

CÀNCER DE MAMA

És el creixement de cèl·lules malignes de manera descontrolada en el teixit mamari, amb capacitat invasora. En un 99% aquest càncer afecta les dones. El càncer de mama és el segon en freqüència en el món, després del de pulmó, tot i que en la dona és el més freqüent. La majoria de casos es diagnostiquen entre els 45 i 65 anys; el pronòstic és relativament bo i la supervivència al cap de 5 anys és gairebé d'un 90%.

CLASSIFICACIÓ

Els estadis del càncer de mama estan classificats segons el sistema TNM: mida del tumor (T), afectació ganglionar (N) i presència o no de metàstasi (M):

- **Estadi 0** – in situ
- **Estadi I** – el tumor mesura menys de 2 cm i no s'ha disseminat fora de la mama
- **Estadi II** – en aquest estadi pot ser: el tumor mesura menys de 2 cm i ha afectat ganglis de l'aixel·la; mesura entre 2 i 5 cm, amb o sense disseminació; mesura més de 5 cm però no afecta els ganglis axil·lars
- **Estadi III** –
 - IIIA: el tumor mesura més o menys de 5 cm i s'ha disseminat als ganglis axil·lars
 - IIIB: el tumor de qualsevol mida que afecta la paret del tòrax o la pell de la mama
 - IIIC: tumor de qualsevol mida que afecta ganglis axil·lars, de l'estèrnum i clavícula
- **Estadi IV** – el tumor s'ha disseminat a altres parts de l'organisme

FACTORS DE RISC

- *Edat*
- *Raça* – més freqüent en la raça blanca
- *Alcohol*
- *Menarquia precoç*
- *Menopausa tardana*
- *Primer embaràs tardà o no embaràs*
- *Història familiar* – el risc augmenta si un familiar de primer grau ha patit un càncer
- *Antecedents personals* – una persona que ha patit un càncer té més risc de patir-ne un altre
- *Malalties prèvies de la mama*
- *Teràpia hormonal substitutiva prolongada*
- *Obesitat post menopàusica*

En el càncer de mama és freqüent l'expressió excessiva de formes normals de receptors de factors de creixement, el que es coneix més bé són els receptors dels factors de creixement epidèrmic (HER). Aquests receptors HER es troben en la membrana cel·lular i la seva sobreexpressió i/o mutacions estan involucrades en la carcinogènesi. Aquesta sobreexpressió es troba en els càncers de pulmó, d'úter, de ronyó, colorectals i de mama (en aquest cas, HER-2). En el cas del càncer de mama hi ha una clara relació entre la sobreexpressió de HER-2 i la capacitat d'invasió, la metàstasi, desenvolupament de resistència tumoral i estadis avançats de la malaltia. Els càncers de mama HER-2 positius tenen un comportament especialment agressiu i empitjoren el pronòstic general.

DIAGNÒSTIC PRECOÇ

Per tal de poder fer un diagnòstic precoç la tècnica més utilitzada és la **mamografia**. S'ha constatat una disminució de la mortalitat per aquest càncer en dones de 50 a 69 anys que es sotmeten a mamografies periòdiques. El principal inconvenient associat a

aquesta prova és el sobrediagnòstic, és a dir, el diagnòstic de tumors o alteracions que mai haguessin causat símptomes i es tracten. Això li suposa a la dona una exposició a riscos deguts al tractament: toxicitat de la radio o quimioteràpia, seqüeles físiques i psicològiques.

Un altre mètode diagnòstic és l'**autoexamen de la mama**, que tot i que no és molt fiable, predisposa la dona a l'autocura i a la realització de proves periòdiques.

PRONÒSTIC

En el pronòstic d'un càncer de mama s'han de tenir en compte els factors relacionats amb el tumor i els relacionats amb el pacient.

Relacionats amb el tumor:

- ⇒ *Estadi clínic* – és important la mida del tumor i l'afectació ganglionar axil·lar. En l'estadi I la supervivència a 5 anys és pràcticament del 100% i en l'estadi IV és del 20%
- ⇒ *Grau de diferenciació cel·lular* – un tumor menys diferenciat és de pitjor pronòstic
- ⇒ *Receptors horminals* – els tumors dependents d'hormona es consideren de millor pronòstic, ja que són sensibles als tractaments horminals disponibles
- ⇒ *Expressió de HER-2* – amb els fàrmacs anti-HER-2 s'ha millorat el pronòstic de les pacients amb sobreexpressió HER-2

Els **relacionats amb el pacient** són sobretot l'*edat* (pronòstic pitjor en pacients premenopàusiques i menors de 35 anys) i el *perfil genètic tumoral*.

TRACTAMENT

Quan hi ha un *càncer de mama localitzat no metastàsic* el tractament d'elecció és el **conservador**, en el qual hi ha l'escissió quirúrgica local del tumor, seguida de radioteràpia, per tal de reduir el risc de recidiva. L'objectiu en aquest cas és la curació.

En cas que hi hagi *metàstasi* es realitza un tractament **sistèmic**, en el qual a més del tractament local amb cirurgia i radioteràpia, també s'aplica quimioteràpia o hormonoteràpia. En aquest cas l'objectiu del tractament és allargar la supervivència i millorar la qualitat de vida.

Fàrmacs utilitzats en quimioteràpia

Antraciclins

La *doxorubicina* i el seu isòmer *epirubicina* estan indicats en una primera línia de tractament, tant en monoteràpia com en combinació. S'intercalen entre les parelles de bases de la cadena d'ADN, fent que aquesta es deformi, parant així el creixement de les cèl·lules tumorals. Els efectes secundaris són nàusees, vòmits i arítmies cardíques.

Taxans

Hi ha el *paclitaxel* i *docetaxel*, que s'uneixen a la β -tubulina, cosa que fa que es formin microtúbuls anòmals no funcionals.

Altres

Capecitabina – fluoropirimidina que actua com a profàrmac de 5-fluorouracil. S'activa per acció de la timidina fosforilasa, i així es pot incorporar com a antimetabòlit a la cadena d'ADN, interferir en la síntesi d'ADN i ARN i provocar un creixement no equilibrat i mort cel·lular.

Vinorelbina – alcaloide de la vinca, s'uneix a la tubulina impedint la formació de microtúbuls.

Gemcitabina – atura la síntesi d'ADN i provoca la mort cel·lular.

Derivats del platí: cisplatí i carboplatí – són els fàrmacs més actius en el càncer de mama. Provoquen interferències en la transcripció i replicació de l'ADN.

Eribulina – és un inhibidor de la tubulina que acaba provocant la mort cel·lular.

Fàrmacs utilitzats en hormonoteràpia

L'hormonoteràpia es basa en la privació a les cèl·lules canceroses de les hormones que activen i són necessàries pel seu creixement, de manera que s'impedeix l'acció dels estrògens o progesterona sobre les cèl·lules tumorals. Aquest tractament s'aplica en dues tercers parts dels càncers de mama hormono-dependents, en els qual les cèl·lules tumorals expressen receptors d'estrògens i/o de progesterona.

Agents antiestrogènics

Hi ha el *tamoxifè*, que competeix amb l'estradiol en la unió al receptor d'estrògens i altera la seva conformació. Aquest fàrmac és l'únic tractament hormonal adjuvant efectiu en dones pre i postmenopàusiques.

També hi ha el *fulvestrant*, que només està indicat en dones postmenopàusiques.

Inhibidors de l'aromatasa

Anastrozol, *letrozol* i *exemestà*, que només s'utilitzen dones postmenopàusiques, tant en estadis precoços com en malaltia avançada.

Progestàgens

El seu mecanisme d'acció no està clar del tot. S'utilitza el *megestrol* i *medroxiprogesterona*, que augmenten el metabolisme dels estrògens, disminuint-ne la seva concentració plasmàtica, i suprimint, per tant, el creixement dels tumors estrogen-dependents.

Fàrmacs anti-her-2

Les pacients amb sobreexpressió HER-2 han de rebre un tractament específic anti-HER-2 associat a quimioteràpia adjuvant. S'utilitzen quatre fàrmacs:

Trastuzumab – anticòs monoclonal específicament dirigit a aquest receptor

Pertuzumab – anticòs monoclonal que inhibeix la dimerització de HER-2

Trastuzumab emtasina – conjugat de l'anticòs i agent citotòxic

Lapatinib – inhibeix l'activitat tirosina cinasa de HER-2

Fàrmacs inhibidors de ciclines

Aquests fàrmacs són molt útils sobretot davant aquells tumors HER-2 negatius. Hi ha *abemaciclib*, *palcociclib* i *ribociclib*, que són inhibidors selectius de les cinases dependents de ciclines CDK 4 i 6, fent que hi hagi un bloqueig de la proliferació cel·lular i la supressió del creixement del tumor.

PREVENCIÓ

Els factors de risc evitables inclouen no fumar, no beure alcohol, evitar el sobrepès i obesitat, adoptar un estil de vida més actiu practicant exercici físic de manera regular, menjar fruites, verdures i fibra.

La detecció precoç de la malaltia és una estratègia de prevenció secundària, ja que així es pot instaurar un tractament i el pronòstic de supervivència és més alt.