

## Prevención del cáncer de mama. ¿Nuevos datos?

Durante las últimas décadas, el cribado del cáncer de mama ha sido un tema polémico<sup>1</sup>. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad indican claramente que, a pesar de las limitaciones, la mamografía de cribado salva vidas<sup>2</sup>. Los resultados de los programas de cribado, iniciados en la década de 1990 (la mayoría dirigidos a mujeres de 50 a 70 años), y los avances en los tratamientos aplicados han conseguido disminuir la mortalidad por cáncer de mama en la mayoría de los países occidentales<sup>3-5</sup>. Los resultados del cribado también reflejan las mejoras en los mamógrafos, la resolución de las películas y las habilidades adquiridas por todos los profesionales implicados. Los esfuerzos de coordinación entre los programas nacionales e internacionales para unificar las definiciones y las clasificaciones, y los métodos de evaluación<sup>6</sup>, también han ayudado a alcanzar mejores resultados.

A pesar de los logros conseguidos, los aforismos de Muir Gray sobre el cribado del cáncer de mama siguen estando vigentes<sup>7</sup>: *a)* los programas que han demostrado ser eficaces en el contexto de una investigación deben optimizar la calidad para ser efectivos cuando se ofrecen como servicio; *b)* todos los programas producen daños, pero algunos también pueden generar beneficios; *c)* los daños de un programa son inmediatos, mientras que los beneficios tardan más tiempo en aparecer, y *d)* todo programa ha de equilibrar los falsos negativos y los falsos positivos. El reciente informe del programa de cáncer de mama del National Health Service (NHS) del Reino Unido<sup>4</sup> muestra algunos ejemplos al respecto. En cuanto a los beneficios, además de la reducción de la mortalidad, se ha conseguido una menor tasa de mastectomías entre las mujeres en las que se detecta el cáncer a través del cribado que en las diagnosticadas a partir de síntomas. En cuanto a los potenciales daños, el mismo estudio señala que a una de cada 8 mujeres con cáncer de mama diagnosticado a través del programa nunca se le habría diagnosticado dicho cáncer si no se le hubiera realizado una mamografía de cribado. Es decir, la mamografía de cribado detecta algunos cánceres que nunca se hubieran diagnosticado durante la vida de la paciente. Asimismo, en un período de 10 años, tras acudir a 3 citas, una de cada 8 mujeres es citada de nuevo (debido a una mamografía de cribado que no descarta una enfermedad). Las nuevas citaciones causan una considerable ansiedad entre las mujeres y añaden costes considerables. Por otro

lado, los falsos negativos del cribado que se detectan en los intervalos entre cribados no son despreciables. Esta realidad nos lleva a plantear aspectos éticos y a poner más énfasis en que las mujeres escogen participar en los cribados de cáncer de mama a partir de una suficiente información sobre los potenciales beneficios y riesgos de la mamografía.

La evaluación del cribado del cáncer de mama confirma que los programas de cribado, además de salvar vidas, también tienen una buena relación coste-efectividad<sup>2</sup>. El informe del NHS estima que el cribado de cáncer de mama en el Reino Unido salva 1.400 vidas por año con un coste de sólo 3.000 libras (4.493 euros) por año de vida salvado<sup>4</sup>. Por cada 400 mujeres cribadas durante un período de 10 años, muere una mujer menos por cáncer de mama de las que habrían muerto de no realizarse el cribado<sup>4</sup>.

La puesta en práctica de nuevos hallazgos en la detección y el tratamiento del cáncer de mama podría mejorar los resultados ya logrados. Actualmente se discute el remplazo de los mamógrafos convencionales por los digitales<sup>8</sup>. Tanto la mamografía convencional como la digital muestran resultados similares, aunque la validez de la mamografía digital se muestra superior en mujeres < 50 años, en masas densas y en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas. La biopsia percutánea de la mama permite establecer un diagnóstico histológico definitivo y está desplazando ampliamente el uso de la biopsia por aspiración con aguja fina<sup>8</sup>. Asimismo, la biopsia de los nódulos linfáticos centinela valora el estado de los nódulos linfáticos y se asocia con una menor morbilidad que la disección axilar<sup>8</sup>. Otro ejemplo: los tratamientos con trastuzumab en pacientes con sobreexpresión de los receptores HER<sub>2</sub> reducen la tasa de recurrencia y mejoran la supervivencia<sup>8</sup>.

Desde una perspectiva más amplia, el control del cáncer pasa por tener en cuenta las medidas de prevención en la población de riesgo elevado y las recomendaciones sobre algunos aspectos de prevención primaria en la población general, y por clarificar si las mujeres de 40-49 años y las > 70 años se pueden beneficiar del cribado poblacional. En cuanto a las edades del cribado, las revisiones sistemáticas más recientes no se ponen de acuerdo<sup>9</sup>. La realizada por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) muestra una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa en todos los grupos de edad, pero para ello es

necesario realizar el cribado en 838 mujeres > 50 años y en 1.792 < 50 años. La revisión sistemática realizada por la International Agency for Research into Cancer (IARC) indica que la eficacia de la mamografía de cribado en las mujeres de 40-49 años es limitada. Los resultados de una revisión sistemática confirman el beneficio del cribado en las mujeres de 70 a 79 años, aunque éste es más reducido que en el grupo de mujeres de 50 a 69 años y disminuye a medida que aumenta la edad de las mujeres y se reduce su calidad de vida<sup>9</sup>. Asimismo, los datos disponibles muestran que la supervivencia en Estados Unidos es más elevada que en Europa, y que estas diferencias se explican en gran medida porque las mujeres europeas de mayor edad presentan un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico<sup>10</sup>.

Los progresos en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer de mama han aumentado el interés por la prevención del cáncer en personas de riesgo elevado y plantean nuevos retos en la organización y la provisión de servicios sanitarios<sup>11</sup>. La historia clínica y los modelos de predicción permiten clasificar el nivel de riesgo individual y, en función de este riesgo (elevado-genético, moderado-familiar y promedio), se puede saber quién necesita qué. En la etiología del cáncer, sólo un 5-10% de los casos se puede atribuir a mutaciones de genes de alta penetración que se transmiten con un patrón de herencia autonómico dominante (los genes identificados *BCRA1* y el *BCRA2* representan el 80% de los casos de cáncer en familiares afectados). El 15-20% son cánceres que se presentan en un contexto de agregación familiar y son de etiología multifactorial (riesgo moderado-familiar). La mayoría de los cánceres de mama, el 70-75%, son espontáneos (riesgo promedio).

Las mujeres con riesgo elevado-genético de cáncer de mama deben recibir asesoramiento genético y, si procede, se les debe realizar un estudio genético<sup>11</sup>. Actualmente está disponible el test genético para las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. El estudio genético permite mejorar el riesgo de cáncer y reducir la incertidumbre y la ansiedad de desarrollar un cáncer. Los resultados del test pueden influir en las recomendaciones de prevención personalizadas, así como en el diagnóstico y el tratamiento asistencial del paciente o sus familiares. Las opciones para la prevención de cáncer de mama en la población de riesgo elevado incluyen la vigilancia y el cribado, la modificación de los estilos de vida, la cirugía profiláctica y la quimioprevención. Los estudios genéticos conllevan efectos indeseables que impactan negativamente en la calidad de vida. Las mujeres deben estar muy bien informadas y se deben tener en cuenta sus preferencias y su nivel de riesgo.

La quimioprevención tiene un importante papel<sup>12</sup>. Durante las tres últimas décadas, el tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), ha sido el tratamiento estándar para el cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos (reduce las recurrencias

del cáncer de mama, aumenta la supervivencia y disminuye el riesgo de cáncer contralateral). En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) americana aprobó su utilización para la prevención del cáncer de mama en las mujeres de riesgo elevado. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en mujeres con riesgo elevado en los que se compara el tamoxifeno con el placebo muestran una reducción del cáncer de mama del 35% (riesgo relativo [RR] = 0,65; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,57-0,74)<sup>12</sup>. Sin embargo, la mayoría de mujeres, por razones de seguridad (cáncer de endometrio, ictus, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar), no lo toman. Los resultados del Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) muestran resultados similares para ambos tratamientos con un perfil similar de efectos indeseables, aunque el raloxifeno presenta un menor número de episodios tromboembolia pulmonares, cataratas y cáncer de endometrio<sup>12</sup>. Datos recientes muestran que los inhibidores de la aromatasa son superiores al tamoxifeno, presentan un mejor perfil de toxicidad y son más efectivos en la prevención del cáncer contralateral. Actualmente, están en marcha ECA internacionales que evalúan los inhibidores de la aromatasa en la prevención del cáncer de mama en mujeres de riesgo elevado (IBIS-2 Trial, que compara anastrazole frente a placebo, y MAP 3, donde se evalúa el exemestane frente al placebo).

Hasta ahora, y basándose en que los factores de riesgo más importantes asociados con el cáncer de mama (edad, aspectos relacionados con la reproducción e historia familiar) son poco modificables, se ha puesto poco énfasis en la prevención primaria del cáncer de mama<sup>9</sup>. No obstante, los datos emergentes, tanto en la población de riesgo elevado como en la población general, muestran que determinados factores de riesgo sí son modificables por las personas<sup>13</sup>. La mayoría de estudios epidemiológicos presenta resultados consistentes entre consumo de alcohol y cáncer de mama. La lactancia materna reduce sustancialmente el riesgo de cáncer de mama. Resultados del estudio Women's Health Initiative muestran, aunque sin significación estadística, que la dieta baja en grasa protege frente al cáncer de mama. La obesidad, especialmente en las mujeres menopáusicas, se asocia con el cáncer de mama. El incremento de las concentraciones de estrógenos endógenos causada por el aumento de la grasa corporal en las mujeres posmenopáusicas explica el elevado riesgo de cáncer de mama. En junio de 2005, la IARC clasificó los anticonceptivos y el tratamiento hormonal (estrógenos-progestágenos)<sup>14</sup> como carcinógenos humanos del grupo 1. Por tanto, las recomendaciones de prevención primaria dirigidas a discontinuar la terapia hormonal, estar físicamente activo, limitar el consumo de alcohol y ampliar el tiempo de lactancia podrían ayudar a disminuir la incidencia de cáncer de mama de forma sustancial<sup>13</sup>.

En resumen, el cribado del cáncer de mama salva vidas y tiene una buena relación coste-efectividad. La evaluación coordinada de los programas de cribado, los avances en el

diagnóstico por la imagen y los tratamientos han permitido mejorar tanto el proceso como los resultados de cribado de cáncer de mama. Los resultados disponibles muestran que aunque el cribado con mamografía está lejos de ser perfecto, vale la pena realizarlo. Los nuevos datos disponibles podrán en un futuro mejorar todavía más algunos aspectos del cribado. Es necesario discutir e informar a la población sobre los riesgos y las incertidumbres del cribado. En el debate actual sigue la duda acerca de recomendar el cribado a las mujeres < 50 años o si ampliarlo después de los 70 años. Las mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama plantean nuevos retos sanitarios en el ámbito de la genética y de las diferentes opciones de prevención y tratamiento (quimioprevención, mastectomía profiláctica, etc.). Las recomendaciones de prevención primaria (evitar el tratamiento hormonal, el alcohol y la obesidad, y potenciar la lactancia materna y el ejercicio físico) son medidas que pueden beneficiar tanto a las mujeres con riesgo elevado como a las mujeres de la población general.

### Mercè Marzo Castillejo

Divisió d'Atenció Primària. Institut Català de la Salut. Barcelona. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), Grupo Cáncer. Barcelona. España.

### Bibliografía

1. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*. 2000;355:129-34.
2. Dixon JM. Screening for breast cancer. Time to accept that, despite limitations, it does save lives. *BMJ*. 2006;332:499-500.
3. Ardanaz E, Moreno C, Ascunce N, Barcos A, Ederra M, Egües N, et al. Impact of the screening programme on mortality from breast cancer in Navarra (Spain) in the period pre-screening 1996-1990 vs 1997-2001. Palma de Mallorca 25-26 de mayo 2006. XXXI Reunión del Grupo para la Epidemiología y el Registro del Cáncer en los Países de Lengua Latina.
4. Advisory Committee on Breast Cancer Screening. Screening for breast cancer in England: past and future. *J Med Screen*. 2006; 13:59-61.
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784-92.
6. Broeders M, Codd M, Nyström L, Ascunce N, Riza E. Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. En: Perry N, Broeders M, De Wolf C, Törnberg S, editors. European guidelines for quality assurance in mammography screening. European Commission 2001. p. 15-66.
7. Muir Gray JA. Evidence-based Healthcare ? How to make health policy and management decisions. Churchill-Livingstone 1997.
8. Houssami N, Cuzick J, Dixon JM. The prevention, detection, and management of breast cancer. *Med J Aust*. 2006;184:230-4.
9. Marzo M, Bellas B, Ruin M, Cierco P, Moreno M, Rubio L. Prevención del cáncer. *Aten Primaria*. 2005;36 Suppl 2:47-65.
10. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United Status. *Cancer*. 2004;100:715-22.
11. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. US Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005;143:547.
12. Marzo M, Alonso-Coello P, Farquhar C, Moreno-Iribas C, Thompson E. Chemoprevention agents for the primary prevention of breast Cancer. Cochrane Review. En prensa.
13. Clarke CA, Purdie DM, Glaser SL. Population attributable risk of breast cancer in white women associated with immediately modifiable risk factors. *BMC Cancer*. 2006;6:170.
14. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncology*. 2005;6:552-3.