

QUIMIOPREVENCIÓN

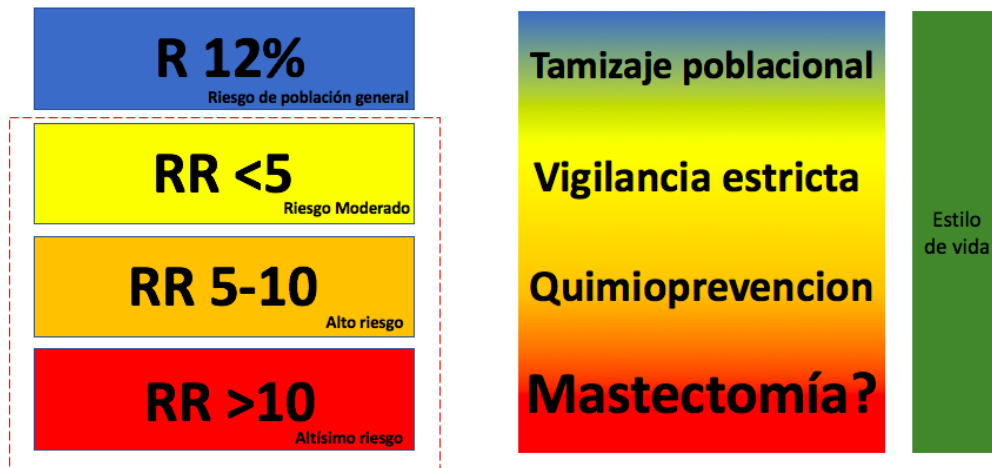
Aquellas personas con riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama poseen herramientas de cuidado y prevención personalizadas. Es por esto fundamental identificarlas y ofrecerles cuidados específicos.

Pacientes de Alto riesgo (1-2-3)

Los criterios de clasificación de alto riesgo varían según guías, siendo los lineamientos básicos los siguientes:

- 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 alta penetrancia. (Ver capítulo cáncer de mama hereditario)
- Riesgo de por vida de cáncer de mama del 20% o mayor, definido por modelos dependientes de los antecedentes familiares. (Tyrer Cusick – Boadicea)
- 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.

Categorías de riesgo (grafico 1)



Adaptado de Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, et al. Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, & Risk Management, April, 2007. Breast J. 2009;15:4-16

QUIMIOPREVENCIÓN

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

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 .

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.

• 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 estrógenos 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)

- a) Tamoxifeno
- b) 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 (riesgo menor al 1% por año), 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

- c) • Anastrozol
- d) • 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

Está aún en estudio el uso de 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**

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 quimio prevención 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.

Esquema terapéutico

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.

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. (6).

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

Mujeres de Alto Riesgo Premenopáusicas mayores de 35 años

Tamoxifeno 20mg / día durante 5 años.

Mujeres de Alto Riesgo Posmenopáusicas mayores de 35 años

Tamoxifeno 20mg/ día durante 5 años

Raloxifeno 60mg/ 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. Se recomienda control ginecológico en aquellas pacientes con útero. Se recomienda control oftalmológico en pacientes con patología oftalmológica. *Raloxifeno no debe ser usado en premenopáusicas y está recomendada para pacientes con útero.*

Nuevos esquemas con dosis bajas

Estudios recientes sugieren que dosis más bajas de tamoxifeno durante períodos de tratamiento más cortos pueden reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, pero estos hallazgos deben validarse en ensayos clínicos de fase III

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Mastología. (homepage en internet) Ciudad de Buenos Aires: Consenso alto riesgo. (presentado en octubre 2014; citado Enero 2015) Disponible en: <http://www.samas.org.ar/archivos/consaltoriesgo.pdf>
2. 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>
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_ri sk.pdf

4. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science*. 1997;278(5340):1073–1077.
5. Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2014; 6:59-71.
6. 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
7. Decensi A, Gandini S, Serrano D, et al. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. *J Clin Oncol* 2007; 25:4201-4209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709798>.