

❖ QUIMIOPREVENCIÓN

La Quimioprevención es el uso de agentes farmacológicos o naturales que inhiben el desarrollo de cáncer ya sea bloqueando el daño en el ADN que inicia la carcinogénesis o por detención/ reversión de la progresión de células premalignas en el que ya se ha producido tal daño (1).

El uso preventivo de una droga para evitar el desarrollo de una neoplasia se basa en su mecanismo de acción y en los métodos específicos de carcinogénesis del tumor. En la génesis del cáncer de mama (CM) diversos factores juegan un rol importante: factores hormonales (estrógeno, progestágeno), factores de crecimiento, de angiogénesis, etc. (4).

• AGENTES DE QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA

El estrógeno es uno de los principales estimuladores de la división celular; por lo tanto, los receptores de estrógeno son un excelente blanco para la acción farmacológica de las moléculas que tiendan a neutralizar las células neoplásicas. Dentro de este contexto se han desarrollado moléculas antiestrógeno capaces de inhibir el crecimiento celular mediante su acción sobre el receptor de estrógeno.

1. Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM)

- Tamoxifeno
- Raloxifeno

Los SERM constituyen un grupo heterogéneo de compuestos de diversa estructura química, que perdiendo la configuración esteroidea del estradiol poseen estructuras que les permiten unirse al receptor de estrógeno. Actúan como antagonistas de estrógeno en la mama, disminuyendo el riesgo de desarrollar CM, y como agonistas de estrógeno en hueso y en los lípidos, disminuyendo las fracturas óseas y aumentando la densidad mineral ósea.

El tratamiento prolongado con tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, al comportarse como agonista en las células del útero, y la densidad mineral ósea puede disminuir en mujeres premenopáusicas ya que el tamoxifeno antagoniza la actividad estrogénica basal. Ambos efectos no están relacionados al uso de raloxifeno.

2. Inhibidores de la aromatasa

- Anastrozol
- Exemestano

Este tipo de agentes suprime la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasa. El paso que limita la síntesis de estrógenos esta mediada fundamentalmente por la aromatización que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos. Cuando se bloquea la acción de la aromatasa los niveles de estrógeno descienden drásticamente, pero sólo en mujeres posmenopáusicas. Estos medicamentos no sirven para disminuir el estrógeno en las mujeres premenopáusicas

Numerosos ensayos clínicos han evaluado el uso de estos agentes químicos para disminuir la incidencia del CM demostrándose que es posible prevenir el CM receptores hormonales positivo en mujeres de alto riesgo.

Esta aun en estudios agentes que podrían prevenir la aparición de CM receptores hormonales negativos, her2 positivos o en pacientes con mutaciones BRCA.

- **Prevención del cáncer de mama receptor negativo y her2 positivo**

Existen en la actualidad *trials* de quimioprevención en fase I y II con retinoides, lapatinib, metformina, atorvastatina, vitamina D, que están siendo testeados para comprobar si son útiles para la prevención de cáncer de mama en distintos subtipos tumorales.

- **Prevención del cáncer de mama en pacientes con BRCA mutado.**

Actualmente no existe evidencia que avale el uso de quimioprevención en mujeres portadoras de mutación BRCA1. Respecto a las mujeres portadoras de mutación BRCA2, un pequeño subgrupo de análisis en el estudio NSABP-P1 mostró un beneficio significativo con quimioprevención en la reducción de riesgo de CM.

- **Indicaciones (3-4)**

La quimioprevención está recomendada en pacientes con alto riesgo de desarrollar CM. Los pacientes de alto riesgo de desarrollar cancer de mama (riesgo relativo mayor a 5) son:

- Paciente con hiperplasia atípica o CLIS clásico.
- Paciente con radioterapia en tórax antes de los 30 años.
- Paciente portador de predisposición genética en genes de alto riesgo.
- Riesgo de por vida de cáncer de mama del 20% o mayor, definido por modelos dependientes de los antecedentes familiares.
- Riesgo de cáncer de mama a cinco años del 1,7% o superior a partir de los 35 años, definido por un cálculo del modelo de Gail.

(Ver capítulo alto riesgo).

El tamoxifeno y raloxifeno han sido aprobados por la FDA y ANMAT como agentes quimiopreventivos. Anastrozol y exemestano no han sido aún autorizados para este uso.

Mujeres de Alto Riesgo Premenopáusicas mayores de 35 años

- Tamoxifeno 20 mg por día durante 5 años

No se recomienda en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, ACV o isquemia transitoria, durante inmovilización prolongada, en embarazadas o con posibilidad de embarazo o durante la lactancia.

Mujeres de Alto Riesgo Postmenopáusicas mayores de 35 años

- Tamoxifeno 20 mg por día durante 5 años
- Raloxifeno 60 mg por día durante 5 años (recomendado en paciente con utero)

Raloxifeno no debe ser usado en premenopáusicas. No se recomienda en mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, ACV, isquemia transitoria o durante inmovilización prolongada.

Los agentes quimiopreventivos requieren de un prolongado tiempo de acción para ejercer sus efectos protectores. Estos deben brindar beneficio, con mínima toxicidad y excelente tolerancia. Se han desarrollado herramientas para ayudar al médico tratante a objetivar los riesgos y beneficios del uso de tamoxifeno y raloxifeno. (5).

Se debe conversar con las mujeres en alto riesgo de cáncer de mama los beneficios de la quimioprevención y también sus efectos adversos. .

Bibliografía

- 1- Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science*. 1997;278(5340):1073–1077.
- 2- Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer. *Breast Cancer :Targets and Therapy* 2014;6:59-71.
- 3- Sociedad Argentina de Mastología. (homepage en internet) Ciudad de Buenos Aires: Consenso alto riesgo. (presentado en Octubre 2014; citado en Enero 2015) Disponible en: <http://www.samas.org.ar/archivos/consaltoriesgo.pdf>
- 4- Sociedad Argentina de Mastología. (homepage en internet) Quimioprevención en cáncer de mama. Consideraciones actuales. (presentado en Setiembre 2014; citado en enero 2015). Disponible en: <http://www.samas.org.ar/images/quimio2014.pdf>
- 5- Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011; 29:2327–2333