

# **ASPECTOS BIOLÓGICOS, EPIDEMIOLOGICOS Y PREVENTIVOS EN CÁNCER DE MAMA**

*Prof. Dr. Roberto I. Tozzini*  
Cátedra de Ginecología  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario

**En USA se diagnosticaron aproximadamente 180.000 nuevos cánceres de mama en 1994, 95, 96, y 97. El total de muertes por año fue de 46.000. El número actual de sobrevivientes de cáncer de mama se aproxima a los 2.500.000 mujeres.**

# **BASES DEL PROCESO DE TRANSFORMACION TUMORAL Y UN TRATAMIENTO PATOGENICO**

## **Consideramos los siguientes aspectos:**

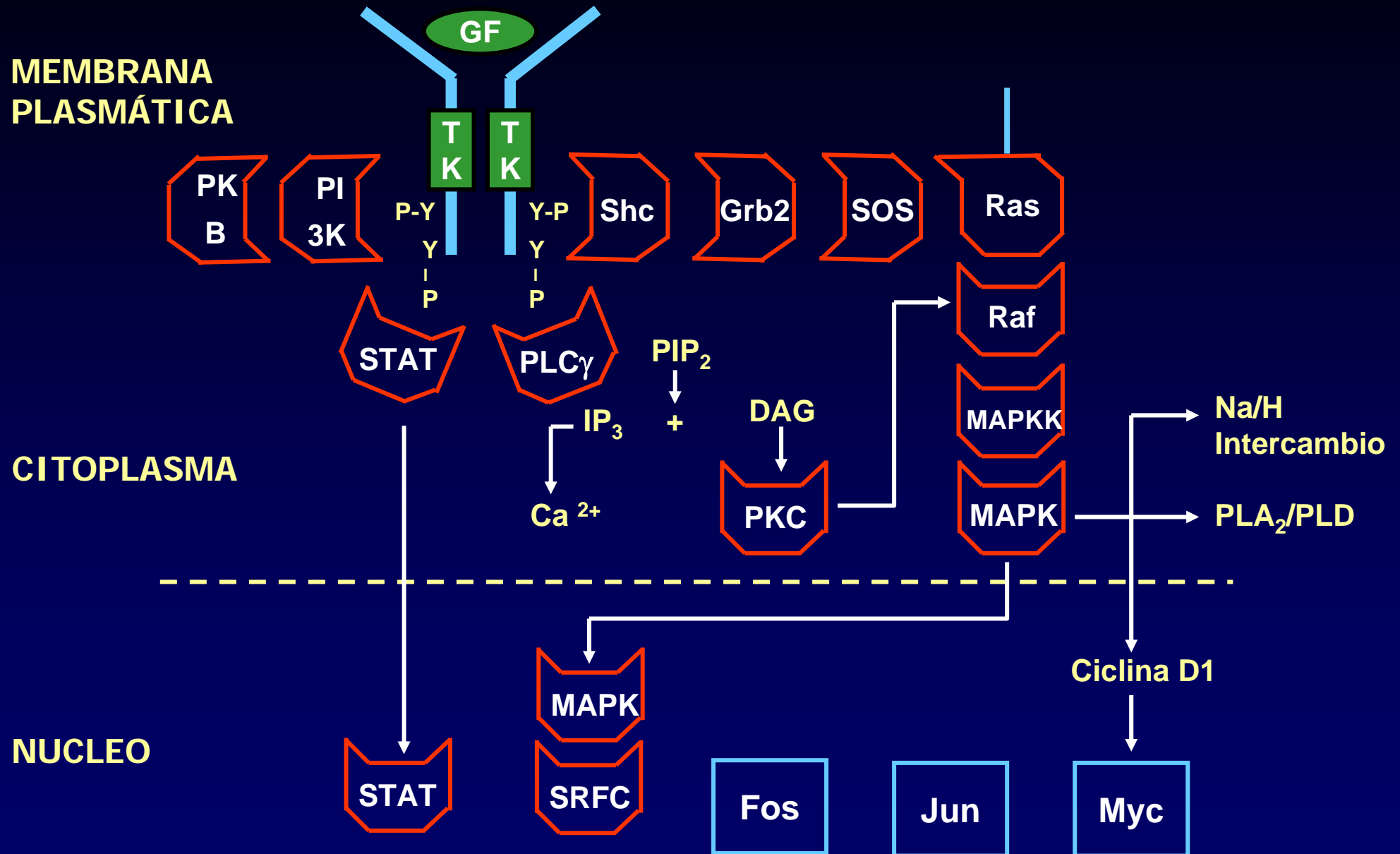
- 1) Genes supresores y oncogenes**
- 2) Telomerasa e inmortalización celular**
- 3) Metaloproteinasas, de matriz (MMP) y  
diseminación metastásica**
- 4) Angiogénesis tumoral**

# CLASIFICACION DE ONCOGENES

- 1) Factores de crecimiento
- 2) Receptores de F.C. (erb B, met, ros, mas)
- 3) Proteína G (N-ras, K-ras, H-ras, Gsp)
- 4) Kinasas citoplasmáticas
- 5) Proteínas de unión al DNA: (myc, fos, jung, erb A)

# TRADUCCIÓN DE LA SEÑAL DE LOS G.F.

Prof. Dr. R. Tozzini, Cátedra de Ginecología  
Universidad Nacional de Rosario - 2003



# CLASIFICACION DE GENES SUPRESORES

## 1) Genes Porteros

Inhiben el crecimiento celular o promueven su muerte

## 2) Genes Cuidadores

Controlan la inestabilidad génica

# EJEMPLOS DE TUMORES DE TIPO HEREDITARIO POR ALTERACIONES GENICAS

## 1) Rb (retino blastoma gen)

Predispone al retinoblastoma y al osteosarcoma. La proteína Rb normal previene que la cel. avance de G1 a S en el ciclo

## 2) p53 gen

Repara al DNA dañado y detiene el ciclo celular en G1. Pacientes con Síndrome Li Fraumeni desarrollan distintos tumores, cáncer de mama, de adrenal, cerebro, leucemias y sarcomas

## *Continuación "Ejemplos"*

### **3) Genes BRCA-1 y BRCA-2**

También participan de genes ciudadanos con reparo del DNA y control del ciclo. Su mutación se asocia en el BRCA-1 con cáncer de mama y ovario. Colon y próstata BRCA-2 cáncer de mama en el hombre, próstata, ovario, colon y laringe

### **4) Gen de la proteína APC**

Mantiene bajo los niveles de  $\beta$  catenina, degradándola. En la poliposis adenomatosa de colon, la inactivación de APC aumenta la  $\beta$  catenina que induce la proliferación celular

# **BIOLOGIA TUMORAL. SINTESIS DE TELOMERASAS**

**Las células normales solo presentan un número máximo y prefijado de divisiones celulares antes de entrar en apoptosis (50 a 70 según los tejidos). Esto se relaciona con el acortamiento de los telómeros en cada división celular. Estos telómeros protegen los extremos cromosómicos evitando su fusión.**

**Para evitar este efecto la célula tumoral aumenta al producción de telomerasa, logrando la inmortalización**

# **BIOLOGIA TUMORAL Y ANGIOGENESIS**

**El crecimiento tumoral y su diseminación requiere la expresión de factores de crecimiento angiogénicos que pertenecen a la familia VEGF. Los receptores son de 3 tipos vinculados al sistema tirosina kinasa de activación.**

**El aumento de la vascularización tumoral también se logra por la producción, además de VEGF, del factor de crecimiento fibroblástico (FGF 1 y 2). Las células normales mamarias inhiben el exceso de estos factores produciendo inhibidores de la angiogénesis como trombospondina 1 y otras**

# INVASION Y METASTASIS

- a) Normalmente las células se mantienen unidas por proteínas especiales, cadheninas e integrinas cuyos genes deben mutar para liberar a la célula tumoral. Sino se mantienen in situ.**

# INVASION Y METASTASIS

**b)** Las metaloproteinasas de matriz constituyen (MMP) una extensa familia de enzimas proteolíticas que tienen en su sitio activo un átomo de Zn y requiere de un 2do metal como cofactor, por ej. el Ca. Son secretadas por las células o existen como proenzimas transmembrana que requieren ser activadas para ejercer su acción sobre la matriz.

La invasión y metástasis tumoral requieren la expresión de las MMP. Sus niveles elevados son un predictor de recurrencia.

# BIOLOGIA TUMORAL - ESTROGENOS

**Las hormonas sexuales son  
mitogénicas pero no oncogénicas**

*Wren BG. Climateric 2004;7:120*

# **BIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA Y ESTROGENOS**

**“ Mientras que las hormonas sexuales no son la causa de las mutaciones, el porcentaje de mitosis en células madres basales en la mama, si es influenciado por estas hormonas ”**

**“ Aumentando el porcentaje de las mitosis, los estrógenos pueden influir directamente en el índice de mutaciones espontáneas ”**

# ESTUDIO PROSPECTIVO DE NHS (1976 - 1986 > 20.000 casos)

VARIABLE	POBLACION	RR
Sin estrógenos en postmenopsusia	51 %	1
Antecedentes de E. en postmenopausia	25 %	0.99
En trat. Actual con E. en postmenopausia	21 %	1.36 (CI 1.11-1.67)
Tratamientos de 10-15 años	-----	1.28
Mayor RR con algún E	-----	NO
Mortalidad cáncer de mama en usuarias	-----	0.82

# RIESGO con THR

**CANCER DE MAMA:** Probable aumento del riesgo estimado en 0,023 por año de empleo y por ciento. En cálculo teórico, ello significa 2 casos más por 1000 y por año, luego de 5 años de tratamiento y 89 casos por 1000, en vez de 77, luego de 15 años de tratamiento.

Se reanaliza el 90% de la evidencia epidemiológica mundial en relación al cáncer de mama y THR. Se incluyen 52.705 pacientes de 21 países .

## RELACION ENTRE TIEMPO Y RIESGO

< 5 años antes diagnóstico de cáncer		>5 años antes diagnóstico de cáncer	
Duración tratamiento	RR		RR
< 1 año	0.99		1.12
1-4 años	1.08		1.12
5-9 años	1.31		0.90
10-14 años	1.24		0.95
≥ 15 años	1.56		—

# WHI y THR

**El Consejo de monitoreo decidió el 31/05/02 suspender la investigación con la rama ECE + MPA luego de un seguimiento de 5.2 años al comprobar que en forma global, la medicación producía más daño que beneficio (RR 1.15 IC 95% 1.03 - 1.28)**

## CANCER DE MAMA – RESULTADOS DEL WHI EN EL GRUPO DE ECE SOLOS

	<b>ECE</b>	<b>Placebo</b>	<b>HR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>Nro. Casos</b>	<b>5310</b>	<b>5429</b>			
<b>Ca mama</b>	<b>94 (0.26)</b>	<b>124 (0.33)</b>	<b>0.77</b>	<b>0.69 – 1.01</b>	<b>0.06</b>

# **DECLARACION IMS 15/10/04 RESPECTO AL MWS**

**Es un estudio observacional sobre mujeres de la UK que concurren voluntariamente a un programa de screening mamario. Allí se comunica que todos los regímenes de TH inducen un aumento del riesgo de cáncer mamario comenzando con el 1<sup>er</sup> año de uso. La aparición de un riesgo aumentado en el primer año sugiere fuertemente que el exceso de cánceres surge de un sesgo observacional y no fue inducido por las hormonas**

# **DECLARACION DE LA IMS DE OCTUBRE 2004 RESPECTO A CANCER DE MAMA**

**El WHI continúa el camino de aportar información sobre efectos conflictivos sobre el cáncer de mama (un pequeño aumento absoluto de riesgo en la rama ECE + AMP y disminución del riesgo en el brazo de estrógenos solos).  
Por lo tanto estos temas se mantienen sujetos a discusión entre las pacientes y sus médicos**

## CONDICIONES PARA REALIZAR UN SCREENING

- a) Que la enfermedad tenga alta prevalencia general o en un grupo identificable de personas**
- b) Presente una fase preclínica relativamente prolongada**
- c) Que no sea necesariamente mortal y que el resultado del tratamiento sea mejor si se lo aplica tempranamente**
- d) Que se disponga de un test simple de bajo costo, no invasivo ni doloroso, con alta especificidad y sensibilidad**
- d) Que exista la infraestructura necesaria para hacer frente a los casos aportados por el screening**

# VALOR DEL SCREENING

**Un metaanálisis de 13 estudios clínicos randomizados mostró que la mamografía en presuntas sanas puede reducir el riesgo de morir por cáncer de mama en el 26% (IC 17 al 34%)**

# VALOR DEL SCREENING

Un metaanálisis de los 5 estudios randomizados y prospectivos realizados en Suecia mostraron una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 29% entre los 50 y 69 años de edad

## CARACTERISTICAS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS CON MAMOGRAFIA

Estudio	Años Recolec.	Edad Ingreso	Método	Frecuencia / n° Estudios	n° Casos
HIP	1963-69	40-64	Ex físico y Rx	1a / 4	60696
MALMO	1976-86	45-69	Mamografía	18m / 6	41478
Dos condados	1977-85	40-75	1 placa Rx	24m / 4	133065
Estocolmo	1981-85	40-64	1 placa Rx	28m / 2	59176
Gothenburgo	1982-88	40-59	Mamografía	18m / 4	49553
Edinburgo	1978-85	40-64	Rx y Ex físico	24m / 4	54671
Canadá NBSS1	1980-87	40-49	Rx y Ex físico	1a / 5	50430
Canadá NBSS2	1980-87	50-59	Rx y Ex físico vs Ex físico	1a / 5	39405

# EDAD DEL SCREENING

**No se ha determinado el balance riesgo/beneficio de las mamografías repetidas en las mujeres de 40 a 90 años**

**En 1997 el NIH afirmó que “los datos disponibles no apoyan una recomendación universal para realizar mamografías en todas las mujeres en sus cuarentas”**

# RELACION ENTRE EDAD Y FALSOS POSITIVOS DURANTE EL SCREENING

EDAD	FALSO + Rx	FALSO + CLINICO
40 - 49	7.8 %	6.0 %
60 - 69	5.3 %	2.5 %

# CAMPAÑA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CANCER DE MAMA EN ROSARIO

TEST EMPLEADO	MAMOGRAFIA		EX. FISICO
Nº de casos	1438		1794
Cánceres detectados		16* ( $\pm$ 1%)	
Cánceres no palpables		7 (43.7%)	
Falso (+)	0 % (15/15)		94,48% (163/9)
Falso (-)	6,25 % (1/16)		43,75% (7/16)

\* Costo estimativo por cáncer detectado \$ 600 U.S.

# TASA DE INCIDENCIA DE CANCER DE MAMA SEGUN EDAD

Rosario 1990

## CANCER

EDAD	TOTAL	FRECUENCIA	TASA (0/00)
45 - 54	722	6	8,3
55 - 64	514	4	7,8
65 - 74	146	5	34,2
75 y más	21	1	47,6
<b>TOTAL</b>	<b>1403</b>	<b>16</b>	

# OBJECIONES DEL SCREENING

**“ Un tercio de las mujeres bajo screening por un período de 10 años presentaron test anormales y requirieron estudios adicionales sin tener cáncer ”**

# OBJECIONES DEL SCREENING

Un estudio epidemiológico realizado en 1999, Suecia, no mostró reducción en la mortalidad por cáncer de mama a pesar que con los screening recomendados desde 1985, se había calculado una disminución del 11%

## ESTUDIOS CON RANDOMIZACION ADECUADA

	MUERTES POR CANCER				
	Casos/Control		Casos/Control		RR
MALMO	21088	21195	63	66	0.96 (0.68 - 1.35)
Canadá	44925	44910	120	111	1.08 (0.84 - 1.40)
TOTAL	66013	66105	183	177	1.04 (0.84 - 1.27)

# A FAVOR DEL SCREENING

- 1) El cáncer de mama es una enfermedad progresiva**
- 2) Esta progresión puede interrumpirse por la detección temprana y el tratamiento**
- 3) El screening de cáncer de mama previene una significativa proporción de muertes, deteniendo la progresión de la enfermedad**
- 4) El screening reduce la incidencia de tumores avanzados**

# **PREVENCION EN CANCER DE MAMA - GRUPOS DE ALTO RIESGO -**

# TAMOXIFEN (Tx) vs PLACEBO IN BREAST CANCER PREVENTION

	NSABP-1 STUDY	ROYAL MARSDEN	ITALIAN TRIAL	IBIS-1
<b>PRIMARY END POINT</b>	Breast cancer	Breast cancer	Breast cancer	Breast cancer
<b>SECONDARY END POINT</b>	Bone density and cardiovas. disease	_____	Cardiovas. disease Psychometries	Cardiovas. and tromboembolic disease Endometrial cancer
<b>Nº OF WOMEN AND ELIGIBILITY</b>	13.388 women aged 35 – 54 yr with cancer risk $\geq$ 1.66%	2471 women with family history of breast cancer aged 30-70 yr	5408 women aged 35-70 yr with hysterectomy	7152 women aged 35-70 yr with family history, lobulare in situ of atypia
<b>MEAN FOLLOW UP (months)</b>	55	70	46	50
<b>CA. WITH Tx</b>	89	54	NS	64
<b>CA. WITH PI</b>	175	64 (NS)	NS	85

# RALOXIFENE (Rx)

## MORE

## CORE

## RUTH

## STAR

### PRIMARY END POINT

Reduction in osteoporotic fractures  
Secondary: breast cancer prevention

Breast cancer prevention  
Secondary: non vertebral fractures and endometrium pathology

Prevention of coronary events and deaths

Breast cancer prevention comparing head to head Tx to Rx

### ACCRUAL GOAL

7705 postmenopausal women < 81 years with osteoporosis

4.000 postmenopausal women previous participants of MORE

10.000 postmenopausal women at risk of coronary disease

22.000 postmenopausal women at high risk for breast cancer

### MEDICAL INTERVENTION

Rx 60 or 120 mg/day over 4 years or placebo

4 additional years with Rx 60 mg/day or placebo

Rx 60 mg/day or placebo for 7.5 years

20 mg of Tx vs 60 mg of Rx by day for 5 years

### RESULTS

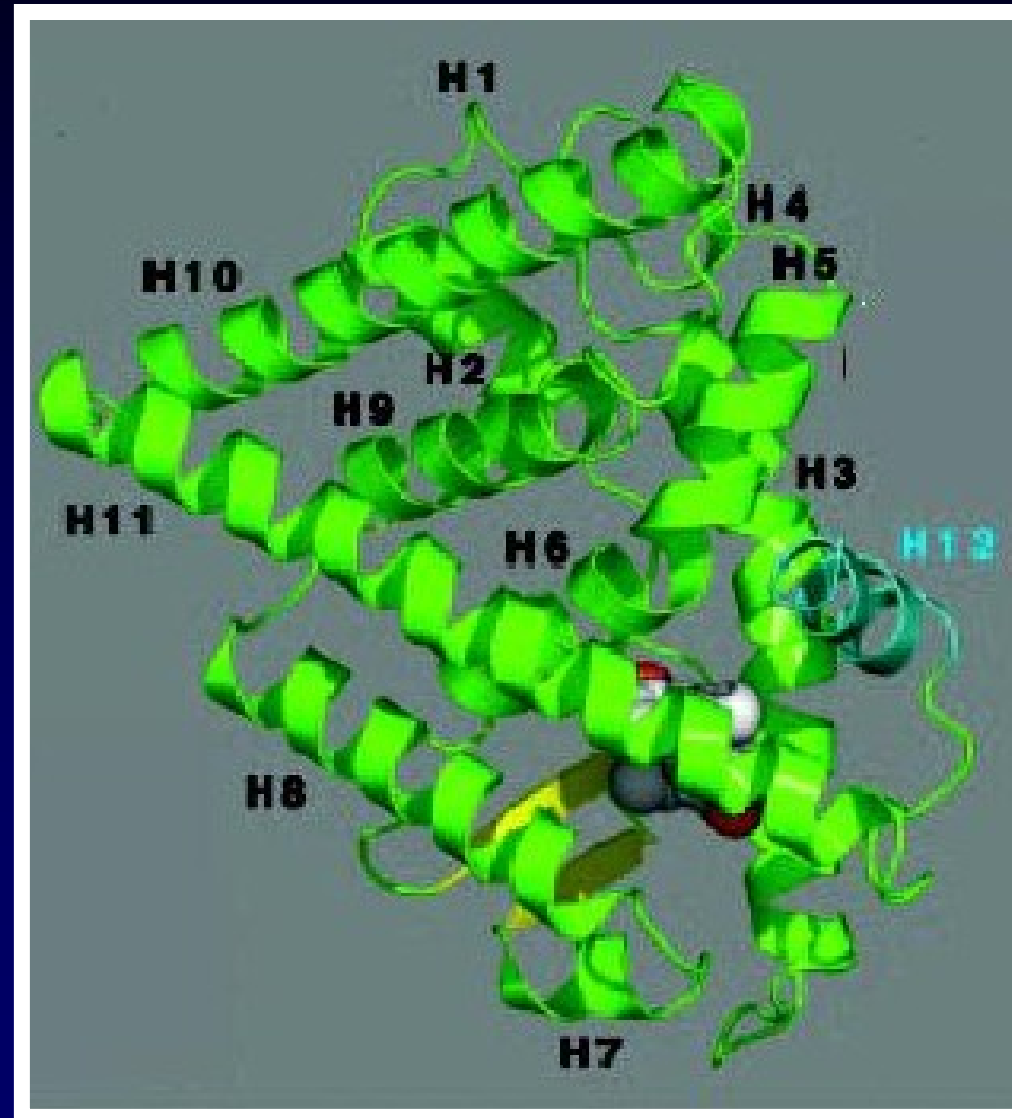
Reduction in vertebral fractures by 36 %. RR of breast cancer: 0.24

Finish now pending disclosure

Finish now pending disclosure

To be finish in 2006

# LDB CONFIGURATION OF ER $\alpha$



# BREAST CANCER

**TAMOXIFEN:** Major trials confirm efficacy for treatment and prevention of ER positive breast cancer.

**RALOXIFENE:** In the MOORE trial there was a reduced risk of breast cancer (0.24). CORE and STAR trials will add very important information. Preliminary data indicate an HR = 0.42 CI = 0.23 – 0.75 (CORE)

**ARZOXIFENE:** In phase III trial for breast cancer prevention

**TOREMIFENE:** Is approved (FDA) for treatment of advanced breast cancer

**LASOFOXIFENE:** Preclinical and clinical studies phase III

**BAZEDOXIFENE:** Preclinical and clinical studies phase III

**PREVENCION EN CANCER DE MAMA A  
NIVEL MOLECULAR  
- ESTUDIOS GENÓMICOS Y PROTEÓNICOS -**