de los RE y número de ganglios axilares afectados. Uno de los servicios extendidos en *Adjuvant Online* ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)), que tiene la seria limitación de no tener en cuenta el valor HER2 (48). Otra herramienta útil es el *Predict Score* (<http://www.predict.nhs.uk>), que integra información sobre HER2 y ki67 (aunque no incluye aspectos de comorbilidad clínica). En conjunto estas herramientas auxilian en la decisión sobre el uso de tratamiento adyuvante: puede calcularse la posible ganancia en supervivencia con y sin el uso de una terapia adyuvante (terapia hormonal, quimioterapia y trastuzumab) a los 5 y a los 10 años tras la cirugía.
- *Marcadores de proliferación*. El grado de proliferación en el cáncer de mama es un factor pronóstico conocido. Hay varias aproximaciones metodológicas para su determinación, como son el conteo de mitosis o la determinación de la fracción de células en fase S calculada mediante técnicas de citometría de flujo o de IHQ mediante KI67, que es un antígeno nuclear presente en las células en fase proliferativa del ciclo celular (49). La relación entre el porcentaje de ki 67 y el pronóstico del cáncer de mama ha sido reconocida extensamente.
- *Sistema activador de plasminógeno urokinasa*: niveles elevados de UPA (una proteína sérica con un papel en la invasión tumoral y en el desarrollo de metástasis) y de su receptor (un inhibidor del activador de plasminógeno, PAI-1) se han asociado con un descenso de la supervivencia en las mujeres

con cáncer de mama y su papel pronóstico ha sido estudiado en mujeres con cáncer de mama sin afectación ganglionar (N-) (50).

- *Determinación de p53*: las mutaciones en el gen de supresión de tumores TP53, hasta en el 20-30% de los cánceres de mama, aparecen con mayor frecuencia en cáncer de mama hereditario y en el síndrome de Li Fraummeni que en el cáncer esporádico (51). En pacientes con historia sugestiva de predisposición genética parece razonable la determinación de P53 mediante técnicas de IHQ que pueden identificar aceptablemente la presencia de mutación en TP53.
- *Dominio extracelular de HER2*: la determinación sérica del dominio extracelular de her2 se ha valorado como una posible alternativa a la determinación de her2 en el tejido tumoral, y como un factor predictivo y pronóstico, tanto en cáncer de mama precoz como en el metastásico. Sin embargo, su utilidad clínica se ve menoscabada ante la falta de correlación suficiente con las técnicas de IHQ o de hibridación *in situ* sobre tumor primario (52).
- *Otros marcadores de invasión y de metástasis*: muchos posibles marcadores de invasión y de eventuales metástasis se han propuesto y/o estudiado en diversos estudios. Dentro de ellos cabe destacar, nm23, E-cadherina, TIMPSs, PSA y osteopontina. Otros potenciales marcadores serían la pérdida alélica o la inestabilidad de microsátélites, pudiendo aportar información pronóstica al diagnóstico.

#### CÉLULAS TUMORALES DISEMINADAS Y CIRCULANTES

Las células diseminadas y/o circulantes juegan un papel trascendental en el desarrollo de metástasis a distancia en el cáncer de mama (53). A diferencia de las metástasis manifiestas, que representan un evento tardío en la evolución de los tumores sólidos, la determinación de células tumorales circulantes en sangre periférica o en médula ósea puede ser un indicador precoz con capacidad pronóstica de la capacidad de diseminación del tumor. En numerosos estudios se ha demostrado que la presencia de *micrometástasis en médula ósea* se ha relacionado con otros factores de mal pronóstico como tamaño tumoral, grado y estado de afectación ganglionar, aunque únicamente el 30-50% de los pacientes en los que se demuestran células tumorales en médula ósea acabarán desarrollando metástasis clínicamente significativas en los siguientes 5-10 años (54). Así, la determinación rutinaria de las células tumorales diseminadas en médula ósea no estaría indicada en la estadificación de cáncer de mama. En cambio, la presencia de *células tumorales circulantes* (CTC) en sangre periférica se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico, y se considera que el número de CTC es independiente del subtipo tumoral (excepto

en pacientes HER2 positivo tratados con terapia específica) (55). Las pacientes con cáncer de mama avanzado que presentan un descenso en el número de CTCS a las 3-4 semanas del inicio de tratamiento presentan mejores datos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, lo que situaría a los cambios en el número de CTC durante el tratamiento como un parámetro de respuesta temprana.

#### MicroRNA

Los microRNA (miRNA), constituidos por fragmentos de ARN de 19-25 nucleótidos, no codificantes, de cadena única, funcionan como nodos centrales en las redes regulatorias genómicas y serían, aparte de posibles dianas terapéuticas, biomarcadores cuya expresión centralizaría la información dispersa en centenares de genes. Diversos microRNA tienen también un papel relevante en el desarrollo de quimiorresistencia de las células neoplásicas, lo que los convierte también en posibles predictores de la respuesta terapéutica. El microRNA libre circulante en plasma puede ser detectado también en otros fluidos corporales como la orina y la saliva, erigiéndose en una posible herramienta de diagnóstico no invasivo, accesible y de relativamente bajo coste (56).

En cáncer de mama, las concentraciones séricas de determinados microRNA estarían relacionadas con una particular biología de un tumor, asociado a un determinado riesgo de progresión de la enfermedad y aparición de metástasis. Así, altas concentraciones de miR373 y miR-10b discriminarían la afectación ganglionar axilar (sensibilidad y especificidad de 72% y 89%, respectivamente), mientras que concentraciones elevadas de miR-21 o reducidas de miR-126 se asociarían a receptores hormonales negativos. Asimismo, miR-34a parece tener un papel en la progresión tumoral, ya que los pacientes con enfermedad avanzada tienen niveles más elevados de miR-34 que aquellos en estadios tempranos. Igualmente cambios en los niveles de miR-34 a junto con miR-10B y miR-155 se relacionan con la presencia de metástasis. Los niveles séricos de miR-214 se han descrito como indicadores de enfermedad maligna y metástasis en ganglios linfáticos, y se han propuesto como un marcador para diferenciar patología maligna de benigna.

#### FACTORES PREDICTIVOS

Aquellos factores informativos a la hora de recomendar o no la administración de tratamiento adyuvante permitirán idealmente separar las pacientes que se beneficiarían de tratamiento de aquellas en las que la terapia sería inefectiva (57). Adicional a su valor pronóstico, desde hace tres décadas los RE han sido valorados como predictores de respuesta a terapia hormonal en multitud de

estudios (10). Igualmente la positividad de los receptores de progesterona correlaciona con la respuesta a la hormonoterapia, aunque no de forma independiente del estado de receptor de estrógeno. En pacientes con RE positivos, el tratamiento con tamoxifeno disminuye claramente el riesgo de recurrencia, siendo el beneficio independiente del estado del receptor de progesterona, la edad, el estado ganglionar o el uso de quimioterapia adyuvante. Por el contrario, el uso de tamoxifeno no tiene ningún impacto ni en el riesgo de recaída ni en la recurrencia en pacientes con tumores de mama RE negativo.

Los tumores RE positivo tienen menor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en comparación con los tumores que no expresan dichos receptores, con un 6% de respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante en comparación al 45% de los subtipos basales y HER2.

Tras la introducción del trastuzumab a finales de los 90, HER2 se ha utilizado también como un factor predictivo de respuesta con terapia HER2 dirigida, identificando aquellas pacientes que se beneficiarán de tratamiento tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada (58). Hay evidencias que sugieren que el estatus del HER2 es también predictor de respuesta a quimioterapia basada en antraciclina (59).

Siguiendo las recomendaciones de ASCO el informe anatomopatológico del cáncer de mama debe incluir el tipo histológico, el grado tumoral y mediante IHQ, el estatus del receptor de estrógenos y progesterona utilizando un método estandarizado (p. ej., Allred o H-Score) así como la expresión o no del HER2 y la determinación de Ki-67. Por desgracia, la reproductibilidad de estas determinaciones inmunohistoquímicas adolece de significativas variaciones interobservador (60).

#### CORRESPONDENCIA:

Carlos Jara Sánchez  
Servicio de Oncología Médica  
Fundación Hospital Alcorcón  
C/ Budapest, 1  
28922 Alcorcón – Madrid  
e-mail: cjara@fhalcorcon.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bernard W, Stewart and Cristopher P. Wild, editors. Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC. ISBN 978-92-832-0429-9.
- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *Lancet* 2011;378:1461-84.
- Jiemin Ma, Leah B, Ahmedin J. Breast Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64:52.
- Cardoso F, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013;24(Supl. 6):vi7-vi23.
- Las Cifras del Cáncer en España 2014. SEOM. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanya-com/104582-el-cancer-en-espana-2014>
- Swain S. Triple-Negative Breast Cancer. *ASCO Clinical Science Symposium*, 2008. June 3, 2008.
- Peto R, Davies C, Godwin J, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432.
- Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771.
- Darby S, McGale P, Correa C, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707.
- Mellado M, Osa AM. Cribado de cáncer de mama. Estado actual. *Radiología* 2013;55(4):305-14.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009 (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385(9972):977-1010.
- Pollán M, Ramis R, Aragonés N, et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer* 2007;7:78.
- L. Carey, C. Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21).
- Protani M, Coory M, Martin J. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. *Breast Cancer Treat* 2012;123(3):627-35. doi: 10.1007/s10549-010-1101-y.
- Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García López AP. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2011;26(4):899-903.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:301.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer: Epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321(7261):624-8.
- Boice JD, Land CE, Shore RE, et al. Risk of breast cancer following low-dose radiation exposure. *Radiology* 1979;131(3):589-97.
- Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. *Eur J Cancer* 2012;48:1722.
- Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study. *Lancet Oncol* 2011;12:785.
- Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* 2011;104:871.
- Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1218.
- Slanetz P, Freer P, Birdwell R. Breast-density legislation. *N Engl J Med* 2015;2:372.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer for the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:365-71.
- Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1206.

29. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2692.
30. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324.
31. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA* 2012;307:590.
32. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181.
33. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709.
34. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:199.
35. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, et al. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:2868.
36. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24:1071.
37. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403.
38. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287.
39. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
40. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118.
41. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61.
42. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008;452(7189):872-6. doi: 10.1038/nature06884.
43. Chean MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736-50.
44. Vant Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
45. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817-26.
46. Holt S, Bertelli G, Humphreys I, et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the U.K. *Br J Cancer* 2013;108:2250-8.
47. Bartlett J, Bloom KJ, Piper T, et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. *J Clin Oncol* 2012;30:4477-84.
48. Olivotto I A, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2716.
49. Luporsi E, André F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:895.
50. Stephens RW, Brünner N, Jänicke F, et al. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:9.
51. Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: Lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007;28:622.
52. Leyland-Jones B, Smith BR. Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: The death knell tolls. *Lancet Oncol* 2011;12:286.
53. Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S, et al. Disseminated tumor cells of breast cancer patients: A strong prognostic factor for distant and local relapse. *Clin Cancer Res* 2008;14:3306.
54. Cabinakova M, Mikulova V, Malickova K, et al. Predictive factors for the presence of tumor cells in bone marrow a peripheral blood in breast cancer patients. *Neoplasma* 2015;62(2):259-68. doi: 10.4149/neo\_2015\_031.
55. Sleijfer S, Foekens J. A clinical value of circulating tumor cells in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:696-8.
56. Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, et al. Clinical relevance of circulating cell-free micro RNA in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(3):145-56.
57. Naume B, Synnestvedt M, Falk RS, et al. Clinical outcome with correlation to disseminated tumor cell (DTC) status after DTC-guided secondary adjuvant treatment with docetaxel in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3848-57.
58. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783.
59. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologist guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118.
60. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al.; American Society of Clinical Oncology 2007; Up to date of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287.

# Diagnóstico radiológico del cáncer de mama

J.M. OLIVER GOLDARACENA

*Sección de Radiología de la Mama. Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## RESUMEN

Existen dos escenarios en el diagnóstico radiológico del cáncer de mama.

El primero es la detección del carcinoma de mama en las pacientes asintomáticas en estudios de cribaje o en las pacientes que acuden a la consulta por una lesión palpable.

El segundo escenario es la estadificación locorregional del carcinoma de mama.

El radiólogo tiene que combinar los métodos de imagen, especialmente la ecografía y la mamografía, junto con las técnicas intervencionistas para realizar ambas tareas. En ocasiones la RM nos va a ayudar para completar la estadificación.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de mama. Mamografía. Ecografía. Resonancia magnética. Cribaje. Estadificación.

## ABSTRACT

*The are two possible scenarios in the imaging diagnosis of breast cancer detection.*

*The diagnosis in screening studies in asymptomatic women or diagnosis in patients presenting with a palpable mass and the locoregional staging of breast cancer.*

*The radiologist needs to combine the imaging modalities, especially ultrasound and mammography, as well the interventional techniques, to accomplish both tasks.*

*Occasionally the MRI will a helpful supplementary tool in staging breast cancer.*

**KEY WORDS:** Breast carcinoma. Mammography. Ultrasonography. Magnetic resonance imaging. Screening. Staging.

## DETECCIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA

### *PACIENTES ASINTOMÁTICAS*

#### *Pruebas de imagen de cribaje*

En las pacientes asintomáticas la única prueba de imagen de cribaje indicada para la detección del carcinoma de mama (CM) es la mamografía (1). Los programas de cribaje poblacionales han demostrado un coste-beneficio razonable para las administraciones públicas en todos los países en los que se han puesto en marcha (2). Junto con los avances en el tratamiento oncológico, la detección precoz del CM mediante la mamografía de cribaje ha permitido disminuir la mortalidad de las mujeres por esta enfermedad (2,3).

Conforme las mujeres avanzan en edad el tejido fibroglandular de la mama involuciona y aumenta la propor-

ción del tejido graso. Esto mejora la sensibilidad de la mamografía en detectar el CM. La mamografía digital tiene una sensibilidad para el diagnóstico de CM que oscila entre el 82% en la mama densa y el 95% en la mama grasa (4).

En nuestro país todos los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama (en Madrid las siglas son DEPRECAM) abarcan el periodo de edad entre los 50-65 años con periodicidad de mamografía bianual. La tasa de detección de carcinomas diagnosticados en los programas de cribaje en este rango de edad suele oscilar entre 4-5/1.000 mujeres (5).

Extender el cribaje hasta los 70 años se ha recomendado porque se ha demostrado en los estudios epidemiológicos que también mejora la supervivencia de las mujeres, aunque la esperanza de vida sea menor. Iniciar el cribaje en la década de los 40 es controvertido. La tasa

de detección de CM en este periodo de edad es menor que entre los 50-65 y el número de mujeres en los 40 es mayor que el número de mujeres en la década de los 50 y 60. Estas dos circunstancias determinan un menor coste-beneficio del cribaje poblacional en los 40. No obstante, los años de vida ganados por detectar el CM en los 40 es un parámetro que mejora el coste-beneficio de este grupo de edad (6,7). Por eso, en nuestro país, la mayoría de las comunidades autónomas, después de cubrir el rango de edad entre 50-65 años, han extendido el cribaje hasta los 70 y algunas incluso han empezado a los 45 (5).

La ecografía no se ha demostrado que sea adecuada como complemento a la mamografía en las pacientes asintomáticas con alta densidad mamográfica. La tasa de detección de CM añadiendo la ecografía a la mamografía densa en pacientes con alto riesgo de CM ha sido de 3,2/1.000 mujeres. Posiblemente este beneficio sea menor en la población general. Además, en este grupo de mujeres con riesgo elevado los falsos positivos de CM son extremadamente altos, de tal manera que las biopsias positivas para CM oscilan alrededor del 6%. Por contra, en la población general sin riesgo elevado y sólo con mamografía, el porcentaje de biopsias positivas para CM oscila entre 25-35% (4,8).

La RM como método de cribaje no está indicada en la población general. Es una prueba de imagen muy sensible pero con muy baja especificidad. Existen muchos estudios en la literatura con resultados que defienden la RM como método de cribaje en las pacientes de muy alto riesgo de CM hereditario (9). Nuestra experiencia en el Hospital Universitario La Paz con los estudios de cribaje de RM en las pacientes con BCRA+ 1 y 2 arroja unos resultados que van en contra de la literatura. El coste-beneficio es muy alto como se apunta en algún estudio reciente (10). La interpretación de la RM de mama es muy compleja debido a la alta sensibilidad y baja especificidad de la exploración. Debe informarla un radiólogo experto en mama, preferentemente de la propia unidad multidisciplinar de mama que esté siguiendo a la mujer en consulta. Si no es así posiblemente los informes de la RM no serán concluyentes. En muchas ocasiones es necesario caracterizar los hallazgos de la RM con una ecografía posterior, de tal manera que paradójicamente, para concluir un informe de RM es necesaria la ecografía. Para la mujer la RM de mama es una exploración molesta (tiene que acudir en ayunas, la duración oscila alrededor de los 45 minutos, requiere coger una vía venosa ya que hay que introducir contraste intravenoso) y es poco disponible (todavía en muchos centros hospitalarios públicos de España no se realiza), por lo que hay dificultad para adecuar la fecha del control al día de la cita. Todo esto genera falta de adhesión a la RM de cribaje por parte de la mujer y del clínico. Nosotros pensamos que el cribaje de las mujeres de muy alto riesgo por encima de 35 años habría que simplificarlo y realizarlo con mamografía. En las mamas no grasas habría que realizar tam-

bién ecografía complementaria. En las mujeres de edad inferior a 35 años habría que realizarlo con ecografía.

### *Hallazgos de imagen del carcinoma no palpable*

#### Mamografía

En la mamografía se realizan dos proyecciones sobre cada mama, la proyección craneocaudal y la oblicua mediolateral. La técnica más sensible para detectar el CM es la mamografía con técnica digital directa. Actualmente está disponible en la mayoría de los hospitales públicos y privados. En la Comunidad de Madrid los centros médicos deben de disponer de la mamografía digital directa para poder optar al concierto por el cribaje poblacional.

Otro requisito que se exige a los centros que realizan el cribaje poblacional es la doble lectura. Bajo mi punto de vista no sería necesaria si el radiólogo que realiza el cribaje fuera experto en mama. Un radiólogo experto en mama asegura una buena lectura radiológica de las mamografías de cribaje.

El sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System), elaborado por el Colegio Americano de Radiología, es el sistema que se utiliza para la lectura mamográfica en los programas de cribaje poblacionales. Ha resultado ser tan útil que también se ha extendido su uso en los informes mamográficos del ámbito hospitalario.

**BIRADS 0. No concluyente o incompleta.** No se puede caracterizar el hallazgo mamográfico. En general se requiere una ecografía para concluir.

**BIRADS 1. Normal.**

**BIRADS 2. Normal con hallazgos benignos.**

**BIRADS 3. Hallazgo probablemente benigno.** Suelen ser pequeños nódulos de contornos bien circunscritos (generalmente no visibles en ecografía, inferiores a 10 mm) o acúmulos de microcalcificaciones redondeadas, homogéneas, de baja densidad o de aspecto distrófico. La probabilidad de malignidad es tan baja (la mayoría inferior al 1%) que se recomienda realizar un control de mamografía en 6 meses para valorar la estabilidad de los hallazgos.

El objetivo en un programa de cribaje es caracterizar los hallazgos mamográficos y evitar los controles innecesarios, es decir, limitar la categoría BIRADS 3. Por ejemplo, en el caso de un nódulo de contornos bien circunscritos mayor de 10 mm, debería catalogarse como BIRADS 0. Se debería realizar posteriormente una ecografía. Si se tratara de un quiste, el hallazgo sería benigno (BIRADS 2) y pasaría a control de mamografía de rutina en 2 años. Si se tratara de un probable fibroadenoma (BIADS 3) se podría realizar un control mamográfico en 6 meses para valorar su estabilidad.

También debe limitarse la categoría BIRADS 0 porque genera las rellamadas con el consiguiente coste sani-

tario y la ansiedad añadida a la mayoría de las mujeres. Para limitar esta categoría es muy importante que el radiólogo disponga de estudios previos para comparar.

En mi experiencia, una lectura no adecuada de la mamografía de cribaje en las mujeres asintomáticas que se está extendiendo entre mis colegas radiólogos es catalogar como BIRADS 0 una mama densa sin hallazgos (es decir un BIRADS 1). Esto significa que más del 50% de las mamografías requerirían ecografía complementaria (ya que más del 50% de las mujeres tienen mamas densas en la mamografía). Habría que rellamar a la mayoría de las mujeres, lo cual es incompatible con un programa poblacional de cribaje, en el que las rellamadas deberían oscilar alrededor del 5%.

**BIRASD 4. Hallazgo probablemente maligno.** Es necesaria la biopsia percutánea. Esta categoría suele estar relacionada con acúmulos de microcalcificaciones que no son típicamente malignas, ni típicamente benignas, con nódulos o asimetrías focales de contornos no bien circunscritos y con distorsiones de la arquitectura. Su probabilidad de malignidad oscila entre el 5-85%. Por eso, para adecuar el hallazgo mamográfico a la probabilidad de malignidad, solemos estratificar este hallazgo en tres categorías:

- BIRADS 4A. *Baja probabilidad de malignidad* (5-15%).
- BIRASD 4B. *Intermedia* (30-40%).
- BIRADS 4C. *Alta* (50-85%).

Estratificar esta categoría nos ayuda a tomar una decisión en el manejo de la mujer si el resultado de la biopsia percutánea ha sido de benignidad. En las categorías BIRADS 4A y 4B, generalmente es el seguimiento mamográfico. En la categoría BIRADS 4C se suele optar por la biopsia quirúrgica o la rebiopsia percutánea (si la biopsia previa se ha realizado con BAG, se podría realizar una nueva biopsia percutánea asistida por vacío, BAV). La BAV percutánea obtiene unos resultados similares a la cirugía (11).

**BIRADS 5. Hallazgo altamente sospechoso de malignidad.** Es necesaria la biopsia percutánea. Esta categoría está formada por nódulos espiculados o irregulares y acúmulos de microcalcificaciones típicamente malignas. La probabilidad de malignidad es superior al 85%.

## Ecografía

La ecografía es la técnica que nos permite caracterizar los nódulos y las asimetrías focales o de densidad no palpables vistos en la mamografía.

En los nódulos de aspecto probablemente benigno, bien delimitados, vistos en la mamografía, nos permite diferenciar entre los quistes (hallazgo benigno) y las lesiones sólidas.

Los nódulos sólidos de aspecto probablemente benigno no palpables suelen ser ovalados o redondeados y bien

delimitados. Pueden tener lobulaciones. La mayoría son fibroadenomas. Cuando no demostramos vascularización en el estudio Doppler-color a veces no somos capaces de diferenciar entre un quiste con contenido espeso y un FA. En cualquier caso se trata de un hallazgo ecográfico que catalogamos como BIRADS 3. Realizamos un control de mamografía en 6 meses para valorar su estabilidad.

En ocasiones encontramos rasgos ecográficos en los nódulos de aspecto probablemente benigno que aumentan la sospecha de malignidad. Por ejemplo una marcada vascularización del nódulo en el estudio Doppler-color, hallazgo infrecuente en los FA y habitual en las lesiones papilares o en los tumores fillodes. En ese caso realizamos BAG para caracterizarlo histológicamente. A pesar de que el resultado de la BAG nos confirme que el nódulo se trata de un FA, realizaremos el control de mamografía en 6 meses ya que los tumores fillodes son indistinguibles de los FA. En las mujeres de este rango de edad, un FA que aumenta progresivamente de tamaño en varios controles hay que manejarlo como un tumor fillodes.

Un hallazgo mamográfico frecuente, relacionado con una variante de la normalidad, son las asimetrías de densidad. Cuando se trata de un hallazgo no palpable y visible en una sola proyección suele estar relacionado con tejido fibroglandular dispuesto de manera asimétrica en la mama.

Cuando la asimetría de densidad es visible en las dos proyecciones mamográficas hablamos de una asimetría focal (AF). Generalmente se relaciona con una lesión real en la mama, es decir, no relacionada con tejido fibroglandular y es imprescindible caracterizarla con ecografía. La probabilidad de malignidad es más alta que en la asimetría de densidad. Hay que tener en cuenta que la manifestación de imagen más frecuente del CM es la AF. De hecho cualquier asimetría focal que coincida con una lesión palpable hay que considerarla como altamente sospechosa de malignidad.

El CM puede manifestarse en la mamografía como una AF o con menos frecuencia como una AD. Si tenemos una mamografía previa para comparar y comprobamos que no hay cambios se trata de un hallazgo BIRASD 2. Si no disponemos de un estudio previo, se trata de un hallazgo BIRADS 0, es necesario realizar una ecografía para caracterizar el hallazgo mamográfico. La AD suele estar relacionada con tejido fibroglandular. Si la ecografía lo confirma se trataría de un hallazgo benigno, BIRASD 2. La ecografía dirigida sobre la AF suele detectar un nódulo. Los nódulos sólidos sospechosos de malignidad presentan contornos irregulares o no bien circunscritos.

Cuando el hallazgo mamográfico es una distorsión de la arquitectura no palpable (un área de confluencia de pliegues sin nódulo asociado), estamos ante una lesión sospechosa de malignidad (BIRADS 4B). La ecografía nos ayuda en localizar la lesión para biopsiarla y en completar su caracterización. En nuestra experiencia un



30% de las distorsiones están relacionadas con un carcinoma infiltrante que suele ser visible en la ecografía como un nódulo sólido irregular. Por tanto el hallazgo mamográfico pasaría de BIRASD 4B a BIRADS 5. El otro 70% se relaciona en su mayoría con lesiones esclerosantes complejas (LEC), también llamadas cicatrices radiales, o con menos frecuencia áreas de fibrosis focal o adenosis esclerosante de la mama. En estos casos la ecografía suele detectarlos ayudándonos a realizar la biopsia, pero suelen ser hallazgos sutiles, no relacionados con un nódulo irregular como en el CM.

En los nódulos espiculados, categoría BIRADS 5, la mayoría CM, la ecografía no los caracteriza ya que el diagnóstico es mamográfico. La ecografía nos permite localizarlos y biopsiarlos. Como veremos más adelante también realizaremos la estadificación locorregional mediante la ecografía.

### *Técnicas de biopsia percutánea guiadas por imagen*

#### Biopsia percutánea con ecografía

Los nódulos sospechosos de malignidad vistos en la mamografía se caracterizan con la ecografía dirigida. Si la ecografía confirma que son nódulos sólidos sospechosos de malignidad se biopsian percutáneamente (BAG) con guía ecográfica (con aguja 14 G o 16 G).

Nosotros también realizamos ecografía dirigida a las microcalcificaciones sospechosas de malignidad. Mediante ecografía dirigida detectamos hasta un 40% de las mismas y posteriormente las solemos biopsiar con guía ecográfica (con aguja 12 G si es BAG o 10 G si es BAV). Posteriormente se realiza una mamografía a los cilindros obtenidos para comprobar que haya microcalcificaciones.

#### Biopsia percutánea con guía mamográfica (estereoataxia)

Los hallazgos mamográficos sospechosos de malignidad (BIRAS 4 y 5) no visibles en ecografía (suelen ser microcalcificaciones) se biopsian percutáneamente mediante guía de mamografía con un sistema llamado *biopsia guiada con estereoataxia*. Se utiliza el sistema de biopsia de vacío (BAV), suelen ser agujas de calibre 10 o 9 G. Se realiza una mamografía a los cilindros para comprobar que se han obtenido microcalcificaciones.

#### Pacientes con nódulo palpable

En las pacientes con nódulo palpable siempre hay que realizar ecografía dirigida a la zona de palpación ya que es el método de imagen que mejor la caracteriza.

En las pacientes mayores de 35-40 años, sin una mamografía reciente, solemos realizar primero la mamografía y posteriormente la complementamos con una ecografía dirigida a la zona de palpación. En las pacientes menores de 35 años empezamos con la ecografía. Si en la ecografía encontramos hallazgos sospechosos de CM posteriormente la complementamos con una mamografía.

Más del 50% de los CM infiltrantes palpables se van a manifestar en la mamografía como una AF, un nódulo de contornos parcialmente bien circunscritos o una asimetría de densidad. Por tanto, van a presentar hallazgos mamográficos no concluyentes. Hasta un 20% de los CM infiltrantes palpables no van a ser visibles en la mamografía. Solamente un 30% se van a manifestar como la típica lesión espiculada.

### ESTADIFICACIÓN LOCORREGIONAL

La estadificación locorregional del CM se va a realizar combinando los hallazgos mamográficos con los ecográficos. En el CM la mamografía y la ecografía se complementan ya que con la ecografía vamos a valorar mejor el componente infiltrante y con la mamografía valoramos mejor si existe componente intraductal asociado (microcalcificaciones).

En todas las pacientes con CM realizamos un estudio ecográfico de la mama buscando posibles lesiones multifocales o multicéntricas, no palpables y no visibles en la mamografía. Sabemos que la ecografía, al igual que la RM, es más sensible que la mamografía en detectar estos focos (12-15). También estudiamos la mama contralateral con la ecografía, buscando también un posible carcinoma contralateral no visible en la mamografía. Los focos sospechosos de lesiones multifocales o multicéntricos son biopsiados con guía ecográfica junto con el componente principal. En nuestra experiencia la multifocalidad o multicentricidad y la contralateralidad detectada en ecografía es del 13% y 2% respectivamente.

La ecografía nos permite estudiar la axila. El estudio axilar se centra en el nivel I. Si encontramos un ganglio axilar sospechoso de afectación metastásica realizamos PAAF para caracterizarlo. Si el resultado citológico no es congruente (sospechamos que el ganglio es metastásico pero el resultado citológico ha sido de benignidad), solemos realizar posteriormente una BAG del ganglio. Si en la ecografía comprobamos una afectación axilar metastásica muy evidente, podemos extender el estudio hacia los niveles II y III ya que los ganglios metastásicos en dichos niveles son visibles en ecografía. Con la ecografía también valoramos el área mamaria interna ipsilateral. En nuestra experiencia demostramos afectación metastásica con la ecografía axilar + PAAF/BAG en un 32% de los carcinomas infiltrantes y en un 2% encontramos afectación metastásica en la región mamaria interna (en la mayoría de estas pacientes suele existir una afectación axilar importante).

En ocasiones el CM no se delimita bien ni en la mamografía, ni en la ecografía. Esto ocurre con más frecuencia en el carcinoma lobulillar. Sabemos también que el carcinoma lobulillar suele asociarse con más frecuencia a multicentricidad y multifocalidad. En estas pacientes solemos complementar la mamografía y la ecografía con una RM. A las pacientes que van a tratarse con quimioterapia neoadyuvante también les realizamos RM complementaria. Actualmente estamos realizando RM complementaria a un 60-70% de los carcinomas infiltrantes.

En el grupo de pacientes a las que realizamos RM complementaria, encontramos nuevos focos multifocales, multicéntricos o contralaterales no sospechados en la mamografía y ecografía previas en un 4%. Los solemos caracterizar posteriormente con una ecografía dirigida post-RM. La mayoría son lesiones inferiores a 5 mm y con un aspecto que suele pasar desapercibido en la ecografía de estadificación inicial.

#### CONCLUSIÓN

En conclusión la mamografía debe indicarse como única prueba en el seguimiento de cribaje del carcinoma de mama en las pacientes asintomáticas. Bajo ningún concepto se debe indicar ecografía o RM de cribaje.

En las pacientes sintomáticas con nódulo palpable, la ecografía dirigida a la zona de palpación es imprescindible ya que caracteriza la lesión. La mamografía suele realizarse junto con la ecografía en este contexto si la paciente es mayor de 35-40 años.

Las pacientes con carcinoma de mama se estadifican localmente con ecografía y mamografía. En más de la mitad de los carcinomas infiltrantes también complementaremos la estadificación con una RM (en el CM lobulillar, en los que se van a tratar con quimioterapia neoadyuvante y en los que se delimitan mal mediante la mamografía/ecografía).

#### CORRESPONDENCIA:

José María Oliver Goldaracena  
Sección de Radiología de la Mama  
Servicio de Radiología  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
e-mail: jmolivergoldaracena@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Senkus E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;0:1-17.
2. Tabár L, et al. Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;3(260):658-63.
3. Breast Cancer. Facts & Figures 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
4. Slanetz PJ, et al. Breast-density legislation-practical considerations. *N Engl J Med* 2015;372(7):593-5.
5. Asuncion N, et al. Capítulo I. Situación del cribado de cáncer de mama en España: características y principales resultados de los programas existentes. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Sistema Nacional de Salud; 2006.
6. Hellquist BN, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years. *Cancer* 2011;117:714-22.
7. Malmgren JA, et al. Impact of mammography detection on the course of breast cancer in women aged 40-49 years. *Radiology* 2012;3(262):797-806.
8. Hooley RJ, et al. Breast ultrasonography. State of the art. *Radiology* 2013;3(268):642-59.
9. Kriege M, et al. Efficacy of MRI and mammography for Breast-cancer screening in women with a familiar or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:421-37.
10. Pataky R, et al. Cost-effectiveness of MRI for breast cancer screening in BRCA 1/2 mutation carriers. *BMC Cancer* 2013; 13:339.
11. Park HL, Kim LS. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J Breast Cancer* 2011;14(1):1-17.
12. Moon WK, et al. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: Bilateral whole-breast US in preoperative evaluation of patients. *Radiology* 2002;2(224):143-52.
13. Berg W, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examinations; US, and MR imaging in preoperative assesment of breast cancer. *Radiology* 2004;3(233):234-43.
14. Hlawatsch A, et al. Preoperative assessment of breast cancer: Sonography versus MR imaging. *Am J Roentg* 2002;179:1493-501.
15. Lehman CD, et al. MRI Evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1295-303.

# Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en estadios iniciales

A. PIÑERO-MADRONA

*Unidad de Cirugía de la Mama. Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia*

## RESUMEN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama continúa siendo un elemento fundamental en el manejo de esta patología aunque, en la actualidad, resulta incomprensible sin su integración en un abordaje multidisciplinar. Del mismo modo, los tratamientos quirúrgicos iniciales radicales han pasado a ser sustituidos por técnicas más conservadoras, apoyados precisamente por tratamientos adyuvantes sistémicos o locorreccionales, que han permitido tasas similares de supervivencia con mucha menos morbilidad asociada. Al igual que en el tratamiento del tumor primario, el tratamiento quirúrgico de la axila también ha llegado a ser más conservador con la introducción de la biopsia selectiva del ganglio centinela como procedimiento diagnóstico. Esta ha permitido, además de evitar linfadenectomías innecesarias, una estadificación más efectiva y eficiente de la enfermedad con una mejor selección de la aplicación de tratamientos adyuvantes.

**PALABRAS CLAVE:** Cirugía conservadora. Cirugía radical. Linfadenectomía. Biopsia selectiva del ganglio centinela.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el tratamiento del cáncer de mama debe considerarse un proceso multidisciplinar, en el que se valorará, en función de determinados parámetros clínico-patológicos, el uso de modalidades terapéuticas sistémicas y locorreccionales. Dentro de estas últimas se engloban el tratamiento quirúrgico y la radioterapia, siendo el primero de ellos el objetivo del presente artículo.

De hecho, desde un punto de vista histórico, la cirugía fue la primera forma de tratamiento aplicado en el

## ABSTRACT

*Surgical treatment of the breast cancer is still a basic element in the management of this disease although, currently, it is ununderstandable without a multidisciplinary approach. Similarly, the more radical first surgeries have been replaced by more conservative techniques, supported by adjuvant systemic or locoregional treatments that allowed equivalent survival rates with much less secondary morbidity. As in the case of primary tumor treatment, axillary treatment has also become more conservative using the selective biopsy of the sentinel node as diagnostic procedure. This allows, besides avoiding unnecessary lymphadenectomy, a more effective and efficient staging of the disease and a better selection of adjuvant treatments.*

**KEY WORDS:** Conservative surgery. Radical surgery. Lymphadenectomy. Selective biopsy of sentinel node.

cáncer de mama y, quizás, sea una exposición siguiendo la evolución cronológica de esta forma de tratamiento como mejor se entienda el enfoque actual del tratamiento locorreccional del cáncer de mama.

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA

### *CUANDO LA CIRUGÍA ERA LA ÚNICA OPCIÓN...*

Desde la antigüedad, y debido a la accesibilidad a la exploración de la glándula mamaria y a la eviden-

cia clínica del desarrollo de su patología, los tumores mamarios han sido objeto de aplicación de diferentes tratamientos quirúrgicos, aunque los resultados previos al establecimiento de la asepsia, la anestesia y la hemostasia a finales del siglo XIX, resultaban decepcionantes.

Fue a finales del citado siglo cuando se estableció, como referencia del tratamiento del cáncer de mama, una cirugía radical basada en una idea mecanicista de la evolución de la enfermedad. En este concepto, representado por William Halsted, la extensión del tumor se describe de forma secuencial, ordenada y progresiva desde el lugar primario, el parénquima mamario, hacia los ganglios correspondientes a su drenaje linfático y, de ahí, a una diseminación sistémica hemática.

En este sentido, es fundamental el papel de la afectación linfática ganglionar como marcador pronóstico y “cómplice necesario” para la extensión de la enfermedad. De hecho, en este concepto mecanicista, la diseminación metastásica a distancia no se entiende si antes no se ha dado la afectación ganglionar. Por ello, el tratamiento del cáncer de mama precisaba de una resección lo más amplia posible, tanto de la mama que contenía el tumor como de los órganos y tejidos circundantes que pudiesen ser objeto de invasión o servir de reservorio al tumor primario. La mastectomía radical de Halsted implica la exéresis de la glándula mamaria y su recubrimiento cutáneo, los músculos subyacentes (pectoral mayor y menor) y la linfadenectomía axilar radical de los tres niveles ganglionares.

Con esta técnica se lograron aumentos de sobrevida significativos para la época, teniendo en cuenta el estadio de enfermedad a la que se enfrentaban y, sobre todo, un descenso de las recurrencias locales de más del 50% a menos del 6% (1). No obstante, las tasas de recaídas y la demostración de no mejorar los resultados con cirugías más radicales (técnicas suprarradicales) hicieron sopesar a algunos autores la posibilidad de realizar técnicas más conservadoras (cirugía radical modificada) (2-4).

#### UN CAMBIO CONCEPTUAL Y DE ACTITUD

Si Halsted se identifica con la teoría mecanicista, Bernard Fisher debe considerarse el representante de la teoría sistémica según la cual, ya desde estadios muy precoces de la enfermedad, esta tiene la capacidad de diseminarse de forma sistémica, sin que el territorio ganglionar linfático sea un paso obligado. En este paradigma, un tumor tiene la posibilidad de diseminarse a distancia desde el momento de convertirse en invasor, es decir, de atravesar la membrana basal. En este caso, la importancia de conocer la afectación ganglionar sólo tendría un interés diagnóstico, ya que no sería sino un sitio más de colonización por las células que se diseminan y no una estación de paso obligada para la enfermedad. Con este nuevo concepto, la cirugía radical extensa tendría poco sentido y, de hecho, fue el principal apoyo

para el desarrollo de técnicas de cirugía conservadora en las que la resección se limita al tumor y parte del parénquima, sin necesidad de extirpar la glándula mamaria por completo. Estas técnicas se vieron reforzadas en su aplicación al demostrarse la utilidad de la radioterapia adyuvante sobre el tejido no resecado, permitiendo una mayor supervivencia, tanto libre de enfermedad como global, en estas pacientes (5,6).

#### PERO LAS COSAS NO SON TAN SENCILLAS...

Con los dos modelos descritos, “halstediano” o mecanicista y “fisheriano” o sistémico, sólo es posible explicar parte de la realidad clínica y, desde un punto de vista práctico, numerosas series presentan datos sólo parcialmente coincidentes con ellos. A mediados de los noventa del pasado siglo, se propuso una teoría intermedia, conocida como teoría del espectro, representada por Samuel Hellman, que aboga por una combinación de ambas posibilidades en la historia natural del cáncer de mama: existen tumores que podríamos clasificar “de diseminación inmediata”, otros de extensión linfática fundamentalmente y, otros casos, en los que la enfermedad ganglionar, inicial o residual, pudiera ser foco de posteriores metástasis a distancia. La evolución es dependiente de las características biológicas del tumor y no todos se comportarían igual (7).

#### HACIA UNA ATENCIÓN PERSONALIZADA

Este modelo se ve reforzado por el conocimiento, cada vez más importante, sobre la biología del tumor primario. Las diferentes características biológicas aún no bien conocidas de los tumores malignos de la mama implican diferencias en la agresividad local y en la capacidad de diseminación (8). La selección clonal tumoral en distintos inmunofenotipos, las diferencias en clasificaciones genómicas de los tumores, la existencia de células madre tumorales que permitan una selección y resistencia ante tratamientos sistémicos, así como otras variables que desconocemos en la actualidad, hacen que el manejo de los casos de cáncer de mama sea cada vez más “personalizado” y precise de un enfoque multidisciplinario y de un abordaje multimodal con la combinación de diferentes tratamientos, dentro de los cuales la cirugía constituye un pilar fundamental, principalmente en aquellos tumores en los que el control locoregional es prioritario (Fig. 1).

#### TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

La finalidad del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama podría definirse como la eliminación de aquella

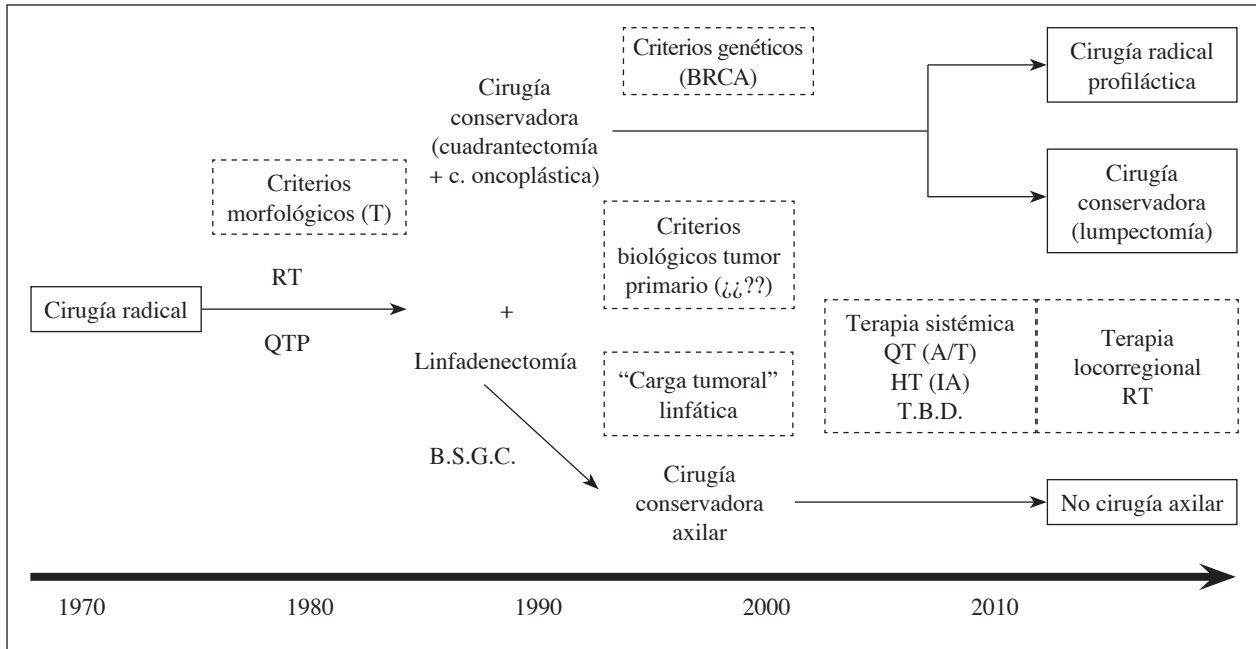


Fig. 1. Esquema cronológico de la evolución del tratamiento del cáncer de mama en el que se aprecia la progresión desde un tratamiento fundamentalmente quirúrgico (y radical) a un manejo multidisciplinar y personalizado (cada vez más conservador) en función de numerosas variables (RT: radioterapia; QTP: quimioterapia primaria; B.S.G.C.: biopsia selectiva del ganglio centinela; QT: quimioterapia; (A/T): antraciclinas/taxanos; HT: hormonoterapia; IA: inhibidores de aromatasas; T.B.D.: terapia biológica dirigida a diana molecular).

enfermedad susceptible de ser extirpada. Esto incluiría la posibilidad de cirugía del tumor primario en estadios avanzados, tras terapia neoadyuvante e, incluso, con enfermedad sistémica, aspecto controvertido sobre el que han mostrado ventajas algunos estudios, pero que queda fuera del objetivo del presente capítulo sobre enfermedad en estadios iniciales.

En este contexto, pasaremos a describir la cirugía que se dirige a la extirpación de la enfermedad tumoral primaria. Como ya se ha visto en la evolución histórica, las técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de mama podemos clasificarlas en tres grandes grupos: radicales, supraradicales y conservadoras.

Las *técnicas radicales* conllevan la extirpación de la glándula mamaria y su cobertura cutánea en su totalidad, además de los músculos pectorales subyacentes y la linfadenectomía axilar homolateral. El referente clásico es la ya descrita mastectomía radical de Halsted-Meyer (1,9). Obviamente implican una deformidad considerable que se mitiga algo en las técnicas denominadas “modificadas”, en las que la musculatura pectoral se preserva parcialmente (técnica de Patey-Dyson, que extirpa sólo el músculo pectoral menor) (10) o totalmente (técnica de Madden-Auchincloss) (11,12).

También se han desarrollado técnicas algo menos agresivas en las que no se realiza la extirpación de la cobertura cutánea (mastectomía subcutánea) o sólo parcialmente (*skin-sparing mastectomy* o mastectomía ahorradora de piel), lo que no debe considerarse cirugía

conservadora pues se extirpa la glándula en su totalidad (13). Su razón de ser es favorecer la posibilidad de técnicas reconstructoras inmediatas, y la mayoría de los autores defienden su uso como técnica segura oncológicamente (14-16).

Las técnicas supraradicales, en desuso, pretendieron ser más radicales siguiendo la filosofía mecanicista, aunque sólo lograban aumentar la morbilidad asociada. Destacan las técnicas de Sugarbaker (17) o Urban (18) en las que se añadía a la técnica de Halsted la linfadenectomía de la cadena mamaria interna ipsilateral, y la de Prudente (19), en la que, además, se llegaba a asociar la amputación interescapulo-acromio-torácica.

La descripción del uso médico de las radiaciones y la aplicación de radioterapia en casos de cáncer de mama impulsó la indicación de las técnicas radicales modificadas por autores como Keynes (20) y Crile (21) y, posteriormente, ya en la década de los 70 del siglo xx, la consideración y el establecimiento de la cirugía conservadora, en la que sólo se reseca la zona afectada por la enfermedad pero no el órgano, aunque se continuaba realizando la linfadenectomía axilar como gesto con intención terapéutica.

Con la aplicación de programas de *screening*, de detección precoz del cáncer, así como con una mejor concienciación social de las mujeres ante el problema del cáncer de mama, se ha asistido a un aumento del diagnóstico del cáncer de mama en estadios precoces, con tumores de menor tamaño (e incluso no palpables), lo

que ha permitido una aplicación cada vez más frecuente de estas técnicas de cirugía conservadora.

De todas formas, las técnicas conservadoras hacen surgir la controversia sobre los márgenes quirúrgicos más seguros desde el punto de vista oncológico, cuya importancia radica en el equilibrio necesario entre un adecuado abordaje quirúrgico, lo suficientemente efectivo para que evite la recidiva de la enfermedad, y un resultado estético acorde a la importancia de conservar el volumen, la forma y la simetría del contorno mamario. Los trabajos más recientes a este respecto, no obstante, apoyan la utilidad de márgenes mínimos (*no-ink margin*) para las formas infiltrantes, aunque no queda tan claro ante componente intraductal o determinadas formas histológicas como el carcinoma lobulillar (22).

Dos conceptos vinieron a asistir a la técnica quirúrgica en situaciones de conflicto entre márgenes y resultado final de la cirugía: los de cirugía oncoplástica y cirugía reconstructora. La cirugía oncoplástica permite la exéresis de márgenes más amplios de lo normal en tumores cuyo tamaño en relación con el volumen mamario, o cuya situación dentro de la mama, no hacen posible una extirpación adecuada con un buen resultado cosmético siguiendo las técnicas de cirugía conservadora estándar. Se basa en el uso de colgajos dermoglandulares que posibilitan el relleno del defecto causado por la extirpación del tumor y sus márgenes, utilizando patrones y diseños específicos al cuadrante o zona que afecta el tumor. Las técnicas de reconstrucción mamaria en sus diferentes modalidades son las que permiten, bien con tejidos propios de la paciente (técnicas autólogas) o con la asistencia de materiales protésicos (técnicas heterólogas), bien de forma inmediata o diferida, la realización de un nuevo volumen y silueta mamaria cuando es inevitable la extirpación completa de la glándula.

En el caso concreto de cáncer de mama en estadios iniciales, el uso de una u otra técnica se verá condicionado fundamentalmente por dos variables: la proporción del volumen de la lesión respecto al volumen de la mama y por la localización del tumor dentro de la glándula. Por regla general será posible una cirugía conservadora, más o menos compleja desde el punto de vista oncoplástico. Rara vez el tratamiento quirúrgico de un cáncer en estadios iniciales precisará de mastectomía (tumores con componente intraductal muy extenso, mamas de pequeño volumen, tumores multicéntricos no resecables mediante oncoplastia) aunque, en estos casos, dependiendo de la adyuvancia que se precise (fundamentalmente radioterapia), de la edad, algunos factores ambientales como el tabaquismo y, por supuesto, de la opinión de la paciente, puede recurrirse a las diferentes opciones de técnicas reconstructivas.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento del cáncer de mama mediante técnicas de cirugía conservadora conlleva, necesariamente, el uso de radioterapia adyuvante para lograr mejores tasa de supervivencia libre

de enfermedad, y que la planificación de la radioterapia precisa de una adecuada localización de la zona correspondiente al lecho donde se situaba el tumor. Por eso, en el caso de técnicas de cirugía conservadora, especialmente si se utilizan técnicas de cirugía oncoplástica, se debe marcar ese lecho mediante dispositivos radiovisibles (clips metálicos) durante la intervención, ya que no siempre existe una correspondencia suficiente entre las cicatrices producidas y la localización del lecho post-resección.

Otro matiz técnico reseñable en tumores precoces no palpables es la necesidad de realizar un marcaje para poder localizarlos durante la cirugía. Clásicamente se ha utilizado un marcador metálico colocado de forma radioecoguiada (arpón) (23), que se sigue desde su exteriorización en la superficie de la mama hasta la lesión. En las últimas décadas se ha añadido técnicas basadas en el marcaje con radioisótopos (técnica de ROLL o *radioguided occult lesion localization*) (24) o incluso con semillas radiactivas, guiando la disección mediante sondas de detección de radiación gamma de las utilizadas para la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (25).

Por último señalar que, dado que la importancia de una cirugía conservadora en el cáncer de mama en estadios iniciales tiene como objetivo un buen resultado estético y que, en el caso de la mama, este depende en gran medida de la simetría entre ambas mamas, no es extraño que en ocasiones deban considerarse intervenciones sobre la mama contralateral, simultáneas o posteriores, para lograr una adecuada simetría.

#### MANEJO GANGLIONAR: ¿ESTADIFICACIÓN O TRATAMIENTO?

El otro aspecto importante en relación al tratamiento quirúrgico locorregional del cáncer de mama es el manejo de la enfermedad a nivel ganglionar. La diseminación de la enfermedad al territorio ganglionar desde la mama se produce, mayoritariamente, hacia la axila ipsilateral, con la posibilidad también de encontrar afectación de ganglios extraaxilares, intramamarios o en la cadena mamaria interna del mismo lado, lo que se ha descrito en un 10-17% de los casos (26,27).

El conocimiento de la afectación ganglionar tiene su interés, fundamentalmente, desde un punto de vista pronóstico y de la indicación de terapias adyuvantes, tanto locales como sistémicas. La estadificación siguiendo la clasificación TNM de la AJCC establece diferentes estadios en función de la afectación ganglionar y la intensidad de esa afectación, representada en el número de ganglios invadidos por la enfermedad.

La forma clásica estándar de conocer la existencia de afectación ganglionar se basaba en la linfadenectomía axila homolateral y el estudio histopatológico de la pieza. Eso conllevaba algunas limitaciones relacionadas con la técnica (diferente resultado dependiendo

de la exhaustividad del cirujano y del patólogo en la disección intraoperatoria y de la pieza quirúrgica, respectivamente), el procedimiento en sí (no se detectaba la afectación extraaxilar, bien en forma de ganglios intramamarios o ganglios de la mamaria interna) y, sobre todo, de la morbilidad asociada a la técnica (fundamentalmente en forma de seroma y linfedema, además de posibles alteraciones sensitivas y de la movilidad del brazo correspondiente).

Con la introducción en clínica, en la década de los noventa del pasado siglo, de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se han podido soslayar esos inconvenientes y se realiza una adecuada estadificación ganglionar. Con este procedimiento, el uso de un trazador marca el ganglio con mayor probabilidad de estar afectado en caso de extensión de la enfermedad desde el tumor primario. Su biopsia permite conocer si existe afectación y, en caso negativo, evitar la linfadenectomía y la morbilidad que conlleva (28).

Así, en referencia a los problemas mencionados, el estudio de la muestra puede ser más exhaustivo al obtenerse uno, o unos pocos ganglios, frente a la pieza de linfadenectomía completa. Mediante técnicas de procesamiento patológico clásico es posible un mayor número de cortes y el uso de técnicas más sensibles, como las inmunohistoquímicas. Esto ha llevado a un incremento del diagnóstico de casos con poca enfermedad ganglionar (micrometástasis e incluso células tumorales aisladas) y un mejor conocimiento del comportamiento biológico de estos casos. Además, recientemente, con la aplicación de técnicas de biología molecular en la detección de metástasis ganglionares, se ha logrado una determinación cuantitativa más sensible de la carga tumoral de estos ganglios, y se ha propuesto el concepto de carga tumoral como una variable útil en el manejo de estos casos (29,30).

La BSGC permite también la detección de ganglios extraaxilares, cuya afectación cambia la estadificación del caso y puede repercutir en la indicación de sus tratamientos adyuvantes y su seguimiento posterior.

Existe controversia en los criterios de indicación de la linfadenectomía basados en el beneficio que puede aportar su realización en cuanto a supervivencia y asistimos, en los últimos años, a cambios en el dintel de la indicación de la linfadenectomía en función de la cantidad de enfermedad que se encuentra en los ganglios. Así, como ya se ha comentado, inicialmente, el criterio para evitar la linfadenectomía era la inexistencia de células tumores en el ganglio centinela (28,31). Posteriormente se comprobó que la existencia de células tumorales aisladas (32) y micrometástasis (33) tampoco suponían cambios pronósticos entre pacientes con y sin linfadenectomía; y más recientemente, incluso se propone poder evitar la linfadenectomía ante la presencia de mayores cargas tumorales en los ganglios centinelas (29,30,34), siempre ante unos determinados condicio-

namientos derivados de los tratamientos concomitantes realizados (cirugía conservadora, radioterapia adyuvante, tratamiento sistémico).

Lo que no se discute es la conveniencia, dirigida a establecer un mejor tratamiento, de conocer la estadificación de cualquier caso de cáncer infiltrante de mama e, incluso, dada la dificultad de descartar de forma preoperatoria la existencia de focos de invasión, en algunos casos de intraductales (35).

En la actualidad, dentro del manejo del cáncer de mama en estadios iniciales, las opciones de tratamiento de los territorios de drenaje linfático, axilares o extraaxilares, deben fundamentarse en el resultado de la BSGC y no está justificada la linfadenectomía axilar sistemática. Así, mientras la afectación de un ganglio centinela localizado en mamaria interna implica la indicación de radioterapia adyuvante en ese territorio, la positividad del ganglio centinela axilar no necesariamente obliga a realizar linfadenectomía. De hecho, el tipo de afectación dependiendo del número de ganglios afectados, carga tumoral encontrada, e incluso variables relacionadas con el tumor primario como el inmunofenotipo o el tipo de técnica quirúrgica realizada sobre él (conservadora o radical) van a ser condicionantes para indicarla.

#### CONCLUSIONES

La cirugía del cáncer de mama en estadios iniciales es un procedimiento cada vez más conservador, tanto en su vertiente de aplicación al tumor primario como a la enfermedad locorregional (axilar), que debe considerarse en el ámbito multidisciplinar, teniendo en cuenta los recursos disponibles y su medio de aplicación, y realizarse de una forma personalizada para cada caso.

#### CORRESPONDENCIA:

Antonio Piñero-Madrona  
Unidad de Cirugía de la Mama  
Servicio de Cirugía General  
Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca"  
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n  
30120 El Palmar - Murcia  
e-mail: pineromadrona@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497-555.
2. Robinson GH, Van Hereden JAV, Payne WS, et al. The primary surgical treatment of carcinoma of the breast: A changing trend toward modified radical mastectomy. *Mayo Clin Proc* 1976;51:433.
3. Remoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.

4. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HL, et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:207-12.
5. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy with or without radiación in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1985;312:666-73.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002;347:1233-41.
7. Hellman S. Natural History of small breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2229-34.
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
9. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec* 1894;46:746-9.
10. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the types of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7.
11. Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast: a justification for a conservative operation. *Ann Surg* 1963;158:37.
12. Madden J. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1-22.
13. Ramos M. La mastectomía ahorradora de piel como alternativa a la mastectomía estándar en el cáncer de mama. *Cir Esp* 2008;84:181-7.
14. Vaughan A, Dietz JR, Aft R, et al. Scientific presentation award: pattern of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Am J Surg* 2007;194:438-43.
15. Meretoja TJ, Rasia S, vonSmitten KA, et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2007;94:1220-5.
16. Liang TJ, Wang BW, Liu SI, et al. Recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction for invasive breast cancer. *World J Surg Oncol* 2013;14:194-201.
17. Sugarbaker ED. Radical mastectomy combined with inconitunity resection of the homolateral internal mammary node chain. *Cancer* 1953;6:969.
18. Urban JA. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br J Surg* 1964;51:209.
19. Prudente A. L'amputation inter-scapulo-mammothoracique (technique et résultats). *J Chir* 1949;65:729.
20. Keynes GL. Conservative treatment of cancer of the breast. *Br Med J* 1937;2:643.
21. Crile G Jr, Hoerr SO. Results of treatment of carcinoma of the breast by local excision. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:780.
22. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margin for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;10:1507-15.
23. Hall FM, Kopans DB, Sadowsky NL, et al. Development of wire localization for occult breast lesions: Boston remembrances. *Radiología* 2013;268:622-7.
24. Ahmed M, Douek M. ROLL versus RSL: toss of a coin? *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:213-7.
25. Pouw B, van der Ploeg IM, Muller SH, et al. Simultaneous use of an 125I-seed to guide tumour excision and 99mTc-nanocolloid for sentinel node biopsy in non-palpable breast conserving surgery. *J Surg Oncol* 2015;41:71-8.
26. Rönka R, Krogerus L, Leppänen E, et al. Sentinel nodes outside level I-II of the axilla and staging in breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22:3109-12.
27. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1283-7.
28. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
29. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: A new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:87-93.
30. Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast* 2014; 23:859-64.
31. Galimberti V, Manika A, Maisonneuve P, et al. Long-term follow-up of 5262 breast cancer patients with negative sentinel node and no axillary dissection confirms low rate of axillary disease. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1203-8.
32. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012;255:116-21.
33. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
34. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
35. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27:43-53.



# Plataformas genómicas

C. BUENO MUÑO<sup>1</sup>, E. PERTEJO MUÑOZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica y <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

## RESUMEN

Mientras que los factores pronósticos del cáncer de mama proporcionan información relacionada con la historia natural de la enfermedad en ausencia de tratamiento, los factores predictivos informan sobre la probabilidad de respuesta a un tratamiento. La recomendación del tratamiento adyuvante más adecuado del cáncer de mama se debe basar tanto en factores pronósticos como predictivos de respuesta. Sin embargo, estos factores en ocasiones son inexactos. Los perfiles de expresión génica han irrumpido en este escenario como herramientas útiles para identificar diferentes subgrupos pronósticos y han sido validados en distintos ensayos clínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Factores pronósticos. Factores predictivos. Plataforma genómica.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea tanto desde un punto de vista clínico como biológico. No todos los tumores tienen el mismo pronóstico, ni todas las pacientes responden de la misma forma a los agentes antitumorales (1). Los factores pronósticos y predictivos son esenciales de cara a estimar el riesgo de recidiva y a seleccionar el tratamiento más adecuado (2). Los factores pronósticos son aquellos que se correlacionan con la historia natural de la enfermedad en ausencia de una intervención, por lo que reflejan la agresividad inherente de la enfermedad. Algunos de estos factores incluyen el tamaño tumoral, el *status* nodal, o el subtipo histológico. Los factores pronósticos pueden indicar la necesidad de un tratamiento, pero no discriminan los beneficios relativos de este. Por su parte, los factores predictivos son aquellos que se asocian con la probabilidad de respuesta a un determinado tratamiento. Algunos factores pronósticos,

## ABSTRACT

*While prognostic breast cancer factors provide information on clinical outcome independent of therapy, predictive factors provide information on the likelihood of response to treatment. Breast cancer adjuvant treatment recommendations must be supported by both, prognostic and predictive factors. However, these factors may yield inaccurate information. Gene expression profiles have emerged as useful tools to identify breast cancer subtypes that differ markedly in prognosis and they have been validated in several clinical trials.*

**KEY WORDS:** Prognostic factors. Predictive factors. Gene expression profiles.

como sucede con el *status* del receptor estrogénico (RE) o c-erb2, pueden ser a la vez predictivos. La decisión de añadir quimioterapia al tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz debería basarse tanto en factores pronósticos, como en factores predictivos. Sin embargo, estos factores clásicos pueden ser en ocasiones inexactos y llevar a recomendar un tratamiento innecesario. En la era de la medicina personalizada precisamos herramientas que identifiquen a las pacientes con mayor riesgo de recaída y que se beneficien de recibir tratamientos adyuvantes. De esta forma rescataríamos pacientes de aparente buen pronóstico según factores clásicos pero que en realidad tienen un riesgo alto de recaída o pacientes en las que, por su buen pronóstico, se puedan evitar tratamientos innecesarios que impacten en su calidad de vida.

Los ensayos prospectivos aleatorizados indican que, de manera global, las pacientes con cáncer de mama con

sobreexpresión hormonal se benefician de la adición de la quimioterapia al tratamiento endocrino adyuvante. Los estudios NSABP B14 y B20 demostraron el beneficio de añadir quimioterapia tipo CMF a tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con RE positivo sin afectación ganglionar (3,4). Por otra parte, un metaanálisis demostró que la adición de taxanos a la terapia basada en antraciclinas mejoraba la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en todas las pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar. Sin embargo, diversos análisis retrospectivos indican que existe un subgrupo, particularmente las pacientes con tumores bien diferenciados, de grado bajo, con una alta expresión de receptores hormonales, que no se beneficia de la quimioterapia adyuvante (5,6). Tampoco se benefician todas las pacientes del mismo modo de la adición de taxanos. Por tanto, a pesar de la eficacia demostrada de los nuevos regímenes de quimioterapia, esta no beneficia a todos los pacientes (7).

Las plataformas génicas se desarrollaron para determinar, de manera más exacta que los criterios clásicos, el riesgo de recaída y con ello discriminar mejor qué pacientes precisan realmente quimioterapia, obviando así tratamientos innecesarios en pacientes con buen pronóstico. En la actualidad disponemos de distintas plataformas dos de las cuales (Oncotype® y Mammaprint®) aportan información pronóstica. Oncotype® además aporta información predictiva sobre el beneficio de quimioterapia tipo CMF o CAF en pacientes con cáncer de mama con RE positivos. Sin embargo, desconocemos el beneficio real de los regímenes modernos de quimioterapia en esta población. A continuación pasamos a desarrollar las distintas plataformas disponibles.

Oncotype® es un *test* que valora mediante RT-PCR la expresión de 21 genes, 16 relacionados con el cáncer de mama y cinco genes de referencia, en el ARN de tejido tumoral en parafina. El nivel de expresión de los genes se manipula posteriormente mediante una fórmula matemática empírica de la que se obtiene un valor que se denomina *recurrence score* (RS) y que a su vez define un riesgo de recaída (8). Oncotype® se ha validado en distintos estudios llegando a cambiar la recomendación del tratamiento adyuvante de media un 32%: en el 21% de las pacientes se cambió la recomendación de quimioterapia a tratamiento hormonal solo y en el 11% de hormonoterapia sola a quimioterapia y hormonoterapia (9-11). El RS de 21 genes ha demostrado tener, tanto valor pronóstico en tumores que expresan RE tratados sólo con tamoxifeno, como valor predictivo del beneficio de la adición de quimioterapia. En los análisis retrospectivos, las pacientes con RS alto parecían beneficiarse enormemente de la adición de quimioterapia a tamoxifeno, mientras que no sucedía así en aquellas con un RS bajo (12,13).

El papel pronóstico de Oncotype® fue validado con las muestras del ensayo NSABP B-14 mediante el cual

se demostró el beneficio de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con expresión de RE en estadios I-II sin afectación ganglionar. Oncotype® diferenció tres grupos pronósticos siendo el riesgo de recaída a 10 años del 6,8% para el grupo de riesgo bajo (RS < 18), del 14,3% para el riesgo intermedio (RS = 18-30) y del 30,5% para el riesgo alto (RS > 30). RS fue factor pronóstico significativo para la supervivencia (14).

Por otra parte la realización de Oncotype® de manera retrospectiva en 651 pacientes incluidas en el estudio NSABP-20, demostró que aquellas con RS bajo no se beneficiaban de añadir quimioterapia tipo CMF a tamoxifeno, mientras que sí se beneficiaban las de alto riesgo. En lo que se refiere al grupo de riesgo intermedio, aunque no parece que obtuvieran un beneficio significativo, no podemos excluir que lo tuvieron. Esta herramienta fue mejor predictor que las variables clínico-patológicas del beneficio de la quimioterapia adyuvante tipo CMF en pacientes sin afectación ganglionar (5).

Oncotype® también se validó en una serie prospectiva de 1.231 pacientes posmenopáusicas con RE y/o RP positivo que participaron en el ensayo ATAC. Este estudio comparó la terapia adyuvante con tamoxifeno, anastrozol o la combinación de ambos. Oncotype® mantuvo su capacidad de discriminación pronóstica tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos, y tanto en pacientes tratadas con tamoxifeno como con anastrozol (15).

Por lo tanto Oncotype® aporta información adicional a los factores clásicos clínico-patológicos como la edad el tamaño tumoral, el grado Ki67 y el *status* del RE con lo que identifica un grupo con bajo riesgo que no se beneficia de quimioterapia adyuvante. Para generar datos adicionales sobre la utilidad clínica de Oncotype®, un estudio prospectivo y multicéntrico (TAYLORx) con más de 11.000 pacientes con cáncer de mama RE positivos sin afectación ganglionar aleatorizará al grupo de RS intermedio a recibir terapia endocrina sola o a la administración secuencial de quimioterapia y hormonoterapia.

Por otra parte, datos preliminares indican que el RS permite también estimar el beneficio de la quimioterapia en tumores con afectación ganglionar. Los datos son sólidos para el RS bajo, mientras que son discutibles para el RS intermedio definido entre 18 y 30. El estudio fase III SWOG-8814 demostró que la quimioterapia tipo CAF añadía un beneficio significativo en SG a tamoxifeno, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con RE positivo y con afectación ganglionar. Al comparar el RS de los brazos de tamoxifeno y de CAF-tamoxifeno en tejidos de 367 pacientes, RS fue pronóstico para SLE. No hubo beneficio aparente con CAF en el grupo con RS bajo ni en el grupo con RS intermedio, pero se detectó una mejora significativa de la SLE para el subgrupo con RS alto. Los resultados fueron similares para la SG. Sin embargo el tamaño muestral fue pequeño y los esquemas de quimioterapia empleados menos efica-

ces que las modernas quimioterapia actuales. El ensayo RXPONDER pretende demostrar de manera prospectiva el beneficio real de la quimioterapia en mujeres con afectación de 1 a 3 ganglios con RS igual o inferior a 25.

Mammaprint® fue una de las primeras plataformas que se comercializó y, aunque inicialmente sólo se podía llevar a cabo en tejido fresco, en la actualidad es posible realizarlo en tejido fijado en parafina. Esta firma se determinó en las muestras de 78 tumores de mama que no habían sido tratados. Tras analizar el genoma de estos tumores se definió una plataforma de los 70 genes más relacionados con la recaída a cinco años. Este proceso de control permitió realizar un seguimiento de la biología intrínseca de los tumores durante un periodo superior a 20 años (16). Mammaprint® calcula una puntuación de recurrencia que se expresa en términos de riesgo bajo o riesgo alto. Un resultado de bajo riesgo implica un riesgo de recurrencia del 10% a 10 años en ausencia de tratamientos adicionales, mientras que un resultado de alto riesgo implica un riesgo de recurrencia del 29% a 10 años sin tratamientos adicionales. Por lo tanto el resultado es dicotómico y no existen resultados intermedios. A diferencia de otros test, Mammaprint® está aprobado por la FDA para clasificar a las pacientes con cáncer de mama RE positivo o RE negativo en el grupo de alto o bajo riesgo. Esta plataforma puede llegar a modificar la decisión del tratamiento adyuvante en pacientes ER-positivo, HER2-negativo hasta en el 37% de los casos (17).

La primera validación clínica de Mammaprint® se realizó en una serie de 295 pacientes con cáncer de mama T1-2 con o sin afectación axilar. La supervivencia a 10 años fue del 55% y del 95% para los grupos de alto y bajo riesgo respectivamente. Esta firma resultó ser factor pronóstico independiente de recaída a distancia y complementó los parámetros clínico-patológicos (49% vs. 15% [HR] 5,1, 95% CI 2,9-9,0) (18).

Un segundo estudio de validación en ganglios negativos (TRANSBIG) confirmó estos resultados. La proporción de pacientes libres de recaída a distancia a 10 años fue del 90% en el grupo de bajo riesgo y del 71% en el grupo de alto riesgo. Mammaprint® aportó más información pronóstica que otros factores clásicos como la edad, el grado de proliferación, el tamaño del tumor o el estado del RE en una población de pacientes sin afectación axilar y sin tratamiento adyuvante sistémico (19).

RASTER (*Microarray Prognostics in Breast Cancer*) fue el primer estudio prospectivo que confirmó la utilidad de esta plataforma para identificar aquellas pacientes con cáncer de mama sin afectación axilar donde se puede obviar la quimioterapia. En este estudio se recomendó quimioterapia a las pacientes de alto riesgo. Este test cambió la recomendación de quimioterapia en un 20% de las pacientes. Cuando se comparó con factores clásicos clínico patológicos, Mammaprint® fue capaz de reclasificar en bajo riesgo el 20% de las pacientes

consideradas de alto riesgo. El 97% de las pacientes del grupo de bajo riesgo que no recibieron quimioterapia no habían recaído a los 5 años (20).

La utilidad de esta plataforma en la toma de decisiones de tratamiento en pacientes con afectación de 0-3 ganglios se está evaluando en el ensayo internacional multicéntrico prospectivo MINDACT (*Microarray In Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy*). En este estudio las pacientes con discordancia entre los datos clínicos y el riesgo determinado mediante Mammaprint® se aleatorizan a recibir o no quimioterapia.

El papel predictivo de Mammaprint® es más limitado y se evaluó en un análisis conjunto de diferentes series de pacientes tratadas con terapia endocrina con o sin quimioterapia. Mientras que en el grupo de alto riesgo hubo una diferencia absoluta significativa del 12% en lo que se refiere a la supervivencia libre de recaída a distancia a favor de la quimioterapia, esta no fue significativa en el grupo de bajo riesgo (21).

PAM50 es una plataforma genómica de segunda generación aprobada por la FDA que ha irrumpido en este escenario en los últimos años. PAM50 no sólo aporta información precisa sobre el riesgo de recaída sino que, a diferencia de otros test, identifica los subtipos intrínsecos de cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2-enriched y basal-like) y con ello proporciona un perfil molecular más exacto del tumor (22,23). Este test emplea una *score* continuo denominado *risk of recurrence* (ROR) basado en la determinación mediante RT-qPCR (RT-PCR cuantitativa) de 55 genes usando la tecnología *Nanostring*® disponible en nuestro país, lo que implica rapidez en los resultados. De estos genes tienen especial relevancia aquellos que intervienen en la proliferación. Al igual que otros test, ROR se puede determinar en tejidos fijados en parafina y clasifica a las pacientes en tres grupos de riesgo: bajo, medio y alto. Inicialmente, ROR demostró ser una herramienta útil para diferenciar los grupos de bajo y alto riesgo en pacientes con cáncer de mama con o sin afectación axilar tratadas con tamoxifeno en comparación con la inmunohistoquímica (IHQ) y los factores clínico-patológicos clásicos. Un 10% de los casos se clasificaron en base a este test como subtipos no luminales a pesar de la positividad del RE. PAM50 ofreció mayor información pronóstica que los parámetros IHQ (24).

PAM50 se validó en dos ensayos clínicos (TransATAC y ABCSG-8) que incluyeron más de 2.500 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con sobreexpresión hormonal con y sin afectación axilar que sólo se trataron con hormonoterapia. El análisis combinado de ambos consolidó PAM50 como herramienta pronóstica que complementa a los factores clínico-patológicos clásicos. ROR se correlacionó, tanto en ganglios negativos como en ganglios positivos, con la probabilidad de recaída a distancia, de forma que los distintos grupos de riesgo tuvieron distintas tasas de recaída. Mientras que el

riesgo de recurrencia a distancia a 10 años en el grupo de bajo riesgo fue inferior al 5%, este riesgo fue superior al 20% en las pacientes de alto riesgo sin afectación axilar.

PAM50 fue comparado con Oncotype® y un panel de IHQ (RE, RP, HER2 y Ki67), en lo que se refiere a la capacidad de predecir el riesgo de recurrencia en la población de pacientes tratadas con anastrozol o tamoxifeno del estudio ATAC (25). PAM50 predijo este riesgo de manera más exacta que la IHQ. No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes clasificado como de bajo riesgo que fue del 60% con ambas plataformas. Sin embargo, PAM50 rescató un porcentaje de pacientes consideradas de riesgo intermedio por Oncotype®, y las clasificó como de alto riesgo. Además ROR encontró diferencias pronósticas entre los subgrupos luminal A y B permitiendo definirlos de manera más exacta, lo que resulta de especial relevancia dado que estos dos subtipos tienen pronósticos distintos. De esta forma se observó que los luminales A tuvieron una mayor tasa de positividad para RP, negatividad para HER2 y bajo grado. A partir de estas observaciones, se propuso una nueva definición IHQ de los tumores luminales A como aquellos tumores RH positivos/HER 2 negativo, ki67 < 14% y RP > 20%.

Como ventaja adicional, este test ayuda a determinar el riesgo de recurrencia a largo plazo en mujeres posmenopáusicas, lo que resultaría de especial utilidad para decidir en qué situaciones convendría plantear un tratamiento hormonal adyuvante más allá de cinco años (26). Respecto al papel predictivo de PAM50, se evaluó su papel para estimar el beneficio paclitaxel semanal en 820 de las pacientes que participaron en el estudio GEICAM/9906. En este estudio se comparó la administración de FEC adyuvante con el mismo esquema seguido de paclitaxel semanal en pacientes con afectación axilar. El beneficio del taxano se observó sólo en el grupo con bajo ROR. Aunque esta conclusión pudo resultar inesperada, dado que los tumores con baja proliferación no parecen beneficiarse de quimioterapia, los autores postularon que una dosis continua de paclitaxel pudiera tener mayor efecto antitumoral sobre las células de lento crecimiento (27).

EndoPredict® es otra plataforma genómica de 8 genes determinada mediante PCR en tejidos fijados en parafina y que fue validada como predictor de recaída a distancia en dos estudios (ABCSG-6 y ABCSG-8) con hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama RE positivos HER-2 negativo. Además, esta plataforma logra identificar un subgrupo de pacientes con un riesgo muy bajo de recaída tardía en ausencia de quimioterapia (28,29).

EndoPredict® se comparó con PAM50 en la población con afectación ganglionar tratada con terapia hormonal y quimioterapia del estudio GEICAM/9906. Ambas plataformas fueron igualmente fiables para identificar el grupo de bajo riesgo de recaída a distancia (30).

#### CORRESPONDENCIA:

Coralia Bueno Muño  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Infanta Cristina  
Avda. 9 de junio, 2  
28981 Parla - Madrid  
e-mail: corabumu@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

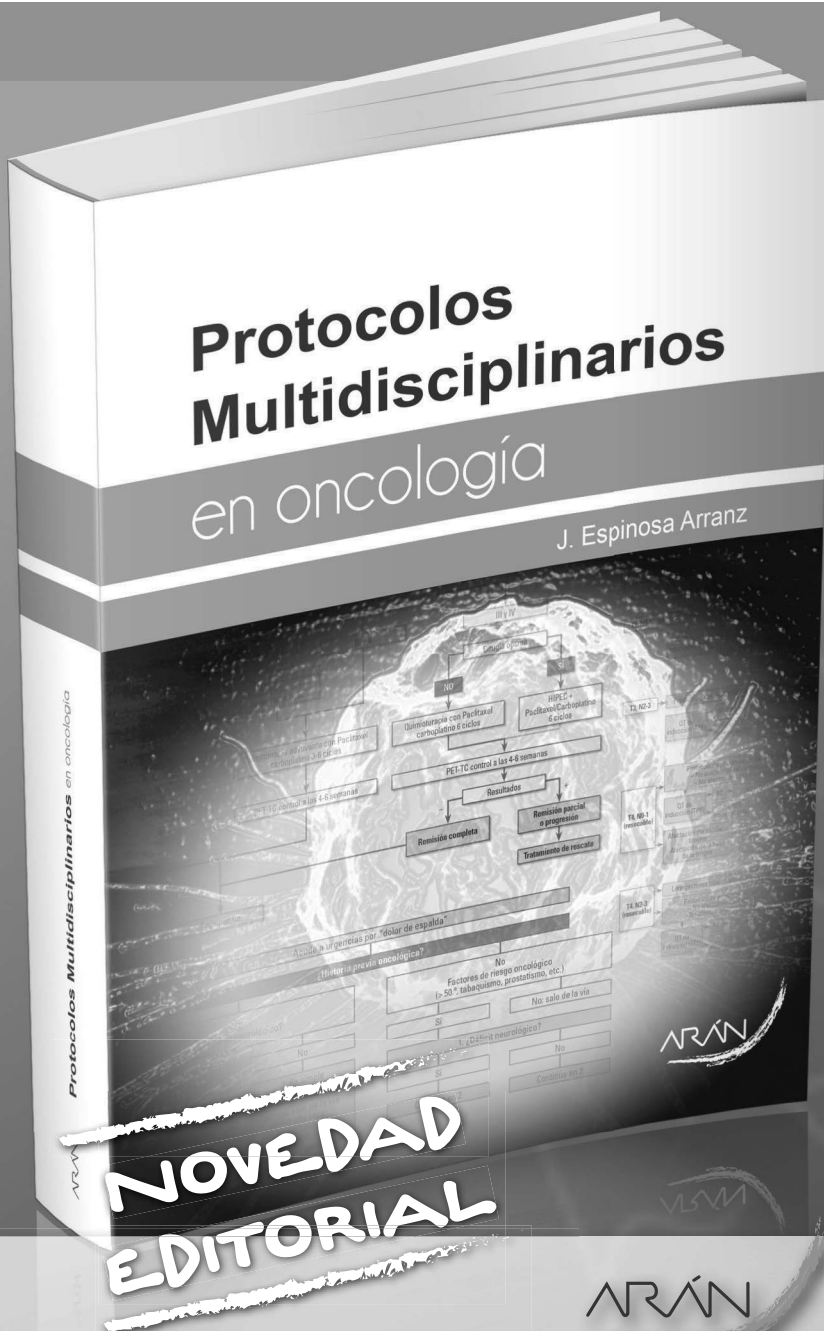
1. Cho SH, Jeon J, Kim SI. Personalized medicine in breast cancer: A systematic review *J Breast Cancer* 2012;15:265-72.
2. Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, et al. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer* 2008;44:946-53.
3. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et 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;320:479-84.
4. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
6. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726-34.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncology* 2010;11:55-65.
8. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-8.
9. Oratz R, Paul D, Cohn AL, et al. Impact of a commercial reference laboratory test recurrence score on decision making in early-stage breast cancer. *J Oncol Practice* 2007;3:182-6.
10. Hornberger J, Chien R. Meta-analysis of the decision impact of the 21-gene breast cancer Recurrence Score® in clinical practice. Presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2010; San Antonio, TX. Poster P2-09-06.
11. Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinic pathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23(3):625-31. doi: 10.1093/annonc/mdr278.
12. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *Lancet* 2006;368:858-68.
13. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-67.
14. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817.
15. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1829-34.
16. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530.

17. Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, et al. European inter-institutional impact study of Mammaprint®. *The breast*. *Breast*. 2014;23(4):423-8. doi: 10.1016/j.breast.2014.02.011.
18. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
19. Buyse M, Loi S, Van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17):1183-92.
20. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013;133(4):929-36. doi: 10.1002/ijc.28082.
21. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):655-61. doi: 10.1007/s10549-010-0814-2.
22. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160.
23. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70.
24. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:5222-32.
25. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2783-90. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1558.
26. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1298-305. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1845.
27. Martín M, Prat A, Rodríguez-Lescure A, et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:457-66.
28. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(3):640-7. doi: 10.1093/annonc/mds334.
29. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109(12):2959-64.
30. Martin M, Brase JC, Perou CM, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with EndoPredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy – A GEICAM/ 9906 sub-study. *SABCS 2013 [P2-11-06]*.

# Protocolos Multidisciplinarios

en oncología

Dr. Javier Espinosa Arranz



*Una obra única de la especialidad donde han participado más de 200 especialistas de las patologías implicadas*

- Cerca de 1.000 págs.
- Disponible en versión electrónica (Android, iPad y PC)
- Descárgate nuestra app "Arán Ediciones"

[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87  
e-mail: publicaciones@grupoaran.com

# Ya están disponibles nuestros libros en formato electrónico



Prosigna®

Firma genética para el pronóstico y el manejo del cáncer de mama.  
Para cáncer de mama invasivo, RH+, en estadios iniciales

## La confianza empieza por una evaluación de riesgo precisa



### Introduciendo Prosigna®: Guíe sus decisiones mediante el poder de los subtipos moleculares<sup>1</sup> según

- Prosigna traduce la biología tumoral subyacente de un paciente en subtipos intrínsecos y da una evaluación de riesgo personalizada
- El test genómico basado en el PAM50 de Prosigna® le proporciona información pronóstica de forma rápida y precisa
- Prosigna dispone de la marca CE y del clearance de la FDA 510(k) para ser utilizado en laboratorios locales cualificados
- Obtenga resultados precisos y reproducibles a partir de tejido conservado en parafina (FFPE) en tan sólo 3 días

Para más información visite [Prosigna.com](http://Prosigna.com)

Referencias 1: (prospecto). Seattle, WA: NanoString Technologies, Inc., 2014.

Prosigna está indicado en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales (RH+) positivos, en estadios iniciales (estadio I y II), con o sin afectación ganglionar, candidatas a recibir hormonoterapia adyuvante.

**nanoString**  
TECHNOLOGIES

© 2015 NanoString Technologies, Inc. All rights reserved. NanoString, the NanoString Technologies logo, Prosigna and the Prosigna logo are trademarks and/or registered trademarks of NanoString Technologies, Inc. in various jurisdictions.

  
**prosigna**®  
Breast cancer  
gene signature assay

Proceda con **CONFIANZA**