



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
MAESTRIA EN DOCENCIA SUPERIOR

PRÁCTICA PEDAGÓGICA PROFESIONAL

SEMINARIO

***“ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE
MAMA” PARA EL PERSONAL DE ENFERMERÍA DEL INSTITUTO
ONCOLÓGICO NACIONAL***

**TRABAJO PRESENTADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MAESTRÍA EN
DOCENCIA SUPERIOR
POR**

DR. OMAR ORLANDO CASTILLO FERNÁNDEZ
Cédula: 8-484-7

FACILITADOR
DR. EDUARDO SERGIO BARSALLO V.

2008

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	4
--------------------------	----------

CAPÍTULO 1. DIAGNÓSTICO	7
1 1 Descripción del problema	7
1 2 Selección de la población y muestra	7
1 3 Instrumento de recolección de datos	8
1 4 Plan de análisis de los resultados	8
1 5 Presentación y análisis obtenidos del diagnostico situacional	10
1 6 Conclusiones de diagnóstico situacional	17
CAPÍTULO 2. EL PROYECTO	16
2 1 Justificación del proyecto	19
2 2 Descripción del problema	20
2 3 Localización del proyecto	21
2.4 Beneficiarios	21
2 5 Descripción del seminario	21
2 6 Metodología	22
2 7 Misión	22
2 8 Objetivos	23
2 8 1 Generales	23
2 8 2 Específicos	23

2 JUN 2021

Obsequio del Autor

2 9 Competencias prácticas	23
2 10 Recursos financieros	24
2 11 Recursos humanos	24
2 12 Cronograma de actividades	25
CAPÍTULO 3. EJECUCIÓN DEL PROYECTO	26
3 1. Presentación del programa de capacitación Taller de Planificación Estratégica del Recursos Humanos en Salud	27
3 2. Presentación y Análisis de los Resultados	109
Conclusiones	118
Recomendaciones	120
Bibliografía	121
Anexos	123
Notas de solicitud de autorización de la Facultad	
Certificación del cumplimiento del taller por parte de la Facultad	
Diapositivas de la exposiciones del facilitador	
Diapositivas de el trabajo final	

RESUMEN EJECUTIVO

Denominación del Proyecto: Actualización en el manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de mama

Descripción: En los últimos años ha habido un impresionante avance en el manejo del cáncer de mama. Este avance se ha debido principalmente a un trabajo en conjunto de las diferentes áreas de la ciencia, tanto básica como clínica que nos ha permitido entender mejor las causas del cáncer, los mecanismos de proliferación de las células malignas, así como explorar nuevos y mejores tratamientos. Todo esto ha dado como resultado una mejoría en los porcentajes de curación y en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama. Ahora bien, ser parte del equipo de salud que trata a un paciente con cáncer es un verdadero reto desde el punto de vista profesional, emocional y particularmente educativo, dado que la información nueva que se genera es extensa y fluye constantemente a un ritmo acelerado. Es pues indispensable desarrollar facilidades para la capacitación y actualización del personal que maneja pacientes oncológicos, la cual redundará en mejor calidad de atención y sensación de realización profesional.

Este seminario "Actualización en el manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de mama" Pretende ofrecer los conocimientos teóricos que permiten

comprender la etiología, bases del diagnóstico, tratamiento e intervenciones más frecuentemente utilizadas para tratar y rehabilitar a pacientes uno de los cánceres más comunes en la mujer panameña

Beneficiarios: 15 Licenciados (as) en enfermería del Instituto Oncológico Nacional

Localización física: Instituto Oncológico Nacional en la ciudad de Panamá, único Centro de Referencia Nacional para pacientes con cáncer

Producto Final: Que los participantes sean capaces de

- Adquirir conocimientos, habilidades, destrezas, aptitudes y actitudes que los capaciten para el trabajo multidisciplinario de acuerdo con los requerimientos del mundo contemporáneo en el manejo de la patología oncológica
- Crear competencias para realizar acciones de prevención, promoción, diagnóstico, tratamientos de enfermería y rehabilitación de las pacientes con cáncer de mama

CAPÍTULO I
DIAGNOSTICO SITUACIONAL

1.1. Descripción del problema

El personal de enfermería del Instituto Oncológico Nacional es una pieza fundamental en el manejo de los pacientes con cáncer en nuestro país, de ahí la necesidad de mantenerse informado y actualizado en las tendencias y el manejo del cáncer. La Universidad de Panamá mediante la Escuela de Enfermería ha creado recientemente la Maestría en Enfermería Oncológica, sin embargo sólo un pequeño porcentaje del personal del Instituto ha realizado estudios de post-grado en Oncología. El mantener capacitado al personal es uno de los principales retos docente del Departamento de Enfermería del Instituto Oncológico Nacional. En este sentido, pocos son seminarios sobre actualización dirigido específicamente al grupo de enfermería.

Dado que el tiempo que interacciona el paciente con el o la enfermera (o) es muchísimo mayor que el que lo hace con el resto del personal de salud, creemos que este tiempo es un ideal campo de acción para realizar intervenciones de enfermería que tengan como resultado educar, orientar, e identificar potenciales puntos de conflicto que pongan en riesgo el resultado del tratamiento de los pacientes. Para intervenir efectivamente se requiere un personal capacitado y altamente motivado, razón por la cual se genera el presente seminario.

1.2. Selección de la población y muestra

Considerando lo anteriormente expuesto, se hace necesario realizar un diagnóstico situacional, que permita identificar la necesidad de capacitación y el conocimiento previo sobre Oncología en el personal de enfermería del Instituto Oncológico Nacional.

Para este fin, se seleccionó de la población total de enfermeras (os) del Instituto Oncológico Nacional una muestra para un análisis exploratorio

1.3. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que constaba de dos partes. La primera parte contiene los datos generales que identifican al entrevistado, su grado académico, el área de desempeño en donde labora, los años de servicio en la institución, el grado de motivación para participar en seminarios de actualización en Oncología. La segunda parte consta de tres preguntas básicas sobre factores de riesgo de uno de los cánceres más conocidos en nuestro medio, el cáncer de mama.

1.4. Plan de análisis de los resultados

Utilizaremos la estadística descriptiva para mostrar los resultados, las variables cuantitativas las expresaremos como mediana, las cualitativas y ordinales como porcentajes. Para las comparaciones de las variables usaremos la prueba exacta de Fisher por el bajo número de muestra.

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
MAESTRIA EN DOCENCIA SUPERIOR
ENCUESTA

El objetivo de la presente encuesta es realizar un análisis exploratorio sobre conocimiento del personal de enfermería sobre los factores de riesgos del cáncer de mama y su interés en cursos de capacitación

Edad _____ Sexo _____
FORMACIÓN PROFESIONAL (Marque el máximo grado obtenido)
Enfermería básica _____ Licenciatura _____ Posgrado _____
Maestría _____
Doctorado _____
Años desde graduación _____
Años de servicio en la institución _____
Acude a usted seminarios de actualización en enfermería Sí _____ No _____
A cuantos seminarios asistió usted en el último año
0 _____ 1-3 _____ 4-6 _____ 7-9 _____ >10 _____
Está usted interesado en recibir información sobre prevención y detección temprana del cáncer Sí _____ No _____
Cuál es su nivel de interés
Ninguno _____ Poco interesado _____ Muy interesado _____

CONOCIMIENTOS GENERALES

¿Cuál cree usted es el cáncer más frecuente en la población femenina en Panamá?
a) Cervicouterino b) Mama c) Colon d) Gástrico

Podría usted señalar los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama

- a) Edad
- b) Antecedentes familiares
- c) Anticonceptivos orales
- d) Anticonceptivos inyectables
- e) Terapia de reemplazo hormonal
- f) Enfermedad quística de la mama
- g) Implantes
- h) Sostenes ajustados
- i) Tabaquismo
- j) Uso de desodorantes
- k) Trauma mamario

Señale las medidas para detección temprana del cáncer de mama, que han demostrado beneficio

- a) Mamografía anual
- b) Autoexamen de mama
- c) Ultrasonido de mama

***PRESENTACIÓN Y ANALISIS OBTENIDOS DEL DIAGNOSTICO
SITUACIONAL***

1.5 Resultados del diagnóstico situacional

El grupo de estudio estuvo constituido por 29 enfermeras (os) que laboran en el Instituto Oncológico Nacional durante el mes de septiembre del 2008. La mediana de edad de la población encuestada fue de 37 años con rango de 23 hasta 52 años. La distribución por sexo fue de 27 (93%) mujeres y 2 varones (7%).

En la tabla N° 1 se observa la distribución del personal encuestado según formación profesional. Cabe destacar que un 20 % han alcanzado un nivel académico de postgrados y maestrías.

Tabla N°1. Formación profesional del personal encuestado

	N	Porcentaje
Enfermera básica	3	10.3
Licenciatura	20	69.0
Posgrado	3	10.3
Maestría	3	10.3
Total	29	100.0

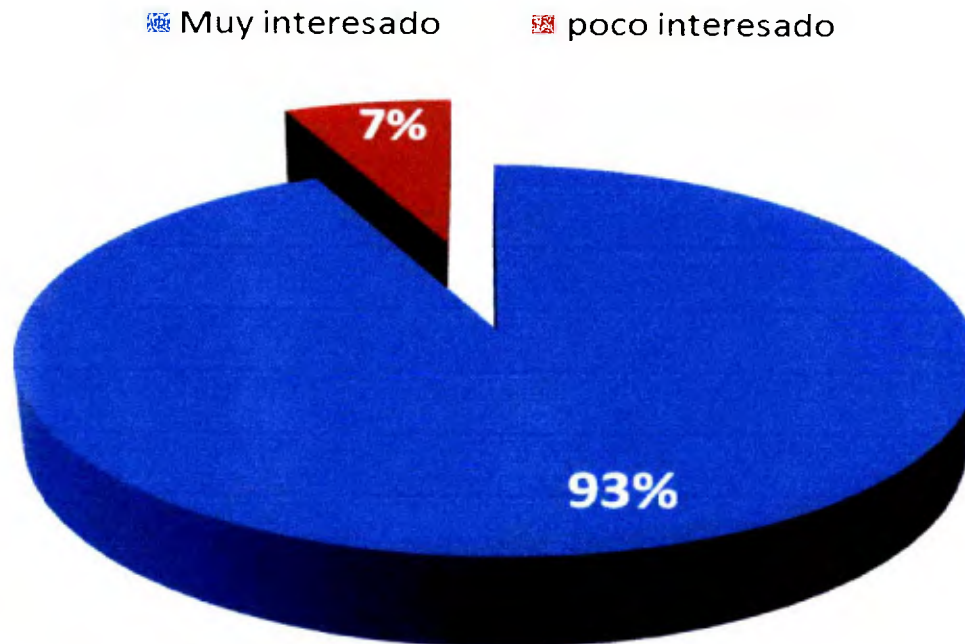
Con respecto a los años que han transcurrido desde que se graduaron de la universidad, observamos un promedio de 11 ± 8.6 años y 8.1 ± 5 años de laborar en la institución.

Al cuestionar sobre la asistencia a seminarios de actualización en enfermería en el último año 3 enfermeras (os) (10%) no han acudido a ninguno, 23 (80%) han acudido a entre 1-3 seminarios anuales y 3 (10%) a más de 4 seminarios al año.

El 100% del personal que contestó la encuesta está interesado en asistir a un seminario de actualización en cáncer para enfermería. Lo que pone en evidencia

que a pesar de que la mayoría del personal acude a cursos de actualización en enfermería, existe una necesidad profesional de actualizarse en Oncología.

En la gráfica N° 1 observamos el grado de interés en el 100% de los encuestados que refirieron estar interesados en tomar un curso de actualización en Oncología.



Gráfica N° 1. Nivel de interés en curso de actualización

Ha sido nuestro interés con la aplicación del instrumento medir de forma general el conocimiento básico de las (os) enfermeras (os). Para ello exploramos sus conocimientos sobre los cánceres más frecuentes en la población femenina en Panamá. 14 (48%) contestaron erróneamente la pregunta considerando que el cáncer más frecuente en la mujer panameña es el cáncer de mama. 15 (52%) identificaron de manera correcta el cáncer cervicouterino como el más frecuente.

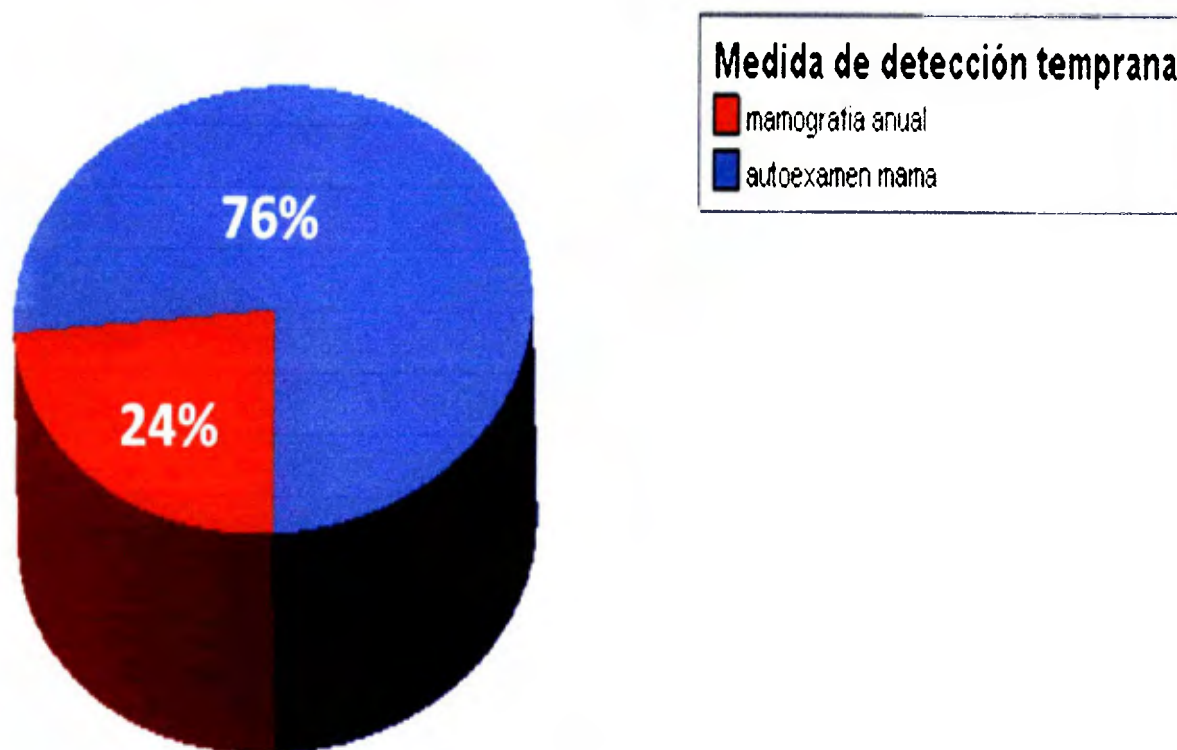
Con respecto a los factores de riesgos, en la tabla N° 2 observamos que tan sólo 2 (17%) del personal encuestado identificó los tres factores de riesgos para cáncer de mama que se encontraban en la lista (edad, terapia de reemplazo hormonal y antecedentes familiares). Al analizar las respuestas encontramos que un número importante de enfermeras (os) identificaron erróneamente otros factores como riesgo para cáncer de mama, los cuales no se han demostrado en la literatura médica como el uso de desodorantes, sostenes ajustados, anticonceptivos hormonales, etc

Tabla N° 2. Factores de riesgos correctamente identificados por el personal de enfermería del ION

Factor de riesgo	Frecuencia	Porcentaje
1	8	27.6
2	16	55.2
3	5	17.2
Total	29	100.0

Al cuestionar al personal de enfermería sobre cual era el método de detección más temprana de cáncer de mama, dos terceras partes de la población contestó erróneamente que el autoexamen de mama. Siendo esta respuesta sumamente preocupante ya que le único estudio que al momento ha demostrado tener un impacto en la detección temprana del cáncer de mama es la mamografía en mujeres mayores de 50 años

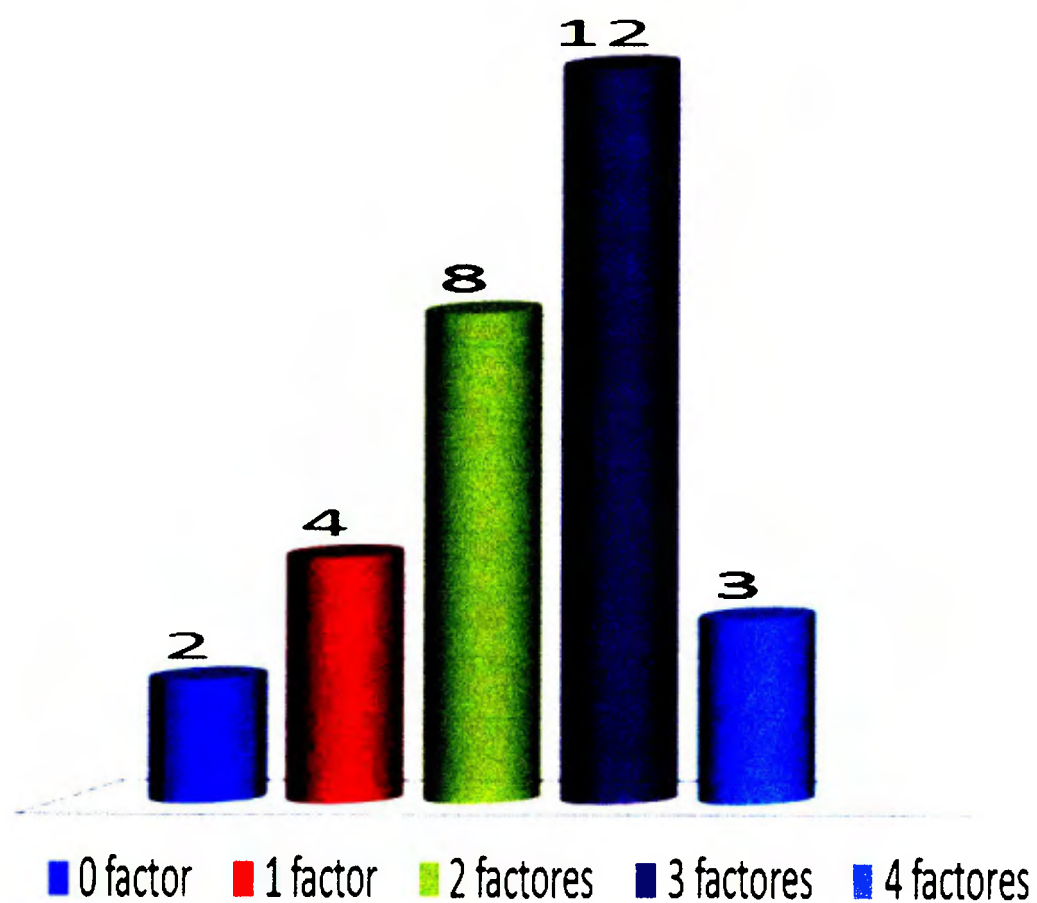
Figura N° 2. Medida de detección temprana del cáncer de mama de mayor utilidad



76% de las (os) encuestadas (os), identificaron erróneamente la medida de detección más importante. La respuesta correcta era la mamografía.

Figura N° 3

Número de factores de riesgo incorrectamente identificados



Tan sólo dos enfermeras contestaron correctamente, 4 identificaron erróneamente uno de los factores mencionados como un factor de riesgo para cáncer de mama, mientras que 23 señalaron factores no asociados con cáncer de mama como factores de riesgo.

Tabla N° 3.

Relación entre aciertos y características del personal encuestado

Característica	2 o menos aciertos	3 o más aciertos	Prueba exacta de Fisher (p)
Edad			
< 37 años	9	7	0 46
>37 años	5	8	
Años desde graduación			
Menos de 10	8	6	0 46
Más de 10	6	9	
Años de servicio en la institución			
5 años o menos	6	8	0 76
Más de 5 años	7	7	
Formación profesional			
Licenciatura	13	10	0 58
Post-grado	1	2	
Asistencia a seminarios			
3 o menos al año	12	14	0 6
4 o más al año	2	1	

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características del personal encuestado y el número de aciertos

1.6 Conclusiones del diagnóstico situacional

Podemos decir que la mayoría del personal de enfermería encuestado del Instituto Oncológico Nacional está interesado en tomar cursos de actualización en Oncología y que el grado de interés es alto. A pesar de trabajar con pacientes oncológicos diariamente, el personal necesita capacitación en identificación de factores de riesgo y pruebas de tamizaje, tópico muy útil para la educación de la población general, y consideramos que el personal de enfermería juega un importante rol en ese proceso de transmisión de la información a los pacientes y familiares. Adicionalmente es posible que la población encuestada esté sesgada con respecto a la incidencia de cáncer en la mujer panameña y perciban al cáncer de mama como el más frecuente a pesar de que es el cáncer cervicouterino. De manera característica no observamos diferencia estadísticamente significativa entre la asistencia a seminarios al año y el número de aciertos, creemos que en vista de que existen pocos seminarios de Oncología para enfermeras y que la pregunta no especificaba que tipo de seminario, es probable que la mayor parte de los mismos fueron de tópicos no relacionados a la Oncología.

Debido a lo anteriormente expuesto, proponemos un curso de manejo multidisciplinario de la paciente con cáncer de mama en donde pretendemos que el personal de enfermería actualice sus conocimientos de Oncología y le permita realizar una labor más efectiva basada en los conocimientos actuales del manejo del paciente con cáncer.

CAPITULO 2.

EL PROYECTO:

***“ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE
MAMA” PARA EL PERSONAL DE ENFERMERÍA DEL INSTITUTO
ONCOLÓGICO NACIONAL***

2.1. Justificación del proyecto

El cáncer o mejor, los diversos cánceres suponen un problema de salud importante en muchos países. El término cáncer hace referencia a un conjunto de patologías de entidad y causalidad diversas, cuyos efectos sobre la salud también presentan diferencias importantes. "Los diferentes cánceres humanos son enfermedades en las que una de las numerosas células de las que está compuesto el organismo está alterada de tal forma que se multiplica una y otra vez, produciendo millones de células hijas igualmente alteradas, alguna de las cuales pueden diseminarse a otras partes del cuerpo y eventualmente invadirlo totalmente." Es indiscutible la importancia del cáncer como problema de salud. Diversos factores, relacionados con la magnitud del problema, su trascendencia y su vulnerabilidad, contribuyen a considerar el cáncer como un problema importante de salud por su elevada mortalidad, elevada morbilidad, repercusiones individuales y sociales, costos económicos y posibilidad de prevención en muchos casos. El tratamiento del cáncer siempre requiere de la internación de los pacientes en alguna etapa del proceso de la enfermedad y los tratamientos pueden ser clínicos o quirúrgicos. Estos tratamientos en general llevan tiempo y afectan el estado general de los pacientes. El desarrollo de los tratamientos en los últimos años ha determinado la necesidad de la formación integral de las enfermeras para poder asistir a los pacientes en la aplicación de los tratamientos, la prevención de complicaciones y fundamentalmente el apoyo emocional al paciente y familia.

Los cambios actuales en la demografía mundial llevarán a un aumento global en la presencia del cáncer durante las primeras décadas del presente siglo 21, lo cual resultará en que muchos más individuos tengan que afrontar considerables impedimentos físicos, psicológicos y sociales asociados a esta enfermedad y a su tratamiento. Estos cambios han tenido unas profundas consecuencias para los servicios oncológicos de las diferentes instituciones de salud encargadas de proveer cuidados al paciente con cáncer. Estos cambios en los servicios oncológicos han ocurrido a causa del mayor énfasis en los enfoques hacia una

atención multidisciplinaria y multi-profesional, y en las formas complejas y en continuo cambio para diagnosticar, clasificar y tratar el cáncer. Además, los pacientes con cáncer y sus familias son ahora mucho más conscientes de sus derechos y, como resultado, exigen una mayor participación en la toma de decisiones y en la educación del paciente. Esto ha llevado hacia una elevada concienciación de la importancia de afrontar necesidades en la atención psicosocial y de apoyo a los pacientes con cáncer y sus familias. Contra estos antecedentes, el personal de enfermería que trata pacientes con cáncer está obligado a ampliar el campo de su práctica profesional hacia la práctica basada en la evidencia y en ofrecer cuidados contra el cáncer en diversos contextos clínicos.

2. 2. Descripción del problema:

En Panamá, según las cifras de la Contraloría General de la República, el cáncer es la principal causa de muerte. El Instituto Oncológico Nacional es la entidad de referencia nacional para el tratamiento del cáncer en nuestro país, anualmente el ION atiende aproximadamente 72 mil 183 personas (50 mil 702 asegurados y 21 mil 481 no asegurados). Se ofrecen 10 mil 622 consultas nuevas y 52 mil 561 reconsultas, lo que revela la magnitud de la demanda de servicios que sigue incrementándose. El personal de enfermería del Instituto Oncológico Nacional se constituye en un valioso recurso en el manejo de esta patología, sin embargo existen pocas enfermeras con estudios de post-grado en Oncología y basado en el análisis e interpretación de la encuesta aplicada existe un interés elevado por el personal por contar con cursos de actualización en Oncología. Adicionalmente la muestra estudiada no tenía claros algunos conceptos básicos sobre factores de riesgo y epidemiología de los cánceres más frecuentes en la mujer panameña. Motivo por el cual además de cumplir con un requisito de

titulación esta propuesta intenta aportar un grano de arena en la vasta necesidad de conocimiento que tienen el personal que trabaja diariamente con pacientes enfermos de cáncer

2.3 Localización física

Instituto Oncológico Nacional Balboa Ancón, esquina con calle Juan de Arco Galindo

2.4 Beneficiarios:

15 enfermeras que asigne el Departamento de Enfermería del Instituto Oncológico Nacional

2.5 Descripción del taller

El seminario ofrece los conocimientos teóricos y prácticos que permiten conocer y entender mejor el manejo multidisciplinario de los pacientes con cáncer de mama en un centro de referencia nacional como lo es el Instituto Oncológico Nacional

Desarrollaremos los conceptos básicos que definen el cáncer de mama, así como los procesos de carcinogénesis, crecimiento, proliferación celular e invasión y metástasis

En diferentes módulos revisaremos las características clínicas, fisiopatológicas y de tratamiento del cáncer de mama, dando vital importancia al papel de la enfermera en el manejo de los problemas comunes que desarrollan las pacientes. En cada módulo se incluirán documentos para la lectura y reflexión y actividades de evaluación. Durante el estudio puede consultar a personal de enfermería que haya realizado capacitación en el tema, a médicos de la especialidad, observar

como se atiende a los pacientes con cáncer en su lugar de trabajo. El curso le debe servir fundamentalmente al personal de enfermería para brindar cuidados continuos y de calidad a los pacientes, utilizando adecuadamente los recursos de que dispone y trabajando en equipo en beneficio de los pacientes.

El seminario tendrá una duración de cuarenta (40) horas con un carácter fundamentalmente formativo,

2.6 Metodología:

El proceso de enseñanza y aprendizaje se impartió utilizando una metodología constructivista, en donde el docente se convierte en facilitador del proceso. En este sentido, durante el desarrollo de las sesiones se realizaron las siguientes actividades:

- Introducción del tema por el facilitador
- Exposición del tema tanto por el facilitador como en ocasiones por el participante
- Análisis de casos
- Trabajos individuales
- Trabajos de grupo
- Discusión en plenarios

Se utilizarán diversas técnicas didácticas tales como lluvia de ideas, puesta en común, exposiciones orales, talleres utilizando diversos apoyos didácticos.

2.7. Misión:

Fortalecer los conocimientos- teóricos prácticos para el manejo de la paciente con cáncer de mama así como de su familia teniendo en cuenta la complejidad biológica, clínica, psicológica, social y espiritual que afrontan las pacientes con

cáncer de mama para el mejoramiento de la atención por parte del personal capacitado en este seminario

2.8. Objetivos:

2.8.1 General:

- 1 Adquirir conocimientos, habilidades, destrezas, aptitudes y actitudes que capaciten al personal de enfermería del Instituto Oncológico Nacional para el trabajo multidisciplinario en acciones de prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las pacientes con cáncer de mama

2.8.2. Específicos:

- Describir la pato-fisiología, epidemiología y etiología del cáncer de mama y el papel del sistema inmunológico y la genética en la formación del cáncer
- Describir los enfoques relacionados con la prevención y detección precoz del cáncer de mama y ser capaces de hacer explícito su papel en este área
- Describir enfoques relacionados con el diagnóstico y las fases del cáncer de mama y el papel del enfermero en este área
- Explicar los principios y aplicación de las modalidades de tratamiento utilizadas habitualmente
- Repasar la administración de los tratamientos contra el cáncer

2.9. Competencias prácticas a desarrollar

- Educar y ayudar al fomento de la salud y promover la salud y el bienestar de las personas afectadas de cáncer de mama

- Aplicar conocimiento biológico relevante a la práctica de enfermería y a situaciones de atención a pacientes con cáncer
- Iniciar e interpretar la información y las fuentes de datos para facilitar la elección del paciente con respecto al diagnóstico de cáncer
- Aplicar conocimientos relevantes del tratamiento a los efectos secundarios de la atención sanitaria y toxicidad
- Obtener una valoración exhaustiva y holística teniendo en cuenta factores relevantes en la enfermedad del cáncer (físicos, sociales, culturales, psicológicos, espirituales y medioambientales)

2.10. Recursos financieros

La implantación del programa requirió del siguiente recurso

OBJETO DE GASTO	COSTO (EN BALBOAS)
Material impreso(fotocopias)	10 00
Transporte	45 00
Alimentación	50 00
Encuadernación	15 00
Otros gastos	30 00
TOTAL	150.00

2. 11. Recursos humanos:

- Facilitador proponente del programa
- Estudiantes Enfermeras seleccionadas por el Departamento de Enfermería del Instituto Oncológico Nacional

2.12. Cronograma de actividades

Actividades	2008											
	Octubre				Noviembre				Diciembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Identificación de idea de proyecto	X											
Propuesta del grupo seleccionado para el estudio	X											
Elaboración de anteproyecto	X											
Elaboración del instrumento para el Diagnóstico Situacional	X											
Aprobación del Diagnóstico Situacional		X										
Análisis e identificación del problema		X										
Aprobación de proyecto			X									
Diseño del proyecto		X										
Elaboración de cronograma	X											
Revisión de fuentes bibliográficas		X	X									
Elaboración del Planeamiento Didáctico		X										
Ejecución del Taller				X	X	X	X					
Elaboración de cuadros y graficas estadística								X				
Análisis de datos								X				
Integración de información							X	X				
Transcripción del trabajo								X				
Revisión del borrador								X				
Ajustes al informe revisado									X			
Presentación del trabajo final										X		
Entrega del trabajo impreso y en medio magnético										X		

CAPITULO 3.
EJECUCIÓN DEL PROYECTO

3.1. Presentación del programa de capacitación

PLANEAMIENTO DIDÁCTICO
TEMA # 1

TITULO: Conceptos básicos en Oncología

FACILITADOR: Dr. Omar Castillo Fernández

FECHA:

TIEMPO PROBABLE: 6 horas

OBJETIVO GENERAL: Conocer los principios básicos que se utilizan en el manejo del paciente con cáncer

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<p>* Explorar los conocimientos previos que tienen las enfermeras sobre el manejo de los pacientes con cáncer</p> <p>* Describir los enfoques de manejo inicial del paciente oncológico</p> <p>* Conocer las diferentes modalidades de tratamiento y los principios de investigación clínica en oncología</p>	<p>1- Enfoque general del paciente con cáncer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos y síntomas • Diagnóstico • Clasificación histopatológica • Etapificación <p>2- Objetivos del tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modalidades de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> -Cirugía -Radioterapia - Quimioterapia - Hormonoterapia <p>3 - Medición de la respuesta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de Recist • Criterios de OMS <p>4 - Investigación en Oncología</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos 	<p>1- Introducción por el facilitador</p> <p>2- Exploración de los conocimientos previos que tienen los estudiantes sobre el tema a través de la aplicación de un cuestionario</p> <p>4- Exposición oral</p>	<p>Técnica: Exposición dialogada Discusiones grupales Trabajo colaborativo</p> <p>Medios: Pizarrón Voz Multimedia</p>	<p>Inicial: Cuestionario diagnóstico</p> <p>Proceso Formativa</p>

TEMA # 1
Resumen
CONCEPTOS BÁSICOS EN ONCOLOGÍA

El cáncer no es una enfermedad, sino más bien muchas enfermedades. De hecho, hay 100 tipos diferentes de cáncer. Todos los cánceres empiezan en las células. Las células son las unidades básicas que forman los tejidos del cuerpo. Para entender mejor qué es el cáncer, es necesario saber cómo las células normales se vuelven cancerosas.

El cuerpo está compuesto de muchos tipos de células. Estas células crecen y se dividen para producir nuevas células conforme el cuerpo las necesita. Cuando las células envejecen, mueren y éstas son reemplazadas por células nuevas.

Pero a veces, este proceso ordenado de división de células se descontrola. Células nuevas se siguen formando cuando el cuerpo no las necesita. Cuando esto pasa, las células viejas no mueren cuando deberían morir. Estas células que no son necesarias pueden formar una masa de tejido. Esta masa de tejido es lo que se llama tumor. No todos los tumores son cancerosos. Los tumores pueden ser benignos o malignos.

- Los tumores benignos no son cancerosos. Generalmente se pueden extraer (extirpar). En la mayoría de los casos, estos tumores no vuelven a crecer. Las células de los tumores benignos no se diseminan o riegan a otros tejidos o partes del cuerpo.
- Los tumores malignos son cancerosos. Las células en estos tumores pueden invadir el tejido a su alrededor y diseminarse (regarse) a otros órganos del cuerpo. Cuando el cáncer se disemina o riega de una parte del cuerpo a otra, se llama metástasis.

El nombre del cáncer depende del órgano o tipo de célula donde empezó u originó. Por ejemplo, el cáncer que empieza en el estómago se llama cáncer de

estómago. Algunos cánceres no forman tumores. Por ejemplo, la leucemia es un cáncer de la médula ósea (el tejido esponjoso dentro de los huesos)

Signos y síntomas del cáncer

El cáncer puede causar una variedad de síntomas. Los posibles signos de cáncer pueden ser los siguientes.

- Engrosamiento o bulto en el seno o en cualquier otra parte del cuerpo
- Lunar nuevo o un cambio obvio de una verruga o de un lunar ya existente
- Llaga que no sana
- Tos o ronquera persistente
- Cambios en los hábitos del intestino o vejiga
- Indigestión que no se quita o dificultad al pasar alimentos
- Cambio de peso sin razón aparente
- Hemorragia o secreción no acostumbradas

Cuando surgen estos síntomas u otros, no siempre son causados por cáncer. Pueden ser causados por infecciones, tumores benignos u otros problemas. Es importante consultar con el médico acerca de estos síntomas o cualquier otro cambio físico. Sólo un médico puede hacer el diagnóstico. La persona que tiene estos síntomas u otros **no debe esperar a sentir dolor**. El cáncer al principio generalmente no causa dolor.

Si se presentan síntomas, el médico puede realizar un examen físico, ordenar varios análisis de sangre y otras pruebas o recomendar una biopsia. Una biopsia es generalmente la forma más confiable de saber si hay cáncer. Durante una biopsia, el médico extrae una muestra de tejido del área anormal. Un patólogo examina el tejido al microscopio para identificar células cancerosas.

Diagnóstico

Algunos tipos de cáncer pueden encontrarse antes de que causen síntomas. Los exámenes selectivos de detección se usan para buscar el cáncer (o los estados que pueden resultar en cáncer) en gente que no tiene síntomas. Estos exámenes o pruebas se elijen de acuerdo a lo que sea más apropiado y preferido por el individuo.

Estos exámenes pueden ayudar a los médicos a encontrar y tratar algunos tipos de cáncer en etapa temprana. En general, el tratamiento de cáncer es más efectivo cuando la enfermedad se encuentra en un estadio inicial.

Los exámenes selectivos de detección se usan ampliamente para buscar cáncer de seno, de cuello del útero, colon y recto.

- **Seno:** La mamografía es la mejor herramienta que tienen los médicos para encontrar el cáncer de seno temprano. La mamografía es una imagen del seno hecha con rayos X. El Instituto Nacional del Cáncer recomienda que las mujeres de 40 años de edad y más se realicen una mamografía cada 1 o 2 años. Las mujeres que tienen mayor riesgo de padecer cáncer de seno deberán consultar con sus médicos si es necesario hacerse mamografías antes de los 40 y la frecuencia con la que deberán hacerlo.
- **Cuello del útero:** La prueba de Papanicolaou se usa para revisar las células del cuello uterino o *cérvix*. El médico raspa el cuello del útero y toma una muestra de células. Las células se examinan en el laboratorio para ver si hay signos de cáncer o cambios que puedan resultar en cáncer (incluyendo cambios causados por el virus del papiloma humano, el cual es el factor de riesgo más importante para cáncer de cuello uterino). Las mujeres deberán hacerse pruebas de Papanicolaou 3 años después de haber comenzado a tener relaciones sexuales o al cumplir 21 años (lo que suceda primero). La mayoría de las mujeres deberán hacerse una prueba de Papanicolaou al menos cada 3 años.

- Colon y recto Varios exámenes selectivos de detección se usan para detectar pólipos, cáncer, u otros problemas de colon y recto. Las personas de 50 años de edad y más deberán hacerse estos exámenes. Las personas que tienen un riesgo mayor del promedio de padecer cáncer de colon o recto deberán hablar con sus médicos para preguntar si deben hacerse exámenes selectivos de detección antes de los 50 años de edad y la frecuencia con la que deberán hacerlo
 - Análisis de sangre oculta en las heces A veces el cáncer o los pólipos sangran. Esta prueba detecta pequeñas cantidades de sangre en la materia fecal.
 - Sigmoidoscopia Los médicos revisan el recto y la parte inferior del colon con un tubo luminoso llamado sigmoidoscopio. El médico puede generalmente extirpar los pólipos a través del tubo.
 - Colonoscopia Los médicos revisan dentro del recto y todo el colon usando un tubo luminoso llamado colonoscopio. El médico puede generalmente extirpar los pólipos a través del tubo.
 - Enema de bario de doble contraste Este procedimiento incluye varias radiografías del colon y del recto. El paciente recibe un enema con una solución de bario y se le inyecta aire por el recto. El bario y el aire mejoran las imágenes radiográficas del colon y del recto.
 - Examen rectal digital El examen rectal frecuentemente forma parte del examen físico de rutina. El profesional médico inserta un dedo enguantado y lubricado dentro del recto para ver si siente algo anormal. Este examen sólo permite la evaluación de la parte más inferior del recto.

Los médicos toman en consideración varios factores antes de sugerir una prueba de detección de cáncer. Para esto, ponen en la balanza factores relacionados con la prueba y con el tipo de cáncer que se puede detectar con la prueba. También prestan especial atención al riesgo que cada persona tiene de padecer algún tipo

de cáncer. Por ejemplo, los médicos piensan en la edad de la persona, su historia médica y familiar, su salud general y su estilo de vida. Consideran si la prueba ofrece resultados precisos. Además, los médicos tienen en cuenta los posibles efectos adversos relacionados con la aplicación de la prueba. También toman en cuenta el riesgo de los estudios posteriores y de la *cirugía* a la que la persona se deberá someter para verificar si una prueba anormal significa que la persona tiene cáncer. Los médicos también piensan sobre los riesgos y beneficios del tratamiento si las pruebas encuentran cáncer, consideran si el tratamiento funciona bien y cuáles son sus efectos adversos.

Etapificación

La estadificación describe la extensión o gravedad del cáncer que aqueja a un individuo en base a la extensión del tumor original (primario) y la extensión de la diseminación en el cuerpo. La estadificación es importante.

- La estadificación ayuda al médico a planear el tratamiento de una persona.
- La etapa o estadio puede usarse para estimar el pronóstico de una persona (el resultado o curso posible de la enfermedad).
- Conocer la etapa es importante para identificar estudios clínicos (estudios de investigación) que puedan ser adecuados para un paciente en particular.

La estadificación ayuda a investigadores y proveedores de servicios para la salud a intercambiar información sobre los pacientes. También les proporciona un lenguaje común para evaluar los resultados de estudios clínicos y comparar los resultados de estudios diferentes.

El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación más comúnmente usados. Este sistema ha sido aceptado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC). La mayoría de los

establecimientos médicos usan el sistema TNM como método principal de reportar sobre el cáncer

El sistema TNM está basado en la extensión del tumor (**T**), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (**N**), y la presencia de metástasis (**M**). Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor y la extensión de la diseminación

Tumor primario (T)

TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
T1, T2, T3, T4	Tamaño y/o extensión del tumor primario

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos)
N1, N2, N3	Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

Metástasis distante (M)

MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)
M1	Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo)

Tratamiento

El cáncer puede tratarse con cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o con terapia biológica. El médico puede usar un método o una combinación de métodos, dependiendo del tipo y ubicación del cáncer, de si la enfermedad se ha extendido, la edad y salud general del paciente y de otros factores. Puesto que el tratamiento para el cáncer puede dañar también células y tejidos sanos, con frecuencia causa efectos secundarios. Algunos pacientes se pueden preocupar de que los efectos secundarios sean peores que la enfermedad. Sin embargo, los pacientes y los médicos discuten generalmente las opciones de tratamiento comparando los beneficios probables de destruir las células cancerosas y los riesgos de efectos secundarios posibles. Los médicos pueden sugerir formas de reducir o eliminar los problemas que se pueden presentar durante y después del tratamiento.

La **cirugía** es un procedimiento para extirpar el cáncer. Los efectos secundarios de la cirugía dependen de muchos factores, inclusive del tamaño y lugar del tumor, el tipo de operación y el estado general de salud del paciente. Los pacientes tienen algo de dolor después de la cirugía, pero este dolor se puede controlar con medicina. También es común que los pacientes se sientan cansados o débiles por un tiempo después de la cirugía.

Los pacientes se pueden preocupar de que se extienda la enfermedad al tener una biopsia u otro tipo de cirugía por cáncer. Esto sucede muy raras veces porque los cirujanos toman precauciones especiales para impedir que el cáncer se disemine durante la cirugía. Exponer el cáncer al aire durante la cirugía no causa que se disemine la enfermedad.

La **radioterapia** usa rayos de alta energía para destruir las células cancerosas en un área determinada. La radiación puede administrarse en forma externa por medio de una máquina que apunta la radiación al área del tumor. También se puede administrar internamente, agujas, semillas, alambres o catéteres que contienen una sustancia radioactiva se implantan cerca del cáncer. Los

tratamientos de radiación no causan dolor. Los efectos secundarios son ordinariamente temporales y la mayoría pueden tratarse y controlarse. Es posible que los pacientes se sientan muy cansados, especialmente en las últimas semanas del tratamiento. La radioterapia puede causar también la disminución del número de glóbulos blancos en la sangre, los cuales ayudan a proteger el cuerpo contra la infección. Con radiación externa, es también común perder el pelo temporalmente en el área tratada y que la piel se ponga roja, reseca, sensible y con comezón.

No hay riesgo de exposición a la radiación al tener contacto con un paciente que está recibiendo radioterapia externa. La radiación externa no causa que el cuerpo se haga radiactivo. Con radiación interna (también llamada radiación de implante), el paciente puede necesitar quedarse en el hospital separado de otra gente mientras el nivel de radiación es más elevado. Los implantes pueden ser permanentes o temporales. La cantidad de radiación en un implante permanente disminuye a un nivel seguro antes de que la persona salga del hospital. Con un implante temporal, una vez que se retira el implante, no hay radiactividad en el cuerpo.

La **quimioterapia** es el uso de fármacos para destruir células cancerosas en todo el cuerpo. Las células sanas también pueden ser dañadas, especialmente las que se dividen rápidamente. El médico puede usar un fármaco o una combinación de fármacos. Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen principalmente de los fármacos y de la dosis que recibe el paciente. La pérdida de pelo es un efecto secundario común de la quimioterapia, sin embargo, no todos los fármacos contra el cáncer causan pérdida de pelo. Los fármacos anticancerosos pueden también causar fatiga temporal, pérdida del apetito, náuseas y vómitos, diarrea, o llagas en la boca y labios. Los fármacos para impedir o reducir las náuseas y vómitos pueden ayudar con algunos de estos efectos secundarios. Las células normales generalmente se recuperan cuando ha terminado la quimioterapia, por lo que la mayoría de los efectos secundarios desaparecen gradualmente después de que termina el tratamiento.

La **terapia hormonal** se usa para tratar ciertos cánceres que dependen de hormonas para su crecimiento. La terapia hormonal impide que las células cancerosas utilicen las hormonas que necesitan para crecer. Este tratamiento puede incluir el uso de fármacos que detienen la producción de ciertas hormonas o que cambian la forma como funcionan las hormonas. Otro tipo de terapia hormonal es la cirugía para extirpar los órganos que producen hormonas. Por ejemplo, los ovarios pueden ser extirpados para tratar el cáncer de seno. Los testículos pueden ser extirpados para tratar el cáncer de próstata.

La terapia hormonal puede causar un número de efectos secundarios. Los pacientes pueden sentirse cansados o retener líquidos, subir de peso, tener bochornos o sofocos, náuseas y vómitos, cambios de apetito y, en algunos casos, coágulos de sangre. La terapia hormonal puede causar también osteoporosis en mujeres premenopáusicas. Dependiendo del tipo de terapia hormonal que se use, estos efectos secundarios pueden ser temporales, durar mucho tiempo o ser permanentes.

La **terapia biológica** utiliza directa o indirectamente el sistema inmune del cuerpo para combatir la enfermedad y puede aminorar algunos de los efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer. Los anticuerpos monoclonales, el interferón, la interleucina-2 y los factores estimulantes de colonias son algunos tipos de terapia biológica.

Los efectos secundarios causados por la terapia biológica varían con el tratamiento específico. En general, estos tratamientos tienden a causar síntomas parecidos a los de la gripe, como escalofríos, fiebre, dolor de músculos, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes pueden también sangrar o magullarse con facilidad, tener erupciones de la piel o inflamación. Estos problemas pueden ser graves, pero desaparecen cuando termina el tratamiento.

Ensayos clínicos en Oncología

Los estudios clínicos son estudios de investigación para probar qué tan bien funcionan en las personas los métodos médicos nuevos. Cada estudio responde preguntas científicas y trata de encontrar mejores formas de impedir, detectar, diagnosticar o tratar una enfermedad. Las personas que participan en los estudios clínicos de cáncer tienen la oportunidad de contribuir a que se conozca más el cáncer y al progreso contra el mismo. Ellas reciben también la atención médica más avanzada de expertos.

Los estudios clínicos se realizan casi siempre en varias etapas, o fases. Los estudios en **fase I** son el primer paso en la investigación de un nuevo método en humanos. En estos estudios, los investigadores determinan qué dosis se considera segura, cómo se debe administrar el nuevo fármaco (por la boca, inyectado en una vena o en un músculo), y con qué frecuencia. Los investigadores vigilan muy de cerca cualquier efecto secundario peligroso. Los estudios en fase I incluyen generalmente un número pequeño de pacientes y se realizan en sólo unas pocas localidades. La dosis del tratamiento nuevo o técnica nueva se aumenta poco a poco. Se determina que la dosis mayor con un nivel aceptable de efectos secundarios es apropiada para seguir haciendo pruebas.

Los estudios en **fase II** investigan la seguridad y la efectividad de un fármaco o intervención, y evalúan cómo afecta al cuerpo humano. Los estudios en fase II generalmente se enfocan en un tipo de cáncer en particular e incluyen menos de 100 pacientes.

Los estudios en **fase III** comparan un fármaco nuevo o una nueva intervención (o un nuevo uso de lo que se considera ya aceptado) con el tratamiento aceptado en uso. Los participantes son asignados al azar al grupo del tratamiento aceptado o al grupo del tratamiento nuevo, generalmente por medio de una computadora. Este método, llamado distribución aleatoria, ayuda a mantener la imparcialidad y asegura que las decisiones humanas u otros factores no afecten los resultados del estudio. En la mayoría de los casos, los estudios pasan a las pruebas en fase III sólo después de haber mostrado ser prometedores en las fases I y II. Los estudios en fase III pueden incluir a un gran número de personas en todo el país.

Los estudios en **fase IV** se realizan para evaluar más a fondo la seguridad y la efectividad del tratamiento a largo plazo. Casi siempre se realizan después de que el tratamiento haya sido aprobado para uso estándar. Varios cientos o miles de personas pueden tomar parte en un estudio en fase IV. Estos estudios son menos comunes que los de fase I, II ó III.

Las personas que participan en un estudio clínico trabajan con un equipo investigador. Los miembros de dicho equipo pueden ser médicos, enfermeras, asistentes sociales, dietistas y otros profesionales médicos. El equipo de atención médica proporciona el cuidado, vigila la salud de los participantes y ofrece instrucciones específicas en cuanto al estudio. Para que los resultados del estudio sean lo más fidedignos posible, es importante que los participantes sigan las instrucciones del equipo investigador. Las instrucciones pueden incluir que se lleve un diario o que se responda a cuestionarios. El equipo investigador puede seguir comunicándose con los participantes después de terminado el estudio.

TEMA # 2

TITULO: Generalidades del cáncer de mama

FACILITADOR: Dr. Omar Castillo Fernández

FECHA:

TIEMPO PROBABLE:

EJE TEMATICO Generalidades de la biología, y presentación del cáncer de mama

OBJETIVO GENERAL: Conocer las generalidades del diagnóstico y manejo del cáncer de mama

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Revisar las características diagnósticas, etapificación, factores de riesgo y manejo inicial de una paciente con cáncer de mama • Analizar los principales tratamientos utilizados para tratar el cáncer de mama 	<p>1 -Información general sobre cáncer de mama</p> <p style="padding-left: 20px;">Características genéticas y factores de riesgo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exámenes de detección factores de riesgo - Presentación clínica <p>2- Clasificación celular del cáncer de mama</p> <p>3 - Etapificación del cáncer de mama</p>	<p>1 -Introducción del facilitador</p> <p>2- Dinámica grupal</p> <p style="padding-left: 20px;">Investigación</p> <p style="padding-left: 20px;">Realizar una investigación bibliográfica sobre los métodos de detección temprana</p> <p>3 - Rotación hospitalaria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atención de los pacientes en Consulta externa -Atención de pacientes hospitalizados - Clasificar a las pacientes bajo su cuidado diario en base al sistema TNM 	<p>Técnica:</p> <p>Exposición dialogada</p> <p>Discusiones grupales</p> <p>Trabajo colaborativo</p> <p>Investigación</p> <p>Medios:</p> <p>Pizarrón</p> <p>Voz</p> <p>Multimedia</p>	<p>Inicial:</p> <p>Diagnóstico</p> <p>Proceso:</p> <p>Formativa</p>

Tema 2

Resumen

GENERALIDADES EN CÁNCER DE MAMA

Características genéticas y factores de riesgo

Se han relacionado varios factores bien establecidos con un aumento del riesgo de contraer cáncer de mama. Ellos incluyen antecedentes familiares, nuliparidad, menarca prematura, edad avanzada y antecedentes personales de cáncer de mama (in situ o invasor). De todas las mujeres con cáncer de mama, entre 5% y 10% pueden tener una mutación de la línea germinal de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. En las mujeres de ascendencia judía, hay mutaciones específicas del *BRCA1* y el *BRCA2* que suelen ser más comunes entre ellas. El cálculo de riesgo vitalicio de contraer cáncer de mama para la mujer con mutaciones del *BRCA1* y el *BRCA2* oscila entre 40% y 85%. Las portadoras con antecedentes de cáncer de mama tienen mayor riesgo de contraer enfermedad contralateral, un riesgo que puede ser tan alto como 5% al año. Los hombres portadores de mutaciones del *BRCA2* también tienen mayor riesgo de padecer de cáncer de mama.

Exámenes de detección

Los ensayos clínicos han establecido que los exámenes de detección por mamografía con examen clínico de mama o sin este, pueden disminuir la mortalidad a causa del cáncer de mama.

Evaluación de la paciente

El tratamiento de la paciente después de una sospecha inicial de cáncer de mama generalmente incluye confirmación del diagnóstico, evaluación del estadio de la enfermedad y selección de la terapia. En el momento de la extracción quirúrgica del tejido tumoral, debe determinarse la condición del receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP).

Factores pronósticos

Por lo general, el cáncer de mama se trata mediante diferentes combinaciones quirúrgicas, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El pronóstico y la elección de la terapia podrían verse influidos por:

- La edad y estatus menopáusico del paciente
- El estadio de la enfermedad
- Grado histológico y nuclear del tumor primario
- El estatus RE y RP del tumor.
- Las medidas de la capacidad proliferativa del tumor
- Amplificación genética del *HER2/neu*

A pesar de que ciertas mutaciones poco comunes y heredadas como *BRCA1* y *BRCA2* predisponen a las mujeres a desarrollar cáncer de mama, los datos pronósticos en los portadores de dichas mutaciones que han desarrollado cáncer de mama, son contradictorios. Debido a que los criterios para el estatus menopáusico varían grandemente, algunos estudios han sustituido el factor de edad mayor de 50 años como algo supeditado al estado posmenopáusico. El cáncer de mama se clasifica en una variedad de tipos histológicos, algunos de los cuales tienen importancia pronóstica. Por ejemplo, los tipos con histología favorables incluyen los carcinomas medulares, mucinosos y tubulares.

Enfermedad contralateral

Desde el punto de vista patológico, el cáncer de mama puede ser una enfermedad multicéntrica y bilateral. La enfermedad bilateral, hasta cierto punto, más común en las pacientes con carcinoma lobular infiltrante. Las pacientes de cáncer de mama deberán someterse a una mamografía bilateral en el momento del diagnóstico para descartar la posibilidad de una enfermedad sincrónica. La función de la imaginología por resonancia magnética (IRM) en cuanto a la detección y seguimiento de la enfermedad continúa evolucionando. Ya que con el uso del MRI se ha visto un aumento en la tasa de detección de enfermedad mamográficamente oculta, el uso selectivo del IRM para exámenes adicionales de detección está siendo usado con mayor frecuencia a pesar de la ausencia de datos

contienen cáncer, se recomienda confirmación patológica antes de iniciar el tratamiento. Se desconoce si este aumento en la tasa de detección se traducirá en una mejoría en los resultados del tratamiento.

Las pacientes deberán seguir sometiéndose a exámenes físicos de la mama y mamografías para detectar una recidiva en la mama ipsilateral en aquellas pacientes tratadas con cirugía preservadora de la mama o un segundo cáncer primario en la mama contralateral. El riesgo anual de contraer un cáncer primario en la mama contralateral es de aproximadamente 1%. Si la paciente es menor de 55 años en el momento del diagnóstico o la histología del tumor es lobular, este riesgo parece aumentar a 1,5%. La presentación de un cáncer en la mama contralateral está relacionada con un mayor riesgo de recidiva a distancia.

Terapia de reemplazo hormonal

El uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) presenta un dilema para el número creciente de sobrevivientes de cáncer de mama, muchas de las cuales entran prematuramente en la menopausia como resultado de la terapia. Generalmente, no se ha usado la TRH para mujeres con antecedentes de cáncer de mama porque el estrógeno es un factor de crecimiento para la mayoría de las células del cáncer de mama estudiadas en el laboratorio, sin embargo, los datos empíricos sobre la inocuidad de la TRH después del cáncer de mama son limitados.

Se ha informado sobre dos ensayos aleatorizados (en el que se incluye el Regional Oncologic Center-Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer--Is It Safe [ROC-HABITS]) que comparan la TRH con un suplemento no hormonal. El primer ensayo incluyó a 345 pacientes evaluables de cáncer de mama con síntomas menopáusicos y se terminó antes de tiempo debido a un aumento en la incidencia de recidivas y nuevos cánceres primarios en el grupo de TRH (coeficiente de riesgo instantáneo [CRI] = 3,5, 95% intervalo de confianza [IC] 1,5–7,4). En total, 26 mujeres del grupo de TRH y siete del grupo sin TRH presentaron recidivas o nuevos cánceres primarios. Sin embargo, este estudio no fue doble ciego y es posible que las pacientes del grupo de TRH fueran vigiladas más de cerca. Debido a los resultados del primer ensayo, el segundo ensayo, que se condujo junto con el primero por un comité de dirección

conjunto, cerró prematuramente después de la inscripción de 378 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 4,1 años, se observaron 11 recidivas en el grupo de reemplazo hormonal y 13 recidivas en las pacientes asignadas a no recibir reemplazo hormonal (CRI = 0,82, 95% IC, 0,35–1,9). Pese a que los ensayos difirieron en varios aspectos, hasta que no se disponga de datos adicionales, las decisiones concernientes al uso de TRH en pacientes con cáncer de mama tendrán que fundamentarse en los resultados de estos estudios, en particular, y en las inferencias sobre el efecto del uso de TRH en el riesgo del cáncer de mama en otros entornos. Una intervención integral, que incluyó educación, orientación y farmacoterapia no hormonal, demostró la reducción de los síntomas menopáusicos y mejor desempeño sexual en las sobrevivientes de cáncer de mama.)

Clasificación celular del cáncer de mama

La siguiente es una lista de las clasificaciones histológicas del cáncer de mama. El cáncer ductal infiltrante o invasor es el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama que se presenta y abarca entre 70% y 80% de todos los casos.

- Carcinoma NOS, (sin otra especificación, por sus siglas en inglés)

- Ductal
 - Intraductal (*in situ*)
 - Invasor con componente intraductal predominante
 - Invasor, NOS
 - Comedón
 - Inflamatorio
 - Medular con infiltración linfocítica
 - Mucinoso (coloide)
 - Papilar
 - Escirroso
 - Tubular
 - Otro
- Lobular
 - In situ

- Invasor con componente predominante in situ
- Invasor
- Pezón
- Enfermedad de Paget, NOS
- Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal
- Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasor
- Otro
- Carcinoma no diferenciado

Los siguientes son subtipos de tumores que se presentan en la mama, pero que no se consideran cánceres típicos de mama

- Tumor filoide
- Angiosarcoma
- Linfoma primario

Seguimiento

Pruebas de ensayos aleatorizados indican que el seguimiento periódico con gammagrafía ósea, ecografía hepática, radiografías de tórax y análisis de sangre para evaluar la función hepática no mejoran la supervivencia ni la calidad de vida si se comparan con los exámenes físicos de rutina. Aún cuando estos exámenes permiten detectar más temprano la enfermedad recidivante, la supervivencia de la paciente no se ve afectada. Con base en estos datos, algunos investigadores recomiendan que un seguimiento aceptable se limite al examen físico y la mamografía anual para pacientes asintomáticas que completan su tratamiento para cáncer de mama en estadios I a III. La frecuencia del seguimiento y el carácter apropiado de las pruebas de detección después de terminar el tratamiento primario para el cáncer de mama en estadios I a III continúan siendo temas polémicos.

Definiciones TNM

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas tanto para la clasificación clínica como la patológica. Si la medición del tumor se realiza mediante un examen físico, el

examinador usará los títulos principales (T1, T2 o T3) Si se usan otras mediciones, como las mediciones mamográficas o patológicas, se pueden usar los subconjuntos de T1 Los tumores se deben medir redondeando la cifra según el incremento más cercano a 0,1 cm

Tumor primario (T)

- TX el tumor primario no se puede evaluar
- T0 no hay prueba de tumor primario
- Tis carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* o enfermedad de Paget del pezón sin invasión del tejido de normal de la mama
 - Tis (DCIS) carcinoma ductal in situ
 - Tis (LCIS) carcinoma lobular in situ
 - Tis (Paget) enfermedad de Paget del pezón sin tumor [*Nota la enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor*]
- T1 tumor no mayor de 2,0 cm en su mayor dimensión
 - T1mic microinvación no mayor de 0,1 cm en su dimensión mayor
 - T1a tumor mayor de 0,1 cm, pero no mayor de 0,5 cm en su dimensión mayor
 - T1b tumor mayor de 0,5 cm, pero no mayor de 1,0 cm en su dimensión mayor
 - T1c tumor mayor de 1,0 cm pero no mayor de 2,0 cm en su dimensión mayor
- T2 tumor mayor de 2,0 cm, pero no mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor
- T3 tumor mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor
- T4 tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, solo como se describe a continuación
 - T4a extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
 - T4b edema (incluso piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama
 - T4c ambos casos T4a y T4b
 - T4d carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)
- N0 no hay metástasis a ganglio linfático regional
- N1 metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)
- N2 metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijo(s) entre sí o entretejido(s), o a ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente en ganglio linfático
 - N2a metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí (entretejidos) o a otras estructuras
 - N2b metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis clínicamente aparente de ganglios linfáticos
- N3 metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparentes* en *presencia* de metástasis clínicamente aparente de ganglio linfático axilar clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático mamario axilar o interno, o sin este
 - N3a metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
 - N3b metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
 - N3c metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Clasificación patológica (pN)*

- pNX no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para su estudio patológico o se extrajeron anteriormente)
- pN0 sin metástasis, histológicamente, en los ganglios linfáticos regionales y sin examen adicional de células tumorales aisladas (CTA)
- pN0(I-) sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ negativo
- pN0(I+) sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ positivo y sin agrupación IHQ mayor de 0,2 mm
- pN0(mol-) sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son negativos (RCP-TI)**
- pN0(mol+) sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son positivos (RCP-TI)**
- pN1 metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**
 - pN1mi micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm)
 - pN1a metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
 - pN1b metástasis en ganglios mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**
 - pN1c metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente** (Si se relaciona con más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para reflejar un aumento de la carga tumoral)

pN2 metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes** en *ausencia* de metástasis de ganglios linfáticos axilares a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijos entre sí o a otras estructuras

- pN2a metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
- pN2b metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes* en *ausencia* de metástasis en ganglios linfáticos axilares

pN3 metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros ipsilaterales clínicamente aparentes* en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamaros internos, o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

- pN3a metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm), o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares
- pN3b metástasis en ganglios linfáticos mamaros ipsilaterales clínicamente aparentes* en *presencia* de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglio linfático centinela pero que no es clínicamente aparente**
- pN3c metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis a distancia (M)

- MX no se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
- M0 no hay metástasis a distancia
- M1 metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC

Estadio 0

- Tis, N0, M0

Estadio I

- T1*, N0, M0

Estadio IIA

- T0, N1, M0
- T1*, N1, M0
- T2, N0, M0

Estadio IIB

- T2, N1, M0
- T3, N0, M0

Estadio IIIA

- T0, N2, M0
- T1*, N2, M0
- T2, N2, M0
- T3, N1, M0
- T3, N2, M0

Estadio IIIB

- T4, N0, M0
- T4, N1, M0
- T4, N2, M0

Estadio IIIC**

- Cualquier T, N3, M0

Estadio IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

TEMA # 3

TITULO: Tratamiento local en cáncer de mama

FACILITADOR: Dr. Omar Castillo Fernández

FECHA:

TIEMPO PROBABLE:

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de tratamiento local en cáncer de mama

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Revisar el manejo de las pacientes con cáncer de mama temprano • Analizar las diferentes alternativas de control local que se pueden ofrecer en cáncer de mama • Revisar las indicaciones del tratamiento local • Repasar los efectos adversos más comunes de cada una de la modalidades de manejo local en cáncer de mama 	<p>1 -Tratamiento quirúrgico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía conservadora • Mastectomía radical • Evaluación ganglionar de la axila • Reconstrucción mamaria <p>2 - Radioterapia externa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teleterapia • Braquiterapia • Indicaciones Post-cirugía conservadora • Post-mastectomía • Efectos tóxicos • Neumonitis • Linfedema • Riesgo cardiovascular 	<p>1 -Exposición Introductoria</p> <p>2- Dinámica grupal Investigación sobre los efectos tóxicos de la radiación en el manejo del cáncer de mama</p> <p>3 - Rotación hospitalaria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atención de los pacientes en -Consulta externa -Visita al bunker de Radioterapia 	<p>Técnica: Exposición dialogada Discusiones grupales Investigación</p> <p>Medios: Pizarrón Voz Multimedia</p>	<p>Inicial: Diagnóstico</p> <p>Proceso: Formativa</p>

Tema N° 3

Resumen

TRATAMIENTO LOCAL EN CÁNCER DE MAMA

Tratamiento locorregional

El cáncer de mama en estadios I, II, IIIA y el cáncer de mama operable en estadio IIIC a menudo exigen un enfoque multimodal de tratamiento. Independientemente del procedimiento final seleccionado, la biopsia de diagnóstico y el procedimiento quirúrgico que se use como tratamiento primario deberán efectuarse como dos procedimientos separados. En muchos casos, el diagnóstico del carcinoma de mama mediante una biopsia central de aguja o la citología por aspiración con aguja debería ser suficiente para confirmar una neoplasia maligna. Después de confirmarse la presencia de una neoplasia maligna y determinarse la histología, deben explicarse las opciones de tratamiento a la paciente antes de seleccionar un procedimiento terapéutico. El cirujano puede seguir adelante con un procedimiento definitivo que puede incluir la biopsia, la confirmación del carcinoma por sección congelada y la cirugía elegida por la paciente. Se debe determinar el estado proteínico del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP) en el tumor primario [1]. También pueden ser valiosas las características patológicas adicionales, como el grado, la actividad proliferativa y el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2/neu*).

Opciones quirúrgicas

Mastectomía versus tratamiento conservador

Las opciones quirúrgicas para tratar el tumor primario incluyen la cirugía preservadora de la mama más radioterapia, la mastectomía con reconstrucción y la mastectomía sola. Asimismo, se debe realizar una estadificación quirúrgica de la axila. La supervivencia es equivalente con cualquiera de estas opciones, como está documentado en ensayos aleatorizados (incluyendo el ensayo de la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer [EORTC 10801]). La selección de un enfoque terapéutico local depende de la ubicación y el

tamaño de la lesión, el análisis de la mamografía, el tamaño de la mama y la actitud de la paciente acerca de conservar la mama. La presencia de enfermedad multifocal en la mama o antecedentes de vasculopatía de colágeno son contraindicaciones para la terapia preservadora de la mama.

Todos los tipos histológicos de cáncer invasor de mama pueden tratarse con cirugía preservadora de la mama más radioterapia. La tasa de recurrencia local en la mama sometida a un tratamiento conservador es baja y varía ligeramente según la técnica quirúrgica usada (tumorectomía mamaria, cuadrantectomía, mastectomía segmentaria y otras). Es discutible que los márgenes microscópicos completamente claros sean necesarios. En estudios retrospectivos se demostró que ciertas características tumorales, como los tumores grandes (lesiones T2), los ganglios axilares positivos, los tumores con un componente intraductal extenso, los tumores palpables y una histología lobular se correlacionan con una probabilidad mayor de encontrar un tumor persistente en la segunda escisión. Las pacientes cuyos tumores presentan estas características pueden beneficiarse de una escisión inicial más generosa para evitar la necesidad de una segunda escisión.

La radioterapia (como parte de la terapia local de conservación de la mama) consta de radioterapia de haz externo (RHE) postoperatoria dirigida a toda la mama con dosis de 45 Gy a 50 Gy, en fracciones diarias de 1,8 Gy a 2,0 Gy durante un período de cinco semanas. Los esquemas más cortos hipofraccionados alcanzan resultados comparables. Se suele administrar un refuerzo de radiación al lecho del tumor. Dos ensayos aleatorizados realizados en Europa demostraron que un refuerzo de 10 Gy a 16 Gy reduce el riesgo de recurrencia local de 4,6% a 3,6% a los tres años ($P = 0,044$) y de 7,3% a 4,3% a los cinco años ($P < 0,001$), respectivamente. Si se usa un refuerzo, se puede administrar RHE, generalmente con electrones o con un implante intersticial radiactivo.

La edad de la paciente no debe ser un factor determinante en la selección del tratamiento conservador de la mama en oposición a la mastectomía. En un estudio, se puso de manifiesto que el tratamiento con tumorectomía mamaria y radiación para mujeres de 65 años y más de edad produce tasas de supervivencia y ausencia de recurrencia similares a las de las mujeres menores de 65 años. Aun no se sabe con certeza si las mujeres jóvenes con mutaciones de la

línea germinal o fuertes antecedentes familiares de cáncer son buenas candidatas para la terapia preservadora de la mama. Los estudios retrospectivos no indican diferencia en las tasas de fracaso local o supervivencia general (SG) cuando se compara a las mujeres con fuertes antecedentes familiares de cáncer con mujeres sin estos antecedentes tratadas en forma similar. Sin embargo, el grupo con antecedentes familiares positivos parece tener mayor probabilidad de contraer cáncer de la mama contralateral dentro de los cinco años. El riesgo de tumores contralaterales puede todavía mayor en las mujeres con mutaciones del *BRCA1* y el *BRCA2*. Teniendo en cuenta que las pruebas disponibles no indican diferencias en los resultados, se debe considerar que las mujeres con fuertes antecedentes familiares son candidatas para el tratamiento conservador de la mama. Para las mujeres con mutaciones de la línea germinal en el *BRCA1* y el *BRCA2*, se necesita estudiar más el tratamiento conservador de la mama.

La cirugía preservadora de la mama sola, sin radioterapia, se ha comparado con la cirugía preservadora de la mama seguida de radioterapia en seis ensayos aleatorizados (que incluyen los ensayos del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [[NSABP-B-06](#)] y el Cancer and Leukemia Group B [[CLB-9343](#)]). En dos de estos ensayos, todas las pacientes también recibieron tamoxifeno adyuvante. Cada ensayo mostró una tasa general más baja de recurrencia en la mama con la radioterapia, y este efecto estuvo presente en todos los subgrupos de pacientes. Por ejemplo, en algunos grupos, las mujeres con tumores pequeños de receptores positivos y aquellas mayores de 70 años, hubo una reducción absoluta pequeña en la tasa de recurrencia (< 5%). La incidencia limitada que tuvo la radioterapia en este grupo de mujeres fue parte de un informe en un estudio confirmatorio de observación con enfoque en las tasas de control en el seno para el que se usó la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare. El impacto de la radioterapia en el control local fue clarificado aún más al poner en evidencia que las mujeres sanas de 70 a 79 años tenían más probabilidades de beneficiarse de la radioterapia (número necesario para el tratamiento [NNT] para prevenir una incidencia = 21–22 pacientes) cuando se compararon con mujeres de 80 y más años o con aquellas que padecían de enfermedades concomitantes (NNT = 61–125 pacientes). La administración de radioterapia puede relacionarse con una enfermedad a corto plazo, inconvenientes y posibles complicaciones a largo plazo]

Evaluación de los ganglios axilares

Se deben estadificar los ganglios linfáticos axilares para ayudar a determinar la prognosis y la terapia. A pesar de que la mayoría de las autoridades concuerdan en que la disección de ganglios linfáticos axilares en presencia de ganglios clínicamente negativos es un procedimiento necesario de estadificación, hay desacuerdo en cuanto al alcance del procedimiento a causa de la morbilidad a largo plazo (por ejemplo, molestia en el brazo e inflamación) con que se lo relaciona. Los datos indican que el grado de compromiso de los ganglios linfáticos (estadio I frente a estadio II frente a estadio III) no proporciona información adicional independiente con respecto al número total de ganglios axilares positivos [39]. La evaluación estándar suele comprender solamente disección a nivel I y II, con la que se logra un número satisfactorio de ganglios para su evaluación (de 6 a 10 como mínimo) y se reduce al mismo tiempo la morbilidad del procedimiento. Varios grupos han intentado definir una población de mujeres en quienes las probabilidades de metástasis ganglionar es lo suficientemente baja como para obviar una biopsia de ganglios axilares. En esta serie de casos llevada a cabo en una sola institución, la prevalencia de ganglios positivos en pacientes con tumores T1a, osciló entre 9% y 16%. En otra serie, la incidencia de recaída de ganglios axilares en pacientes con tumores T1a, tratadas sin disección de ganglio axilar fue de 2%. Debido a que la condición del ganglio axilar sigue siendo el factor pronóstico más importante para determinar el desenlace en las pacientes con cáncer de mama, no se dispone de pruebas suficientes como para recomendar que se omita la estadificación de los ganglios linfáticos en la mayoría de las pacientes con cáncer de mama invasor.

Para disminuir la morbilidad de la linfadenectomía axilar y, al mismo tiempo, obtener una estadificación precisa, varios investigadores estudiaron el mapeo linfático y la biopsia del ganglio linfático centinela (GLC) en mujeres con cáncer de mama invasor. El GLC se define como el primer ganglio de la cuenca linfática que recibe el flujo linfático primario. Se ha demostrado en estudios que una inyección de coloide de azufre rotulado con tecnecio solo, de colorante azul vital o ambos en torno al tumor o la cavidad de la biopsia o en la región subareolar, y el drenaje posterior de estos compuestos a la axila permiten identificar el GLC en 92% a 98% de las pacientes. Estos informes demuestran una concordancia de 97,5% a 100% entre la biopsia del GLC y la disección completa de ganglios linfáticos axilares. Los

resultados de un ensayo aleatorizado con 532 pacientes con carcinomas T1 sometidas a biopsia del GLC más disección axilar completa o biopsia del GLC sola, no mostraron diferencia alguna después de una mediana de seguimiento de hasta 78 meses, en cinco años de ESC (92,9% en la biopsia SLN sin grupo de disección axilar rutinaria frente a 88,9% en pacientes que bajo disección axilar, independientemente de los hallazgos de SLN, $P = 0,1$)

Las tasas falso-negativas notificadas de la biopsia del GLC que utilizan la disección de ganglios linfáticos axilares como el patrón de oro varía entre 0% y 15%, con un promedio de 8,8%. La tasa de éxito depende de la experiencia del cirujano y las características del tumor primario. En general, los estudios han limitado el uso de la biopsia del GLC a las mujeres con enfermedad T1 y T2, sin prueba de complicación multifocal ni ganglios linfáticos clínicamente positivos. La biopsia del GLC sola se relaciona con menor morbilidad que la linfadenectomía axilar. En un ensayo aleatorizado con 1 031 mujeres que comparó la biopsia del GLC seguida de disección axilar cuando el GLC fue positivo con la disección axilar en todas las pacientes, la calidad de vida al cabo de un año (evaluada por la frecuencia en la que las pacientes experimentaron un deterioro clínico significativo en la escala del Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) resultó superior en el grupo con biopsia GLC (23% frente a 35% de deterioro en el grupo de biopsia del GLC y en los grupos con disección axilar, respectivamente, $P = 0,001$). El funcionamiento del grupo también fue mejor en el grupo de GLC NSABP-B32, un estudio aleatorizado con 5 611 mujeres encontró los mismos resultados con respecto a la precisión y el éxito técnico. Los ensayos clínicos aleatorizados en curso ayudarán a determinar si ambos procedimientos rinden tasas de supervivencia comparables y si hay algún beneficio terapéutico al llevar a cabo una linfadenectomía axilar completa en los pacientes con metástasis en el GLC. Aunque no hay datos sobre este efecto en la supervivencia, la biopsia del GLC con disección total después de un resultado positivo es una alternativa habitual a la disección de ganglios linfáticos axilares. Pronto se dispondrá de ensayos que aborden el tema de la supervivencia.

Reconstrucción de la mama

Para las pacientes que optan por una mastectomía total, se puede usar la cirugía reconstructiva en el momento de la mastectomía (reconstrucción inmediata) o en algún

momento posterior (reconstrucción diferida) El contorno de la mama se puede restaurar ya sea con la inserción submuscular de un implante artificial (lleno de solución salina) o con un colgajo del músculo recto u otro colgajo Si se usa un implante salino, se puede insertar un extensor de tejido por debajo del músculo pectoral Se inyecta una solución salina en el extensor para estirar los tejidos durante un período de semanas o meses hasta que se obtiene el volumen deseado El extensor de tejido se reemplaza luego con un implante permanente Los colgajos de músculo recto exigen un procedimiento operatorio considerablemente más complicado y prolongado, y es posible que se necesiten transfusiones de sangre

Después de la reconstrucción de la mama, se puede administrar radioterapia dirigida a la pared torácica y a los ganglios regionales, ya sea en el entorno adyuvante o si recidiva la enfermedad local Después de la reconstrucción de la mama con una prótesis, la radioterapia puede afectar la cosmesis y aumentar la incidencia de fibrosis capsular, el dolor o la necesidad de retirar los implantes

Radioterapia adyuvante

Por lo general, se emplea radioterapia después de realizarse una cirugía preservadora de la mama La radioterapia también puede indicarse para pacientes sometidas a mastectomía La meta principal de la radioterapia adyuvante es erradicar la enfermedad residual y, de esta forma, reducir la recurrencia local

Después de la cirugía preservadora de la mama

Para las mujeres tratadas con cirugía preservadora de la mama, el sitio más común de recurrencia local es la misma mama preservada El riesgo de recurrencia en la mama preservada es importante (>20%) aún en mujeres con ganglios linfáticos axilares negativos confirmados Por lo tanto, se recomienda aplicar radioterapia a toda la mama después de una cirugía preservadora de la mama

A pesar de que todos los ensayos que evaluaron el papel de la radioterapia en la terapia de conservación de la mama demostraron reducciones estadísticamente muy significativas en la tasa de recurrencia local, ningún ensayo logró demostrar una reducción estadísticamente

significativa de la mortalidad. Sin embargo, en una actualización del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group's (EBCTCG 2005), cuando se combinaron todos los ensayos relacionados, la mortalidad por cáncer de mama a los 15 años se redujo de 35,9% a 30,5% en las mujeres que recibieron radioterapia (la diferencia absoluta es 5,4%, 95% IC, 2,1%–8,7%, la proporción de la tasa de mortalidad por cáncer de mama es 0,83, 95% IC, 0,75–0,91, $P = 0,002$). Hubo un efecto similar en la mortalidad por todas las causas.

A pesar de que la radiación adyuvante dirigida a toda la mama es el tratamiento estándar, ningún ensayo se ha ocupado del papel de la radioterapia regional dirigida al ganglio linfático en este entorno. El estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (CAN-NCIC-MA20) ya está cerrado, pero hasta que se notifiquen los resultados, las decisiones relativas al uso de tal terapia para una lesión determinada deberán descansar en extrapolaciones del entorno de posmastectomía y el conocimiento de las tasas de recurrencia locorregional luego de la terapia de conservación con disección de ganglio linfático axilar.

Posmastectomía

La radioterapia adyuvante posoperatoria dirigida a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales se ha aplicado tradicionalmente a aquellas mujeres a las que se considera que tienen un riesgo alto de padecer una recurrencia locorregional después de la mastectomía. La radioterapia puede disminuir la recurrencia locorregional en este grupo, incluso para aquellas pacientes que reciben quimioterapia adyuvante. Las pacientes con el riesgo más alto de recurrencia local son aquellas con cuatro o más ganglios positivos, extensión ganglionar extracapsular muy evidente, tumores primarios grandes y márgenes de resección del tumor primario muy cercanos o positivos.

Las pacientes que tienen entre uno y tres ganglios afectados, pero ninguno de los factores de riesgo mencionados anteriormente, no tienen mucho riesgo de recurrencia local y no ha sido claro si el uso rutinario de radioterapia adyuvante las puede beneficiar. En las mujeres con enfermedad nodal positiva después de una mastectomía y remisión axilar, la radioterapia redujo el riesgo de recurrencia local a cinco años de 23% a 6% (ganancia absoluta = 17%, 95% IC, 15,2%–18,8%). Esto se traduce en una reducción significativa de ($P = 0,002$) de la

mortalidad por cáncer de mama (54,7% frente a 60,1%), con una ganancia absoluta de 5,4% (95% IC, 2,9%–7,9%) En los análisis de subgrupos, la tasa de recurrencia local a cinco años se redujo en 12% (95% IC, 8,0%–16%) en mujeres con uno a tres ganglios linfáticos comprometidos, y en 14% (95% IC, 10%–18%) en mujeres con cuatro o más ganglios linfáticos comprometidos En contraste, en el caso de las mujeres con enfermedad nodal negativa, la reducción absoluta de recurrencia local a cinco años fue de solamente 4% ($P = 0,002$, 95% IC, 1,8%–6,2%), y no hubo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad por cáncer de mama a 15 años en estas pacientes (ganancia absoluta = 1,0%, $P > 0,1$, 95% IC, -0,8%–2,8%) Más aún, un análisis de los ensayos NSABP demostró que incluso en pacientes con tumores primarios grandes (>5 cm), cuando los ganglios axilares eran negativos, el riesgo de recurrencia locorregional aislada fue lo suficientemente bajo (7,1%) como para no justificar la radioterapia locorregional

Efectos tóxicos tardíos de la radioterapia adyuvante

Los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia, aunque poco comunes, pueden incluir neumonitis de radiación, complicaciones cardíacas, edema del brazo, plexopatía braquial y riesgo de neoplasias malignas secundarias Tales efectos tóxicos se pueden minimizar con las técnicas actualmente utilizadas para administrar la radiación y con una cuidadosa delimitación del volumen que será irradiado

En un análisis retrospectivo de 1 624 mujeres fueron tratadas en una sola institución con cirugía preservadora y radiación adyuvante de la mama, la incidencia general de neumonitis sintomática de radiación fue de 1,0% después de una mediana de seguimiento de 77 meses La incidencia de la neumonitis aumentó a 3,0% con el uso de un campo supraclavicular de radiación y a 8,8% cuando se administró quimioterapia al mismo tiempo La incidencia fue de solo 1,3% en las pacientes que recibieron quimioterapia secuencial

El tema sobre si la radiación adyuvante a la pared torácica izquierda o a la mama izquierda, con inclusión de los ganglios linfáticos regionales o sin esta, estuvo relacionada con el aumento de la mortalidad cardíaca resultó polémico En aquellas mujeres tratadas con radioterapia antes de 1980, se observó un aumento en la tasa de defunciones cardíacas

después de 10 a 15 años, en comparación con mujeres con cáncer de mama que no recibieron radiación o solo recibieron radiación en el lado derecho del pecho. Probablemente, esto fue ocasionado por la radiación que recibió el miocardio izquierdo.

Las técnicas de radioterapia moderna que se introdujeron en el decenio de 1990 minimizaron la radiación profunda al miocardio subyacente cuando se utilizó radiación al lado izquierdo de la pared del tórax o a la mama izquierda. La mortalidad cardíaca disminuyó en forma correspondiente. En ese momento, la mortalidad cardíaca también estaba disminuyendo en los Estados Unidos.

Un análisis de los SEER llevado a cabo entre 1973 a 1989 que estudió el número de defunciones por una enfermedad cardíaca isquémica en mujeres que recibieron radiación dirigida a la mama o la pared torácica, mostró que desde 1980 no se encontró un aumento en la tasa de defunciones por enfermedad cardíaca isquémica en mujeres que recibieron radiación a la pared torácica izquierda o a la mama izquierda.

El linfedema resultante del tratamiento del cáncer sigue siendo una preocupación importante para la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama. El tratamiento de modalidad única de la axila (cirugía o radiación) está relacionado con una incidencia baja de edema del brazo. La radioterapia axilar en las pacientes sometidas a disección axilar puede aumentar el riesgo de edema del brazo de 2% a 10% con disección sola y de 13% a 18% con radioterapia adyuvante.

Es muy raro ver una lesión del plexo braquial causada por la radiación después de la radiación ganglionar adyuvante de la paciente con cáncer de mama. En un estudio llevado a cabo por una sola institución para evaluar la tasa de lesiones al plexo braquial utilizando la técnica actual de radiación, se observó durante 5,5 años a 449 pacientes de cáncer de mama tratadas con radioterapia postoperatoria dirigida a la mama y los ganglios linfáticos regionales. Se utilizó la tomografía computarizada para hacer un diagnóstico clínico de tales lesiones, de modo que se pudiera distinguir la lesión por radiación de la recurrencia del tumor. Cuando se administraron 54 Gy en 30 fracciones a los ganglios regionales, la incidencia de lesión

sintomática al plexo braquial fue de 1,0%, comparada con 5,9% cuando se aumentó el tamaño de las fracciones usadas (45 Gy en 15 fracciones)

La tasa de neoplasias malignas secundarias después de la radioterapia adyuvante es muy baja. Los sarcomas en el campo del tratamiento son muy poco frecuentes, con un riesgo a largo plazo de 0,2% a los 10 años. Un informe indica un aumento de cáncer de la mama contralateral en las mujeres menores de 45 años que recibieron radioterapia a la pared torácica después de la mastectomía. No se presenta un aumento del riesgo de contraer cáncer de la mama contralateral en las mujeres de 45 años o más que reciben radioterapia. Se debe utilizar técnicas modernas que minimicen la dosis de radiación a la mama contralateral para mantener el riesgo absoluto tan bajo como sea posible [80]. En las pacientes que no fuman, el riesgo de cáncer de pulmón como resultado de la exposición a la radiación durante el tratamiento para el cáncer de mama es mínimo cuando se usan técnicas modernas de dosimetría. No obstante, las pacientes que fuman pueden tener un pequeño aumento del riesgo de padecer de cáncer de pulmón en el pulmón ipsilateral.

TEMA # 4

TITULO: Tratamiento hormonal cáncer de mama temprano

FACILITADOR: Dr. Omar Castillo Fernández

FECHA:

TIEMPO PROBABLE:

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de manipulación hormonal en cáncer de mama temprano

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Revisar las diferentes alternativas de manipulación hormonal en cáncer de mama temprano • Revisar las indicaciones del tratamiento hormonal • Conocer los diferentes fármacos utilizados en la manipulación hormonal • Repasar los efectos adversos más comunes los diferentes fármacos 	<p>1 -Indicaciones de uso del tratamiento hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pre menopáusicas • Post-menopáusicas <p>1 -Tratamiento hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifeno • Ablación ovárica • Inhibidores de aromatasa <ul style="list-style-type: none"> -Anastrozol -Letrozol -Exemestane <p>2 - Efectos tóxicos de la manipulación hormonal</p>	<p>1 -Exposición Introductoria</p> <p>2- Dinámica grupal Investigación sobre los efectos tóxicos de la manipulación hormonal en el manejo del cáncer de mama</p> <p>3 - Rotación hospitalaria <ul style="list-style-type: none"> -Atención de los pacientes hospitalizados -Consulta externa </p>	<p>Técnica: Exposición dialogada Discusiones grupales Investigación</p> <p>Medios: Pizarrón Voz Multimedia</p>	<p>Inicial: Diagnóstico</p> <p>Proceso: Formativa</p>

Tema N° 4

Resumen

TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

Si se utiliza el estado de los receptores hormonales para seleccionar el tratamiento adyuvante, es importante que el estudio se realice en un laboratorio especializado y bien establecido. Los ensayos inmunohistoquímicos parecen ser al menos tan confiables como los ensayos estándar de aglutinación de ligandos para predecir la respuesta a la terapia endocrina adyuvante.

Tamoxifeno

El EBCTCG llevó a cabo un metaanálisis del tratamiento sistémico del cáncer incipiente de mama por medio de métodos terapéuticos hormonales, citotóxicos o biológicos en ensayos aleatorizados que incluyeron a 144 939 mujeres con cáncer de mama en estadio I o estadio II. El análisis más reciente, que incluyó información sobre 80 273 pacientes en 71 ensayos de tamoxifeno adyuvante, se publicó en 2005. En este análisis, se encontró que las ventajas del tamoxifeno estaban limitadas a la mujer con tumores de mama positivos para el RE o desconocidos para el RE. En estas mujeres, las reducciones absolutas a los 15 años de la recurrencia y la mortalidad relacionada con cinco años de uso fueron de 12% y 9%, respectivamente.

El destinar aproximadamente 5 años de tamoxifeno como adyuvante, reduce la tasa de mortalidad anual de cáncer de mama, en 31% y en gran medida independientemente del uso de quimioterapia o de la edad (<50 años, 50 a 69 años, ≥70 años), el estatus del receptor de progesterona u otra característica tumoral. Este metaanálisis del EBCTCG también confirmó el beneficio/ventaja del tamoxifeno adyuvante en mujer premenopáusicas con RE positivo. Las mujeres menores de 50 años obtuvieron un grado de beneficio con cinco años de tamoxifeno semejante al obtenido por las mujeres mayores. Además, la reducción proporcional tanto de recurrencia como de mortalidad

relacionada con el uso del tamoxifeno fue semejante en las mujeres con cáncer de mama y ganglios negativos o positivos, aunque la mejora absoluta de supervivencia a los 10 años fue mayor en este último grupo (5,3% frente a 12,5% con cinco años de uso). Se encontraron resultados similares en el ensayo International Breast Cancer Study Group-1393. De 1 246 mujeres con enfermedad en estadio II, solo las mujeres con enfermedad positiva al ER se beneficiaron del tamoxifeno.

El tema de la duración óptima de uso del tamoxifeno ha sido abordado por el metaanálisis del EBCTCG y por varios otros ensayos aleatorizados numerosos. Los resultados del metaanálisis del EBCTCG muestran una ventaja muy significativa para el uso de tamoxifeno durante cinco años frente al uso de tamoxifeno durante 1 a 2 años (reducción proporcional de 15,2%, $P < 0,001$) y una ventaja menos significativa con respecto a la mortalidad (reducción proporcional de 7,9%, $P = 0,01$). Los resultados del estudio NSABP B-14, que comparó el uso de tamoxifeno adyuvante durante 5 y 10 años para mujeres con cáncer de mama en sus primeros estadios, no indican ninguna ventaja en la continuación del tamoxifeno más allá de cinco años para las mujeres con cáncer de mama con ganglios negativos y RE positivos. Otro ensayo prueba que también incluyó tanto a mujeres con ganglios positivos como con ganglios negativos también demostró la equivalencia de 5 y 10 años de terapia. En ambos ensayos, la tendencia fue hacia resultados peores relacionados con el tratamiento de mayor duración. En un ensayo, las mujeres con ganglios positivos que ya habían recibido tamoxifeno durante cinco años después de la quimioterapia fueron asignadas al azar a seguir recibiendo terapia o seguir en observación. En el subgrupo con RE positivos, un lapso mayor antes de la recaída se relacionó con el uso continuo de tamoxifeno, pero no se observó mejoría en la SG. La recomendación actual es la interrupción del tamoxifeno adyuvante después de cinco años en todas las pacientes como terapia estándar. Los ensayos clínicos, como el Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter (ATLAS) y el Adjuvant Tamoxifen Treatment--Offer More? (CRC-TU-ATTOM) están trabajando sobre las diferentes duraciones del tamoxifeno adyuvante y los resultados están aún pendientes.

Tamoxifeno y quimioterapia

Se ha postulado que la quimioterapia debería aumentar el efecto del tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas. En un ensayo (NSABP-B16) con mujeres mayores de 50 años con ganglios positivos y tumores con receptores de estrógeno positivos, las tasas de SG y SSE a los tres años fueron mejores en aquellas pacientes que recibieron doxorubicina, ciclofosfamida y tamoxifeno en vez de tamoxifeno solo (SSE de 84% frente a 67%; $P = 0,004$; SG de 93% frente 85%; $P = 0,04$). En el estudio NSABP B-20 se comparó el tamoxifeno solo con tamoxifeno más quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexato, and fluorouracilo [FU-5] [CMF] o metotrexato y FU-5 en sucesión) en mujeres con cáncer de mama, ganglios linfáticos negativos y RE positivos. Después de 12 años de seguimiento, el régimen de quimioterapia más tamoxifeno dio como resultado 89% de SSE y 87% de SG frente a 79% de SSE y 83% de SG con el tamoxifeno solo. En otro estudio de mujeres posmenopáusicas con enfermedad con ganglios positivos, se comparó el tamoxifeno solo con el tamoxifeno acompañado de tres cursos diferentes de CMF. Hubo una ligera ventaja en la SSE otorgada por la introducción temprana de CMF al tamoxifeno en las mujeres con enfermedad con RE positivos. Sin embargo, otro ensayo con una población semejante de pacientes, en el cual se asignó al azar a las mujeres para recibir tamoxifeno adyuvante con CMF o sin este, no mostró ningún beneficio en el grupo de quimioterapia; en este estudio se utilizó ciclofosfamida intravenosa (1 día cada tres semanas) en vez de ciclofosfamida oral. Los resultados generales de las pruebas disponibles indican que el agregado de quimioterapia al tamoxifeno en la mujer posmenopáusica con RE positivos produce una ventaja significativa, aunque pequeña, en la supervivencia.

Efectos tóxicos del tamoxifeno

El uso de tamoxifeno adyuvante se ha relacionado con ciertos efectos tóxicos. El más importante es la presentación de cáncer de endometrio que, en ensayos clínicos grandes como el NSABP-B14, se ha informado que se presenta en mujeres tratadas en una proporción entre dos y siete veces mayor que la tasa observada en mujeres no tratadas. Las pacientes que toman tamoxifeno deben ser evaluadas por un ginecólogo en caso de que experimenten un sangrado anormal del útero. Aunque un estudio retrospectivo manifestó la preocupación de que los cánceres de endometrio en las mujeres tratadas con tamoxifeno (40 mg/día) tuvieron un desenlace peor y se caracterizaron por lesiones de grados más altos y estadios más avanzadas que los

observados en las mujeres no tratadas con tamoxifeno, otros estudios mayores que utilizaron dosis estándar de tamoxifeno (20 mg/día) no apoyaron este hallazgo. De la misma manera que el estrógeno, el tamoxifeno produce hiperplasia endometrial, que puede ser un cambio premaligno. En una cohorte de mujeres sin antecedentes de cáncer de mama seleccionadas al azar para recibir tamoxifeno o placebo en el British Pilot Breast Cancer Prevention Trial, 16% de las que recibieron tamoxifeno presentaron hiperplasia atípica en distintos momentos desde el comienzo del tratamiento (rango, 3–75 meses, mediana, 24 meses) mientras que no se presentaron casos en el grupo de control. El valor de la biopsia de endometrio, la histeroscopia y la ecografía trasvaginal como instrumentos de evaluación no es claro. Hay cierta inquietud con respecto a un mayor riesgo de neoplasmas intestinales malignos, pero estos hallazgos son tentativos y se necesita más estudio.

El uso del tamoxifeno está también relacionado con una incidencia alta de trombosis de venas profundas y embolia pulmonar. En varios estudios adyuvantes, la incidencia varió de 1% a 2%. Se ha observado cambios en el factor de coagulación en estudios controlados de uso prolongado de tamoxifeno en dosis estándar, se ha notificado que la antitrombina III, el fibrinógeno y el recuento de plaquetas se han reducido en forma mínima en las pacientes que reciben tamoxifeno. La relación de estos cambios con el fenómeno tromboembólico no está clara. El uso del tamoxifeno también se relacionó con un aumento del riesgo de derrames cerebrales. En el NSABP Breast Cancer Prevention Trial (NSABP-P1), este aumento no fue estadísticamente significativo.

Otro problema potencial es la presentación de quistes benignos de ovario, que padecieron cerca de 10% de las mujeres en un solo estudio. La relación entre el tamoxifeno y los tumores ováricos debe investigarse más. Los efectos tóxicos a corto plazo del uso del tamoxifeno pueden incluir síntomas vasomotores y síntomas ginecológicos (por ejemplo, secreción vaginal o irritación). También se han observado efectos tóxicos oftalmológicos en pacientes que reciben tamoxifeno, las pacientes que se quejan de problemas visuales deberán ser evaluadas cuidadosamente. Debido a que se desconoce el potencial teratogénico del tamoxifeno, debe discutirse la anticoncepción con las pacientes que no han llegado a la menopausia o que están en edad de procrear, y que son candidatas para el tratamiento con este fármaco.

La terapia con tamoxifeno también puede estar relacionada con ciertos efectos estrogénicos beneficiosos, incluso concentraciones menores de lipoproteína total y de baja densidad. Un gran ensayo sueco controlado demostró una incidencia más baja de cardiopatías en mujeres posmenopáusicas que toman tamoxifeno. Los resultados fueron mejores para las mujeres que tomaron tamoxifeno durante cinco años que para las mujeres que lo tomaron durante dos años. En otro ensayo, el riesgo de infarto mortal del miocardio disminuyó significativamente en pacientes que recibieron tamoxifeno adyuvante durante cinco años en comparación con aquellas tratadas con cirugía sola. En el estudio NSABP B-14, la tasa anual de mortalidad por cardiopatía coronaria fue más baja en el grupo con tamoxifeno que el grupo con placebo (0,62 por 1 000 frente a 0,94 por 1 000), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Hasta la fecha, tres grandes estudios controlados han demostrado una disminución de las cardiopatías.

Los estudios controlados han relacionado el uso de tamoxifeno a largo plazo con la conservación de la densidad mineral ósea en la región lumbar de la columna vertebral de mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, la disminución de la densidad mineral ósea es una posibilidad.

Ablación ovárica

El metaanálisis del EBCTCG incluyó a casi 8 000 mujeres premenopáusicas asignadas en forma aleatoria a someterse a ablación ovárica con cirugía o radioterapia (4 317) o a supresión ovárica con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) (3 408). En general, la ablación o supresión ovárica redujeron el riesgo absoluto de recurrencia a los 15 años en 4,3% ($P < 0,001$) y el riesgo de defunción por cáncer de mama en 3,2% ($P = 0,004$). No se probó que el beneficio relativo de la supresión se diferenció de la ablación, pero el beneficio de cada tratamiento fue menor para las pacientes que recibieron quimioterapia.

Un estudio único con más de 300 pacientes que comparó un régimen de ciclofosfamida, metotrexato, FU-5 y prednisona (CMFP) con el mismo régimen acompañado de ooforectomía quirúrgica no mostró que la ooforectomía tuviera ningún beneficio adicional para la supervivencia. Tres ensayos (que incluyen el International

Breast Cancer Study Group [IBCSG-VIII] y el Eastern Cooperative Oncology Group [EST-5188]) en los que participaron más de 3 000 pacientes evaluaron el efecto en del uso de un análogo de la LHRH sobre la SSE y la SG (en un ensayo, 50% de las pacientes se sometieron a ooforectomía por radiación en vez de un análogo de LHRH) además de quimioterapia Ninguno de los ensayos pudo identificar un beneficio estadísticamente significativo de la supresión ovárica en la SG o la SSE

La ablación ovárica como estrategia adyuvante también se ha comparado con la quimioterapia en las mujeres premenopáusicas En una comparación directa de la ablación ovárica quirúrgica o por radiación y CMF, las tasas de SG y SSE fueron idénticas en 332 mujeres premenopáusicas con enfermedad en estadio II Un ensayo con 599 pacientes premenopáusicas con ganglios positivos, halló que el acetato de leuprorelina era similar al CMF con respecto a la SSE y la SG Un ensayo danés comparó la ablación o supresión ovárica con el CMF (nueve ciclos intravenosos cada tres semanas) en mujeres premenopáusicas, positivas al RE, y no encontró diferencia alguna en cuanto a la SG o la SSE entre ambos grupos de estudios El estudio no usó tamoxifeno como brazo adyuvante ni tampoco usó taxanos o antraciclinas Los resultados podrían haber sido diferentes con estas dos modificaciones contemporáneas como parte del estudio Se ha informado sobre un ensayo de CMF versus tamoxifeno más ablación ovárica (es decir, mediante cirugía, radioterapia u hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con tumores con receptores positivos En este pequeño ensayo, que no logró el resultado proyectado, la combinación de tamoxifeno con ablación ovárica dio como resultado tasas comparables de SSE y SG En tres ensayos grandes en los que se utilizó la ablación ovárica médica con goserelina, se encontró que el efecto de la goserelina sola sobre la SSE, resultó comparable al uso de CMF en el subgrupo de pacientes RE+, mientras que el uso de la combinación de goserelina y tamoxifeno se relacionó con una SSE más prolongada que con el uso de CMF solo Es necesaria una evaluación más exhaustiva sobre si el tamoxifeno o los inhibidores de aromatasa contribuyen a la ablación ovárica, y sobre la explicación de las funciones óptimas para la manipulación endocrina y quimioterapéutica en mujeres premenopáusicas con receptores positivos Estos temas son objeto de varios ensayos

Inhibidores de la aromatasa

Con base en la ventaja en cuanto a la supervivencia sin enfermedad, según se describe más adelante, los inhibidores de la aromatasa se han convertido en la terapia adyuvante de primera línea para las mujeres posmenopáusicas, sin embargo, debido a que no se ha mostrado la ventaja de los inhibidores de la aromatasa en cuanto a la supervivencia, el tamoxifeno sigue siendo una alternativa razonable

Anastrozol

Un gran ensayo aleatorizado de 9 366 pacientes comparó el uso del inhibidor aromatasa, anastrozol, y la combinación de anastrozol y tamoxifeno con tamoxifeno solo como terapia adyuvante para pacientes posmenopáusicas con enfermedad con ganglios negativos y positivos. La mayoría (84%) de las pacientes en el estudio tenían receptores hormonales positivos. Una cifra levemente superior a 20% había recibido quimioterapia. Con un seguimiento medio de 33,3 meses, no se observaron beneficios para el grupo de combinación con tamoxifeno. No obstante, las pacientes a las que se administró anastrozol tuvieron una SSE significativamente más larga (coeficiente de riesgo instantáneo [CRI] = 0,83) que aquellas a las que se les administró tamoxifeno. En un análisis llevado a cabo cuando todas, excepto 8% de las pacientes había completado la terapia del protocolo con un seguimiento de 68 meses, el beneficio del anastrozol en relación con el tamoxifeno con respecto a la SSE fue ligeramente inferior (CRI = 0,87; 95% IC, 0,78–0,96, $P = 0,01$). Se observó un beneficio mayor en las pacientes con receptores hormonales positivos (CRI = 0,83, 95% CI, 0,73–0,94, $P = 0,05$). Hubo una mejoría en el lapso hacia la recurrencia (HR = 0,79, 95% IC, 0,70–0,90, $P = 0,005$), distante SSE (CRI = 0,86, 95% IC, 0,74–0,99, $P = 0,04$) y cáncer de mama contralateral (42% de reducción, $P = 0,01$) en los pacientes que habían recibido anastrozol. No se vio diferencia en cuanto a la SG (CRI = 0,97, 95% IC, 0,85–1,12, $P = 0,7$). La artralgia y las fracturas se presentaron con mayor regularidad en los pacientes que recibieron anastrozol, mientras que los sofocos, sangrados y flujos vaginales, cáncer del endometrio, episodios isquémicos cerebrovasculares, episodios tromboembólicos venosos y tromboembólicos venosos profundos, fueron más comunes en las pacientes que recibieron tamoxifeno. Un panel de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) Technology Assessment ha formulado comentarios sobre las consecuencias de estos resultados.

En tres ensayos se examinó el efecto de cambiar a anastrozol hasta completar un total de cinco años de terapia después de 2 a 3 años de tamoxifeno. Un estudio que incluyó a 448 pacientes, mostró una disminución estadísticamente significativa de la SSE (CRI = 0,35, 95% IC, 0,18–0,68, $P = 0,001$), pero no una diferencia de la SG. Los otros dos ensayos, uno de los cuales es el Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG 8]) se notificaron al mismo tiempo. Un total de 3 224 pacientes fueron agrupadas en forma aleatoria luego de dos años de tamoxifeno para continuar con el tamoxifeno por un total de cinco años para tomar anastrozol durante tres años. Después de una mediana de seguimiento de hasta 78 meses, se observó una mejoría en la mortalidad por todas las causas (CRI = 0,61, 95% IC, 0,42–0,88, $P = 0,007$).

Un metaanálisis de estos tres estudios mostró que los pacientes que se cambiaron a anastrozol tuvieron una mejoría significativa en la SSE (CRI = 0,59, 95% IC, 0,48–0,74, $P < 0,0001$), SSC (HR = 0,55, 95% IC, 0,42–0,71, $P < 0,001$), distante SSE (CRI = 0,61, 95% IC, 0,45–0,83, $P = 0,002$), y SG (CRI = 0,71, 95% IC, 0,52–0,98, $P = 0,04$) en comparación con los pacientes que se quedaron bajo tamoxifeno.

Letrozol

Un ensayo grande aleatorizado doble ciego con 8 010 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos comparó el uso de letrozol frente al tamoxifeno administrado continuamente durante cinco años o administrando el medicamento alternativo durante dos años. En un análisis de actualización del Breast International Group (BIG-1-98) que incluyó a solo 4 922 de las mujeres que habían recibido tamoxifeno o letrozol durante cinco años, la SSE fue significativamente superior en las pacientes tratadas con letrozol en el momento de la mediana de seguimiento de 51 meses (CRI = 0,82, 95% IC, 0,71–0,95, $P = 0,007$, SSE durante 5 años = 84,0% frente a 81%). La SG no fue significativamente diferente (CRI = 0,91, 95% IC, 0,75–1,11, $P = 0,35$). Las pacientes tratadas con letrozol tuvieron menos episodios tromboembólicos, menos patología del endometrio, sofocos, sudoraciones nocturnas y menos sangrado vaginal. Las pacientes tratadas con tamoxifeno tuvieron significativamente menos fracturas óseas, artralgia, hipercolesterolemia, y episodios cardiacos a no ser enfermedad cardiaca isquémica e insuficiencia cardiaca.

Un gran ensayo aleatorizado doble ciego (CAN-NCIC-MA17) con 5 187 pacientes comparó el uso de letrozol con el de un placebo en mujeres posmenopáusicas con receptores positivos que habían recibido tamoxifeno durante aproximadamente cinco (4,5 a 6,0) años. Después del primer análisis interino planificado, cuando la mediana de seguimiento de las pacientes en el estudio fue de 2,4 años, se revelaron los resultados porque hubo una diferencia altamente significativa ($P < 0,008$) en la SSE (CRI = 0,57) en favor del grupo que recibió letrozol. Después de tres años de seguimiento, 4,8% de las mujeres en el grupo que recibió letrozol habían contraído enfermedad recidivante o nuevos tumores primarios frente a 9,8% de las mujeres del grupo que recibió el placebo (95% CI para la diferencia, 2,7%–7,3%). Las mujeres que recibieron letrozol tuvieron una cantidad significativamente más alta de crisis vasomotoras (sofocos), artritis, artralgia y mialgia, pero menos sangrado vaginal. El grupo de letrozol recibió con más frecuencia diagnósticos nuevos de osteoporosis (5,8% frente a 4,5%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P = 0,07$). Debido a que el estudio se abrió tempranamente, no se obtuvieron datos comparativos a largo plazo sobre los riesgos y beneficios del letrozol en este entorno. La actualización de un análisis que incluyó todos los episodios antes de abrirse el estudio confirmó los resultados del análisis interino. Además, se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la SSE a distancia en las pacientes que tomaron letrozol (CRI = 0,60, 95% IC, 0,43–0,84, $P = 0,002$). Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en la población total en estudio, este estudio de pacientes con ganglios positivos que tomaron letrozol también experimentaron una mejoría estadísticamente significativa en la SG, (CRI = 0,61, 95% IC, 0,38–0,98, $P = 0,04$), aunque el valor de P no fue corregido para comparaciones múltiples. Un panel de ASCO Technology Assessment formuló comentarios sobre las consecuencias de estos resultados.

Exemestano

Un ensayo numeroso aleatorizado doble ciego (BIG-9702) con 4 742 pacientes comparó el uso continuo de tamoxifeno con un cambio a exemestano por un total de cinco años de terapia en mujeres que habían tomado tamoxifeno durante dos a tres años. Luego del segundo análisis interino planificado, cuando la mediana de seguimiento de las pacientes fue de 30,6 meses, se revelaron los resultados debido a la diferencia significativamente alta ($P < 0,005$) en la SSE (CRI = 0,68) en favor del

exemestano Después de una mediana de seguimiento de 55,7 meses, el CRI de la SSE fue de 0,76 (95% IC, 0,66–0,88, $P = 0,001$) a favor del exemestano A los 2,5 años después de la aleatorización, un 3,3% menos de los pacientes en exemestano había desarrollado un incidente SSE (95% IC, 1,6–4,9) El CRI de SG fue de 0,85 (95% IC, 0,7–1,02, $P = 0,08$)] Las mujeres a las que se les administró exemestano sufrieron significativamente más de artralgia, diarrea, hipertensión, fracturas, artritis, dolores musculoesqueléticos, síndrome de túnel carpiano, insomnio y osteoporosis, pero las mujeres en tamoxifeno tuvieron significativamente mayores síntomas ginecológicos, calambres musculares, sangrado y flujo vaginal y enfermedad tromboembólica hiperplasia del endometrio y pólipos uterino

TEMA # 5

TITULO: Tratamiento con quimioterapia en cáncer de mama temprano

FACILITADOR: Dr Omar Castillo Fernández

FECHA:

TIEMPO PROBABLE:

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de tratamiento con quimioterapia sistémica en cáncer de mama temprano

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Revisar las diferentes alternativas de tratamiento sistémico con quimioterapia y terapia biológica en cáncer de mama temprano • Revisar las indicaciones de la quimioterapia • Conocer los diferentes esquemas de quimioterapia, su duración y momento oportuno de uso • Repasar los efectos adversos más comunes los diferentes fármacos 	<ol style="list-style-type: none"> 1 -Indicaciones de uso de quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> • Aspectos generales • Duración de esquema CMF • Antracíclicos • Taxanos • Otros esquemas 2 - Conceptos de intensidad de dosis y altas dosis de quimioterapia 3 - Anticuerpos monoclonales <ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones • Cardiotoxicidad 4 - Momento oportuno para el manejo adyuvante <ul style="list-style-type: none"> • Preoperatorio • Post-operatorio 5 -Riesgo de la Quimioterapia 6 - Opciones de tratamiento 	<ol style="list-style-type: none"> 1 -Exposición Magistral 2- Dinámica grupal Investigación sobre los efectos tóxicos de la quimioterapia Investigación sobre los efectos tóxicos de la terapia con anticuerpos monoclonales 3 - Rotación hospitalaria <ul style="list-style-type: none"> -Atención de los pacientes hospitalizados -Visita al área de aplicación de Quimioterapia 	<p>Técnica: Exposición dialogada Discusiones grupales Investigación</p> <p>Medios: Pizarrón Voz Multimedia</p>	<p>Inicial: Diagnóstico</p> <p>Proceso: Formativa</p>

Tema N° 5

Resumen

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

Aspectos generales de la quimioterapia

Algunos de los datos más importantes sobre el beneficio de quimioterapia adyuvante vinieron del EBCTCG, que se reúne cada cinco años para revisar los datos de los ensayos globales sobre el cáncer. El análisis general del año 2000 (publicado en 2005) resumió los resultados de los ensayos aleatorizados adyuvantes iniciados en 1995. Los análisis de la quimioterapia adyuvante comprendió 28 764 mujeres participantes en 60 ensayos de quimioterapia de combinación (poliquimioterapia) versus no quimioterapia, 14 470 mujeres en 17 ensayos de quimioterapia con antraciclina versus el tipo de quimioterapia CMF y 6 125 mujeres en 11 ensayos de duración quimioterapéutica larga versus corta.

En las mujeres menores de 50 años, la poliquimioterapia redujo el riesgo anual de recaída de la enfermedad y morbilidad por cáncer de mama en 37% y 30%, respectivamente. Esto se tradujo en una mejoría absoluta de 10% en una supervivencia a 15 años (CRI = 42% vs 32%). En las mujeres entre los 50 y 69 años de edad, el riesgo anual de recaída o muerte a causa del cáncer de mama se redujo entre 19% y 12%, respectivamente. Esto se tradujo en una ganancia absoluta de 3% en una supervivencia a 15 años (CRI = 50% vs 47%). La ganancia absoluta en cuanto a la supervivencia para la poliquimioterapia versus terapia no adyuvante en las mujeres menores de 50 años fue dos veces mayor en 15 años como lo fue a 5 años (10% frente a 4,7%), mientras que el efecto principal en la recurrencia de la enfermedad se vio en los primeros 5 años. La reducción acumulativa a 15 años en cuanto a la mortalidad, de un régimen de 6 meses basado en la antraciclina (es decir, fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida [FAC] o fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida [FEC]) fue 38%.

en mujeres menores de 50 años y 20% en las que tenían entre 50 y 60 años de edad. El metaanálisis también mostró que la reducción en cuanto al riesgo de recurrencia fue similar ante la presencia o ausencia de tamoxifeno, independientemente de la edad (<50 años vs 50 a 69 años), aunque los resultados no obtuvieron importancia estadística en las mujeres menores de 50 años que fueron asignadas de forma aleatoria. Este hallazgo, sin embargo, se debe con mayor probabilidad al bajo número de mujeres jóvenes en los ensayos de terapia quimioendocrina combinada. Se han estudiado a pocas mujeres mayores de 70 años, y no se ha podido llegar a conclusiones específicas en este grupo. Es importante saber que estos datos se derivaron de ensayos clínicos en los que no se seleccionó a los pacientes para terapia adyuvante de acuerdo con su estatus ER, y que se iniciaron antes del advenimiento de la terapias que contenían taxano y que eran de dosis densas, o que tenían base en el trastuzumab. Como consecuencia, pueden no reflejar el resultado de los tratamientos con base en los patrones de evolución del tratamiento.

Los resultados de los ensayos individuales concuerdan por lo general con las conclusiones del metaanálisis. El estudio NSABP B-13 mostró una ventaja para la quimioterapia con metotrexato y FU-5 en sucesión frente a la cirugía sola en pacientes con ganglios negativos y tumores con RE negativos.

Duración de la quimioterapia con base en CMF

En el metaanálisis del EBCTCG se evaluó la información de cinco ensayos comparando el tratamiento de un mínimo de seis meses con períodos terapéuticos más largos de 9 a 24 meses. No se pudo mostrar que el tratamiento durante períodos de más de seis meses tuviera beneficios para la supervivencia.

Regímenes con base en la antraciclina comparados con regímenes con base en CMF

En el metaanálisis del EBCTCG se analizaron 11 ensayos que comenzaron entre 1976 y 1989 y en los cuales las mujeres fueron asignadas al azar para recibir tratamiento con regímenes con base en antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina o epirrubicina) versus CMF sola. El análisis general del EBCTCG, que comparó de forma directa los regímenes que contenían antraciclina (en su mayoría seis meses de FEC o FAC) con CMF (ya sea oral o intravenosa)

en aproximadamente 14 000 mujeres, 64% de las cuales tenían menos de 50 años. En comparación con el CMF, los regímenes con base en la antraciclina estuvieron relacionados con una reducción proporcional del 11% en el riesgo anual de recidiva local, y una reducción en el riesgo anual de morbilidad del 16%, algo modesto, pero estadísticamente importante. En cada caso, la diferencia absoluta en los resultados entre los tipos de quimioterapia con base en la antraciclina y los CMF fue de aproximadamente 3% a cinco años y 4% a 10 años.

La mayor comparación directa del ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo-5 (CAF) (seis ciclos) frente a CMF (seis ciclos) se presentó en el estudio del US Intergroup (INT-0102) que no se incluyó en el metaanálisis. En este estudio, 2 691 pacientes fueron asignadas al azar para recibir CAF o CMF, con una segunda asignación aleatoria a los cinco años con tamoxifeno o sin tamoxifeno. Un estimado del seguimiento a diez años indicó que el CAF no fue significativamente mejor que el CMF ($P = 0,13$) en el resultado principal de SSE (77% vs 75%, CRI = 1,09, 95% IC, 0,94–1,27). CAF presentó una SG ligeramente superior al CMF (85% vs 82%, HR = 1,19 en el CMF vs CAF, 95% IC, 0,99–1,43), aunque los valores fueron estadísticamente importantes en la prueba planificada de un solo lado ($P = 0,03$). La toxicidad fue mayor con CAF y no aumentó con el tamoxifeno. En general, el tamoxifeno no presentó beneficios (DFS, $P = 0,16$, SG, $P = 0,037$), pero los efectos del TAM difirieron en cuanto a los grupos con coeficiente de riesgo instantáneo (CRI). En los pacientes con riesgo alto y nódulos positivos el tamoxifeno resultó beneficioso (DFS, coeficiente de riesgo instantáneo [CRI] = 1,32 para los no tamoxifeno vs tamoxifeno, 95% IC, 1,09–1,61, $P = 0,003$, SG, CRI = 1,26, 95% IC, 0,99–1,61, $P = 0,03$), pero no para los pacientes de riesgo alto con nódulos negativos (DFS, CRI = 0,81 en no tamoxifeno vs tamoxifeno, 95% IC, 0,64–1,03, OS, CRI = 0,79, 95% IC, 0,60–1,05). La conclusión de este ensayo fue que CAF no mejoró la SSE en comparación con el CMF y que hubo un ligero efecto en la SG. Dada su mayor toxicidad, no se puede concluir que el CAF sea superior al CMF. Tamoxifeno es eficaz en la enfermedad de riesgo alto con nódulos positivos, pero no el de nódulos negativos de riesgo alto.

Varios investigadores han intentado mejorar los resultados combinando CMF con regímenes que contienen antraciclinas. Dos estudios realizados en Italia evaluaron estos regímenes. En un estudio, 490 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas que tenían entre uno y tres ganglios linfáticos axilares fueron asignadas al azar para recibir CMF (12 ciclos) o CMF (8

ciclos), seguidos de doxorrubicina (cuatro ciclos) Luego de una mediana de observación de 17,5 años, no se documentó diferencia estadística significativa en el primer estudio (supervivencia sin recaída [SSR], CRI = 1,06, supervivencia total, CRI = 1,03) En contraste, la administración de doxorrubicina primero, seguido de CMF redujo de forma significativa el riesgo de recaída de la enfermedad (CRI = 0,68, 95% IC, 0,54–0,87, $P = 0,0017$) y muerte (CRI = 0,74, 95% IC, 0,57–0,95, $P = 0,018$) en comparación con los regímenes alternos En el otro estudio, 403 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cuatro o más ganglios linfáticos axilares positivos fueron asignadas al azar para recibir doxorrubicina (cuatro ciclos) seguidos de CMF (ocho ciclos) o CMF (dos ciclos) alternando con doxorrubicina (un ciclo) durante un total de 12 ciclos Las mujeres que recibieron la doxorrubicina seguida del CMF tuvieron mejor SSR (42% frente a 28%, $P = 0,002$) y SG (58% frente a 44%, $P = 0,002$)

En el ensayo NSABP B-15 se asignó al azar a 2 194 pacientes con cáncer de mama, ganglios axilares positivos y tumores que no habían respondido al tratamiento con tamoxifeno para recibir ciclofosfamida y doxorrubicina (AC) (cuatro ciclos), CMF (seis ciclos) o AC (cuatro ciclos) seguidos después de un intervalo de seis por CMF (tres ciclos) No se observaron diferencias en la SSE ni en la SG entre los tres grupos Este estudio también mostró que no hay diferencia en las tasas de supervivencia entre cuatro ciclos de AC y seis ciclos de CMF

Los resultados de estos diferentes estudios comparando y combinando regímenes con CMF y con antraciclinas muestran una ligera ventaja para los regímenes con antraciclinas, tanto en las pacientes premenopáusicas como en las posmenopáusicas No obstante, no se sabe con certeza si hay alguna ventaja al combinar ambos regímenes

Las pruebas indican que ciertas características particulares de los tumores pueden predecir la respuesta al tratamiento con antraciclinas Los datos de los análisis retrospectivos de ensayos clínicos aleatorizados indican que, en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, el beneficio derivado del tratamiento con la dosis normal de CAF adyuvante, en vez de una dosis más baja, o de la adición de doxorrubicina al régimen adyuvante,[3] está limitado a las pacientes cuyos tumores sobreexpresan el oncogén *HER2/neu* Se llevó a cabo un análisis retrospectivo del estado del *HER2/neu* en 710 mujeres premenopáusicas con ganglios positivos para determinar los efectos de la quimioterapia adyuvante con CMF o de

ciclofosfamida, apirubicina y fluorouracilo (CEF, por sus siglas en inglés) Se midió el *HER2/neu* con hibridación fluorescente *in situ*, reacción en cadena de la polimerasa y métodos inmunohistoquímicos El estudio confirmó datos previos que indican que la amplificación del *HER2/neu* estuvo relacionada con la disminución en la SSR y la SG En las pacientes con amplificación del *HER2/neu*, la SSR y la SG aumentó fue aumentada por el CEF En ausencia de la amplificación del *HER2/neu*, tanto el CEF como el CMF resultaron similares para la SSR (CRI por recaída = 0,91, 95% IC, 0,71–1,18, $P = 0,049$) y la SG (CRI por defunción = 1,06, 95% IC, 0,83–1,44, $P = 0,68$)

En un metaanálisis se encontraron resultados similares que incluyó 5 354 pacientes en las que se sabía el estatus del HER2 a partir de ocho ensayos aleatorizados (que incluyó el que acabamos de describir) en el que se comparó regímenes que contenían antraciclina y regímenes sin antraciclina

La función de añadir taxanos a la terapia adyuvante

Un número de ensayos ha abordado los beneficios de añadir taxanos (paclitaxel o docetaxel) a un régimen quimioterapéutico adyuvante con base en la antraciclina Un metaanálisis con base en la literatura de 13 de tales estudios, demostró que el incluir un taxano mejoró tanto la SSE como la SG (SSE CRI=0,83, 95% CI 0,79–0,87, $p < 0,0001$, SG CRI=0,85, 95% CI 0,79–0,91, $P < 0,0001$) Las diferencias absolutas de supervivencia a cinco años fueron de 5% en la SSE y 3% en la SG favoreciendo a los regímenes que contenían taxano No hubo diferencia en cuanto a los beneficios en el subconjunto de pacientes observados, definidos mediante el estatus ganglionar, el estatus del receptor hormonal o el estatus relacionado con la edad o la menopausia Tampoco se vio diferencia obvia en cuanto a la eficacia entre estos dos fármacos Sin embargo, ninguno de los estudios revisados implicó una comparación directa entre paclitaxel y docetaxel

Un ensayo intergrupar dirigido por el European Cooperative Oncology Group (E-1199) con 4 950 pacientes, comparó, en un diseño factorial, dos horarios (uno semanal y otro cada tres semanas) de los dos medicamentos (docetaxel vs paclitaxel) seguidos de dosis estándar de quimioterapia AC administrada cada tres semanas No se observó diferencia alguna en la

comparación general en relación con la SSE de docetaxel a paclitaxel (oportunidad relativa 1,03 95% CI 0,91–1,16, $P=0,61$) o entre los horarios de la primera semana y la tercera semana (oportunidad relativa, 1,06, 95% CI, 0,94 a 1,20, $P=0,33$) Sin embargo, hubo una interacción significativa entre el medicamento administrado y el horario tanto para SSE (0,003) y SG (0,01) Por tanto, en comparación con tres semanas de paclitaxel, el paclitaxel semanal mejoró tanto la SSE (OR 1,27, 95% CI 1,01-1,57, $P=0,006$) como la SG (OR 1,32, 95% CI 1,02-1,72, $P=0,01$) El docetaxel cada tres semanas fue superior al paclitaxel cada tres semanas en SSE (OR 1,23, 95% CI 1,00-1,52, $P=0,02$), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en cuanto a la SG (OR 1,13, 95%CI 0,88-1,46, $P=0,25$) El docetaxel semanal no fue superior al paclitaxel cada tres semanas

Intensidad de la dosis, densidad de la dosis y dosis alta de quimioterapia

Tanto los datos retrospectivos como algunos datos prospectivos respaldan la opinión los médicos de que se debe evitar la reducción arbitraria de la intensidad de la dosis Sin embargo, los datos sobre el beneficio de intensificar la dosis en el tratamiento del cáncer de mama es más polémica En el ensayo Cancer and Leukemia Group B 8541 se compararon tres intensidades de dosis de CAF en 1 550 pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos El grupo de dosis baja recibió 300/30/300 mg/m² cada cuatro semanas en cuatro ciclos, el grupo de dosis moderada recibió 400/40/400 mg/m² de CAF cada cuatro semanas en seis ciclos y el grupo de dosis alta elevada recibió 600/60/600 mg/m² de CAF cada cuatro semanas en cuatro ciclos El grupo de dosis alta recibió el doble de intensidad y el doble de dosis de fármacos que el grupo de dosis baja El grupo de dosis moderada recibió 66% de intensidad de dosis que el grupo de dosis alta, pero la misma dosis total de fármacos que el grupo de dosis baja Después de una mediana de seguimiento de 9 años, la SSE y la SG fueron superiores para los grupos de dosis alta y dosis intermedia a las mediciones correspondientes de supervivencia del grupo de dosis baja ($P = 0,001$), sin diferencia en estas mediciones entre los grupos de dosis alta y dosis intermedia Las concentraciones más altas de dosis utilizadas en este ensayo se consideran estándar en la actualidad, de modo que no resulta claro si este ensayo respalda el valor de la intensidad de la dosis o si, por el contrario, respalda el concepto de un umbral debajo del cual el tratamiento resulta ineficaz

Otros ensayos han intensificado manifiestamente las dosis más allá del rango estándar. Los ensayos NSABP B-22 y NSABP B-25 intensificaron la dosis de la ciclofosfamida a 1 200 mg/m² (sin el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF, por sus siglas en inglés]) y a 2 400 mg/m² (con el G-CSF), respectivamente, sin que se observara ninguna ventaja significativa en la SSE ni en la SG en comparación con la dosis estándar de 600 mg/m².

El estudio CLB9344 del US Intergroup asignó al azar a mujeres con tumores y ganglios positivos a tres dosis de concentraciones de doxorubicina (60 mg, 75 mg y 90 mg/m²). Después del tratamiento con doxorubicina, se hizo una segunda asignación aleatoria para recibir paclitaxel o no recibir otra terapia. Después de la quimioterapia, se ofreció a las pacientes con tumores de RE positivos recibir un curso planificado de tamoxifeno durante cinco años. No se encontró diferencia alguna en la SSE relacionada con la dosis de doxorubicina. En contraste, un ensayo canadiense (CAN-NCIC-MA5) en el que la ciclofosfamida, epirubicina y FU-5 (CEF) se administraron en una dosis total de 720 mg/m² durante un período de seis ciclos de cuatro semanas mostró en una mediana de seguimiento de diez años en pacientes vivos, una SSR de 52% en pacientes que recibieron CEF en comparación con 45% en pacientes CMF (CRI de CMF vs CEF = 1,31, rango de estratificación, $P = 0,007$). La supervivencia general a 10 años en pacientes que recibieron CEF y CMF son de 63% y 59%, respectivamente (CRI de CMF vs CEF = 1,18, de rango grande estratificado, $P = 0,085$). Las tasas de leucemia aguda no han variado desde el informe original, mientras que las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva están ligeramente más altas (cuatro pacientes [1,1%] en el grupo CEF vs un paciente [0,3%] en el grupo CMF). El diseño del ensayo no permite determinar si la antraciclina, la intensidad de la dosis o la combinación de ambos determinaron el mejor resultado. Un ensayo francés mostró que las dosis altas de epirubicina condujeron a una tasa más alta de supervivencia para las mujeres cuya enfermedad es de pronóstico precario. Un estudio aleatorizado que aumentó la duración de la administración de epirubicina no condujo a aumentar la supervivencia a los 10 años en mujeres premenopáusicas con ganglios positivos.

El ensayo intergrupar U S CLB9741 comparó, en un diseño factorial 2 × 2, el uso simultáneo de adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel (adriamicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel) versus y de manera secuencial (adriamicina seguida de paclitaxel seguido de ciclofosfamida),

administrados cada tres semanas o cada dos semanas, con el uso de filgrastina en 2 005 pacientes pre y posmenopáusicas con ganglios positivos. En una mediana de seguimiento de 68 meses, el tratamiento de dosis intensiva mejoró los criterios de valoración primarios, SSE en toda la población de pacientes (CRI = 0,80, $P = 0,018$) pero no SG (CRI = 0,85, $P = 0,12$). No hubo interacción entre densidad y secuencia. La neutropenia grave fue menos frecuente en las pacientes que recibieron dosis densas. La anemia grado 2 (hemoglobina $< 10\text{g/dl}$) fue más frecuente en la vertiente adriamicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel cada dos semanas ($P < 0,001$). En el ciclo cinco, esta misma vertiente tuvo la hemoglobina nadir más baja de $10,7\text{ g/dl}$, $0,9\text{ g/dl}$ más bajo que las otras vertientes. También, el uso de la epoetina- α fue mayor en esta vertiente en comparación con las otras tres vertientes ($P = 0,013$). En conclusión, lo denso de las dosis adriamicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel cada 14 días en C2 estuvo relacionado con una mayor incidencia de anemia moderada, un mayor uso de epoetina- α y mayores transfusiones de glóbulos rojos que las otras vertientes.

Varios ensayos clínicos (incluyendo el EST- 2190) han probado la quimioterapia de dosis altas con trasplante de médula ósea (BMT, por sus siglas en inglés) o apoyo de células madre para mujeres con más de diez ganglios linfáticos positivos y en aquellas con cuatro a nueve ganglios linfáticos positivos. Un ensayo aleatorizado prospectivo de 403 pacientes que probó el uso de dos cursos en tándem de dosis altas de quimioterapia mostró una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,02$) en la supervivencia a cinco años (75% frente a 70%) con una mediana de seguimiento de 49 meses. Los ensayos restantes en los que se comparó la quimioterapia convencional con dosis altas de quimioterapia, con BMT o apoyo de células madre, para pacientes de riesgo alto en un entorno adyuvante, no indicaron beneficio alguno en la tasa de SG o de SSC con el uso de dosis altas de quimioterapia con BMT o apoyo de células madre. La información hasta la fecha no apoya el uso de la quimioterapia de dosis altas fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.

También, se llevó a cabo una revisión sistémica de nueve ensayos aleatorizados controlados en los que se compara la eficacia de la quimioterapia de dosis altas y autoinjerto con quimioterapia convencional en mujeres con pronóstico precario temprano de cáncer de seno. En total, 1 758 mujeres fueron asignadas de manera aleatoria para recibir quimioterapia de dosis alta con autoinjerto y 1 767 mujeres fueron asignadas al azar para recibir quimioterapia

convencional Se presentaron 48 muertes no relacionadas con el cáncer en la vertiente bajo dosis altas y cuatro en la vertiente bajo dosis convencional RR = 7,74, 95% IC, 3,43–17,50) No hubo diferencia estadística significativa en la SG entre las mujeres que recibieron quimioterapia dosis altas con autoinjerto y las mujeres que recibieron quimioterapia convencional, ya sea a los tres años (RR = 1,02, 95% IC, (0,98–1,06), o a 5 años RR = 0,98, 95% IC, 0,93–1,05) Hubo un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SSC a tres años en la vertiente que recibió quimioterapia de dosis alta (RR = 1,11, 95% IC, 1,05–1,18) Sin embargo, este mérito se perdió a los cinco años (RR = 1,00, 95% IC, 0,92–1,08)

Otros regímenes quimioterapéuticos

En el ensayo NSABP B-19 comparó el régimen con CMF con el de metotrexato seguido de FU-5 en 1 095 mujeres con ganglios negativos y tumores con RE negativos Luego de 13 años de seguimiento, se vio un beneficio general de CMF relativo al metotrexato más FU-5 (MF) (RFS HR = 0,59, 95% IC, 0,45–0,77, $P < 0,001$, OS HR = 0,71, 95% IC, 0,55–0,92, $P = 0,01$) Todas las edades y grupos menopáusicos mostraron un beneficio de SSR, y la mayoría mostró beneficio en cuanto a la SG La toxicidad grave (\geq grado 3), especialmente la neutropenia febril, fue más frecuente en las pacientes tratadas con CMF Sin mostrar ninguna ventaja en el resultado para las mujeres mayores y con más efectos tóxicos que el régimen de CMF, los resultados de este estudio indican que el metotrexato seguido de FU-5 fue un sustituto razonable del CMF para las mujeres mayores

El estudio CLB9344 del US Intergroup asignó al azar a mujeres con tumores y ganglios positivos a tres grupos que recibirían dosis de 60, 75 y 90 mg/m² de doxorubicina y una dosis fija de ciclofosfamida (600 mg/m²) cada tres semanas durante cuatro ciclos Después de la quimioterapia con AC, las pacientes fueron separadas otra vez al azar para recibir paclitaxel (175 mg/m²) cada tres semanas durante cuatro ciclos, las mujeres con tumores con RE positivos también recibieron tamoxifeno durante cinco años Aunque la intensificación de la dosis de doxorubicina no resultó beneficiosa, la incorporación de paclitaxel produjo mejoras estadísticamente significativas en la SSE (5%) y en la SG (3%) También se notificaron los resultados de un segundo ensayo, el NSABP B-28 Este ensayo asignó al azar a 3 060 mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos para recibir cuatro ciclos de AC

posoperatorio o cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel. Todas mujeres mayores de 50 años y las menores de 50 años con enfermedad de receptor positivo, recibieron tamoxifeno. En este ensayo, la SSE mejoró significativamente al añadir el paclitaxel (CRI = 0,83, 95% IC, 0,72–0,96, $P = 0,006$, SSE a cinco años = 76% frente a 72%). Sin embargo, la diferencia en la SG fue pequeña (CRI = 0,93) y no resultó estadísticamente significativa ($P = 0,46$).

El régimen de FU-5, adriamicina y ciclofosfamida (FAC) fue similar al docetaxel más doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) en 1 491 mujeres con enfermedad con ganglios positivos en el ensayo del Breast Cancer International Research Group (BCIRG-001). Se administraron seis ciclos de cada régimen como terapia adyuvante posoperatoria. En el grupo TAC, hubo una tasa de SSE de 75% a los cinco años en comparación con 68% de supervivencia en el grupo FAC ($P = 0,001$). TAC se relacionó con 30% menos de riesgo general de muerte (diferencia absoluta de 5%) que en el grupo FAC (CRI = 0,70, 98% IC, 0,53–0,91, $P < 0,008$). La anemia, la neutropenia, la neutropenia febril y las infecciones, fueron más frecuentes en el grupo TAC. No se relacionó ninguna defunción por infecciones en ninguno de los grupos.

Anticuerpos monoclonales

Cinco ensayos clínicos que abordaron el del anticuerpo anti-HER2-neu, trastuzumab, como terapia adyuvante para pacientes con cánceres con sobreexpresión *HER2* publicaron los resultados de análisis interinos.

En el ensayo HERceptina adyuvante (HERA) BIG-01-01, que es el mayor estudio (5 090), el trastuzumab se administró cada tres semanas durante un plazo de siete semanas de haberse completado la terapia primaria que incluyó un régimen quimioterapéutico que incluía antraciclina y que se administró de forma preoperatoria o posoperatoria añadiendo o no añadiendo la radioterapia locorregional. Aunque los resultados de la comparación entre un año vs dos años de trastuzumab aún no han salido a la luz, hay datos disponibles de 3 387 pacientes (1.694 en la vertiente de un año bajo trastuzumab y 1 693 en la vertiente bajo observación). De estos pacientes, la mediana de edad fue de 49 años, alrededor de 33% tenía enfermedad de nódulos negativos y casi el 50% presentaba enfermedad con receptor de

hormona (ER y PR) negativos. Los pacientes que fueron tratados durante un año con trastuzumab experimentaron un riesgo menor de 46% de un primer episodio (coeficiente de riesgo instantáneo [CRI] = 0,54, 95% IC, 0,43–0,67, $P < 0,001$), lo que se correspondía con una SSE absoluta de beneficios de 8,4% en dos años (95% IC, 2,1–14,8). Los resultados actualizados a los 23,5 meses de seguimiento mostraron un ajuste del CRI para el riesgo de muerte con trastuzumab en comparación con la observación de 0,66 (95%IC, 0,47–0,91, $P = 0,0115$), lo que se corresponde con beneficio absoluto de SG de 2,7%. Se informó de 218 episodios de SSE con el trastuzumab en comparación con 321 SSE con la observación. El CRI no ajustado en un riesgo de episodio con el trastuzumab fue de 0,64 (0,54–0,76, $P < 0,001$), lo cual se correspondió con un beneficio absoluto de SSE de 6,3%.

En el análisis combinado de los ensayos NSABP-B31 y el intergrupar N9831, el trastuzumab se administró semanalmente, conjuntamente o inmediatamente después del componente de paclitaxel del régimen AC con paclitaxel. Los resultados se presentaron en un análisis conjunto de los dos estudios, con una inscripción combinada de 3 676 pacientes, mostró una mejoría significativamente alta en la SSE (HR = 0,48; $P < 0,001$, 3-años SSE = 87% vs 75%), al igual que una mejoría significativa en SG (CRI = 0,67, $P = 0,015$, 3-años SG = 94,3% vs 91,7%, 4-años SG = 91,4% vs 86,6%). Los pacientes tratados con trastuzumab experimentaron una mayor SSE con un riesgo menor de 52% de un episodio de SSE (CRI = 0,48, 95% IC, 0,39–0,59, $P < 0,001$), que se corresponde con una diferencia absoluta en SSE de 11,8% a tres años y 18% a cuatro años. El riesgo de recurrencia distante fue de 53% menor (CRI = 0,47, 95% IC, 0,37–0,61, $P < 0,001$) en los pacientes tratados con trastuzumab, y el riesgo de defunción fue de 33% menos (CRI = 0,67, 95% IC, 0,48–0,93, $P = 0,015$) en estos pacientes.

El ensayo BCIRG-006 es un ensayo de tres vertientes que contiene dos vertientes bajo antraciclina [AC-D doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel o AC-DH doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, y trastuzumab] y una sin antraciclina [DCbH docetaxel, carboplatino, trastuzumab]. En su segundo análisis interino sobre eficacia con una mediana de seguimiento de 36 meses, se presentaron 462 casos de SSE y 185 muertes. En el caso de la SSE, el CRI fue de 0,61 en pacientes en la vertiente AC-DH (95% IC, 0,48–0,76, $P < 0,001$) y 0,67 (95% IC, 0,54–0,83, $P=0,003$) para pacientes en la vertiente DCbH, comparada con la

AC-D Esto se tradujo en beneficios absolutos (desde los años 2 a 4) de 6% y 5%, respectivamente con la adición de trastuzumab Sin embargo, se necesita de mayor seguimiento en los pacientes de la vertiente DCbH para ameritar la omisión de antraciclinas en estos pacientes

El estudio Finlandia Herceptina (FINHER) evaluó el efecto de un curso mucho más corto de trastuzumab En este ensayo, 232 mujeres menores de 67 años con ganglio positivo o con cáncer de mama con riesgo alto (tamaño del tumor > 2 cm) y sobreexpresión de HER-2 recibieron nueve infusiones semanales de trastuzumab junto con docetaxel o vinorelbina seguidos de FEC En una mediana de seguimiento a tres años, riesgo de recurrencia o muerte se redujo de manera significativa en las que recibieron trastuzumab (CRI = 0,41, $P = 0,01$, 95% IC, 0,21–0,83, tres años SSE = 89% frente a 78%) La diferencia en la SG (CRI = 0,41) no fue estadísticamente significativa ($P = 0,07$, 95% IC, 0,16–1,08)

En la actualidad se investiga en el ensayo (Lapatinib Adyuvante u Optimización del Tratamiento con trastuzumab) la función del lapatinib ALTTO (ya sea en combinación, en secuencia, en comparación o como alternativa al trastuzumab) en el entorno adyuvante El lapatinib es una molécula pequeña inhibidora de la tirosina cinasa capaz de inhibición de doble receptor tanto del EGFR y el HER2 y parece ser menos cardiotoxico que el trastuzumab En los estudios de fase I/II como fármaco único, el lapatinib ha dado como resultado respuestas objetivas entre 4,3% y 7,8% en las pacientes ER2-positivas que han avanzado en múltiples regímenes que contenían trastuzumab con un número substancial con enfermedad estable a los cuatro meses (34%–41%) y seis meses (18%–21%) En un ensayo en fase III, (GSK-EGF100151) lapatinib más capecitabina fue superior a la capecitabina sola en mujeres positivas al HER2 con cáncer avanzado cuyo avance se presentó después del tratamiento con regímenes que incluían una antraciclina, un taxano y trastuzumab El criterio de riesgo instantáneo desde su aparición hasta su avance fue de 0,49 (95% IC, 0,34–0,71, $P < 0,001$), con 49 casos en la vertiente bajo terapia combinada y 72 en el grupo de monoterapia La mediana desde su aparición hasta su avance fue de 8,4 meses en el grupo bajo terapia de combinación, en comparación con 4,4 meses en el grupo de monoterapia

Cardiotoxicidad con trastuzumab adyuvante

En el ensayo HERA (BIG-01-01), se presentó insuficiencia cardíaca congestiva (CHF NYHA clase III–IV), en el 0,6% de las pacientes que fueron tratadas con trastuzumab. En el 1,7% y 0,06% de las pacientes se presentó CHF sintomático en las vertientes bajo trastuzumab o bajo observación, respectivamente. En cincuenta y una pacientes se confirmó que experimentaron una disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés) (lo cual se define como una disminución del EF de > 10 puntos a partir de la situación inicial hasta el LVEF < 50%) con trastuzumab, lo cual se recuperó o estabilizó entre tres y seis semanas a partir del inicio del tratamiento en 86% de los casos. En el ensayo NSABP-B31 31 de 850 pacientes en la vertiente bajo trastuzumab, han confirmado episodios cardíacos sintomáticos en comparación con cinco de 814 en la vertiente de control. La incidencia acumulativa durante tres años de episodios cardíacos en los pacientes tratados con trastuzumab fue de 4,1%, en comparación con 0,8 en los pacientes en la vertiente de control (95% IC, 1,7%–4,9%). Disminución asintomática en LVEF (la cual se define mediante una disminución > 10% o 55%) se presentó en 17% de los pacientes en la vertiente de control (95% IC, 15%–20%) y 34% (95% IC, 31%–38%), con un CRI = 2,1 (95% IC, 1,7–2,6, $P < 0,001$). En el ensayo N9831 se informó de 39 episodios cardíacos en las tres vertientes en el transcurso de tres años. La incidencia acumulativa a tres años de episodios cardíacos en la vertiente A fue de 0,35% (sin trastuzumab), vertiente B, 3,5% (trastuzumab seguido de paclitaxel) y la vertiente C, 2,5% (trastuzumab conjuntamente con paclitaxel).

En el ensayo BCIRG-006, se detectaron episodios cardíacos clínicamente sintomáticos en un 0,38% de los pacientes en la vertiente AC-D, 1,87% en la vertiente de pacientes AC-DH, y 0,37% en la vertiente de pacientes DCbH. También hubo una incidencia más alta y estadísticamente significativa de la disminución persistente del LVEF asintomático en la vertiente AC-DH que con las vertientes AC-D o DCbH. No se informó de mortalidad alguna en el ensayo BCIRG 006.

En el ensayo FINHER ninguno de los pacientes que recibieron trastuzumab experimentaron episodios cardíacos clínicamente significativos. De hecho, se preservó el LVEF en todas las mujeres que recibieron trastuzumab, pero el número de pacientes que reciben trastuzumab fue muy bajo.

Opciones de tratamiento para el cáncer de mama temprano positivo al HER2

- El tratamiento estándar es de un año de terapia con trastuzumab adyuvante. Aún se espera los resultados del ensayo HERA con trastuzumab de un año versus dos años, al igual que los resultados del ensayo Protocol of Herceptin Adjuvant with Reduced Exposure (PHARE trial), que compara un año con seis meses de trastuzumab adyuvante.

Momento oportuno para la terapia primaria y adyuvante

Quimioterapia posoperatoria adyuvante

No se sabe con certeza cuál es el momento óptimo para iniciar la terapia adyuvante. Un solo ensayo que abordó el uso de la quimioterapia perioperatoria adyuvante en pacientes con ganglios positivos no mostró ninguna ventaja en la SSE cuando se administró un solo ciclo de quimioterapia perioperatoria, además de la terapia estándar iniciada cuatro semanas después de la cirugía. Un ciclo solo de quimioterapia posoperatoria inmediata resultó inferior.

Quimioterapia preoperatoria adyuvante

Se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado (NSABP B-18) para determinar el valor de la quimioterapia preoperatoria en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadios I o II. Después de la terapia preoperatoria con cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida, 80% de las pacientes que se pudieron evaluar tuvieron una reducción en el tamaño del tumor de por lo menos 50% y 36% de las pacientes tuvieron una respuesta clínica completa. Un mayor número de pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria pudieron someterse a procedimientos conservadores de la mama en comparación con aquellas pacientes en el grupo de quimioterapia posoperatoria (68% frente a 60%). Veintisiete por ciento de las mujeres en el grupo de terapia preoperatoria para las cuales se había programado una mastectomía antes de la asignación aleatoria en grupos, se sometieron a una tumorectomía mamaria. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa de la SSE, la SSE distante ni la SG en las pacientes que recibieron la quimioterapia preoperatoria en comparación con aquellas que recibieron la posoperatoria.

Asimismo, un ensayo aleatorizado EORTC (EORTC-10902) no mostró mejoría en la SG o la SSE, pero sí un aumento de la frecuencia de la cirugía preservadora con el uso de quimioterapia preoperatoria en comparación con la quimioterapia FEC posoperatoria. La quimioterapia preoperatoria puede ser beneficiosa para las mujeres que desean una cirugía preservadora de la mama pero que de otra forma no serían consideradas candidatas debido al tamaño de su tumor. En un metaanálisis que incluyó todos los ensayos que compararon el uso de la misma quimioterapia pre y posoperatoria, el uso de la quimioterapia preoperatoria se correlacionó con una tasa más alta de recurrencia local. A pesar de que la quimioterapia preoperatoria afecta los resultados de la biopsia del GLC, un estudio pequeño indicó que la técnica de la biopsia del GLC era factible en este entorno. Antes de que la biopsia del GLC pueda reemplazar completamente la linfadenectomía axilar, es necesario llevar a cabo estudios aleatorizados para confirmar que ambos procedimientos proporcionan tasas comparables de supervivencia.

Radioterapia y quimioterapia adyuvantes

En un ensayo aleatorizado se estudió el orden de sucesión óptimo para administrar la quimioterapia y la radioterapia adyuvantes después de la cirugía preservadora de la mama. Las pacientes recibieron primero quimioterapia (n = 122) con CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo y prednisona) más doxorubicina que se repitió cada 21 días durante cuatro ciclos seguida de radiación dirigida a la mama, o recibieron primero radiación dirigida a la mama (n = 122) seguida de la misma quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de cinco años, la SG fue de 73% para el grupo que recibió radioterapia primero y de 81% para el grupo que recibió quimioterapia primero ($P = 0,11$). Las tasas brutas a cinco años de la primera recurrencia por sitio en el grupo que recibió primero radioterapia y en el grupo que recibió primero quimioterapia fueron de 5% y 14% en casos de recurrencia local y de 32% y 20% en casos de recurrencia a distancia o regional o ambas, respectivamente. Esta diferencia en el patrón de recurrencia fue de significación estadística limitrofe ($P = 0,07$). Análisis posteriores revelaron que las diferencias en los patrones de recurrencia persistieron en la mayoría de los subgrupos, con excepción de los que tuvieron márgenes tumorales negativos o entre 1 y 3 ganglios linfáticos positivos. En el caso de estos dos subgrupos, la secuencia asignada influyó muy poco en las tasas de recurrencia local o a distancia, aunque

la potencia estadística de estos análisis de subgrupos fue baja. Entre las posibles explicaciones del aumento de la recurrencia a distancia observada en el grupo que recibió radioterapia primero, figuran el hecho de que la quimioterapia fue demorada durante un promedio de 17 semanas después de la cirugía y que este grupo recibió dosis más bajas de quimioterapia debido a una mielosupresión mayor.

Dos ensayos aleatorizados adicionales, aunque no diseñados específicamente para abordar el momento oportuno para administrar la radioterapia y la quimioterapia adyuvantes, aportan información adicional útil. En el ensayo NSABP B-15, las pacientes sometidas a cirugía preservadora de la mama recibieron un curso de CMF (n = 194), seguido de radioterapia, seguida de cinco ciclos adicionales de CMF o recibieron cuatro ciclos de AC (n = 199) seguidos de radioterapia. No se observaron diferencias en la SSE, la SSE a distancia y la SG entre estos dos subgrupos. Los ensayos VI y VII del International Breast Cancer Study Group también modificaron el momento de administrar la radioterapia y la quimioterapia adyuvante con CMF. Estos estudios demostraron que las demoras de entre 2 y 7 meses para administrar la radioterapia después de la cirugía no tuvieron ningún efecto en la tasa de recurrencia local.

Sobre la base de los estudios anteriormente mencionados, la postergación de la radioterapia varios meses después de la cirugía preservadora de la mama hasta terminada la quimioterapia adyuvante parece ser segura y puede ser preferible para las pacientes con riesgo alto de diseminación distante.

Momento oportuno para la cirugía

Varias revisiones retrospectivas han indicado que se logra una SSE significativamente mejor en el caso de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y ganglios linfáticos axilares positivos si la cirugía de la mama se realiza durante la fase luteal (días 15 a 36) en comparación con las operadas durante la fase folicular (días 0 a 14) del ciclo menstrual. Sin embargo, varios otros estudios no han podido confirmar este hallazgo o han encontrado resultados opuestos. Debido a los hallazgos incongruentes de estas investigaciones, sería prematuro ordenar una modificación del programa de operaciones de cáncer de mama de

acuerdo con el ciclo menstrual de la paciente. Se ha llevado a término un ensayo controlado (UCLA-9810046), pero todavía no fue analizado.

Riesgos de la quimioterapia

Se ha relacionado la quimioterapia adyuvante con varios efectos tóxicos bien caracterizados que varían de acuerdo con los fármacos específicos utilizados en cada régimen. Entre los efectos tóxicos más comunes se cuentan la náusea y el vómito, la mielosupresión, la alopecia y la mucositis. Otros efectos tóxicos menos comunes, pero graves, son la insuficiencia cardíaca (si se usa una antraciclina), episodios tromboembólicos y menopausia prematura.

Se ha notificado la presencia de diferencias cognitivas después de la administración de algunos regímenes de quimioterapia. Sin embargo, los estudios aleatorizados prospectivos carecen de datos sobre este tema.

El metaanálisis del EBCTCG mostró que las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante de combinación tuvieron una reducción de 20% (desviación estándar = 10) en la probabilidad anual de contraer cáncer de la mama contralateral. Esta pequeña reducción proporcional se tradujo en un beneficio absoluto cuya significación estadística fue solo marginal, pero que indica que la quimioterapia no aumenta el riesgo de padecer de enfermedad contralateral. Además, el análisis no mostró ningún aumento de significación estadística en la mortalidad por otros cánceres o por causas vasculares entre las mujeres asignadas al azar para recibir quimioterapia. Sin embargo, el uso de regímenes que contienen antraciclina, especialmente aquellos que contienen una dosis más alta de ciclofosfamida, se ha relacionado con un riesgo acumulativo de 0,2% a 1,7% de contraer leucemia aguda a los cinco años. Este riesgo aumenta a más de 4% en pacientes que reciben dosis altas acumulativas tanto de epirubicina (>720 mg/m²) como de ciclofosfamida (>6 300 mg/m²).

Las combinaciones adyuvantes de tamoxifeno y quimioterapia administradas juntas para aumentar la eficacia, también pueden aumentar los efectos tóxicos. En un solo estudio, se asignó al azar a mujeres posmenopáusicas con ganglios y tumores RE positivos para recibir tamoxifeno (30 mg/día durante dos años), más CMF (intravenoso durante seis meses) (n = 353) o para recibir tamoxifeno solo (n = 352). De las mujeres que recibieron la quimioterapia

hormonal de combinación, 13,6% tuvieron uno o más episodios de tromboembolias, comparadas con el grupo que solo usó tamoxifeno, que tuvo 2,6% episodios ($P < 0,001$) También hubo un número significativamente mayor de mujeres en el grupo de tratamiento combinado que padeció episodios tromboembólicos graves (grados 3–5), la mayoría de los cuales (39 de 54) se presentaron mientras las mujeres estaban recibiendo quimioterapia No obstante, no todos los estudios que comparan el uso conjunto de quimioterapia más tamoxifeno con el tamoxifeno solo han notificado tasas tan altas En el estudio NSABP B-16, que comparó el uso de tamoxifeno (20 mg/día durante cinco años) más quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida (cuatro ciclos) con el tratamiento con tamoxifeno solo, 4,9% de las mujeres que recibieron terapia de combinación tuvieron episodios tromboembólicos, en comparación con 2,1% de las mujeres que solo recibieron tamoxifeno En un ensayo Intergrupar (INT-0100) del que solo se publicó el resumen, se planteó si el tamoxifeno se debe administrar conjuntamente o después de terminada la quimioterapia Se comparó la administración conjunta y en secuencia de CAF y tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivo La administración secuencial resultó en una SSE superior, que fue significativa a los ocho años (67% frente a 62%, $P = 0,045$)

Entre las pacientes para las que la terapia adyuvante puede no ser necesaria, se incluye a aquellas con tumores primarios pequeños (<1 cm) y ganglios axilares negativos, que tienen un pronóstico excelente, en una serie, casi 90% de ellas permanecían vivas y sin enfermedad a los 20 años El estudio INT-0102 de US Intergroup observó a pacientes sin tratamiento que tenían tumores de riesgo bajo (tumores muy pequeños para someterlos a un ensayo bioquímico de los RE y RP) y de riesgo incierto (tumores < 2 cm, RE-positivo y RP-positivo y fracciones bajas de fase S) Este subconjunto de riesgo bajo y riesgo incierto mostró una tasa de supervivencia de 96% a los cinco años sin recibir terapia adyuvante No se sabe aún si estas pacientes obtendrían algún beneficio a largo plazo con el tamoxifeno, ya sea por sus efectos adyuvantes o preventivos Sin lugar a dudas, este grupo corre el riesgo de contraer un nuevo cáncer de mama que satisfaría los criterios de admisibilidad que se usaron en el Breast Cancer Prevention Trial, que demostró la ventaja del tamoxifeno

Se ha propuesto tratar a las pacientes de edad avanzada con tamoxifeno solo y sin cirugía Este enfoque presenta tasas inadmisiblemente altas de recurrencia local y, fuera de un

entorno de prueba clínica, debería usarse solo en pacientes que no son candidatas para una mastectomía o una cirugía preservadora de la mama más radioterapia o para quienes rechazan estas opciones

Opciones de tratamiento

Terapia primaria

Tratamiento locorregional

- Terapia preservadora de la mama (tumorectomía mamaria, radiación dirigida a la mama y estadificación quirúrgica de la axila)
- Mastectomía radical modificada (extirpación de toda la mama con disección axilar de nivel I–II), con reconstrucción de la mama o sin ella
- La biopsia del GLC está bajo evaluación clínica en un ensayo del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG- Z0010)

Radioterapia adyuvante después de la mastectomía en los casos de tumores con ganglios axilares positivos

- Para uno a tres ganglios función incierta de la radiación regional (ganglios infraclaviculares y supraclaviculares, ganglios mamaros internos, ganglios axilares y pared torácica)
- Para más de cuatro ganglios o complicación extraganglionar se recomienda la radiación regional

Terapia sistémica adyuvante

El International Consensus Panel propuso una clasificación de riesgo en tres categorías para las pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos. Esta clasificación, ligeramente modificada, se describe a continuación

Cuadro 1. Categorías de riesgo para mujeres con cáncer de mama y ganglios negativos	Riesgo bajo: tiene todos los factores enumerados	Riesgo intermedio: riesgo clasificado entre las otras dos categorías	Riesgo alto: tiene por lo menos uno de los factores enumerados
Tamaño del tumor	≤1 cm	1–2 cm	>2 cm
Estado de RE o RP	Positivo	positivo	Negativo
Grado del tumor	grado 1	grado 1–2	grado 2–3

La clasificación original del International Consensus Panel requería también que las mujeres tuvieran 35 años de edad o más para ser incluidas en el grupo de riesgo bajo e incluía a las mujeres de 35 años de edad y más jóvenes en el grupo de riesgo alto, basándose en pruebas admitidas o indirectas. Tradicionalmente, ciertas histologías poco comunes, como la tubular, medular y mucinosa, también se han relacionado con pronósticos favorables y pueden considerarse como factores de riesgo bajo. Algunas otras características tumorales que con el tiempo pueden resultar útiles en el pronóstico de la enfermedad de ganglios negativos comprenden la fracción de proliferación del tumor (fase S) y el grado de expresión del oncogén *HER2/neu*.

Independientemente de cómo se decida caracterizar los tumores con ganglios negativos, las pruebas de los ensayos clínicos indican que varios tipos de terapias adyuvantes benefician a ciertos subconjuntos de pacientes con esta clase de tumores. Se puede decir lo mismo de las mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos. Lo que se ha vuelto claro después de analizar los resultados de múltiples ensayos de tratamiento del cáncer de mama, es que los regímenes de terapia hormonal y de quimioterapia, por lo general, ofrecen el mismo beneficio proporcional a las mujeres, sin importar el estado de los ganglios linfáticos axilares. La selección de la terapia se debe basar en el conocimiento del riesgo particular de recurrencia tumoral equilibrado con los riesgos del tratamiento adyuvante a corto y largo plazos. Este

enfoque debe permitir que los médicos clínicos ayuden a las mujeres a determinar si los beneficios que esperan de un tratamiento son razonables en su situación particular. Las opciones de tratamiento presentadas más a continuación deben modificarse de acuerdo con las características de la paciente y del tumor.

TEMA # 6

TITULO: Tratamiento del cáncer de mama metastásico y recurrente

FACILITADOR: Dr. Omar Castillo Fernández

FECHA:

TIEMPO PROBABLE:

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico y recurrente

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Revisar las diferentes alternativas de tratamiento en la enfermedad metastásica y recurrente • Revisar las indicaciones de las diferentes modalidades de tratamiento local en enfermedad sistémica • Conocer los diferentes esquemas de quimioterapia y de terapia biológica en la enfermedad metastásica • Repasar los efectos adversos más comunes los diferentes fármacos 	<p>1 -Indicaciones de uso de quimioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspectos generales • Duración de esquema CMF • Antracíclicos • Taxanos • Otros esquemas <p>2 - Conceptos de intensidad de dosis y altas dosis de quimioterapia</p> <p>3 - Anticuerpos monoclonales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicaciones • Cardiotoxicidad 	<p>1 -Exposición Magistral</p> <p>2- Dinámica grupal Investigación sobre los efectos tóxicos de la quimioterapia Investigación sobre los efectos tóxicos de la terapia con anticuerpos monoclonales</p> <p>3 - Rotación hospitalaria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atención de los pacientes hospitalizados -Visita al área de aplicación de Quimioterapia 	<p>Técnica: Exposición dialogada Discusiones grupales Investigación</p> <p>Medios: Pizarrón Voz Multimedia</p>	<p>Inicial: Diagnóstico</p> <p>Proceso: Formativa</p>

Tema Nº 6

Resumen

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO Y RECURRENTE

A menudo, el cáncer de mama recidivante responde a la terapia, a pesar de que el tratamiento rara vez es curativo en este estadio de la enfermedad. Sin embargo, las pacientes con recidivas localizadas en la mama o la pared torácica pueden sobrevivir a largo plazo con la terapia apropiada. Antes de tratar el cáncer recidivante o metastásico, se debe realizar otra vez la estadificación para evaluar el grado de la enfermedad. La documentación citológica o histológica de la enfermedad recidivante o metastásica debe obtenerse cada vez que sea posible. Al seleccionar la terapia se debe tomar en cuenta el estado de los RE y RP, así como la positividad del *HER2/neu* en el momento de la recurrencia y se debe considerar el tratamiento aplicado previamente, si se conoce. El estado de los RE puede cambiar en el momento de la recurrencia. En un solo estudio pequeño del Cancer and Leukemia Group B (CALGB-8081), 36% de los tumores con receptor de estrógeno positivo arrojaron resultados negativos en especímenes aislados de biopsia en el momento de la recurrencia. Las pacientes en este estudio no recibieron tratamiento alguno durante el intervalo. Si se desconoce el estado de los RE y del RP o si este es positivo, el sitio o los sitios de recurrencia, el intervalo sin enfermedad, la respuesta al tratamiento previo y el estado menopáusico de la paciente son útiles para seleccionar la quimioterapia o la terapia hormonal.

Cáncer de mama locorregional recurrente

Las pacientes con recurrencia locorregional de cáncer de mama pueden sobrevivir a largo plazo con la terapia apropiada. Un ensayo clínico indicó que entre 10% y 20% de las pacientes tendrán enfermedad recidivante localizada en la mama entre 1 y 9 años después de la cirugía preservadora de la mama más radioterapia. Entre 9% y 25% de estas pacientes tendrán metástasis a distancia o enfermedad local extensa que impida la mastectomía en el momento de la recurrencia. Debe considerarse que las pacientes con recurrencia locorregional reciban más tratamiento local (por ejemplo, una mastectomía). En una serie, la

tasa actuarial de recaída a los cinco años de las pacientes tratadas por recurrencia invasora después de la conservación de la mama y la radioterapia inicial fue de 52%. Un ensayo aleatorizado en estadio III, mostró que se puede lograr el control local de la metástasis cutánea mediante la aplicación de miltefosina tópica

La recidiva local en la pared torácica después de una mastectomía suele ser precursora de una enfermedad diseminada pero, en un subconjunto de pacientes, puede ser el único sitio de recurrencia. Para las pacientes que integran este subconjunto, la cirugía o la radioterapia pueden ser curativas. Las pacientes con recurrencia en la pared torácica de menos de 3 cm, recurrencia axilar ganglionar y recurrencia mamaria interna (no supraclavicular, que tiene una supervivencia más precaria), y un intervalo sin enfermedad mayor de dos años antes de la recurrencia, tienen la mejor posibilidad de supervivencia prolongada. La tasa de SSE en una serie de pacientes en esta situación fue de 25% a los cinco años y de 15% a los 10 años. La tasa de control local y regional fue de 57% a los 10 años. Debe considerarse administrar terapia sistémica a las pacientes con recidivas locorregionales debido al riesgo alto de metástasis posterior. No hay estudios aleatorizados controlados disponibles para guiar la atención de la paciente en esta situación.

Enfermedad sistémica

El tratamiento de la enfermedad sistémica tiene fines paliativos. Las metas del tratamiento son mejorar la calidad de vida y prolongarla. Aunque la mediana de supervivencia observada ha sido de 18 a 24 meses, algunas pacientes pueden vivir por más largo tiempo. Entre las pacientes tratadas con quimioterapia sistémica en sola institución entre 1973 y 1982, se lograron respuestas completas en 263 pacientes (16,6%). De ellas, 49 pacientes, (3,1% del total del grupo) permanecieron en remisión completa durante más de cinco años y 26 pacientes (1,5%) todavía estaban en remisión completa a los 16 años.

El tratamiento para el cáncer metastásico de la mama suele comprender terapia hormonal, quimioterapia o ambas, con trastuzumab o sin este. La radioterapia, la cirugía o ambas pueden estar indicadas para las pacientes con metástasis sintomática limitada. Debe tomarse

en consideración la posibilidad de que todas las pacientes con cáncer de mama recidivante o metastásico participen en ensayos clínicos en curso

Opciones de manejo local en enfermedad sistémica o recurrente

Cirugía

La cirugía puede estar indicada para pacientes seleccionadas. Por ejemplo, las pacientes que necesitan una mastectomía para tratar lesiones fungosas y dolorosas de la mama, metástasis al parénquima cerebral o metástasis vertebral con compresión de la columna vertebral, metástasis aisladas a los pulmones, fracturas patológicas (o inminentes) o efusiones pleurales o pericárdicas.

Radioterapia

La radioterapia tiene una función muy importante en la paliación de la metástasis sintomática localizada. Se indica para la metástasis ósea dolorosa, la metástasis irresecable del sistema nervioso central (por ejemplo, cerebral, meníngea y de médula espinal), la obstrucción bronquial y las lesiones fungosas o dolorosas de la mama o la pared torácica. La radioterapia también debe administrarse después de la cirugía para descomprimir las metástasis intracraneales o de la médula espinal, y después de la fijación de fracturas patológicas. Algunos ensayos clínicos (como el ensayo del Radiation Therapy Oncology Group [RTOG-9714]), están investigando cuál es el mejor programa de fraccionamiento de la dosis de radiación. El estroncio 89, un radionúclido administrado sistémicamente, puede paliar las metástasis óseas difusas.

Terapia sistémica

Bisfosfonatos

Se debe considerar el uso de bisfosfonatos para reducir la morbilidad esquelética en pacientes con metástasis ósea. Los resultados de ensayos aleatorizados de pamidronato y

clodronato en pacientes con enfermedad metastásica ósea mostró una disminución de la morbilidad esquelética. El zolendronato ha sido por lo menos tan eficaz como el pamidronato.

Terapia hormonal

La terapia hormonal debe considerarse, por lo general, como el tratamiento inicial para una paciente posmenopáusica con enfermedad metastásica o recién diagnosticada, o si el tumor es RE-positivo, RP-positivo, o se desconoce el RE o el RP. La terapia hormonal está especialmente indicada si la enfermedad de la paciente afecta solo los huesos y el tejido blando, y la paciente no recibió terapia adyuvante antiestrogénica o ha estado sin recibir esta terapia durante más de un año. Si bien el tamoxifeno se ha administrado en este entorno durante muchos años, varios ensayos aleatorizados indican tasas de respuesta superiores o equivalentes, y supervivencia sin evolución de la enfermedad con inhibidores de la aromatasas en comparación con el tamoxifeno. En un metaanálisis que incluyó ensayos aleatorizados con pacientes que estaban recibiendo un inhibidor de la aromatasas, ya sea como su primera o segunda terapia hormonal para la enfermedad metastásica, aquellas que participaron aleatoriamente en un grupo con una tercera generación de medicamentos (anastrozol, letrozol, exemestano o vorozol) vivieron más tiempo (CRI de muerte = 0,87, 95% IC, 0,82–0,93) que quienes recibieron la terapia estándar (tamoxifeno o un fármaco progestacional).

Varios ensayos aleatorizados, pero sin fuerza suficiente, han tratado de determinar si la terapia hormonal de combinación (agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] + tamoxifeno) es superior a cualquiera de los dos enfoques solos o para las mujeres premenopáusicas. Los resultados no han sido coherentes. El mejor diseño del estudio comparó la buserelina (una agonista LHRH) con el tamoxifeno frente a la combinación en 161 mujeres premenopáusicas con tumores de receptores hormonales positivos. Las pacientes que recibieron buserelina y tamoxifeno tuvieron una mediana de supervivencia significativamente mejor de 3,7 años, en comparación con aquellas que tomaron tamoxifeno o buserelina y que sobrevivieron 2,9 y 2,5 años, respectivamente ($P = 0,1$). Muy pocas mujeres en este ensayo recibieron tamoxifeno adyuvante, lo cual hace difícil determinar si estos resultados son aplicables a mujeres que han recaído después de tomar tamoxifeno adyuvante.

Las pacientes cuyos tumores son RE positivos o desconocidos con metástasis óseas o de tejido blando solamente y que han recibido un antiestrógeno durante el último año deben recibir terapia hormonal de segunda línea. Algunos ejemplos de terapia hormonal de segunda línea que se utilizan para tratar a las mujeres posmenopáusicas son los inhibidores selectivos de aromatasa, como el anastrozol o el letrozol o el exemestano, el acetato de megestrol, los estrógenos y los andrógenos, y el regulador hacia abajo del RE, fulvestrant. En comparación con el acetato de megestrol, los tres inhibidores de la aromatasa actualmente disponibles han demostrado en ensayos aleatorizados prospectivos al menos la misma eficacia y se toleran mejor. En un metaanálisis que incluyó ensayos aleatorizados con pacientes que estaban recibiendo un inhibidor de la aromatasa ya sea como su primera o segunda terapia hormonal para enfermedad metastásica, aquellas asignadas aleatoriamente para recibir un medicamento de tercera generación (por ejemplo, anastrozol, letrozol, exemestano o vorozol) vivieron más tiempo (CRI de muerte = 0,87, 95% IC, 0,82–0,93) que quienes recibieron la terapia estándar (tamoxifeno o un fármaco progestacional). Dos ensayos aleatorizados en el que participaron 400 y 451 pacientes, respectivamente, y cuya enfermedad avanzó después de recibir tamoxifeno, demostraron que el fulvestrán dio resultados similares al anastrozol en términos de su efecto en la supervivencia sin evolución. Todavía se desconoce la secuencia apropiada de estas terapias.

Las mujeres premenopáusicas deben someterse a una ooforectomía (quirúrgicamente, con radioterapia de haz externo o con un agonista de la LHRH). Las pacientes con metástasis pulmonares linfangíticas, compromiso importante del hígado o compromiso del sistema nervioso central no deben recibir terapia hormonal como modalidad única. Para las pacientes con compromiso estructural de los huesos que soportan peso, se debe considerar la intervención quirúrgica, la radiación o ambas, además de la terapia sistémica. Las pacientes con compromiso del cuerpo vertebral deben ser evaluadas para estimar una compresión vertebral inminente, aunque no haya síntomas neurológicos. El aumento de dolores de huesos y el aumento de la fosfatasa alcalina durante las primeras semanas de terapia hormonal no significa necesariamente un avance de la enfermedad. Las pacientes con enfermedad ósea extensa corren el riesgo de padecer de hipercalcemia sintomática en las primeras etapas del

curso de terapia hormonal. El fracaso temprano de la terapia hormonal (por ejemplo, < 6 meses) indica que la quimioterapia citotóxica debe ser la próxima modalidad empleada.

Trastuzumab

Aproximadamente 25% de las pacientes con cáncer de mama tienen tumores que sobreexpresan el *HER2/neu*. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga al receptor del *HER2/neu*. En las pacientes que han recibido tratamiento previo con quimioterapia citotóxica y cuyos tumores sobreexpresan el *HER2/neu*, la administración de trastuzumab como fármaco único dio como resultado una tasa de respuesta de 21%. En un ensayo prospectivo, las pacientes con enfermedad metastásica fueron asignadas de manera aleatoria para recibir tratamiento con quimioterapia sola (doxorubicina y ciclofosfamida o paclitaxel) o con la misma quimioterapia acompañada de trastuzumab. Las pacientes tratadas con quimioterapia y trastuzumab tuvieron una supervivencia general (SG) mejor que la que recibieron la quimioterapia sola (25,1 meses frente a 20,3 meses, $P = 0,05$). Cuando se combina con la doxorubicina, el trastuzumab se relaciona con una toxicidad cardíaca significativa. Por lo tanto, las pacientes con cáncer metastásico de mama y sobreexpresión considerable del *HER2/neu* son candidatas para recibir el tratamiento con la combinación de trastuzumab y paclitaxel o participar en estudios clínicos de trastuzumab combinado con taxanos y otros fármacos quimioterapéuticos. En un estudio aleatorizado de pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con trastuzumab, paclitaxel y carboplatino, las pacientes toleraron bien la combinación y demoraron más en exhibir un avance de la enfermedad al añadirse carboplatino al trastuzumab y al paclitaxel.

Lapatinib

El lapatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa, ambas, *HER2/neu* y el receptor del factor de crecimiento epidérmico, que se administra de forma oral. El lapatinib ha mostrado actividad en combinación con la capecitabina en las pacientes que tienen cáncer metastásico del seno positivo al *HER2* y que ha evolucionado después de su tratamiento con trastuzumab. Un ensayo aleatorizado no ciego (GSK-EGF100151) comparó la combinación de capecitabina y lapatinib en 324 pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica que

evolució n luego de terapias que incluyeron antraciclina s, taxanos y trastuzumab. Al primer análisis interino planificado del ensayo, se encontró una diferencia sumamente significativa que favoreció al grupo bajo combinació n con respecto al objetivo del grupo primario de estudio y en cuanto a tiempo hasta la evolució n (mediana de tiempo hasta la evolució n 8,4 meses vs 4,4 meses, CRI = 0,49, 95% IC, 0,34–0,71, $P < 0,001$). No hubo diferencia alguna en cuanto a la supervivencia en general (CRI = 0,92, 95% IC, 0,58–1,46, $P = 0,72$). Las pacientes bajo politerapia, tuvieron mayores probabilidades de presentar diarrea, urticaria y dispepsia. No hay disponibilidad de datos sobre la calidad de vida o tratamiento después de la evolució n.

Quimioterapia citotó xica

Las pacientes cuyos tumores han evolucionado mientras reciben hormonoterapia son candidatas para recibir quimioterapia citotó xica. Las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos y aquellas con metástasis viscerales también son candidatas para recibir fármacos citotó xicos.

Fármacos individuales que mostraron actividad en el cánc er metastásico de mama

- Antraciclina s
 - Doxorubicina
 - Epirrubicina
 - Doxorubicina liposomal
 - Mitoxantrona.
- Taxanos
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - Paclitaxel basado en nanopartículas dirigidas a la albúmina (ABI-007 o Abraxane)
- Alquilantes
 - Ciclofosfamida
- Fluoropirimidinas
 - Capecitabina
 - FU-5

Antimetabolitos

- Metotrexato

Alcaloides vinca

- Vinorelbina
- Vinblastina
- Vincristina

Platino

- Carboplatino
- Cisplatino

Otros

- Gemcitabina
- Mitomicina C

Los regímenes combinados que mostraron actividad en el cáncer de mama metastásico son

- CA ciclofosfamida y doxorrubicina
- Docetaxel y doxorrubicina
- CAF ciclofosfamida, doxorrubicina, fluorouracilo-5
- CMF ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo-5
- Doxorrubicina y paclitaxel
- Docetaxel y capecitabina
- Vinorelbina y epirubicina
- Capecitabina e ixabepilona

No se sabe con certeza si la quimioterapia de fármaco único o la quimioterapia de combinación son preferibles para el tratamiento de primera línea. Un estudio cooperativo del Eastern Cooperative Oncology Intergroup ([E-1193](#)) agrupó pacientes en forma aleatoria para recibir paclitaxel y doxorrubicina administrados en forma de combinación o en secuencia. Aunque la tasa de respuesta y el tiempo transcurrido hasta que la enfermedad avanzó fueron ambos mejores en el caso de la combinación, la supervivencia resultó ser igual en ambos grupos. La tasa de evolución de la enfermedad, la presencia o ausencia de afecciones médicas comórbidas y la preferencia del médico y de la paciente influirán en la selección de la

terapia para cada paciente en particular. En estos momentos, no hay datos que apoyen la superioridad de ningún régimen en particular. Se puede utilizar fármacos únicos o combinaciones en sucesión para las pacientes que tienen recaídas. No se ha mostrado que las combinaciones de quimioterapia y hormonoterapia tengan ninguna ventaja en prolongar la SG frente al uso de estos fármacos en sucesión. Un análisis sistemático de 17 ensayos aleatorizados halló que la adición de dos o más medicamentos quimioterapéuticos a un régimen de quimioterapia con la intención de intensificar el tratamiento mejoró la respuesta pero no afectó la SG.

La duración óptima del tratamiento para pacientes con enfermedad que responde a la terapia o está estable fue estudiada por diversos grupos. En aquellas pacientes de las que se obtiene una respuesta completa a la terapia inicial, dos ensayos clínicos aleatorizados han indicado una SSE prolongada debido a un tratamiento inmediato con un régimen quimioterapéutico diferente, en comparación con la observación con tratamiento en caso de recidiva. Sin embargo, ninguno de estos dos estudios mostraron una mejoría en la SG en las pacientes que recibieron tratamiento inmediato, y en uno de estos estudios, la supervivencia fue de hecho peor en el grupo que recibió tratamiento inmediato. De manera similar, no se notó ninguna diferencia en la supervivencia cuando las pacientes que mostraron una respuesta parcial o enfermedad estable después de la etapa inicial fueron asignadas al azar para recibir una quimioterapia diferente o ser mantenidas o para recibir un régimen quimioterapéutico diferente administrado en dosis más altas en vez de dosis bajas.

Estos cuatro estudios indican que los diferentes regímenes de combinación de quimioterapia adicional, inmediatamente después de observarse una mejor respuesta de la paciente a un régimen de quimioterapia de inducción, no mejora la SG. En vista de la ausencia de un enfoque estándar, las pacientes que necesitan un régimen de segunda línea, son buenas candidatas para participar en ensayos clínicos.

Se deberá tomar en cuenta el potencial de cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina en la selección del régimen quimioterapéutico para cada paciente individual. Los factores reconocidos de riesgo de toxicidad cardíaca incluyen edad avanzada, radioterapia previa dirigida a la pared torácica, exposición previa a la antraciclina, hipertensión, diabetes y

enfermedad cardiaca subyacente En estudios controlados, se mostró que el fármaco cardioprotector dexrazoxano disminuye el riesgo de toxicidad cardiaca inducida por la doxorubicina El uso de este fármaco ha permitido que las pacientes reciban mayores dosis acumulativas de doxorubicina y que las pacientes con factores de riesgo cardíaco reciban doxorubicina El dexrazoxane tiene un efecto protector similar en pacientes que reciben epirubicina También se puede reducir los riesgos de toxicidad cardiaca al administrar la doxorubicina en forma de infusión intravenosa continua

Los estudios que compararon la quimioterapia de dosis altas con apoyo de células madre y la quimioterapia convencional en pacientes con enfermedad metastásica no indican ningún beneficio en la SG ni en la supervivencia sin recaída para las pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia con apoyo de células madre A falta de datos que indiquen un beneficio de la quimioterapia de dosis altas con apoyo de células madre, este régimen terapéutico permanece en el campo de la evaluación clínica

Cuadro 2. Opciones de tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares negativos Grupo de pacientes	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Premenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo, ablación ovárica, análogo de la GnRH*	Quimioterapia más tamoxifeno, quimioterapia más ablación o análogo de la GnRH*, quimioterapia más tamoxifeno más ablación ovárica o GnRH*, o ablación ovárica sola o con tamoxifeno o GnRH solo o con tamoxifeno

Cuadro 2. Opciones de tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares negativos Grupo de pacientes	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Premenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	—	—	Quimioterapia
Posmenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno más quimioterapia, tamoxifeno solo	Tamoxifeno más quimioterapia, tamoxifeno solo
Posmenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	—	—	Quimioterapia
Mayor de 70 años	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno solo, tamoxifeno más quimioterapia	Tamoxifeno, considerar la quimioterapia si hay RE-negativo o RP-negativo

Cuadro 3. Opciones de tratamiento para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos <u>Ampliar</u> Grupo de pacientes	Tratamientos
Premenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Quimioterapia más tamoxifeno, quimioterapia más ablación ovárica/análogo de la GnRH, quimioterapia más tamoxifeno más ablación ovárica/análogo de la GnRH*, ablación ovárica sola o con tamoxifeno o GnRH solo o

<p>Cuadro 3. Opciones de tratamiento para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos</p> <p><u>Ampliar</u></p> <p>Grupo de pacientes</p>	<p>Tratamientos</p>
	<p>con tamoxifeno</p>
<p>Premenopáusica, RE-negativo o RP- negativo</p>	<p>Quimioterapia</p>
<p>Posmenopáusica, RE-positivo o RP-positivo</p>	<p>Tamoxifeno más quimioterapia, tamoxifeno solo</p>
<p>Posmenopáusica, RE-negativo o RP-negativo</p>	<p>Quimioterapia</p>
<p>Mayor de 70 años</p>	<p>Tamoxifeno solo, considerar la quimioterapia si hay receptores negativos</p>

3.2. Presentación y análisis de los resultados

SECUENCIA DEL DESARROLLO DE TALLER

TEMA 1:

EJE TEMATICO:Conceptos básicos en Oncología

OBJETIVO GENERAL: Conocer los principios básicos que se utilizan en el manejo del paciente con cáncer.

FECHA: 31 de octubre del 2008



Facilitador explicando las características del curso al grupo de enfermera participantes del curso en ION

RESULTADOS:

- * Se explica los objetivos del curso de actualización
- * Se explica la metodología del curso y la participación de cada estudiante.
- * Se conversa y aclaran dudas sobre los conceptos básicos en Oncología

TEMA 2:

EJE TEMATICO: Generalidades del cáncer de mama

OBJETIVO GENERAL: Conocer las generalidades del diagnóstico, fisiopatología del cáncer de mama

FECHA: 7 de noviembre del 2008



Grupo de estudiantes en el aula

RESULTADOS:

- * Se repasó la anatomía y fisiología mamaria
- * Se revisaron las características diagnósticas, etapificación, factores de riesgo y manejo inicial de una paciente con cáncer de mama.
- * Se asigna la investigación de los principales métodos diagnósticos para la detección temprana del cáncer.

TEMA 3:

EJE TEMATICO: Tratamiento local en cáncer de mama.

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de tratamiento local en cáncer de mama

FECHA: 14 de noviembre del 2008



Grupo de estudiantes durante la clase

RESULTADOS:

* Se realiza discusión general de las indicaciones, contraindicaciones y complicaciones en el manejo local de las pacientes con cáncer de mama.

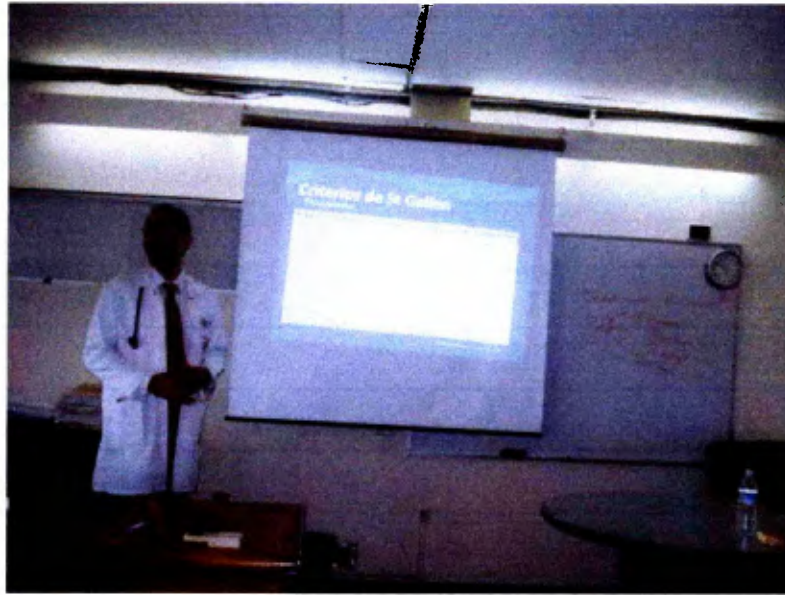
*Se analizaron las consecuencias psicológicas de los diferentes tipos de tratamiento local (mastectomía, lumpectomía, cuadrantectomía, radioterapia) en la feminidad de la mujer con cáncer de mama.

TEMA 4:

EJE TEMATICO: Tratamiento hormonal cáncer de mama temprano

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de manipulación hormonal en cáncer de mama temprano

FECHA: 21 noviembre del 2008



Facilitador dirigiendo la clase

RESULTADOS:

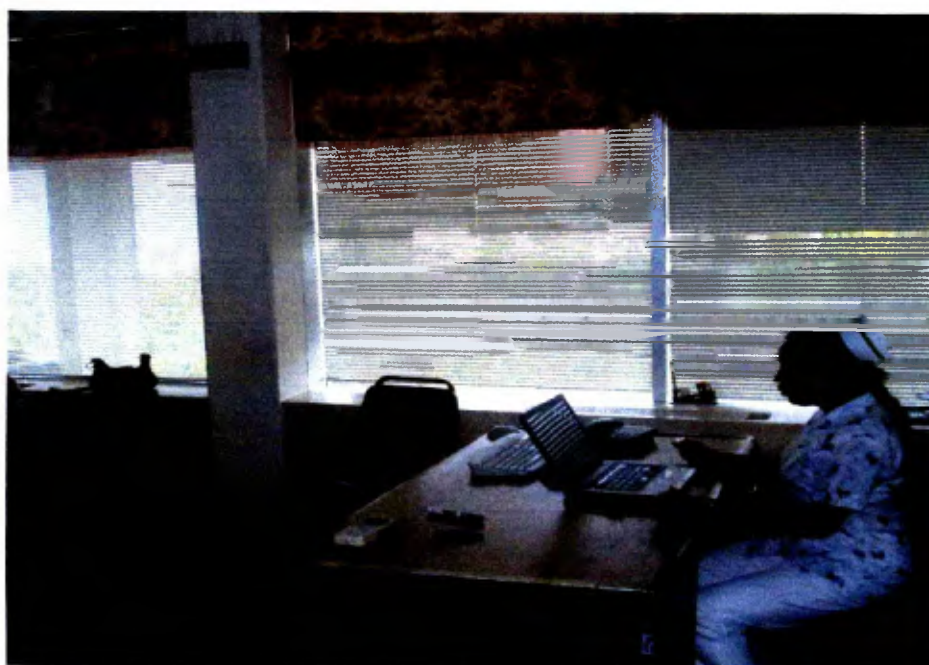
- Se revisaron las diferentes alternativas de manipulación hormonal en cáncer de mama temprano.
- Se discutió sobre las indicaciones del tratamiento hormonal y los diferentes fármacos utilizados en la manipulación hormonal
- Repasamos los efectos adversos más comunes los diferentes fármacos

TEMA 5:

EJE TEMATICO: Tratamiento con quimioterapia en cáncer de mama temprano

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de tratamiento con quimioterapia sistémica en cáncer de mama temprano

FECHA: 28 noviembre del 2008



RESULTADOS:

- Se revisaron las diferentes alternativas de tratamiento sistémico con quimioterapia y terapia biológica en cáncer de mama temprano
- Discutimos sobre las indicaciones de la quimioterapia, los diferentes esquemas de quimioterapia, su duración y momento oportuno de uso
- Repasamos los efectos adversos más comunes los diferentes fármacos
- Los participantes expusieron temas solicitados para su investigación

TEMA 6:

EJE TEMATICO: Tratamiento del cáncer de mama metastásico y recurrente

OBJETIVO GENERAL: Conocer las opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico y recurrente

FECHA: 5 de diciembre del 2008



Participante exponiendo al grupo

RESULTADOS:

- Se revisaron diferentes alternativas de tratamiento en la enfermedad metastásica y recurrente así como las indicaciones de las diferentes modalidades de tratamiento local en enfermedad sistémica
- Discutimos sobre los diferentes esquemas de quimioterapia y de terapia biológica utilizados en la enfermedad metastásica
- Valoramos las medidas de cuidado paliativo en el manejo de la paciente con enfermedad refractaria a tratamiento

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- 1- La capacitación permanente del personal de salud debe ser una prioridad para los gobiernos, dado los cambios tanto en el perfil socio – epidemiológico, como en el avance tecnológico que de forma vertiginosa se da en nuestros días y que incide en las prestaciones de los servicios de salud que se ofertan
- 2- Los avances en el campo de de la Oncología nos han permitido entender mejor el cáncer de mama así como mejorar las opciones de tratamiento de las pacientes con el consecuente incremento en los porcentajes de sobrevida y curación
- 3- El avance en el entendimiento del cáncer representa un reto para el personal de salud, especialmente para aquel involucrado directamente en el manejo de estos pacientes, (como el personal de enfermería) dado que la información esta cada vez más accesible para el paciente y su familiar
- 4- Los resultados del diagnóstico situacional revelaron la necesidad de capacitación que tiene el personal de enfermería del Instituto Oncológico Nacional sobre temas oncológicos
- 5- El desarrollo de cursos de capacitación y perfeccionamiento en Oncología para el personal de enfermería del Instituto es posible, y en la medida que los mismos se lleven a cabo contaremos con personal mejor capacitado para enfrentar los retos que son inherentes al manejo del paciente con cáncerl de enfermería a en su área de trabajo

RECOMEDACIONES

- 1- Recomendamos al Departamento de Enfermería del Instituto Oncológico Nacional que establezca un mecanismo de evaluación periódica para evaluar el conocimiento de su personal en temas relacionados a la Oncología

- 2- Introducir dentro del programa de Docencia del departamento de enfermería del Instituto Oncológico Nacional cursos de actualización en los diferentes tópicos de la Oncología, de acuerdo a los resultados de las evaluaciones periódicas

- 3- Facilitar el desarrollo de talleres de actualización mediante descarga horaria al personal que participe

- 4- Que el Departamento de Docencia del Instituto Oncológico Nacional, establezca un mecanismo de incentivos laborales, académicos y monetarios al personal que participe en los cursos de actualización

BIBLIOGRAFIA

- 1 DeVita, Vincent T , Lawrence, Theodore S , Rosenberg, Steven A Cancer Principles & Practice of Oncology, 8th Edition, 2008
- 2 Abeloff Martin, et al Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed , 2008
- 3 Breast In American Joint Committee on Cancer AJCC Cancer Staging Manual 6th ed New York, NY Springer, 2002, pp 171-180
- 4 Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al Ductal carcinoma in situ of the breast Ann Intern Med 127 (11) 1013-22, 1997
- 5 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17 J Clin Oncol 16 (2) 441-52, 1998
- 6 Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ first results of the EORTC randomised phase III trial 10853 EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group Lancet 355 (9203) 528-33, 2000
- 7 Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node negative patients first results of intergroup trial INT 0102 [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17 A2, 1a, 1998
- 8 Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. J Clin Oncol 18 (10) 2059-69, 2000
- 9 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer N Engl J Med 347 (16) 1233-41, 2002
- 10 Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy six years of life-table analysis Danish Breast Cancer Cooperative Group J Natl Cancer Inst Monogr (11) 19-25, 1992
- 11 van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial J Natl Cancer Inst Monogr (11) 15-8, 1992

- 12 Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, et al Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer *Radiother Oncol* 14 (3) 177-84, 1989
- 13 Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer *N Engl J Med* 332 (14) 907-11, 1995
- 14 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer *N Engl J Med* 347 (16) 1227-32, 2002
- 15 Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients *Eur J Cancer* 31A (10) 1574-9, 1995
- 16 Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer status report 2002 *J Clin Oncol* 20 (15) 3317-27, 2002
- 17 Polychemotherapy for early breast cancer an overview of the randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group *Lancet* 352 (9132). 930-42, 1998
- 18 Bonadonna G, Zambetti M, Moliterni A, et al Clinical relevance of different sequencing of doxorubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and Fluorouracil in operable breast cancer *J Clin Oncol* 22 (9) 1614-20, 2004
- 19 Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy *N Engl J Med* 354 (20) 2103-11, 2006
- 20 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer *N Engl J Med* 353 (16) 1659-72, 2005
- 21 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al BCIRG 006 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [Abstract] 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 14-17, 2006, San Antonio, Texas A-52, 2006

ANEXOS

**Notas de solicitud de autorización de la Facultad
y
certificación del cumplimiento del taller**



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
DEL DESPACHO DEL SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



DIP-798-2008

Panamá, 19 de Septiembre de 2008

Licenciada
Auristela López de Rodríguez
Jefa de Enfermería
Hospital Oncológico Nacional
E S D

Respetada Licenciada

Con todo respeto solicito a usted permiso al **Doctor Omar Castillo** con cédula de **identidad personal N° 8-484-7**, para organizar el Seminario de Práctica Profesional denominado **' Actualización en Oncología'** dirigido al personal de Enfermería para realizar una actividad de extensión en dicho hospital

Como estudiante de la Maestría es un requisito realizar esta actividad para poder culminar con el programa

Con toda consideración y respeto

Atentamente,

Dr. Eduardo S. Barsallo V.
Director de Investigación y Postgrado

C. Lic. Antonio Valdés Jefe de Docencia de Enfermería

C. Dr. Juan Carlos Alcedo Jefe de Docencia del Hospital Oncológico Nacional

2008: "AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL LIDERAZGO UNIVERSITARIO"
CIUDAD UNIVERSITARIA OCTAVIO MENDEZ PEREIRA
ESTADÍSTICA UNIVERSITARIA, PANAMA, REP. DE PANAMA



Instituto Oncológico Nacional

Antiguo Hospital Gorgas, Esquina con Juan de Arco Galindo, Ancón
Teléfonos: 512-7049 / Fax: 512-7073 / Apartado 83-0669, Zona 5, Panamá / e-mail: ion@ion.gob.pa

Nota N° 497- DENF - 19/12 /08
Viernes, 19 de diciembre de 2008


Doctor
EDUARDO BARSALLO
Director de Post Grados e Investigación
Facultad Ciencias de la Educación
Universidad de Panamá
E S D

Doctor Barsallo

Sean nuestras primeras palabras portadoras de un cordial saludo deseándole éxitos en todas sus funciones

El Departamento de Enfermería en Coordinación con Docencia de Enfermería del Instituto Oncológico Nacional le agradece las exposiciones dictadas por el Dr Omar Castillo, durante los siguientes días 31 de octubre, 7, 14, 21, 28 de noviembre y 5 de diciembre del presente año, con el desarrollo del tema **"ACTUALIZACIÓN EN MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CÁNCER PARA EL PERSONAL DE ENFERMERÍA"**, el cual tuvo lugar en VI piso del Salón Girasol

Atentamente,


MGTER. AURISTELA DE RODRIGUEZ
Jefa del Departamento de Enfermería
Instituto Oncológico Nacional
Registro 2174

MGTER ALR/rs



cc. Dr. Omar Castillo.

¡Por un servicio más humano..!



CONCEPTOS BÁSICOS EN ONCOLOGÍA

Omar Ó Castillo Fernández
Oncología Médica

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

- Mejor enfoque Prevención
- Objetivos en el paciente
 - Control local y a distancia
 - Mantenimiento o mejora de la calidad de vida
- Estrategia lógica, directa y costo efectiva

Murphy G Lawrence J Oncología Clínica Manual de la American Cancer Society 2da edición

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

- Relación médico-paciente
 - Miedo a lo desconocido
 - Desplazamiento filosófico
 - Asesoramiento continuo
- Valoración del impacto sufrido por la familia
- Valoración de las consecuencias económicas

Murphy G Lawrence J Oncología Clínica Manual de la American Cancer Society 2da edición

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

PRINCIPIOS DEL DX DE CÁNCER

- Obtener prueba histopatológica de malignidad
 - Principio inviolable
 - Biopsia vs BAAF
- Obtener prueba histopatológica de recurrencia
- Repasar preparaciones de biopsias previas

Weiss G Oncología Clínica Manual Moderno 1ra edición

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

- WHO's International Classification for Diseases for Oncology
- Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)

GRADIFICACIÓN

- G1 Bien diferenciados
- G2 Moderadamente diferenciados
- G3-G4 Pobre a muy pobremente diferenciado

CITOGÉNICA

Rubin P Clinical Oncology A multidisciplinary approach for physicians and students 8th edition W B Saunders 2001

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

VALORACIÓN ULTERIOR DEL TEJIDO

Pruebas

- Inmunohistoquímicas
- Inmunológicas
- Moleculares

Medios

- Formalina
- Glutaraldehído
- S F
- Medios de cultivos
- N líquido

Weiss G Oncología Clínica Manual Moderno 1ra edición

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

- TAC
 - 2-5 mm
- MRI
 - Tridimensionalidad
 - Ajuste de secuencias
 - Análisis espectral
- Medicina nuclear
 - Tecnecio 99
 - Galium 67
- PET
 - FDG
 - Baja captación
 - Próstata, renal, hepatoma, T mucinosos, linfomas de bajo grado

Chang A. Oncology. An evidence based approach 1ed 2008

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

OBJETIVOS

- Planificar el tratamiento del paciente
- Valorar las distintas formas de tratamiento
- Facilitar el intercambio de información entre centros
- Establecer el pronóstico o la evolución según estadios y tratamiento

AJCC Cancer Staging Handbook Sixth Edition 2002

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

SISTEMA TNM

- **T** Extensión del tumor primario
- **N** Presencia o ausencia y extensión de la metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- **M** Presencia o ausencia de metástasis a distancia

AJCC Cancer Staging Handbook Sixth Edition 2002

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

SISTEMA TNM

- Tamaño del tumor T0 T1 T2 T3 T4
- Afección ganglionar N0 N1 N2 N3
- Metástasis M0 M1

AJCC Cancer Staging Handbook Sixth Edition 2002

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

CLASIFICACIONES TNM

- Clínica cTNM o TNM
- Anatomopatológica pTNM
- Retratamiento rTNM
- Autópsica aTNM

AJCC Cancer Staging Handbook Sixth Edition 2002

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

ETAPAS SEGÚN TNM

Etapa	TNM	Curación
I	T1N0M0	70-90%
II	T1oT2 N1M0	50±5%
III	cT3 o cTN2M0	20±5%
IV	cTcNM1	<5%

• Debe escoger la menor

• Bilaterales por separados

• No aplica para neoplasias hematológicas

Rubin P. Clinical Oncology. A multidisciplinary approach for physicians and students. 8th edition. W B Saunders 2001

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

OTRAS CLASIFICACIONES

- FIGO
- Ann Arbor
- Dukes

Abeloff Clinical Oncology 3th edition 2004

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

- ESTADO GENERAL DEL PACIENTE
 - ECOG
 - Karnofsky
- CALIDAD DE VIDA
 - NCI
 - Functional Assessment of Cancer Therapy and Profiles of Moods States
 - Sexual Adjustment Questionnaire

Rubin P Clinical Oncology A multidisciplinary approach for physicians and students 8th edition W B Saunders 2001

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

Zubrod	Karnofsky (%)	Definición
0	100	Asintomático
1	80-90	Sintomático pero completamente ambulatorio
2	60-70	Sintomático, en cama <50% del día
3	40-50	Sintomático, en cama >50% del día
4	20-30	Severamente discapacitado

Abeloff Clinical Oncology 3th edition 2004

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- Curación
 - Etapa
 - Tipo histológico
- Paliación
 - Alivio de síntomas

Abeloff Clinical Oncology 3th edition 2004

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

ESTRATEGIAS TERÁPEUTICAS:

- Tratamiento loco-regional
 - Cirugía
 - RT
- Tratamiento sistémico
 - QT
 - HT
 - Terapia biológica

Abeloff Clinical Oncology 3th edition 2004

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

MODALIDADES DE TX SISTÉMICO

- Tratamiento de inducción
- Tratamiento neoadyuvante
- Tratamiento adyuvante
- Tratamiento concomitante

De Vita Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE**QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN**

"Se refiere a la administración de QT en pacientes que se presentan con cáncer avanzado y para los cuales no existen alternativas de tratamiento"

Metas

- Paliar síntomas
- Mejorar calidad de vida
- Prolongar el tiempo para la progresión y sv

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE**QT DEFINITIVA PRIMARIA**

- LNH
- Enf Hodgkin
- Leucemias
- Carcinomas
- T testiculares
- Rabdomiosarcoma embrionario

QT DE INDUCCIÓN

- CA de mama
- CA de ovario
- CA gástrico
- CA de C y C
- CA de vejiga
- CA de esófago
- CA de nasofaringe
- NSCLC

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005
Rubin P. Clinical Oncology. A multidisciplinary approach for physicians and students 8th edition WB Saunders 2001

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE**QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

"Se refiere al uso de QT en pacientes que se presentan con cánceres localizados para los cuales modalidades de tratamiento local existen, pero son menos efectivos"

Beneficios

- Preservación de órganos
- Valorar quimiosensibilidad in vivo
- Tratamiento de micrometastasis

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

Tumores en los cuales está indicada la QT neoadyuvante

- CA canal anal
- CA de vejiga
- CA de mama
- CA de C y C
- CA de esófago
- Osteosarcoma
- CA de recto
- Sarcomas de partes blandas

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE**QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE**

"El uso de quimioterapia posterior al control local del primario"

Metas

- Reducir la recurrencia local y sistémica
- Mejorar la supervivencia

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

Tumores en los cuales está indicada la QT adyuvante

- Astrocitoma anaplásico
- CA de mama
- CA colorectal
- CA gástrico
- CA de célula no pequeña
- Osteosarcoma

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

ENFOQUE GENERAL DEL PACIENTE

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

"Es el uso de la quimioterapia para potenciar el efecto de la radiación dada de manera simultánea"

ÚTIL EN

- CA canal anal
- CA esófago
- CA de célula no pequeña
- CA de C y C

Rubin P. Clinical Oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students. 8th edition. W B Saunders 2001

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

• QT DE INDUCCIÓN Y NEOADYUVANTE

- Variación en el tamaño del tumor
- Prolongación de la supervivencia
- Control de la sintomatología

• QT ADYUVANTE

- Prolongación de la supervivencia
 - Supervivencia global
 - Supervivencia libre de enfermedad

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology. 7th edition 2005
M González Baron. Oncología Clínica. 2da edición. Mc Graw Hill

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

• ENFERMEDAD MEDIBLE

- Lesiones tumorales que pueden ser medidas en al menos una dimensión (lesiones blanco)
 - Unidimensional
 - Bidimensional

• ENFERMEDAD NO MEDIBLE

- Lesiones que no son mesurables pero si evaluables, lesiones no blanco (lesiones oseas, derrame pleural, ascitis, etc)

M González Baron. Oncología Clínica. 2da edición. Mc Graw Hill
New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

CRITERIOS DE LA WHO:

- Enfermedad medible Cambio en la suma de los productos de los diámetros mayores y perpendicular, no existe un número máximo de lesiones especificadas

CRITERIOS DE RECIST

- Lesiones blanco Cambio en la suma de los diámetros mayores, en un máximo de 5 por órgano hasta un total de 10

M González Baron. Oncología Clínica. 2da edición. Mc Graw Hill
New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

Best response	WHO change in sum of products	RECIST change in sum of longest diameters
CR	Disappearance, confirmed at 4 wks [†]	Disappearance, confirmed at 4 wks [†]
PR	50% decrease, confirmed at 4 wks [†]	30% decrease, confirmed at 4 wks [†]
SD	Neither PR nor PD criteria met	Neither PR nor PD criteria met
PD	25% increase, no CR, PR, or SD documented before increased disease.	20% increase, no CR, PR, or SD documented before increased disease.

New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

LESIONES NO BLANCO

- Respuesta completa Desaparición lesión o normalización del MT
- Resp incompleta o estable persistencia de la lesión y de la elevación de MT
- Progresión Aparición de una o más lesiones nuevas o aumento inequívoco de las mismas

New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA

RESPUESTA GLOBAL

Target lesions	Nontarget lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Incomplete response/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or no	PD
Any	PD	Yes or no	PD
Any	Any	Yes	PD

New Guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

OBJETIVOS

- Incrementar el porcentaje de cuaciones globales del cáncer
- Incrementar el porcentaje de respuestas y de supervivencias en el grupo de tumores para el que no existe posibilidad de curación

M González Barrón Oncología Clínica 2da edición Mc Graw Hill

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

- ESTUDIOS PRECLÍNICOS
- FASE I
- FASE II
- FASE III
- FASE IV

Abeloff Clinical Oncology 3th edition 2004

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

ESTUDIOS FASE I

- Dosis máxima tolerada
 - LD10 (1/10 dosis que mata al 10% ratones)
 - TD1 (1/3 dosis más baja que produce toxicidad en el perro)
- Selección de pacientes
 - Tumor maligno para el que no exista tratamiento eficaz conocido
 - Melanoma, cáncer de riñón
 - Esperanza de vida de 2-3 meses
 - Karnofsky mayor del 70%
 - Que no tengan toxicidad residual
 - Aceptación por escrito
- Gradación de dosis
 - Escala Inversa de Fibonacci
 - Gradación rápida del MD Anderson

Rubin P. Clinical Oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students. 3th edition. W B Saunders 2001
M González Barrón Oncología Clínica 2da edición Mc Graw Hill

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

ESTUDIO FASE II

- Detección de la actividad antitumoral del fármaco, completar perfil de toxicidad
- Población
 - Pac con tumores sin tratamiento eficaz conocido o que no hayan respondido a esquemas considerados estándar
 - Esperanza de vida de 8-12 semanas
 - Enfermedad medible
- Evaluación
 - Número apropiado de pacientes
 - Actividad del fármaco $\geq 20\%$
 - Por lo menos dos ciclos de QT
 - Rechazar estudios con más de 15% pacientes no evaluables

Rubin P. Clinical Oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students. 3th edition. W B Saunders 2001
M González Barrón Oncología Clínica 2da edición Mc Graw Hill

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

Actividad requerida del fármaco para pasar de fase II a III

20-30%	30-40%	40-50%
Colorrectal	Mama	Testículo
Páncreas	Ovario	LNH
Gástrico	C y C	EH
NSCLC	Mieloma	
Vejiga		
Próstata		
Melanoma		
LMA		

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

FASE III

- Comparar la verdadera actividad terapéutica al comparar con estándar
- Cerca del 20% de los estudios multicéntricos resultan con mayor eficacia terapéutica
- Estudio al azar
- Muestra adecuada

Rubin P. Clinical Oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students, 8th edition, W B Saunders 2001
M González Baron. Oncología Clínica. 2da edición. Mc Graw Hill

ENSAYO CLÍNICO EN ONCOLOGÍA

PRINCIPIOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- No maleficencia ("primum non nocere")
- Justicia
- Beneficiencia
- Autonomía

M González Baron. Oncología Clínica. 2da edición. Mc Graw Hill

GENERALIDADES EN CÁNCER DE MAMA

Dr. Omar Castillo Fernández
 Medicina Interna-Oncología Médica
 Instituto Oncológico Nacional

Generalidades

Situación mundial

- 20 millones personas viven con cáncer
- 10 millones casos nuevos anuales
- 6 millones muertes anuales
- Incremento casos 2020-2040
 – 60% países pobres

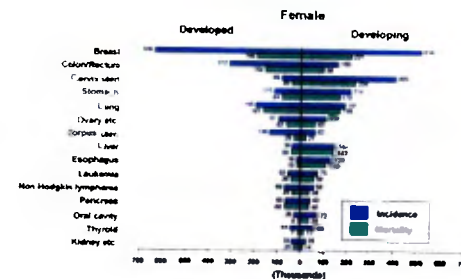


Generalidades en cáncer de mama



Generalidades en cáncer de mama

Situación mundial del cáncer en la mujer



Generalidades en cáncer de mama

Factores de riesgo

- Antecedentes familiares
- Edad
- Sexo
- Factores reproductivos
 - Edad menarca
 - Edad de menopausia
 - Embarazo
 - Lactancia materna

Generalidades en cáncer de mama

Factores de riesgo

- Factores genéticos
 - Mutaciones en BRCA 1
 - Mutaciones en BRCA 2
 - 5-10%
 - Judías
 - 40-85% riesgo de CA de mama
 - Ca de mama en hombre

Generalidades en cáncer de mama

Factores de riesgo

- Sedentarismo
- Alcohol
- Dieta altas en grasa
- Terapia de reemplazo hormonal

Generalidades en cáncer de mama

Tasa de incidencia de Ca de Mama según el intervalo de edad en Panamá.
Año 2003-2005

Tasa /Año	2003	2004	2005
20-24	0.7	0.4	1.4
25-29	3.1	3.1	3.8
30-39	19.2	10.6	17.3
40-49	49.3	49.8	50.2
50-59	78.8	93.4	86.6
60-69	101.7	116.2	105.2
+70	146.1	144.5	158.3

Generalidades en cáncer de mama

Factores de riesgo

Dieta

- Dieta alta en grasas
- ↑ niveles de estrógenos
- Difícil separar de otros factores



Generalidades en cáncer de mama

Factores de riesgo

Alcohol

- Incrementa el riesgo hasta 1.6 veces
- Más de tres copas de vino diaria
- Etanol puede incrementar los niveles de hormonas sexuales en mujeres jóvenes



Generalidades en cáncer de mama

Factores de riesgo

Terapia de reemplazo hormonal

- Incrementa un 26% el riesgo
- Tumores de mayor tamaño
- Tumores más avanzados



Generalidades en cáncer de mama

No son factores de riesgo

- Enfermedad fibroquística de la mama
- Antecedente de aborto
- Uso de anticonceptivos hormonales
- Uso de sostenes ajustados
- Desodorantes
- Golpe en la mama
- Implantes mamarios
- Tabaquismo



Generalidades en cáncer de mama

Detección temprana

Métodos

- Autoexamen de mama
 - Eficacia no demostrada
- Mamografía
- Ultrasonido
- Resonancia Magnética



Generalidades en cáncer de mama

Evidencia científica sobre el autoexamen de mama

Estudio Ruso 1999

- 57712 mujeres autoexamen
- 64759 mujeres grupo control
- Cánceres
 - 157 grupo de autoexamen
 - 164 cánceres en grupo control
- No diferencia estadísticamente significativa
 - Etapa
 - Muerte

Estudio Shanghai 2002

- 132 979 mujeres autoexamen
- 133085 mujeres grupo control
- Cánceres
 - 135 grupo autoexamen
 - 131 grupo control
- No diferencia estadísticamente significativa entre grupos
 - Etapa
 - muerte

Generalidades en cáncer de mama

Detección temprana

Métodos

- Mamografía
 - Disminución mortalidad 25-30%
 - Mujeres mayores de 50 años
 - Inicio 40 años con examen físico y mamografía de 1-2 años
 - Anualmente a partir de los 50 años

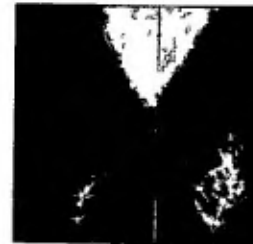


Generalidades en cáncer de mama

Mamografía

Único método para evaluar micro calcificaciones.
S (80-95%) E (85-90%)

Mamografía negativa no excluye el CA.
Disminuye la tasa de muerte en 30%
Falsos (-) 15%
Falsos (+) 6-7 %.



Generalidades del cáncer de mama

Mamografía

- SIGNOS PRIMARIOS**
- Masas espesitadas o no, de bordes lobulados, mal delimitados.
 - Microcalcificaciones asociadas o no a lesión tumoral

SIGNOS SECUNDARIOS.

- Distorsión
- Engrosamiento de la piel.
- Asimetría.
- Vasoscaridad
- Retracción
- Retracción del pezón
- Adenopatía axilar



Generalidades del cáncer de mama

Reporte mamografía BIRADS

CATEGORIAS

VALOR PREDICTIVO POSITIVO

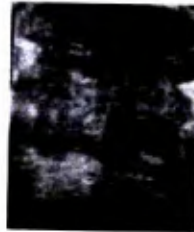
CATEGORIAS	BIRADS	(%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)
0 INCOMPLETO	(0)	13 %	
1 NEGATIVO	(1)	0	
2 DATOS DE BENIGNIDAD	(2)	0 %	
3 PROBABLE BENIGNIDAD	(3)	2 %	
4 SOSPECHA DE ANORMALIDAD A, B Y C.	(4)	30 %	
5 ALTA SOSPECHA DE MALIGNIDAD	(5)	97 %	
6 PACIENTE YA CONOCIDO	(6)	?	

Generalidades del cáncer de mama

ULTRASONIDO

INDICACIONES
S(59-85%) E(55-79%).

Valorar a la mujer < de 35a
Mama densa.
Caracterizar lesiones.
Implantes mamarios.
Masas < DE 5-10MM. No son
visibles.
Guía de procedimientos intervencionistas.



Generalidades del cáncer de mama

Presentación clínica

INDICACIONES

1. 1cm

2. 2cm

3. 3cm

4. 4cm

5. 5cm

6. 6cm

7. 7cm

8. 8cm

9. 9cm

10. 10cm

Cáncer
inflamatorio



Generalidades del cáncer de mama

Cáncer inflamatorio de la mama



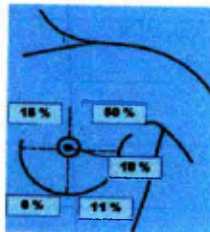
Generalidades del cáncer de mama

Piel de naranja



Generalidades del cáncer de mama

Distribución de los tumores



Generalidades del cáncer de mama

Pasos a seguir

- Toma de biopsia
 - Confirmación histológica
 - Determinación de receptores hormonales y Her 2neu
- Etapificar a la paciente



Biopsia con aguja
Se realiza una incisión
de 1-2 cm en la
piel de la mama
de donde se extrae el
tejido a analizar.

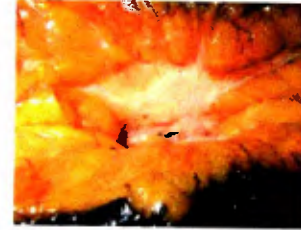
CLASIFICACION HISTOLOGICA Neoplasias Epiteliales

- Carcinoma ductal invasor
 - Carcinoma lobulillar
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma cribiforme
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma papilar
 - Carcinoma micropapilar
 - Carcinoma metaplásico
 - Carcinoma inflamatorio
- Carcinoma apócrino
 - Carcinoma rico en lípidos
 - Carcinoma secretor
 - CA adenoiideo quístico
 - CA de células acinaras
 - CA rico en glucógeno
 - Carcinoma sebáceo

World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, 2005, 2006

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

- Comprende 65 a 80% de todas las neoplasias malignas en mama
- Designado NOS (tipo no especificado)
- Lesión firme y estelar.



GRADIFICACION MODIFICADA DE SCARF- BLOOM-RICHARDSON

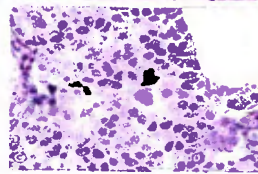
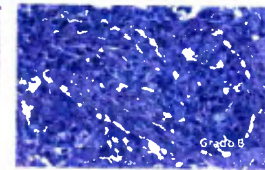
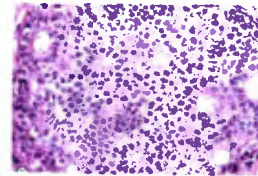
Formación de túbulos	
• Mayoría del tumor (75%)	1
• Moderado (10-75%)	2
• Ninguno/poco (10%)	3
• Pleomorfismo nuclear	
• Uniforme-similar al de la cél normal	1
• Aumento de tamaño y variabilidad	2
• Núcleos muy grandes, nucleolo	3
• Mitosis	
• 0-9 en 10 campos 40X (alto poder)	1
• 10-19 en 10 CAP	2
• >20 en 10 CAP	3

Grado I: 3-5 puntos

Grado II: 6-7 puntos

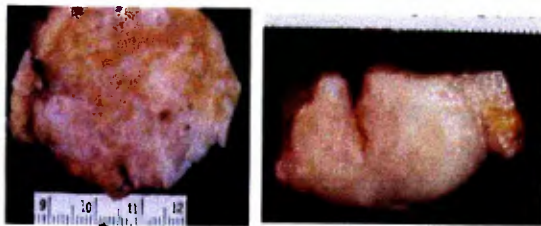
Grado III: 8-9 puntos

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE



CARCINOMA LOBULILLAR INVASIVO

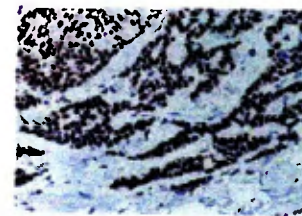
- Comprende 5 - 15% de las neoplasias malignas
- Presenta bilateralidad más común (6 - 47%)
- Edad de presentación mayor



RECEPTORES HORMONALES

- IHQ es el método más usado en su evaluación
- Parámetros: número de núcleos teñidos
intensidad de la reacción

- H-Score
- RE mayor de 20%
- RP mayor de 5%



RECEPTORES HORMONALES

- Se han asociado a grado histológico y nuclear, edad avanzada, bajo índice de proliferación y ausencia de mutación en p53
- Con RE (+) – 75-85% responderán a la TH
- Predice el crecimiento, más que su potencial metastásico.

Tipo	R.H.	Her2	
Ductal	70-80%	15-30%	E-cadherina CK7
Lobulillar	90% RE 65% RP	20%	CK34BetaE12
Tubular	100%	Neg.	
Mucinoso	> 90%	Neg.	
Cnbiforme invasor	> 70%	Neg	
Papilar	90%	Neg	
Micropapilar	30-60%	40-90%	
Medular	< 10%	10%	P53
Metaplasico	Neg	—	P63,CK5

TRIPLE NEGATIVO

- 10-17% del total
- 56-84% expresan el marcadores de tipo-basal
- Se puede diagnosticar por IHQ
- Características: borde de crecimiento empujante
 - Grado nuclear alto
 - Alto índice mitótico
 - Infiltrado linfoplasmocitario
- Clínico: edad más temprana y una tendencia a dar metástasis a cerebro y pulmón

Breast Cancer 2007; 9: 5: 14
Adv Anat Pathol, 2007; 14: 2

Etapificación del cáncer de mama

T N M

T1a: > 0.1 - < 0.5

T1b: > 0.5 - < de 1 cms

T1c: > 1 - < 2 cms

T2: > 2 - < 5 cms

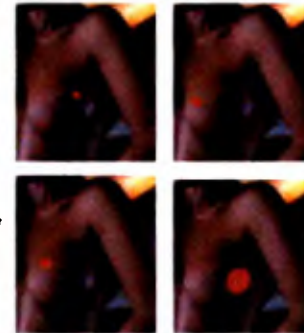
T3: > 5 cm diam. Mayor

T4a: Ext. A pared T

T4b: Edema, ulceración de la piel, lesiones satélites.

T4c: Combinación de Ayb

T4d: Carcinoma Infram.



AKC Staging Manual 2009

T N M

N1: mets móviles ipsilaterales

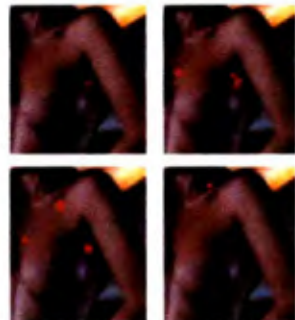
N2a: Mets fijas entre ellas o conglomerados

N2b: Mamma int en ausencia de ganglios axilares.

N3a: infracaviculares ipsilaterales.

N3b: Mamma int, y axilares ipsilaterales

N3c: supraclaviculares ipsilaterales



AKC Staging Manual 2009

T N M

M0: sin mets a distancia

M1: Con mets a distancia.



AKC Staging Manual 2009

Etapificación

Agrupación de Etapas			
Estado 0	T15	P0	M0
Estado I	T1	P0	M0
Estado IIA	T0	P1	M0
	T1	P0	M0
	T2	P0	M0
Estado IIB	T2	P1	M0
	T3	P0	M0
Estado IIIA	T0	P2	M0
	T1	P2	M0
	T2	P2	M0
	T3	P0, P2	M0
Estado IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	P2	M0
Estado IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Gracias por su atención.

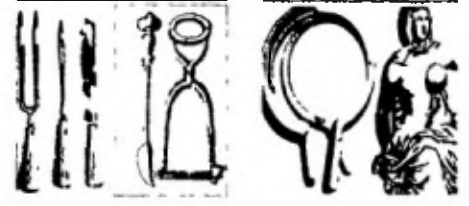
- ¿Preguntas?
- ¿Dudas?
- ¿Comentarios?

Manejo local del cáncer de mama

Omar Castillo Fernández
Medicina Interna-Oncología Médica

Manejo local del Cáncer de mama

Historia



LA ERA DE LA MASTECTOMIA

Mastectomía ultra-radical tipo Wangensteen	(1956)
Mastectomía Radical extendida tipo Urban	(1952)
Mastectomía Radical tipo Halsted	(1882)
Mastectomía Radical Modificada tipo Patey	(1932)
Mastectomía Radical Modificada tipo Madden	(1958)
Mastectomía Radical modificada tipo Auchincloss	(1955)
Mastectomía Simple	(1971)
a) Mastectomía conservadora de piel	(1991)
b) Mastectomía conservadora de piel y CAP	(2004)

Kersey J Blood, The Breast, 4th Edition
Halsted WS. Med Clin Am. 1907;7:449-546

Mastectomia Radical tipo Halsted

Principios de la MR tipo Halsted

1. Exclisión amplia de piel
2. Resección sistemática de ambos musculos y niveles I, II y III
3. Resección en bloque de la pieza con margen amplio

Indicaciones

1. Fijación a Musculo pectoral mayor y/o ulocración de la piel refractarios a QT/RT
2. Recurrencias con fijación al musculo pectoral mayor



Collateral Cervical Surgery 2005 An 10932
Kersey J Blood, The Breast 4th Edition
Chocau Quirógrafos de Norteamérica Vol 6, 2005
G. Hernández y Edición 2001

Mastectomía MR ampliada y la mastectomía "super-radical"


1. Harvey Cushing en 1898
• Disección de los gg MI
2. Mangottini en 1948 italiano que manejo en forma habitual la disección de los gg MI.
- 1952 Jerome Urban Memorial Hospital NY disección en bloque de la pared costal y cadena MI. En pacientes con lesiones centrales y mediales.
- Incrementando la SV a 10%.

Wangensteen y col En 1956 Incluyeron la disección de los gg supraclaviculares y de la mama interna

Mortalidad operatoria 12.5%

• No mejora significativa


- 1964 Sugarbaker
- 156 mastectomías radicales extendidas vs 97 radicales
- 70% vs 57% de SV 5ª



Cooper VOL. Acta Med Nid. 1940;36-54
DeBergis WL. Cancer of the Breast. Phila-Arches WS Saunders
Lewison CP. Surgery 1955; 64:995

Mastectomia Radical modificada Tipo Patey

- D.H. Patey y W.H. Dyson en Hospital Middlessex Londres
- 1932 1ra MRM basado en la obra de Grey donde sustentaba la ausencia de linfáticas en el musculo y su fascia



- 1948 publico
- 118 pacientes
- MR vs MRM SV a 3 años
83% vs 78%

Patey D J Cancer 1967; 10

Mastectomia Radical modificada Tipo Patey

- Resección de la mama, músculo pectoral menor y los niveles ganglionares I, II y III.
- Preservación del N. pectoral lateral y medial que inervan el M. pectoral mayor.

Indicaciones:
Gg en nivel II, III con infiltración a músculo.

Patey B | Cancer 1967; 11

Mastectomia Radical modificada Tipo Auchincloss

- 1955 NewYork-Presbyterian Hospital .
- Analisis 107 MR asociados con mets axilares
- 31 vivas a 8-10 años
- 87% en los niveles I, II (+)

- Incisión elíptica transversal
- Respete ambos músculos pectorales
- Diseca los niveles I y II



Indicaciones actuales:
T menores de 3 cm, (-)
contraindicación CC y/o GC



Auchincloss Am Surg 1963; 191

1980 el Instituto Nacional de Salud de EUA concluyó que la MRM era un tratamiento alternativo a la MR de Halsted para los EC I y II.

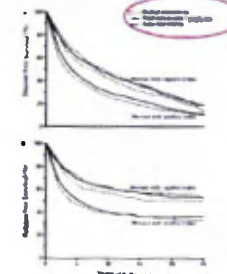
Fisher B, N Engl J Med 1985; 312:674-81

ISIPAK: A RANDOMIZED TRIAL COMPARING
RADICAL MASTECTOMY, TOTAL MASTECTOMY, AND TOTAL MASTECTOMY
ESTABLISHED BY TREATMENT

Investigators: Fisher B, Fisher ER, Fisher D, Fisher M, Fisher G, Fisher H, Fisher J, Fisher K, Fisher L, Fisher M, Fisher N, Fisher O, Fisher P, Fisher Q, Fisher R, Fisher S, Fisher T, Fisher U, Fisher V, Fisher W, Fisher X, Fisher Y, Fisher Z, Fisher AA, Fisher AB, Fisher AC, Fisher AD, Fisher AE, Fisher AF, Fisher AG, Fisher AH, Fisher AI, Fisher AJ, Fisher AK, Fisher AL, Fisher AM, Fisher AN, Fisher AO, Fisher AP, Fisher AQ, Fisher AR, Fisher AS, Fisher AT, Fisher AU, Fisher AV, Fisher AW, Fisher AX, Fisher AY, Fisher AZ, Fisher BA, Fisher BB, Fisher BC, Fisher BD, Fisher BE, Fisher BF, Fisher BG, Fisher BH, Fisher BI, Fisher BJ, Fisher BK, Fisher BL, Fisher BM, Fisher BN, Fisher BO, Fisher BP, Fisher BQ, Fisher BR, Fisher BS, Fisher BT, Fisher BU, Fisher BV, Fisher BW, Fisher BX, Fisher BY, Fisher BZ, Fisher CA, Fisher CB, Fisher CC, Fisher CD, Fisher CE, Fisher CF, Fisher CG, Fisher CH, Fisher CI, Fisher CJ, Fisher CK, Fisher CL, Fisher CM, Fisher CN, Fisher CO, Fisher CP, Fisher CQ, Fisher CR, Fisher CS, Fisher CT, Fisher CU, Fisher CV, Fisher CW, Fisher CX, Fisher CY, Fisher CZ, Fisher DA, Fisher DB, Fisher DC, Fisher DD, Fisher DE, Fisher DF, Fisher DG, Fisher DH, Fisher DI, Fisher DJ, Fisher DK, Fisher DL, Fisher DM, Fisher DN, Fisher DO, Fisher DP, Fisher DQ, Fisher DR, Fisher DS, Fisher DT, Fisher DU, Fisher DV, Fisher DW, Fisher DX, Fisher DY, Fisher DZ, Fisher EA, Fisher EB, Fisher EC, Fisher ED, Fisher EE, Fisher EF, Fisher EG, Fisher EH, Fisher EI, Fisher EJ, Fisher EK, Fisher EL, Fisher EM, Fisher EN, Fisher EO, Fisher EP, Fisher EQ, Fisher ER, Fisher ES, Fisher ET, Fisher EU, Fisher EV, Fisher EW, Fisher EX, Fisher EY, Fisher EZ, Fisher FA, Fisher FB, Fisher FC, Fisher FD, Fisher FE, Fisher FF, Fisher FG, Fisher FH, Fisher FI, Fisher FJ, Fisher FK, Fisher FL, Fisher FM, Fisher FN, Fisher FO, Fisher FP, Fisher FQ, Fisher FR, Fisher FS, Fisher FT, Fisher FU, Fisher FV, Fisher FW, Fisher FX, Fisher FY, Fisher FZ, Fisher GA, Fisher GB, Fisher GC, Fisher GD, Fisher GE, Fisher GF, Fisher GG, Fisher GH, Fisher GI, Fisher GJ, Fisher GK, Fisher GL, Fisher GM, Fisher GN, Fisher GO, Fisher GP, Fisher GQ, Fisher GR, Fisher GS, Fisher GT, Fisher GU, Fisher GV, Fisher GW, Fisher GX, Fisher GY, Fisher GZ, Fisher HA, Fisher HB, Fisher HC, Fisher HD, Fisher HE, Fisher HF, Fisher HG, Fisher HH, Fisher HI, Fisher HJ, Fisher HK, Fisher HL, Fisher HM, Fisher HN, Fisher HO, Fisher HP, Fisher HQ, Fisher HR, Fisher HS, Fisher HT, Fisher HU, Fisher HV, Fisher HW, Fisher HX, Fisher HY, Fisher HZ, Fisher IA, Fisher IB, Fisher IC, Fisher ID, Fisher IE, Fisher IF, Fisher IG, Fisher IH, Fisher II, Fisher IJ, Fisher IK, Fisher IL, Fisher IM, Fisher IN, Fisher IO, Fisher IP, Fisher IQ, Fisher IR, Fisher IS, Fisher IT, Fisher IU, Fisher IV, Fisher IW, Fisher IX, Fisher IY, Fisher IZ, Fisher JA, Fisher JB, Fisher JC, Fisher JD, Fisher JE, Fisher JF, Fisher JG, Fisher JH, Fisher JI, Fisher JJ, Fisher JK, Fisher JL, Fisher JM, Fisher JN, Fisher JO, Fisher JP, Fisher JQ, Fisher JR, Fisher JS, Fisher JT, Fisher JU, Fisher JV, Fisher JW, Fisher JX, Fisher JY, Fisher JZ, Fisher KA, Fisher KB, Fisher KC, Fisher KD, Fisher KE, Fisher KF, Fisher KG, Fisher KH, Fisher KI, Fisher KJ, Fisher KL, Fisher KM, Fisher KN, Fisher KO, Fisher KP, Fisher KQ, Fisher KR, Fisher KS, Fisher KT, Fisher KU, Fisher KV, Fisher KW, Fisher KX, Fisher KY, Fisher KZ, Fisher LA, Fisher LB, Fisher LC, Fisher LD, Fisher LE, Fisher LF, Fisher LG, Fisher LH, Fisher LI, Fisher LJ, Fisher LK, Fisher LL, Fisher LM, Fisher LN, Fisher LO, Fisher LP, Fisher LQ, Fisher LR, Fisher LS, Fisher LT, Fisher LU, Fisher LV, Fisher LW, Fisher LX, Fisher LY, Fisher LZ, Fisher MA, Fisher MB, Fisher MC, Fisher MD, Fisher ME, Fisher MF, Fisher MG, Fisher MH, Fisher MI, Fisher MJ, Fisher MK, Fisher ML, Fisher MM, Fisher MN, Fisher MO, Fisher MP, Fisher MQ, Fisher MR, Fisher MS, Fisher MT, Fisher MU, Fisher MV, Fisher MW, Fisher MX, Fisher MY, Fisher MZ, Fisher NA, Fisher NB, Fisher NC, Fisher ND, Fisher NE, Fisher NF, Fisher NG, Fisher NH, Fisher NI, Fisher NJ, Fisher NK, Fisher NL, Fisher NM, Fisher NN, Fisher NO, Fisher NP, Fisher NQ, Fisher NR, Fisher NS, Fisher NT, Fisher NU, Fisher NV, Fisher NW, Fisher NX, Fisher NY, Fisher NZ, Fisher OA, Fisher OB, Fisher OC, Fisher OD, Fisher OE, Fisher OF, Fisher OG, Fisher OH, Fisher OI, Fisher OJ, Fisher OK, Fisher OL, Fisher OM, Fisher ON, Fisher OO, Fisher OP, Fisher OQ, Fisher OR, Fisher OS, Fisher OT, Fisher OU, Fisher OV, Fisher OW, Fisher OX, Fisher OY, Fisher OZ, Fisher PA, Fisher PB, Fisher PC, Fisher PD, Fisher PE, Fisher PF, Fisher PG, Fisher PH, Fisher PI, Fisher PJ, Fisher PK, Fisher PL, Fisher PM, Fisher PN, Fisher PO, Fisher PP, Fisher PQ, Fisher PR, Fisher PS, Fisher PT, Fisher PU, Fisher PV, Fisher PW, Fisher PX, Fisher PY, Fisher PZ, Fisher QA, Fisher QB, Fisher QC, Fisher QD, Fisher QE, Fisher QF, Fisher QG, Fisher QH, Fisher QI, Fisher QJ, Fisher QK, Fisher QL, Fisher QM, Fisher QN, Fisher QO, Fisher QP, Fisher QQ, Fisher QR, Fisher QS, Fisher QT, Fisher QU, Fisher QV, Fisher QW, Fisher QX, Fisher QY, Fisher QZ, Fisher RA, Fisher RB, Fisher RC, Fisher RD, Fisher RE, Fisher RF, Fisher RG, Fisher RH, Fisher RI, Fisher RJ, Fisher RK, Fisher RL, Fisher RM, Fisher RN, Fisher RO, Fisher RP, Fisher RQ, Fisher RR, Fisher RS, Fisher RT, Fisher RU, Fisher RV, Fisher RW, Fisher RX, Fisher RY, Fisher RZ, Fisher SA, Fisher SB, Fisher SC, Fisher SD, Fisher SE, Fisher SF, Fisher SG, Fisher SH, Fisher SI, Fisher SJ, Fisher SK, Fisher SL, Fisher SM, Fisher SN, Fisher SO, Fisher SP, Fisher SQ, Fisher SR, Fisher SS, Fisher ST, Fisher SU, Fisher SV, Fisher SW, Fisher SX, Fisher SY, Fisher SZ, Fisher TA, Fisher TB, Fisher TC, Fisher TD, Fisher TE, Fisher TF, Fisher TG, Fisher TH, Fisher TI, Fisher TJ, Fisher TK, Fisher TL, Fisher TM, Fisher TN, Fisher TO, Fisher TP, Fisher TQ, Fisher TR, Fisher TS, Fisher TT, Fisher TU, Fisher TV, Fisher TW, Fisher TX, Fisher TY, Fisher TZ, Fisher UA, Fisher UB, Fisher UC, Fisher UD, Fisher UE, Fisher UF, Fisher UG, Fisher UH, Fisher UI, Fisher UJ, Fisher UK, Fisher UL, Fisher UM, Fisher UN, Fisher UO, Fisher UP, Fisher UQ, Fisher UR, Fisher US, Fisher UT, Fisher UU, Fisher UV, Fisher UW, Fisher UX, Fisher UY, Fisher UZ, Fisher VA, Fisher VB, Fisher VC, Fisher VD, Fisher VE, Fisher VF, Fisher VG, Fisher VH, Fisher VI, Fisher VJ, Fisher VK, Fisher VL, Fisher VM, Fisher VN, Fisher VO, Fisher VP, Fisher VQ, Fisher VR, Fisher VS, Fisher VT, Fisher VU, Fisher VV, Fisher VW, Fisher VX, Fisher VY, Fisher VZ, Fisher WA, Fisher WB, Fisher WC, Fisher WD, Fisher WE, Fisher WF, Fisher WG, Fisher WH, Fisher WI, Fisher WJ, Fisher WK, Fisher WL, Fisher WM, Fisher WN, Fisher WO, Fisher WP, Fisher WQ, Fisher WR, Fisher WS, Fisher WT, Fisher WU, Fisher WV, Fisher WW, Fisher WX, Fisher WY, Fisher WZ, Fisher XA, Fisher XB, Fisher XC, Fisher XD, Fisher XE, Fisher XF, Fisher XG, Fisher XH, Fisher XI, Fisher XJ, Fisher XK, Fisher XL, Fisher XM, Fisher XN, Fisher XO, Fisher XP, Fisher XQ, Fisher XR, Fisher XS, Fisher XT, Fisher XU, Fisher XV, Fisher XW, Fisher XX, Fisher XY, Fisher XZ, Fisher YA, Fisher YB, Fisher YC, Fisher YD, Fisher YE, Fisher YF, Fisher YG, Fisher YH, Fisher YI, Fisher YJ, Fisher YK, Fisher YL, Fisher YM, Fisher YN, Fisher YO, Fisher YP, Fisher YQ, Fisher YR, Fisher YS, Fisher YT, Fisher YU, Fisher YV, Fisher YW, Fisher YX, Fisher YY, Fisher YZ, Fisher ZA, Fisher ZB, Fisher ZC, Fisher ZD, Fisher ZE, Fisher ZF, Fisher ZG, Fisher ZH, Fisher ZI, Fisher ZJ, Fisher ZK, Fisher ZL, Fisher ZM, Fisher ZN, Fisher ZO, Fisher ZP, Fisher ZQ, Fisher ZR, Fisher ZS, Fisher ZT, Fisher ZU, Fisher ZV, Fisher ZW, Fisher ZX, Fisher ZY, Fisher ZZ

Mastectomia simple

- NSABP-04 (1971-1974) Fisher y col.
- Recurrencia axilar en pctes con EC I / gg axilares (-)
- 1.1% MS vs 1.4% MR
- No existen diferencias significativas entre pacientes con gg clínicamente - en quienes se realizaron MR y aquellos en quienes se realizó MS con o sin RT gg.



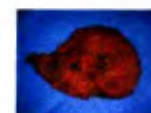
Fisher B, N Engl J Med 1985; 312:674-81

INDICACIONES PARA MASTECTOMIA SIMPLE

- CDIS con IPVN 10,11,12.
 - Enfermedad multicentrica
 - T mayores de 4 cm
 - Imposibilidad para dar margen de 10mm.
 - Microcalcificaciones difusas en masto.
 - Imposibilidad para dar RT
- Ca invasor EC I y II con contraindicaciones para CC.

Parker B | Clin Oncol 1997; 10: 489-93

Mastectomía conservadora de piel



- Fue utilizada por Toth y Lappert en 1991
- Kroll y col. Reportaron 100 pctes con solo 1 recurrencia y un seguimiento a 23.1 m.
- Barton et al. Compara el tej. residual en la MCP y MRM siendo un 22 y 21% respectivamente.
- Recurrencia EC IIB y III 4%, 5.5% en total.
- QT/RT: de acuerdo al RHP
- Sitio mas frecuente de recurrencia es piel 96%
- El tiempo para la recurrencia es de 25m.


Parker B, N Engl J Med 1997; 10: 489-93
Lambertini T, Am Surg Oncol 1997; 10: 489-93

Indicaciones

CDIS IPVN alto
T1 y T2
centrales
Multicentricidad
Carcinoma Invasor con CIE (25% o más)


RELATIVAS

Cáncer localmente avanzado con buena R= al Tx neo.
Mastectomía profiláctica
No desear tratamiento conservador



Carlson Surg Oncol 2003;11:365-369
Greenway BM Am J Surg 2003;196:951-958

Tipos de incisiones utilizadas



Contraindicaciones

- Ca inflamatorio
- Tumores cercanos o con involucro a piel.
- RT pre y post quirúrgica NO la contraindica

Comorb Am J Surg 2004;188:81-84

Cirugía conservadora de piel

Autor	año	Pctes.	% RL	Seguimiento meses
Slavin et.al	1998	51	2	45
Newman et. al	1998	372	6.2	26
Simmons et. al	1999	77	3.9	60
Toth et. al	1999	50	0	51.5
Kroll et. al	1999	114	7	72
Rivadereira et. al	2000	71	5.1	49
Foster et. al	2002	25	4	49
Medina-franco et. al	2002	176	4.5	73
Spiegel and Butler	2003	177	5.8	118
Carlson et. al	2003	339	5.5	65
Gerber et. al	2003	112	5.4	59

Mazgubov Am J Surg 2004;198:900-916

Mastectomía conservadora de piel en CDIS

Autor	año	Numero de pacientes	RL %	seguimiento
Slavin et al	1998	26	0	45 meses
Rubio et al	2000	95	3	3.7 años
Spiegel and Butler	2003	44	0	9.8 años
Carlson	2003	175	0.6	65 meses

Mazgubov Am J Surg 2004;198:900-916

Factores asociados a recurrencia

- Mas de 3 gg (+)
- EC III
- RE (-)
- Alto grado
- ILV


Van't Hof-Grootenboer et al J Clin Oncol 2004;22:4013-4018

Mastectomía conservadora de CAP



Mastectomía conservadora de CAP

- Frecuencia de involucro del CAP 20%
- En EC I y II 9.38%
- En EC III 30%
- En T periféricos 2.5%
- En T centrales 68%
- Gg (-) 15%, 4gg (+) 21%, 4-9gg (+) 22%, + de 10gg (+) 35%



Robinson JPRSA 2001; 10: 399-404
Margolin A Am J Surg 2003; 186: 973-974


Selección de criterios para CC CAP

Autor	N. pacientes	Criterios de inclusión
Gerber et al.	61	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad menor a 75º 2. SAC 21-36 3. Ausencia de involucro de piel 4. Distancia radiográfica CAP-T mayor 2cm 5. ETO de paraneuro neg mínimo a 2cm. Del CAP
Crowe et al.	48	<ol style="list-style-type: none"> 1. T no centrales 2. T menor a 3.5cm 3. ETO del pezon (-)
Simmons et al.	17	<ol style="list-style-type: none"> 1. T no centrales 2. T menores a 4cm 3. CDIS multifocal con microvisión con citología neg de la parte post. De la areola

Simmons Am J of Surg 2004; 188: 973-974


Mastectomía conservadora de CAP

- Indicaciones:
 - EC I y II
 - Localización periférica o a más de 2 cm. Del CAP
 - Pacientes no fumadoras
 - T menores de 2 cm
 - Que no involucre piel
 - Bajo grado
 - Márgenes transoperatorios Negativos min a 2 cm. Del CAP
 - Impronta (-) de la parte posterior del CAP



Simmons Am J of Surg 2004; 188: 973-974

Cirugía conservadora



Cuadrantectomía:
Extirpación de todo un cuadrante de la mama en bloque con la piel que la cubre y con la fascia del músculo pectoral subyacente

Segmentectomía (Resección parcial amplia):
Remoción de gran parte de tejido mamario sano que rodea al nódulo neoplásico, incluyendo un margen mayor de 3-5 cm.

Lumpectomía, tiletomía o nodulectomía (Resección parcial limitada):
Resección del nódulo con Margen de 1-2 cm.

Fisher B. N Engl J Med 2002; 346: 1073-1075
Fisher B. J Clin Oncol 1997; 15: 489-493

Cirugía conservadora

MILAN I
MR vs. QUART
701 pac
T menores a 2 cm
Gg clínicamente (-)
349 MR 352 QUART
SV similar

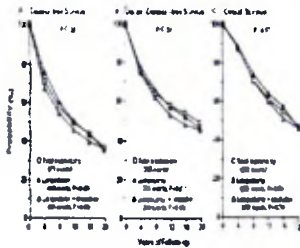
MILAN II
360 pac. QUART
354 TART
RL 5.3% vs 13.3 %
SV similar

MILAN III
QUART vs. QUAD
294 QUART
273 QUAD
Diferencia significativa en recurrencia en grupo de pac. sin RT.

Versano N Engl J Med 1998; 339: 111-114
Versano E Am J Cancer 1999; 6: 4-11
Versano N Eng Med 1995; 333: 117-121

Cirugía conservadora


- NSABP B-06
- Etapa I/II (<4 cm, márgenes negativos)
- Incluidas en el análisis:
 - Mastectomía - 589.
 - Lumpectomía - 634.
 - L+RT(50Gy) 628.
- Seguimiento 20 años.
- No se observó diferencia estadística entre los 3 grupos, con respecto a Supervivencia global, libre de enfermedad.
- Recurrencias L+RT 14.3% vs L sola 39%





Fisher B. N Engl J Med 2002; 346: 1073-1075
Fisher B. J Clin Oncol 1997; 15: 489-493

Indicaciones

- ECI y II
- T menor a 3cm. Solitarios
- Deseo de conservar la mama
- Aceptando RT posqx.
- En T mayor de 3 cm. o aun T3 con QT neo y adecuada respuesta.



Greenberg J. Am. J. Surg. 2005; 190: 933-38
 Schulder H. Am. Surg. Oncol. 2007; 14: 833-42
 Sgardonaco L. PPS 2006; 11: 13
 Thomas J. Am. J. Surg. Oncol. 2007; 14: 411-414
 Harvey P. Int. J. Breast Cancer. 2008; 10: 44-47

Contraindicaciones para CC

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Microcalcificaciones difusas • T multicentrico • CIE mayor 25% • Relación M-T desfavorable • Enf. De la colágena • Imposibilidad para recibir RT • 1er trimestre del embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> • Enf. Paget • Menores de 40 años con comedocarcinoma

Greenberg J. Am. J. Surg. 2005; 190: 933-38
 Schulder H. Am. Surg. Oncol. 2007; 14: 833-42
 Thomas J. Am. J. Surg. Oncol. 2007; 14: 411-414

Tratamiento quirúrgico

- Tratamiento de la axila

a) Radical

- DRA

b) Tratamiento conservador


- GC

INDICACIONES PARA DRA

- Gg palpables clínicamente sospechosos al momento del GC
- Ganglios (+) por BAAF
- GC fallido o (+)
- Estudios de validación de GC
- Sin recursos para realizar GC
- Ca de mama inflamatorio
- Recurrencia loco regional aislada

Cody H. Clin. Tech. Gen. Surg. 2006; 6: 80

Ganglio Centinela



DEFINICIÓN
 Primer ganglio o ganglios del sistema de relevo linfático que drena un tumor primario y refleja el estado tumoral del grupo ganglionar regional

Catalano AE. Am. Surg. 1994; 20: 391-97
 King D. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 94-6

Ganglio Centinela



Las células centinela son las primeras células del sistema linfático que drenan un tumor primario y reflejan el estado tumoral del grupo ganglionar regional

Ganglio Centinela

Indicaciones

- Axila clínicamente negativa
- T1c-T2 seleccionados (Menores 3 cm)
- Axila clínicamente (+) y con BAAF (-)
- CDIS con IPVN alto o sospecha microinvasión
- CDIS tratada con mastectomía
- Controversial:
 - Pacientes que recibieron Qt neoadyuvante
 - Embarazadas

De Caza C. J. *Med Med* 1998; 39: 1080-4.
Zureks S. *Int J Surg Oncol* 2001; 1: 473 p.

¿Colorante, radioisótopo o ambos?



• Descrito por Giuliano en 1985

Ventajas:

- Inyección inmediatamente antes de la cirugía
- No requiere instrumentos especiales
- Poco costoso

Desventajas:

- Mayor curva de aprendizaje
- Menor índice de detección y sólo útil en axila
- Reacción anafiláctica: rara, pero severa

Azul

Autor	Año	N	% identificación	% Positivo	% No
Giuliano	1984	174	66	96	12
Gonzalez	1997	145	71	97	10
Giuliano	1997	107	94	100	0
Keller	1998	98	98	97	3
Morgan	1999	44	73	94	6
Morrow	1999	50	88	95	---

Sanidas E. *ESJO* 2001; 27: 414-417
Worlock A. *Am J Surg* 2000; 96: 330-333

Radioisótopo



• Descrito por Krag en 1993

Ventajas:

- Fácil y rápida localización intraoperatoria
- Altamente efectiva
- Sitios drenaje alternos

Desventajas:

- Requiere sustancias y equipo especial para su preparación y detección
- Material radioactivo (contra indicación)
- Más costoso

Autor	Año	N	% Positivo	% Positivo	% No
Krag	1993	22	82	100	0
Vivronod	1997	163	98	98	5
Winters	1997	37	92	100	0
Krag	1998	443	93	97	11
Crossin	1998	50	84	98	2
Miller	1998	41	98	98	2

Suzuki H. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 819-871
Bozett J. *Am Coll Surg* 2007 in press

Método combinado



• Descrito por Albertini en 1996

Ventajas:

- Complementa las desventajas de uno y otro método aumentando la efectividad de detección
- Aumenta sensibilidad y especificidad

Desventajas:

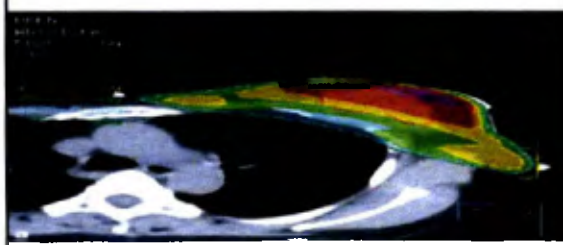
- Más costoso

	ACOSOG Z10	NSABP B32
Identificación GC	98.6%	97%
GC (+)	24%	26%

ACOSOG Z10	Azul	Coloide	Ambos
Fallas	1.4 %	2.3%	1.2 %

Huders M. *Acta Oncologica* 2008; 47: 39-47

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA



CARCINOMA DUCTAL IN SITU NSABP B-17

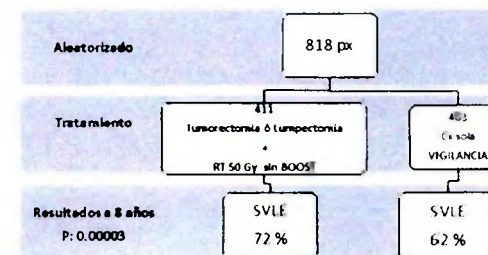


Figure 8. NSABP-B17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
Figure 8. NSABP-B17. *Cancer* 1998; 83: 1053-1060.

Cost-effectiveness of radiation therapy following conservative surgery for ductal carcinoma in situ of the breast

- Tasa a 12 años:
 - Invasor: 18% vs 8%
 - No Invasor: 16 vs 9%
- RT incrementa el costo global \$3300 (2002 medicare)
- Recaída: costos de Salvamento: \$8700
- Índice de Incremento del costo efectividad: \$36,700 por QALY
- No debe de negarse la Radioterapia debido a su costo efectividad

Simon WW, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 68:104-106

Radioterapia en cáncer de mama invasor

- La Cx Conservadores + RT, ofrece el mismo beneficio en CL, SV comparado con Mastectomía
- En pacientes menores de 40 años. La recurrencia local es del 1%/año, el tratamiento sistémico esta indicado
- El estado de los márgenes es un factor pronostico importante para el CL



RADIOTERAPIA POST MASTECTOMIA

RADIOTERAPIA POSTMASTECTOMIA

- Reduce el Riesgo de falla locoregional
- Mejora la SV enfermedad especifica (▲ Riesgo)
- Con QT: Recurrencia Local > 4 N+: 15-36%

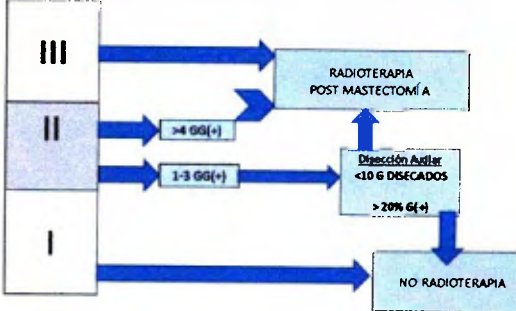
Curran P, Cancer Radiation Oncology: CTRC, Saunders 2003 Ed

INDICACIONES RADIOTERAPIA POST MASTECTOMIA

<p>INDICACIONES</p> <ul style="list-style-type: none"> + 4 N (+) axilares Márgen (+) T3 ó > (5 cm) ó Invasión a Piel o Músculo 	<p>INDICACIONES:</p> <p>Lesión primaria mayor de 4 centímetros. 25% o más de ganglios axilares positivos. Invasión a la piel o a la fascia del pectoral. Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos. Tumores multicéntricos.</p>
---	--

ASTRO 2007
CONSENSO MEXICANO 2006

RADIOTERAPIA POST MASTECTOMIA
 Algoritmo de RT PO en MD Anderson Cancer Center



```

    graph TD
      III[III] --> RT[RT POST MASTECTOMIA]
      II[II] --> G4["≥4 GG(+)", RT]
      II --> G3["1-3 GG(+)", Axillary Dissection]
      I[I] --> NO_RT[NO RADIOTERAPIA]
      Axillary["Discción Axilar <10 G DISECADOS"] --> NO_RT
      Axillary --> G20[">20% G(+)", RT]
    
```

The Oncologist, Vol. 7: 539-546, 2002

12/01/2009

¿Preguntas?

TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

Dr Omar Castillo Fernández

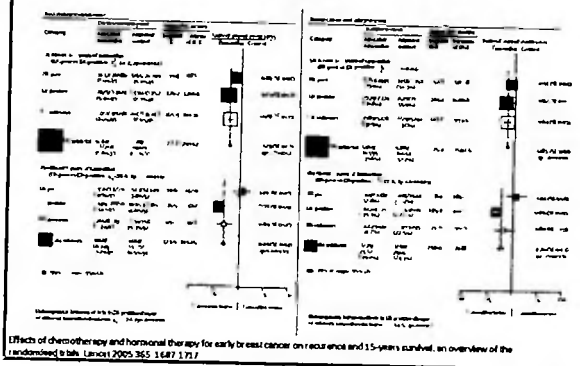
ADYUVANCIA HORMONAL

ESTUDIOS DE ADYUVANCIA CON TAMOXIFENO

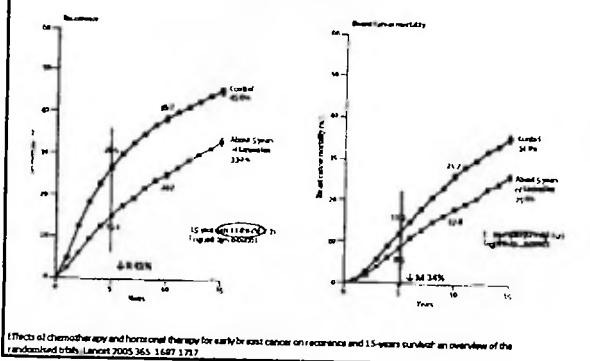
ESTUDIO	TRATAMIENTO	PACIENTES	RESULTADOS
NATO N 606	Tam 20mg x 2a (300) No tratamiento (300)	N- Pre/post	Tam > no Tx en PLE y SV
NSABP B14 N: 2644 Fisher	Tam 20mg x 5a Placebo	N- s49 y e50, RE+	Tam > Pla en PLE (83% vs 77%) 10a 4% beneficio absoluto SV
NSABP B14 >5a N: 1172 Fisher	Tam 20mg >5a (503) Placebo (579)	N- s49 y e50, RE+	Tam < Plac en PLE y SVLE 7a
Scottish trial N 1323 Stewart	Tam 20mg x 5a (687) Tam → recabida (656)	N- Pre/post	Tam > NTA en PLE, SV Tam > NTA en PLR, no en SV
Scottish trial N 342 Stewart	Tam hasta recabida o RIP No terapia	N- Pre/post	1 ca endometrio en Tam
GROCTAN-504 Boccardo	Tam x 5a CMF x 6 → E x 4 CMF x 6 → E x 4 + Tam 5a	N+ RE+ Pre (237)	No diferencia en PLE ni SV Tam: exceso de recabida locoregional
GABON 331 Kaufmann	CMF IV Tam x 2a	N 1-3 RE+ <50a	CMF+ Tam en PLE y SV
DRCG N 634 Andersson	CMF x 6 (314) CMF x 6 + Tam 1a	EC II-III Peripne RE=40%, RE12%	No diferencia en SV

Adjusted Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Early Breast Cancer. J Clin Oncol 2005; 23:1796-18

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP



EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP



EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP

- Equivalencia de Tam 20mg/d y 30/40mg/d
- Quimioendocrino > QT u HT en RH +
- Concomitantes vs secuencial?
- Recurrencia menor en <40a y > 70a y en ganglios positivos
- ↓ Riesgo muerte 30%
- ↓ Riesgo RLR 53%
- ↓ Riesgo MC 33%
- ↓ Riesgo RD 36%
- TEP y Ca endometrio NS
- Mortalidad cardiovas cuar NS

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP

Tam 5a vs Tam 1-2a

- ↓ R recurrencia 18%
- ↓ R muerte 9%
- Exceso NS de TEP, EVC
- ↑ Ca endometrio

Tam 10a vs Tam 5a

- 10,000 pacientes ND
- Disminución de recurrencia
- ↑ RIP por EVC, TEP y ca endometrio NS
- Ensayos clínicos

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717

CONCLUSIONES

- 1 Tam > Placebo
- 2 Tam 5a > Tam ↓ 5a
- 3 Tam ↑ 5a < Tam 5a
- 4 Tam 5a ↓ recurrencia 41% y mortalidad 34%
 - 1 Beneficio absoluto 15a de 11% en recurrencia
 - 2 Beneficio absoluto 15a de 9.2% en mortalidad

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP

SUPRESION/ABLACION OVÁRICA

MÉTODOS DE ABLACIÓN O SUPRESIÓN OVÁRICA

- Ooforectomía quirúrgica
- Radiación radioinducida (4.5, 10-20Gy)
- Análogos GnRH o LHRH
- Quimioterapia

Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1726-33

ESTUDIOS DE SUPRESIÓN/ABLACIÓN DE FUNCIÓN OVÁRICA COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA QUE NO INCLUYE TAMOXIFENO

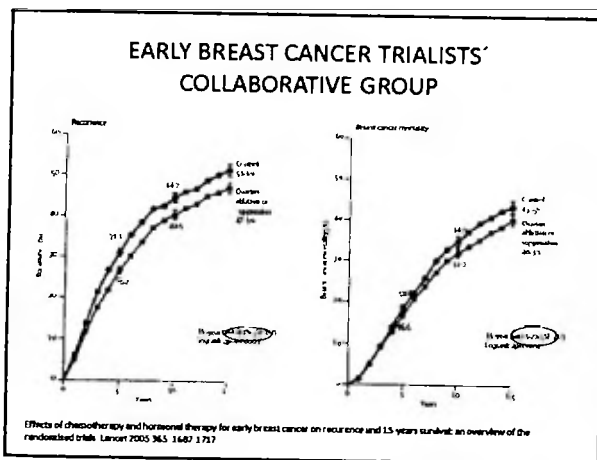
Estudio	Tratamiento	Pacientes	Resultados
Zebra N 1940 Kaufmann	CMF x 6 (823) G x 2a (617)	N+ RE+/-	CMF = G en PLE para RE+ (HR 1.05 95% CI 0.89 a 1.24 P=0.8) CMF > G en PLE para RE-
IBSCG VII N 1063 IBSCG	CMF x 6 (360) G x 2a (348) CMF x 6 → G x 1.5a (357)	N- RE+/-	CMF = G en PLE para RE+ (HR 0.87 95% CI 0.68 a 1.12 P=0.8) CMF → G = G PLE para RE+ (HR 0.84 95% CI 0.56 a 1.28 P=0.4) CMF → G = CMF PLE para RE+ (HR 0.8 95% CI 0.54 a 1.19 P=0.2)
Scottish N:332 Thomson	CMF x 6 a 6 OA(OX)	N+	No diferencias en SV (HR 1.12 95% CI 0.76 a 1.63) OA > CMF en SV para RE<20/mo/mg CMF > OA en SV para RE<20/mo/mg
Scandinavian N 732 Ejlertsen	CMF x 6 OA(RT)	N+ RE+	No diferencias
TABLE N 600 Schmid	CMF x 6 Leuprolidn x 2a	N+ RE+	No diferencias

Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1734-54

ESTUDIOS DE SUPRESIÓN/ABLACIÓN OVÁRICA QUE INCLUYEN TAMOXIFENO

Estudio	Tratamiento	Pacientes	Resultados
ABSCG N1034 Jakesz	CMF x 6 G x 3 + Tam x 6a	N+ RE+	CMF + G + Tam en PLE (HR 1.40 95% CI 1.06-1.87 P=0.017)
GROCTA02 N: 244 Boccardo	OA(Ox, RT o G x2a)+Tam 30 mg x 6a CMF x 6	N+ RE+	G + Tam=CMF (HR 0.84 95% CI 0.60-1.17 P=0.8)
France N 182 Roché	FAC x 6 OA(Ox o RT) + Tam 30mg X 2 a	N+ RE+	Mediana seguimiento 7 años PLE 82% vs 66% NS SV 84% vs 74% NS
FASQ N 333 Roché	Tam 30 mg + triptorelin x 3a FEC x 6	N+ RE+	Mediana seguimiento 3 años No diferencias en SV ni PLE
ZIPPIN 2851 Rajqvist	G x 2 a Tam x 2 a G x 2 a + Tam x 2 a No tratamiento	N+ RE+/-	G vs G PLE (HR 0.77 95% CI 0.68-0.89 P=0.001)
INT 0101 N 1504 Devilsson	CAF CAF + G x 6a CAF + G + Tam x 6a	N+ RE+	CAF + G=CAF CAF + G + Tam= CAF + G
Vietnam N 709 Lowe	OA(Ox) + Tam x 6a Observación	N+/-	OA + Tam = observación en PLE y SV
France N 928 Arriagada	Quimioterapia + OA (RT/medica)	N+/-	No diferencia en SV ni PLE
IBSCG 1180 N. 174 IBSCG	AC x 4 + OA (OX o RT) + Tam 6a OA (OX, RT o G) + Tam 6a	N+ RE+	No diferencia en SV ni PLE

Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1736-54



CONCLUSIONES

CMF x 6 = Goserelina x 2 RE+
 CMF x 6 > Goserelinax 2/OF RE-
 CMF x 6 < AO/SO + Tam
 AO/SO
 Recurrencia 15a 4.3%
 Mortalidad 15a 3.2%

INHIBIDORES DE AROMATASA

Inactiva la aromatasa
 Andr6genos → estr6genos
 Tejidos
 grasa, hfgado musculo, cerebro, mama, c6ncer de mama
 Estradiol
 Premenopausica 110pg/mL
 Menopausa 7pg/mL
 10 Tejido neoplasico > tejido sano

Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-42

INHIBIDORES DE AROMATASA

		TIPO DE INHIBIDORES	
Gen	Tipo 1 (E)	Tipo 2 (NE)	
1era	Formestano	Aminoglutemida	
2da	Exemestano	Fadrozole	
3era	Anastrozol	Letrozol	

t ½ 48 hrs anastrozole y letrozole
 t ½ 27 hrs exemestane
 Inhibición
 Anastrozole 97%
 Letrozole 99%
 Exemestane 98%

Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-42

	ATAC ^{1,2}	BIG1-06 ³	IES ⁴	ARNOA/BC/SC ⁵	MA-17 ⁶
Población	PostMI, RH ⁺	PostMI, RH ⁺	PostMI, RH ^{+/Misc}	PostMI	PostMI
Tamaño	6366	8010	4742	3224(982/2242)	6107
Sorbo	ANA, TMX o ANA+TMX	Let, TMX, Let+TMX, TMX+Let	TMX, TMX+EXE	TMX, TMX+ANA	TMX+LET, TMX+PLA
Obj primario	PLE	PLE	PLE	PLE	PLE
Obj secund	SV	SV	SV	SV	SV
Seguimiento	68m	28.8m	30.6 y 37.4m	28m	30m
SVLE (%)	13% P: 0.01	19% P: 0.003	32% P: 0.001	40% P: 0.0018	43% P: 0.00004
SVLED (%)	14% P: 0.047	27% P: 0.001	34% P: 0.0004	39% P: 0.0067	59% P: 0.002
Beneficio Abs	3.7%	3.6%	4.7%	3.1%	0%
Meme contra	1.42%(63%)		1.69%	1.26%	1.63%
! Mortalidad	3% P: 0.7	14% P: 0.16	12% P: 0.57	P: 0.16	24% P: 0.25 40% (G+) P: 0.04

¹ American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
² American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
³ American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
⁴ American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
⁵ American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
⁶ American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29


- American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
- Inhibidores de aromatasa (IA) alternativa razonable con RH+
 - Tratamiento de elección con alguna contraindicación a TMX
 - Considerar tx a base IA después de 5a con TMX por 2 5a
 - Valorar inicio de IA después 2-3a de TMX y completar tratamiento por 5 a
 - Incremento de artralgias/mialgias y disminución de cáncer endometrial, embolismo pulmonar y EVC con IA

American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors
As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast
Cancer: Status Report 2004
J Clin Oncol 2005, 23: 619-29

- 1 Se ignora si el tratamiento inicial con IA es superior, equivalente o inferior al *cross-over* de tamoxifeno
- 2 No hay evidencia de obtener beneficio con IA > 5a
- 3 No hay estudios que avalen el uso de IA → TMX*
- 4 Evidencia insuficiente acerca de los efectos en enfermedad cardiovascular y riesgo coronario

Gracias por su atención

Quimioterapia en cáncer de mama



Omar Castillo Fernández
Medicina Interna-Oncología Médica
Servicio de Oncología Médica
Instituto Oncológico Nacional

Descenso en la mortalidad

Causas Identificables:

- Detección temprana
- Mejoría en la terapia
 - Amplio uso de
 - Hormonoterapia
 - Quimioterapia
 - Trastuzumab
 - Radiación y cirugía

Hudis C. Comprehensive board review in Hematology and Medical Oncology
M O Anderson Cancer Center , Houston Sept 2007

Cáncer de mama

Recaídas posterior a tratamiento primario

- **Etapa I**
 - Recaídas 15-20%
- **Etapa II**
 - Recaídas 40%

ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer. Ann Oncol 16 (Suppl):110-112 2005

Cáncer de mama

“El cáncer de mama no metastásico es considerado una enfermedad sistémica”

↓

MICROMETÁSTASIS

Mizutani D et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 188-194

Enfoque general de la paciente

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Metas

- Reducir la recurrencia local y sistémica
- Mejorar la supervivencia

De Vita. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

Cáncer de mama

Consideraciones sobre la QT adyuvante:

- Identificar a las pacientes con mayor riesgo
- Considerar toxicidad y riesgo
- Considerar comorbilidad y preferencia de la paciente
- Beneficio modesto en sobrevida

Newman L. Et al. Surg Clin N Am 2007;87: 499-509

Reducción del riesgo de recaída

QT adyuvante ↓ proporcional 30% riesgo de recaída

Paciente de bajo riesgo Paciente alto riesgo

Beneficio absoluto vs relativo según riesgo

Considerando una ↓ proporcional 30% riesgo

Hudis C, Norton L. Sem Oncol 1996; 11:475-491

FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA

FACTORES PRONÓSTICOS:
Cualquier medida disponible al momento del diagnóstico o cirugía que es asociado con alteración en la sobrevida global y libre de enfermedad.

FACTORES PREDICTIVOS:
Cualquier medida asociada con la respuesta o la falta de respuesta a una terapia particular.

Factores pronósticos

Estratificación del riesgo:

- Estado Ganglionar
- Tamaño tumoral
- Receptores hormonales
- Her 2 neu
- Grado histológico
- Factores moleculares

Mc Arthur H. Hematol Oncol Clin N Am 2007;21: 207-222

Factores pronósticos

Número de ganglios afectados posterior a cirugía

Sapner et al. J Clin Oncol 1996;14:2738-2746

Factores pronósticos

SOBREVIDA RELACIONADA AL NÚMERO DE GL INVOLUCRADOS

N GL (+)	Recurrencia 5 años	Sobrevida a 10 años
0	20%	65-80%
1-3	30-40%	35-65%
4	44%	-
Más de 4	54-82%	13-24%

De Vite. Cancer, Principes & Practice of Oncology 2005

Factores pronósticos

LA PRÁCTICA ESTÁNDAR:

- Administrar terapia sistémica adyuvante a toda paciente con CA de mama y ganglios positivos.
- ¿Y las pacientes con ganglios negativos?



Factores pronósticos

TAMAÑO DEL TUMOR

- Relación directa con la sobrevida.
- Pronóstico de recurrencia y beneficio del tratamiento.
- Un tamaño tumoral incrementado, disminuye la sobrevida a pesar del estado de los GL.

D.F. Roses, Breast Cancer 1999

Factores pronósticos

TAMAÑO	GL(-) %	1-3 GL +	4 GL+
<0.5	79.4	15.6	5
0.5-0.9	79.4	14.1	6.5
1-1.9	66.8	22.5	10.6
2-2.9	55.1	26.1	18.9
3-3.9	47.9	27.4	24.8
4-4.9	25.6	23.4	34.4
> 5	29.9	23.4	46.7

Factores pronósticos

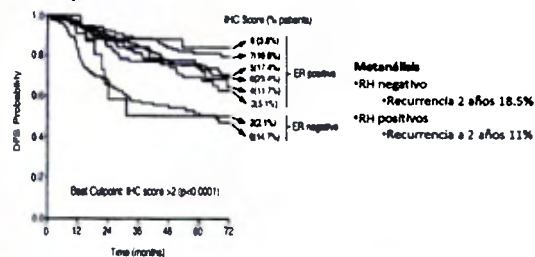
RELACION ENTRE SOBREVIDA Y TAMAÑO TUMORAL

	TAMAÑO	% sv A 5 AÑOS
Menos de 0.5	269	99.2
0.5-0.9	791	98.3
1-1.9	4668	92.6
2-2.9	4010	90.6
3-3.9	2072	86.2
4-4.9	845	84.6
Mas de 5 cm.	809	82.2
Total	13,464	

Kirby I Bland, Disease of the Breast 2000

Factores pronósticos

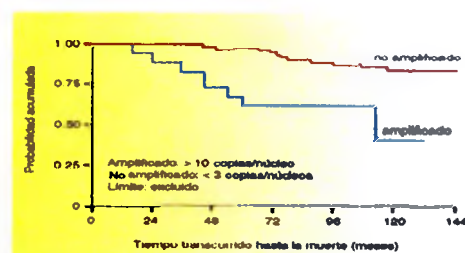
Receptores hormonales



De VRA. Cancer, Principles & Practice of Oncology 2005

Factores pronósticos

AMPLIFICACIÓN DE HER 2 Neu EN CA DE MAMA



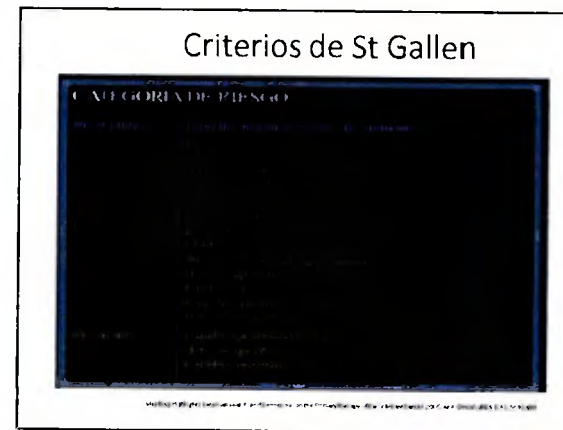
Ross JS, Fletcher JA. Stem Cells 1998; 16:413-428

Factores pronósticos

Grado histológico/ganglios en sobrevida

GRADO	GLANGLIOS (-) %	GANGLIOS (+) %
SV 5 años		
1	86	66
2	68	33
3	64	19
SV a 10 años		
1	61	51
2	47	14
3	42	19

Surgical Oncology Clin 1997

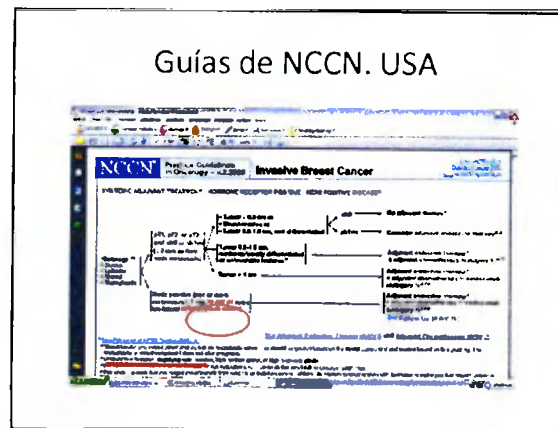


Criterios de St Gallen

Tratamiento

	FF	EE	EE + EE
Low risk Vide negative AND all of the following: pT1-2, cN0, AND Grade I, AND No per centric axillary invasion, AND HER2/neu gene not overexpressed or amplified, AND Age < 50 years	FT	EE	EE + EE
Intermediate risk Vide negative AND at least one of the following: pT1-2, cN0, OR Grade 2-3, OR Presence of postoperative axillary invasion, OR HER2/neu gene overexpressed or amplified, OR Age < 50 years	FT + EE	EE + EE	EE + EE
High risk Vide positive 1-3 lymph node(s) AND HER2/neu gene overexpressed or amplified Vide positive 4 or more lymph node(s)	FT + EE	EE + EE	EE + EE

Annals of Oncology, 17: 1772-3, 2006

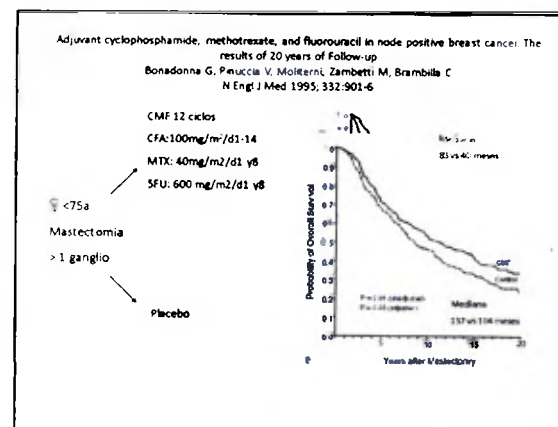


Quimioterapia adyuvante

"Timing" óptimo

- Análisis de 2594 pacientes
- Retraso en el inicio de la QT se asocia con incremento en los porcentajes de recaída, particularmente más de 12 semanas de la cirugía (p < 0.05)
- Estudios aleatorizados rango 3-6 semanas posterior a cirugía
- Inicio más temprano no se asocia con mejor pronóstico

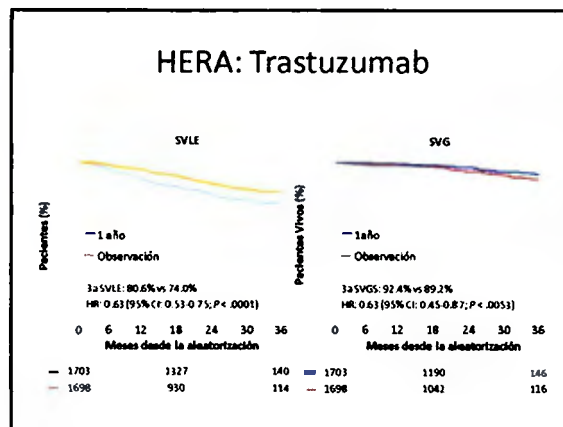
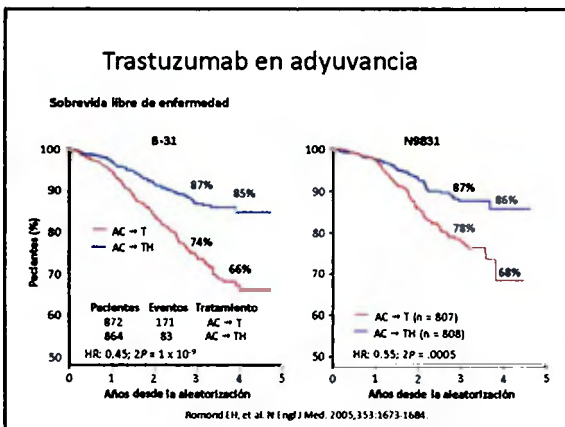
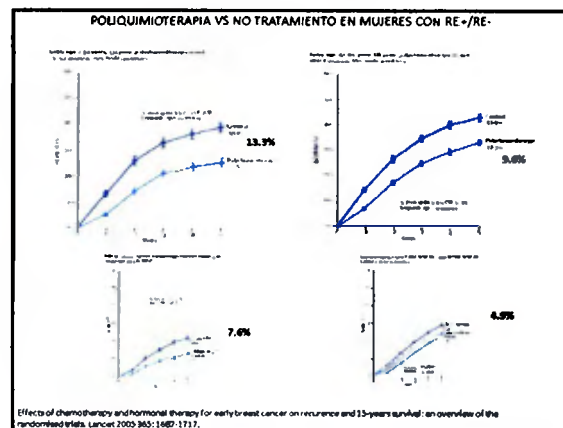
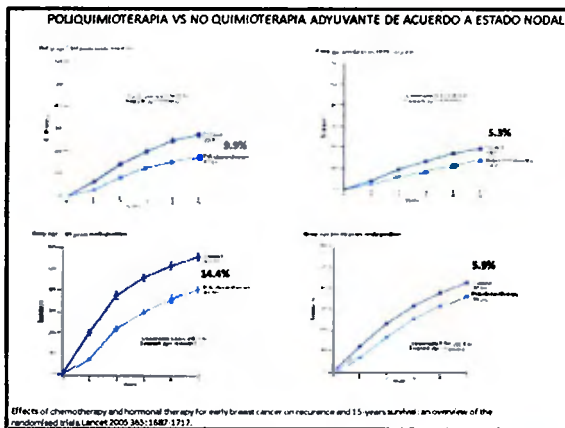
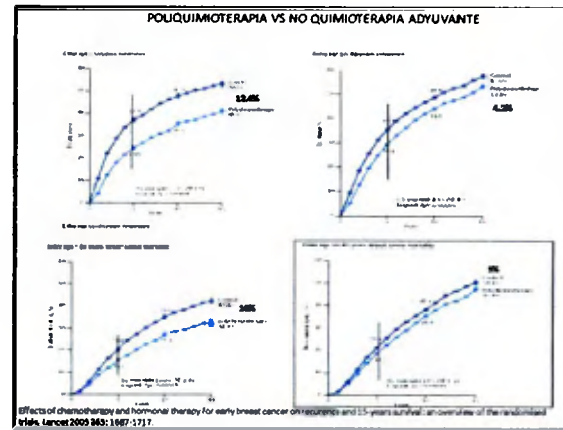
Lohrsch C et al. J Clin Oncol 2006;24:4888-94



Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer. The results of 20 years of Follow-up
 Bonadonna G, Pinucce V, Moliterni, Zambetti M, Brambilla C
 N Engl J Med 1995; 332:901-6

Periodo libre de enfermedad y SVG a 20a

	PLE(%)		SV(%)	
	Control	CMF	Control	CMF
Prem	26	37	24	47
Postem	24	26	22	22
Tamaño				
< 2 cm	28	33	22	36
> 2 cm	21	31	26	31
Ganglios				
1-3	29	37	24	38
4-10	18	26	27	27
> 10	0	0	0	17



NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
"Se refiere al uso de QT en pacientes que se presentan con cánceres localizados para los cuales modalidades de tratamiento local existen, pero son menos efectivos"

De Vita Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition 2005

NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

- Tratamiento estándar
 - Cáncer localmente avanzado
 - Cáncer inflamatorio de la mama
 - Enfermedad ganglionar
- Uso creciente en enfermedad temprana

Chang A. Oncology: An evidence based approach Springer 2006

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Década	Indicaciones QT sistémica primaria
1970	Tumores inoperables
1980	Tumores operables >5 cm
1990	Tumores operables >2 cm
2000	Independiente T

J Clin Oncol 2003;21:2600-08

¿Cuáles son las bases teóricas?

La remoción del tumor primario estimula la liberación de factores séricos que estimulan la síntesis de ADN tumoral y el crecimiento de las metástasis inclusive a 24 hrs del POP

= Lo anterior se previene *in vitro* con la adición preoperatoria de Ciclofosfamida, Tamoxifeno, Zoladex o RT

Fisher B et al Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to serum growth stimulating factor in mice. Cancer Res 1989; 49:2002-04

NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

<p>VENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enf micrometastásica • ↑ Cirugía conservadora • Evaluar quimiosensibilidad <i>in vivo</i> • Posibilidad de respuesta patológica completa 	<p>DESVENTAJAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificulta la valoración ganglionar • Progresión durante el tratamiento
--	---

Newman L. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. Surg (Br) N Am 2007; 87: 309-415

NEOADYUVANCIA VERSUS ADYUVANCIA

NSABP B-18

Fisher B et al Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women With Operable Breast Cancer: Findings From National Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. Clin Oncol 1997; 10: 2485-2493

NEOADYUVANCIA VERSUS ADYUVANCIA

NSABP B-18

N	Tx	RC	RCp	Cons	RL	SLE% 5a	SG% 5a
747	Preoperatorio	38%	9%	67%	7.9%	63.7	79.5
748	Pos-operatorio			60%	5.8%	67.3	80
				p=0.002		0.23	0.95 0.8a

Hiner S et al. Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Recurrence in Women With Operable Breast Cancer: Findings From National Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3482-3493

NEOADYUVANCIA VERSUS ADYUVANCIA

NSABP B-18 Actualización a 9 años

Overall Survival

Disease-Free Survival

Wolmark N, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2001;30:96-102

NEOADYUVANCIA VERSUS ADYUVANCIA

T	n	Esquemas	Seguimiento (años)	Sobrevivida		p
				Pre	Pos	
T2-3	880	AT +CMF	3.8	90%	91%	NS
T1c-4b	638	PEC	4.7	82%	84%	NS
T0-4	309	MBor,MTX,MMC	4	80%	82%	NS
T2-3	390	FAC	9	65%	60%	NS
T2-3	272	MTX, Epi VCR →MMC, Thiotepa, Vd	10	64%	68%	NS

Todos los pacientes con ND-N1

Smith H. Neoadjuvant treatment for early stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol* 2006; 7:769-74

NEOADYUVANCIA VERSUS ADYUVANCIA

Metanálisis

A. Pre- vs Post-Operative

B. Pre- vs Post-Operative

C. Overall neoadjuvant

D. Local neoadjuvant

Meaurio E et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Res* 2009;173:189-196

NEOADYUVANCIA VERSUS ADYUVANCIA

- La adyuvancia y neoadyuvancia son tratamientos equivalentes
- La neoadyuvancia aumenta los porcentajes de cirugías conservadoras sin afectar la sobrevivida

RESPUESTA A NEOFADYUVANCIA

- Respuesta clínica 60-90%
- Respuesta clínica completa 36%
- Respuesta patológica 15-30%
 - Antraclínicos 16%
 - Taxanos 26%
- Progresión <3%

Newman B. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *Clin N Am* 2007; 8: 399-413

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

DEFINICIÓN
 "Desaparición de componentes invasivos y no invasivos en mama y axila al momento de la cirugía"

Kaufmann M et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer: An update. J Clin Oncol 2006; 24: 1960-1969

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

NSABP B-18.

Wormark N, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Breast and Bowel Project (B-18). J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;30:96-102

RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

NSABP B 27

Dear H et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol N37. J Clin Oncol 2006; 24:2019-2027

FACTORES QUE AFECTAN LA SENSIBILIDAD A LA NEOADYUVANCIA

- Alta o baja probabilidad de respuesta
- Individualizar el tratamiento
- Más estudiados
 - Receptores hormonales
 - Características patológicas
 - Her 2 neu

Porter C et al. Neoadjuvant Chemotherapy: A step closer to individualized therapy. ASCO Educational Book 2007

FACTORES PREDICTIVOS

Receptores hormonales

	n	Esquemas	pCR RH(-)	pCR RH(+)
J Clin Oncol 2008 24 1037-44	1731	Revisión	24%	8%
J Clin Oncol 2005 23 2878-85	913	AD/AC-D	23%	6%
Clin Cancer Res 2005 11 8715-21	1355	AP-CMF	42%	12%
J Clin Oncol 2003 21 4165-74	2411	AC vs AC-D	17%	8%
Ann Oncol 2005 16 58-63	286	DAC/DAC-NX	37%	10%
Br J Cancer 2004 91 2012-2017	435	Revisión	22%	8%

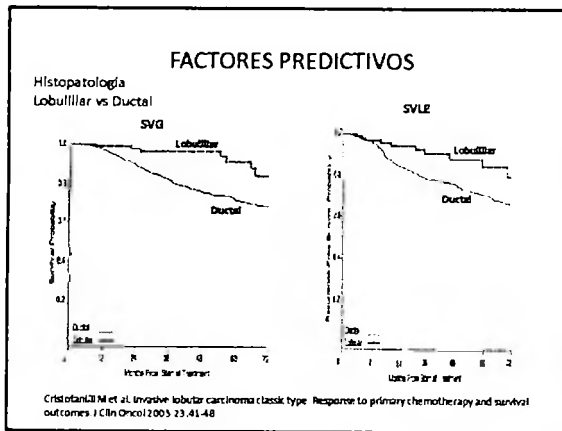
FACTORES PREDICTIVOS

Histopatología Lobulillar vs Ductal

	Overall		IDC		ILC	
	No of Patients	%	No of Patients	%	No of Patients	%
pCR						
No	887	86	770	85	118	97
Yes	142	14	138	15	4	3

p<0.001

Cristofari M et al. Invasive lobular carcinoma (classic type): Response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005; 23:41-48



FACTORES PREDICTIVOS

Histopatología

- Pobre diferenciación
- Alto grado nuclear
- Alto índice de proliferación

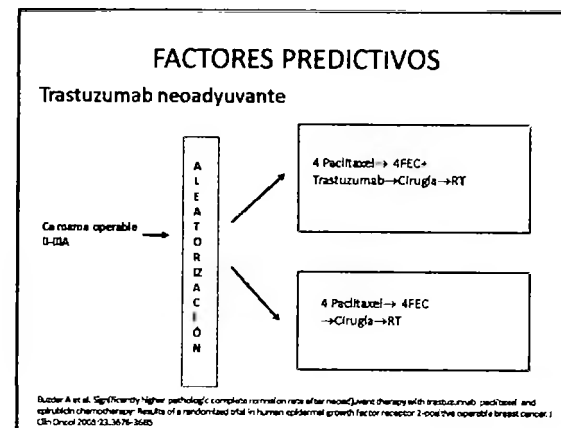
Porter C et al. Neoadjuvant Chemotherapy: A step closer to individualized therapy. Educational Book 2007

FACTORES PREDICTIVOS

Trastuzumab neoadyuvante Fase II

Estudio	n	Esquema	Respuesta clínica (%)	RPC (%)
Burstein 2003	40	PH	75	18
Coudert 2004	33	DH	73	47
Hains 2003	28	NH	83	NA
Bines 2003	33	DHw	70	12
Moluccon 2002	18	DH	95	18
Hurley 2002	36	DCaH	NA	26

Taufman M et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer. Ann Oncol 2006; 24:1940-1949



FACTORES PREDICTIVOS

Trastuzumab neoadyuvante

Grupo	RPC (p= 0.02)
QT+ Trastuzumab	67% (95% IC 43-84%)
QT sola	25% (95% IC 7-52%)

Buzdar A et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3676-3685

NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

Mayor probabilidad de RPC

- RH negativos
- Ductal
- Pobremente diferenciados, alto grado
- Uso de Trastuzumab

NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

Valoración de la respuesta

- Combinación de mastografía y USG
- Marcar el sitio del tumor primario
 - Tinta
 - Marcador radiopaco

Mamounas L, et al. Surgical considerations for patients treated with neoadjuvant chemotherapy. ASCO Educational Book 2007

NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

Conservación de mama

Contraindicaciones

- Tumor residual mayor de 5cm
- Afección de piel
- Fijación pared torácica
- Enfermedad multicéntrica
- Calcificaciones difusas

Newman L. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. Clin N Am 2007;87:399-415

NEOADYUVANCIA EN CA DE MAMA

Valoración del estado ganglionar

- Negativización axilar con QT
 - Antracíclicos 20-30%
 - Taxanos = 40%
- Axila positiva posterior a QT mayor riesgo
 - Bajo número de ganglios recuperados en disección
- Ganglio centinela
 - Controversia entre antes y/o después de QT neo

Calcut R et al. Lower nodal counts in axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy: are there implications? Am J Surg 2006;191:830-831

RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON NEOADYUVANCIA

RT posterior a cirugía

- Cirugía conservadora
- Post-mastectomía
 - Etapa III
 - T3 (≥ 5cm)
 - 4 o más ganglios positivos

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

CONCLUSIONES

- Mejorar opciones quirúrgicas^{1,2}
- Indicado en pacientes que sean candidato para tratamiento adyuvante¹
- No hay una secuencia estándar
- Predictor de SV^{1,2}
- Pronóstico redefinido por tumor residual²
- Igual de efectivo que el tratamiento postoperatorio^{1,2}

1. Recommendations from an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary Systemic) Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. J Clin Oncol 2006; 24: 1940-1949
2. Chemotherapy: What Progress in the Last 5 Year? J Clin Oncol 2005; 23: 1760-1775

Gracias por su amable atención!!



Dad gracias en todo, porque esa es la voluntad de Dios...

I Tes 5:18

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO Y RECURRENTE



Dr Omar Castillo Fernández
Medicina Interna
Oncología Médica

Generalidades

- ⊙ >1 millón de casos diagnosticados cada año
- ⊙ 50% de las muertes ocurren en países subdesarrollados
- ⊙ El incremento de la supervivencia de las pacientes aumenta la incidencia de MBC.

EJC Supplements 2007 5 11 16

Generalidades

- ⊙ Recurrencia local después de cirugía conservadora y radioterapia 2-20% a 10 años
- ⊙ Recurrencia local después de cirugía radical y radioterapia a 10 años <10%
- ⊙ Metástasis a distancia a 10 años 10-70%

Annals of Oncology 2008;19 (supplement 2):11 14

Generalidades

- ⊙ Las tasas de mortalidad solo disminuyeron anualmente 1.6% entre 1989 y 1995, y actualmente, un 3.4%
- ⊙ Pacientes diagnosticados con enfermedad metastásica 1995 y 1998 tienen una supervivencia a 5 años 20% y 3% a 10 años

Edith A Pérez, Shani Modi EJC Vol.3 9 de 2005

Generalidades

O	T _{1a}	N0	M0
I	T ₁	N0	M0
IIA	T ₀	N1	M0
	T ₁	N1	M0
	T ₂	N0	M0
IIB	T ₂	N1	M0
	T ₂	N2	M0
IIIA	T ₀	N2	M0
	T ₁₋₃	N2-3	M0
IIB	T ₃	N2	M0
	T ₄	N2	M0
	T ₄	N3	M0
IIIC	T ₄	N3	M0
IV	T ₄	N3	M1

Riesgos de recaída 5 años por EC

- ⊙ Estadio I 20% - 30%
- ⊙ Estadio II 40% - 60%
- ⊙ Estadio III > 90%

Annals of Oncology 2008 19 (supplement 2):11 14

Sitios más frecuentes de recaída

- ⊙ Hueso (49-60%)
- ⊙ Pulmón (15-20%)
- ⊙ Pleura (5-18%)
- ⊙ Hígado (5-15%)
- ⊙ Pared torácica y tej blandos (7-15%)
- ⊙ SNC (5%)
- ⊙ Adrenales, ovario, pericardio, tiroides y médula ósea

Cancer 1978;41 1170
Surg Clin North Am 1999;79(5):1117-43

Supervivencia Global de las pacientes con Ca de Mama

- ⊗ Está en relación con el número y sitio de metástasis.
- ⊗ Exclusivamente óseas
 - ⊗ SV 3-7 años
- ⊗ Viscerales
 - ⊗ 8-12 meses

Toma de decisión sobre el tratamiento

Factor pronóstico	Favorable	Desfavorable
ECOG	Bueno	Pobre
Sitios de metástasis	TB, óseo	Visceras
# y sitio de metástasis	Oligometastásica	Múltiples
RH	Positivo	Negativo
Her2/neu	Negativo	Positivo
ILE	> 2 años	< 2 años
QT adyuvante	No	Si
QT metástasis previa	No	Si

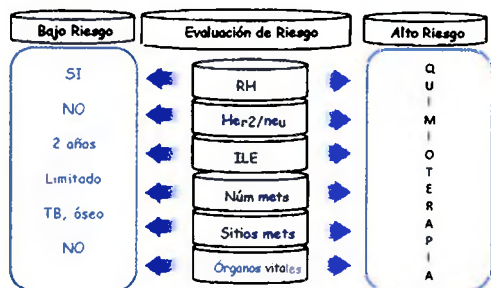
Objetivos del tratamiento

- ⊗ Paliar los síntomas.
- ⊗ Prolongar la supervivencia.
- ⊗ Mejorar la calidad de vida.



Preferencia del médico	Preferencia del paciente
Que el paciente desee tratarse	Aumento en la supervivencia
Aumento de la supervivencia	Síntomas
Respuesta objetiva	Calidad de vida
Toxicidad	Toxicidad
Síntomas	Experiencia de los tratamientos previos
Complicaciones del tratamiento previo	Edad
Edad	
Calidad de vida	

Elección del tratamiento



Opciones según el tratamiento adyuvante

Tx	No antracíclinas		Antracíclinas	Antracíclinas/Taxanos
	Antracíclinas	Antracíclinas y taxanos	Taxanos ± Antimetabolitos	Antimetabolitos 1
1 línea				
2 línea	Taxanos ± Antimetabolitos		Antimetabolitos	Antimetabolitos
3 línea	Antimetabolitos			

Factor pronóstico a considerar el tiempo de la progresión > 6 < 2 años

¿Cómo valorar la respuesta al tratamiento con QT en MBC?

- ⊗ No se conoce como evaluar la respuesta
- ⊗ Incremento en la calidad de vida
- ⊗ Disminución de la toxicidad
- ⊗ TTP
- ⊗ SVG
- ⊗ %Respuestas
- ⊗ Disminución de los síntomas

Monoterapia
Vs
Poliquimioterapia

Respuesta por agente unico de QT

QT	1a línea %	2a línea %	Taxanos %
Adriamicina	40-50	32-36	
Epirrubicina	52-68	25-35	
Paclitaxel	29-63	19-57	
Docetaxel	47-65	39-58	17
Capecitabine	20-30	20-27	20
Gemcitabine	23-37	13-41	22
Vinorelbine	40-44	17-36	25

Breast Cancer Res and Treat 2005;89:59-515.

Monoterapia Vs Poliquimioterapia

Estudio	n	Tx	Resp	TTP	SVG	Concl
Bishop J Clin Oncol 1999; 17:2355-2364	209	P CMFp	29% 35%	5.3m 6.4m	17.3m 13.9mpS	P>CMFp
Bergh et al Eur J cancer 1999; 8:1194-1201	283	D M-F	42% 21% pS	6.3m 3m pS	10.4m 11.1m	RR,TTP D > M-F
Nabholz et al J Clin Oncol 1999; 17:1413-1424	392	D MMC+Vn	30% 11%	19% 11%	11.4m 8.7m	D >> comb
Morris et al J Clin Oncol 2000; 18:2385-2394	303	ADR ADR+NVB	30% 38%	5.5m 6m	14.4m 13.8m	SVG#
Bonneterre et al Brit J Cancer 2002; 87:1210-1215	176	D FUN	43% 38.8%	6.5m 5.1m	16m 15m	D=FUN
Sledge et al J Clin Oncol 2003 21:588-592	739	P A AP	34% 36% 47%	6m 5.8 6m	22.2m 18.9m 22m	A=P < AP

Monoterapia Vs Poliquimioterapia

Estudio	n	Tx	Resp	TTP	SVG	Concl
O Shaughnessy J Clin Oncol 2005; 23:7194-7203	511	D+Xel Xeloda	41.6% 29.7%	6.1m 4.2m	14.5m 11.5m	SVG D+X > D
Alban German Caldwell J Clin Oncol 2005; 23:2333	529	TXL+GMZ TXL	40.8 22.1	5.2m 2.9m	18.5 15.8	SVG TXL+GMZ > TXL

Monoterapia Vs Poliquimioterapia
Secuencial vs Concomitante

ESQUEMA	N	% RC + RP	% RC	DURACION MEDIA DE	
				RESPUESTA	SOBREVIDA
F C V	37	0-27	0	5-7	12.1
FCV	51	38	3.8	6.4	8.6
F M C -V-P	34	18	6	4.0	6.0
FMCVP CONT	35	46	11	7.0	12
FMCVP INT	33	37	12	8.5	12
F-C Ts P-M	60	33	3	7.7	13.5
CMFPTb	61	36	13	13.4	17
E Mc	153	48-16	6-3	10.5	18
CEf McVb	150	55.7	8.0	12	18
A	724	36	3	6.0	19
T	229	34	3	6.9	23.3
AT	230	47	0	8.2	22.4

Monoterapia Vs Poliquimioterapia Conclusiones

- ⊗ Se prefiere un esquema de dos o más fármacos para enfermedad agresiva que involucre órganos vitales y de rápido crecimiento
- ⊗ El tratamiento debe de determinarse según el estado funcional, el estado de los receptores, el sitio de metástasis y el número
- ⊗ Cómo evaluar la respuesta al tratamiento?
 - ⊗ SVG TTP %R, Calidad de vida
- ⊗ Los esquemas que han demostrado aumentar la supervivencia son
 - ⊗ Gemzar + Paclitaxel
 - ⊗ Docetaxel + Xeloda
 - ⊗ Gemzar + Docetaxel

Esquemas con antraciclinas

Antraciclinas

- ⊗ Incrementa las respuestas, duración de la remisión y de la supervivencia global
- ⊗ El 20% de los respondedores siguen vivos a 10 años

Annals of Oncology 2006, 17 (supplement 5):165-168

Esquemas con antraciclinas

Autor	Tx	n	CR	ORR	RR	TR	Prog	TP	SVG
Bull et al	CMF	78	1	62%	7.5%	55%	22%	9m	17m
	FAC			82%	18%	63%	2.6m	10m	27.2m
Hern et al	CMFVP	88	1	62%	18%	63%	2.6m	5m	14m
	FAC			62%	18%	63%	2.6m	7m	18m

N Engl J Med 1998; 339:14-274-284

Esquemas con antraciclinas

Estudio	n	Tx	Res	TTP	SVG	Conclusiones
Bonomi et al J Clin Oncol 1993; 11:467-473	173	FEC 504s FEC 5s	47% 30%	9.2m 5.4m	21.2m 11.8m p5	FEC 4s > SVG, TTP y toxicidad
French Epirubicin Study Group J Clin Oncol 2000; 18:3115-3124	417	FEC 75 11c FEC 100 4c FEC 50 8c FEC 100 4c	56% 64% 47%	10.3m 8.3m 6.2m	17.9m 18.9m 16.3m	SVG > FEC 4 c = FEC 7.5 y FEC 100 seguido FEC 50
Sledge et al J Clin Oncol 2000; 18:262-266	231	CAF RH CAF+TMZ	69% 58%	13.4m 10.3m	30m 29m	No mejora la SV

Esquemas con antraciclinas

- ⊗ Las respuestas con CMF vs FAC aumentan de un 40-60 a un 50-80%
- ⊗ Los 2 regímenes tienen buen efecto paliativo, con toxicidad tolerable
- ⊗ La combinación de antraciclinas y taxanos aumentan las respuestas de un 12 a un 41%

Esquemas con taxanos

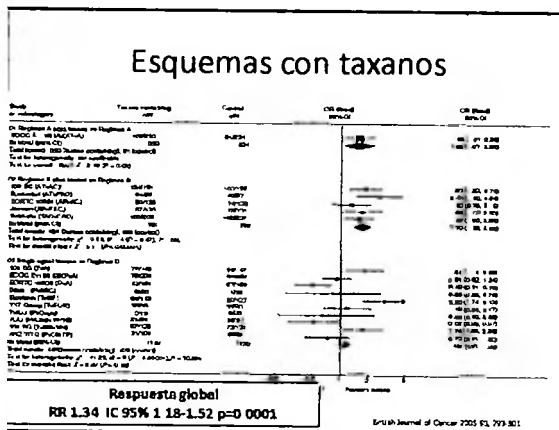
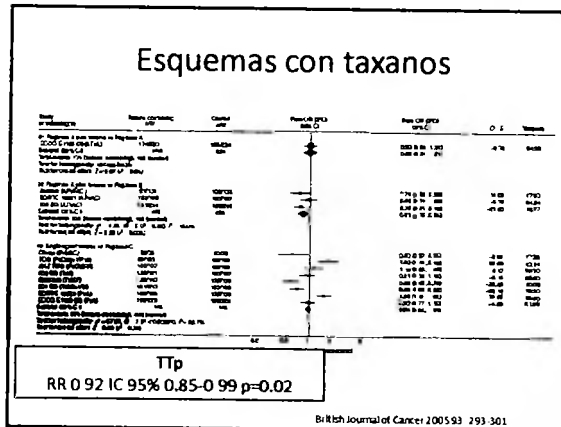
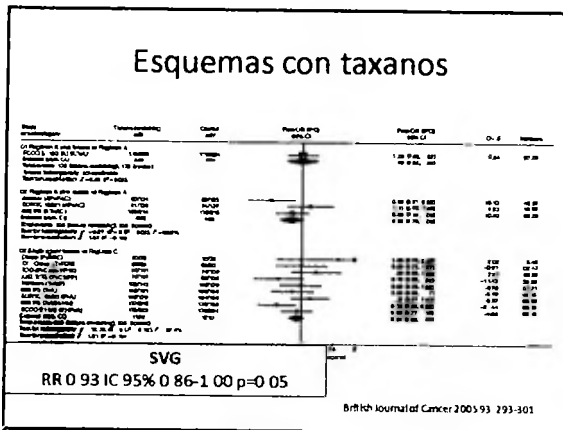
Esquemas con taxanos

Ghersl D et al

Meta-análisis de 21 ECA
1993-2003

- Tx A + taxano vs Tx A
- EJ A+D vs D
- Tx A + taxano vs Tx B
- EJ A+D vs D+C
- Taxano vs Tx C
- EJ D vs AC

British Journal of Cancer 2005 '93: 293-301



Esquemas con taxanos

Estudio	n	Tx	Resp	TTP	SVG	Conclusión
Bishop et al	209	P 200mg/m2 6c	29%	5.3m	17.3m	SVG.
J Clin Oncol 1999;17:2335-2364		CMFp 6c	35%	6.4m	13.9m	> P
Jones et al	449	D 100mg/m2 3s P 175mg/m2 3s	32% 25%	5.7m 3.6m	13.4m 12.7m	SVG TTP RR y box > D vs P pS
J Clin Oncol 2005;23:5542-5551						
O Shapovalov et al	454	P usado e1b 260mg/m2	33%	23m		N 9 vs 22%
J Clin Oncol 2005;23:7794-7803		>Efc <Tox P estándar 175mg/m2	19% pS	16.9m pS		P usado e1b > neuropatia

Conclusión de metanálisis

- ⊗ Los regímenes con taxanos, incluidos en este estudio se asocian con
 - ⊗ Aumento en la SVG
 - ⊗ Aumento en el TTP
 - ⊗ Incremento de las Respuestas
- También se asocian a mayor toxicidad hematológica que gastrointestinal
- Toxicidad neurológica

Capecitabine

Aprobada por la FDA como agente unico en paciente con progresión después de tratamiento con antraciclinas y taxanos en 2000

- ⊗ Respuestas objetivas 20-25%, EE 30-43%
- ⊗ Duración de respuesta 8 meses
- ⊗ Supervivencia media 10-15 meses

Proc Am Soc Clin Oncol 2000 19:402

Capecitabine

Aprobada, en combinación con docetaxel, en pacientes con progresion después de tratamiento con antraciclinas

	Capec+Docet	Docetaxel
R.C.	42%	30%
SG	14.5m	11.5m

Gemcitabine

En primera línea Respuestas 25-30%

En esquemas combinados (2a línea después de taxanos)

Gemcitabina + cisplatino Respuestas 39%

Gemcitabina + vinorelbina Respuestas 48%

Duración de respuesta 4.8m

Combinación con Epirrubicina y Paclitaxel (GET) n

superior a FEC y con mayor toxicidad

Proc Am Soc Clin Oncol 2003,22 7

Gemcitabine

Estudio Fase III Multicéntrico

529 pacientes

Tratamiento 1a línea

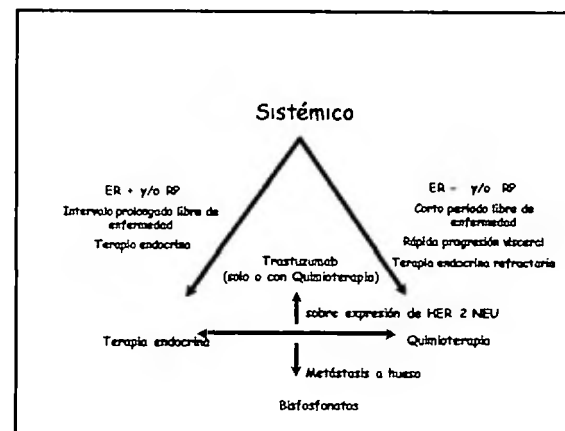
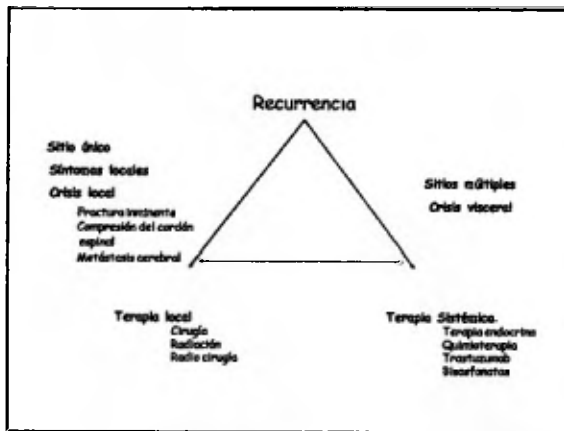
Resultados

	N	R%	TTP	SG
GT	267	39.3%	5.4	↑
T	262	25.6%	3.5	

Proc Am Soc Clin Oncol 2009,22 7


Resistentes a Taxanos y antraciclinas Conclusiones


- ⊗ Los fármacos de primera línea son
 - ⊗ Combinación de
 - ⊗ Docetaxel+ Capecitabine
 - ⊗ Paclitaxel + Gemzar
 - ⊗ Gemzar + Docetaxel
 - ⊗ Ixabepilone + Capecitabine
- ⊗ Valorar mejor perfil de toxicidad



¿Preguntas, comentarios ?

Diapositivas de sustentación


 Universidad de Panamá
 Vicerrectoría de Investigación y Postgrado
 Facultad de Ciencias de la Educación
 Maestría en Docencia Superior



Curso: Práctica Pedagógica Profesional
 MDS 715

Seminario Taller

**ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL
 CÁNCER DE MAMA PARA EL PERSONAL DE ENFERMERÍA DEL
 INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL**



Facilitador: Dr. Eduardo Barsallo

Presentado por
 Dr. Omar Castillo Fernández
 2008

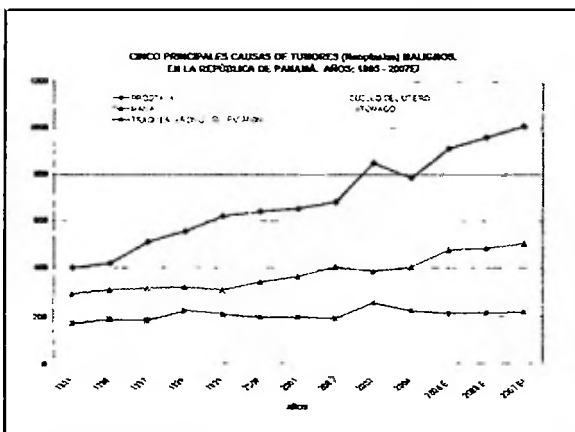
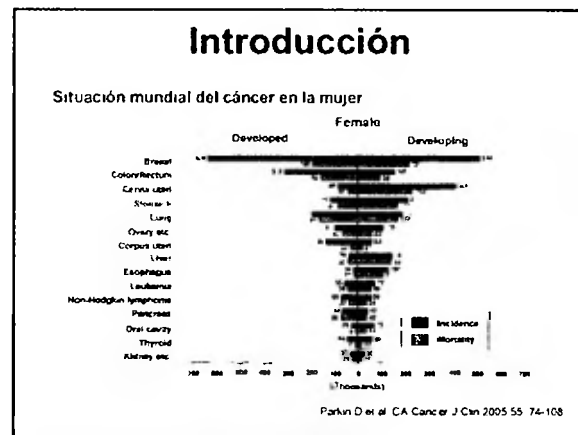
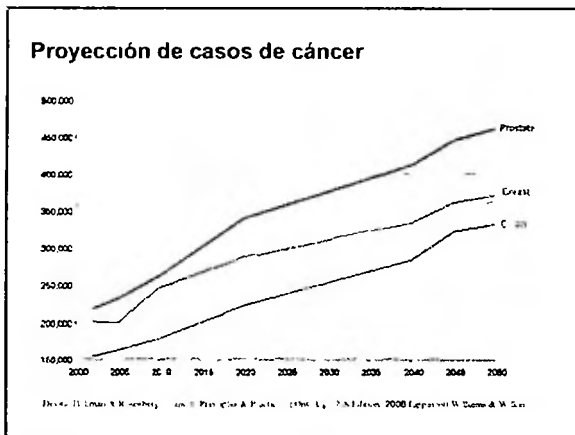
Introducción

Situación mundial del cáncer

- 20 millones personas viven con
- 10 millones casos nuevos anuales
- 6 millones muertes anuales
- Incremento casos 2020-2040
 - 60% países pobres


Alianza Mundial contra el Cáncer OMS-UICC Ginebra Suiza



Introducción

Retos educativos del personal de Salud

- Volumen de información nueva
 - 560 000 artículos nuevos en Pub-Med cada año
- Necesidad de estar actualizado del personal de enfermería
 - Como parte del equipo de trabajo en salud
 - Agente de educación al paciente y su familia
 - Rastreo de información en internet del público en general



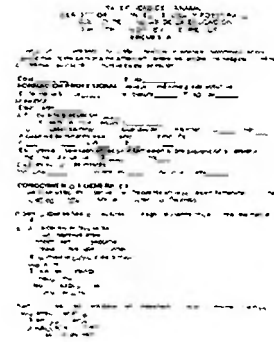
Boletín INFAC vol 14 N° 7 julio-agosto 2006

Diagnóstico situacional

- 15 de 87 (18%) enfermeras (os) del ION tienen maestría en Oncología
- ION es un centro de referencia de cancer nacional certificado para registro de idoneidad en enfermería
- Instrumento
 - Analisis exploratorio
 - Identificar la necesidad de capacitacion
 - Medir el conocimiento previo sobre el tema

Diagnóstico situacional

Instrumento



Diagnóstico situacional

Metodologia

- Criterios inclusion
 - Personal de enfermeria del ION
 - Turno 7 am-3pm y 3pm-11pm
- Criterios de exclusion
 - Estudios de postgrado en Oncologia
- Analisis de datos
 - Medianas, porcentajes, test exacto de Fisher

Diagnóstico situacional

Resultados

- Aplicacion 15 al 19 de septiembre del 2008
- 29 enfermeras (os) del ION
- Mediana de edad 37 años (23-52 años)
- 27 mujeres (93%) y 2 varones (2%)
- Tiempo desde graduacion de Universidad
 - 11 ± 8.6 años
- Tiempo de laborar en la institucion
 - 8.1 ± 5 años

Fuente: Encuesta aplicada en ION

Diagnóstico situacional

Resultados

Formación profesional del personal encuestado
Tabla N° 1

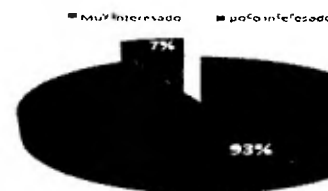
	n	(%)
Enfermera	3	10.3
Licenciatura	20	69.1
Post-grado	3	10.3
Maestría	3	10.3
Total	29	100%

Fuente: Encuesta aplicada en ION

Diagnóstico situacional

Resultados

Nivel de interes en curso de actualización en cáncer de mama



Fuente: Encuesta aplicada en ION

El proyecto.

*"ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO
MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE
MAMA" PARA EL PERSONAL DE
ENFERMERÍA DEL INSTITUTO
ONCOLÓGICO NACIONAL*

El proyecto.

Justificación y magnitud del problema

- Cáncer un problema de salud pública
- Complejidad de los tratamientos
- ION
 - 72183 personas al año
 - 10622 consultas nuevas 52561 reconsultas
- Necesidad de formación integral del personal de enfermería en el manejo del paciente con cáncer
 - Actualizado
 - Práctica basada en la evidencia científica

El proyecto....

Localización física

- Instituto Oncológico Nacional

Beneficiarios

- 15 enfermeras (os)



El proyecto ...

Descripción del taller

- El seminario ofrece los conocimientos teóricos y prácticos que permiten conocer y entender mejor el manejo multidisciplinario de los pacientes con cáncer en un centro de referencia nacional
- En diferentes módulos revisaremos las características clínicas, fisiopatológicas y de tratamiento de los diferentes tumores, dando vital importancia al papel de la enfermera en el manejo de los problemas comunes que desarrollan los pacientes

El proyecto .

Metodología

- Durante el desarrollo de las sesiones se realizaron las siguientes actividades
 - Introducción del tema por el facilitador
 - Exposición del tema tanto por el facilitador como en ocasiones por el participante
 - Análisis de casos
 - Trabajos individuales
 - Discusión en plenarios

El proyecto... .

Misión.

- Fortalecer los conocimientos- teóricos prácticos para el manejo del paciente con cáncer así como de su familia teniendo en cuenta la complejidad
 - biológica, clínica, psicológica, social y espiritual que afronta el paciente con cáncer
 - para el mejoramiento de la atención por parte del personal capacitado en este seminario

El proyecto .

Objetivos

General

- Adquirir conocimientos habilidades, destrezas, aptitudes y actitudes que capaciten al personal de enfermería del Instituto Oncológico Nacional para el trabajo multidisciplinario en acciones de prevención, promoción, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con cáncer de mama

Específicos

- Describir la patofisiología, epidemiología del cáncer de mama
- Describir los enfoques relacionados con la prevención y detección precoz del cáncer de mama
- Repasar la administración de los tratamientos contra el cáncer

El proyecto . .

Competencias prácticas a desarrollar

- Educar y ayudar al fomento de la salud y promover la salud y el bienestar de las personas afectadas de cáncer
- Aplicar conocimiento biológico relevante a la práctica de enfermería y a situaciones de atención a pacientes con cáncer
- Iniciar e interpretar la información y las fuentes de datos para facilitar la elección del paciente con respecto al diagnóstico de cáncer
- Aplicar conocimientos relevantes del tratamiento a los efectos secundarios de la atención sanitaria y toxicidad

Planeamiento del curso

TÍTULO: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 FACILITADOR: **Dr. Oscar Salazar Rodríguez**
 FECHA: **2018**
 OBJETIVO GENERAL: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 TIEMPO PROBABLE: **60 días**

CONTENIDOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> Explorar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Describir los enfoques de trabajo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Conocer los diagnósticos y modalidades de tratamiento y su pronóstico de investigación en oncología 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfoque general del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 2. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 3. Modalidades de tratamiento del cáncer de mama 4. Investigación en oncología 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exposición por el docente 2. Investigación de los conocimientos previos que tienen los estudiantes sobre el tema 3. Ejercicios de aplicación de un caso clínico 4. Investigación 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Pizarra 2. Póster 3. Discusión grupal 4. Trabajo de aula 5. Medios de apoyo 6. Libros 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Examen diagnóstico 2. Pruebas de proceso 3. Portafolio

Planeamiento del curso

TÍTULO: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 FACILITADOR: **Dr. Oscar Salazar Rodríguez**
 FECHA: **2018**
 OBJETIVO GENERAL: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 TIEMPO PROBABLE: **60 días**

CONTENIDOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> Analizar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Analizar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Repasar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfoque general del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 2. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 3. Modalidades de tratamiento del cáncer de mama 4. Investigación en oncología 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exposición por el docente 2. Investigación de los conocimientos previos que tienen los estudiantes sobre el tema 3. Ejercicios de aplicación de un caso clínico 4. Investigación 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Pizarra 2. Póster 3. Discusión grupal 4. Trabajo de aula 5. Medios de apoyo 6. Libros 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Examen diagnóstico 2. Pruebas de proceso 3. Portafolio

Planeamiento del curso

TÍTULO: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 FACILITADOR: **Dr. Oscar Salazar Rodríguez**
 FECHA: **2018**
 OBJETIVO GENERAL: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 TIEMPO PROBABLE: **60 días**

CONTENIDOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> Analizar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Analizar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Repasar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfoque general del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 2. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 3. Modalidades de tratamiento del cáncer de mama 4. Investigación en oncología 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exposición por el docente 2. Investigación de los conocimientos previos que tienen los estudiantes sobre el tema 3. Ejercicios de aplicación de un caso clínico 4. Investigación 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Pizarra 2. Póster 3. Discusión grupal 4. Trabajo de aula 5. Medios de apoyo 6. Libros 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Examen diagnóstico 2. Pruebas de proceso 3. Portafolio

Planeamiento del curso

TÍTULO: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 FACILITADOR: **Dr. Oscar Salazar Rodríguez**
 FECHA: **2018**
 OBJETIVO GENERAL: **Competencias prácticas de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama**
 TIEMPO PROBABLE: **60 días**

CONTENIDOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS	RECURSOS DIDÁCTICOS	EVALUACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> Analizar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Analizar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama Repasar los conocimientos previos que tiene el personal de enfermería en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfoque general del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 2. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 3. Modalidades de tratamiento del cáncer de mama 4. Investigación en oncología 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exposición por el docente 2. Investigación de los conocimientos previos que tienen los estudiantes sobre el tema 3. Ejercicios de aplicación de un caso clínico 4. Investigación 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Pizarra 2. Póster 3. Discusión grupal 4. Trabajo de aula 5. Medios de apoyo 6. Libros 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Examen diagnóstico 2. Pruebas de proceso 3. Portafolio

Planeamiento del curso

TEMA #3

TÍTULO: **Elaboración de un presupuesto de gastos de un negocio**

FACILITADOR: **Carla Cecilia Escobar**

FECHA: _____

TEMPO PROBABLE: _____

OBJETIVO GENERAL: **Conocer la importancia del presupuesto en el desarrollo de un negocio**

CONTENIDOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ACTIVIDADES METACÓGNITIVAS	RECURSOS	TECNICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> Definición de presupuesto Importancia del presupuesto en el desarrollo de un negocio Tipos de presupuesto Elementos de un presupuesto Elaboración de un presupuesto Control del presupuesto Revisión del presupuesto Actualización del presupuesto Impacto del presupuesto en el desarrollo de un negocio Beneficios del presupuesto Riesgos del presupuesto Errores comunes al elaborar un presupuesto Consejos para elaborar un presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Definición de presupuesto Importancia del presupuesto en el desarrollo de un negocio Tipos de presupuesto Elementos de un presupuesto Elaboración de un presupuesto Control del presupuesto Revisión del presupuesto Actualización del presupuesto Impacto del presupuesto en el desarrollo de un negocio Beneficios del presupuesto Riesgos del presupuesto Errores comunes al elaborar un presupuesto Consejos para elaborar un presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Elaboración de un presupuesto Control del presupuesto Revisión del presupuesto Actualización del presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Presupuesto Presupuesto Presupuesto Presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Presupuesto Presupuesto Presupuesto Presupuesto

Planeamiento del curso

TEMA #4

TÍTULO: **Elaboración de un presupuesto de gastos de un negocio**

FACILITADOR: **Carla Cecilia Escobar**

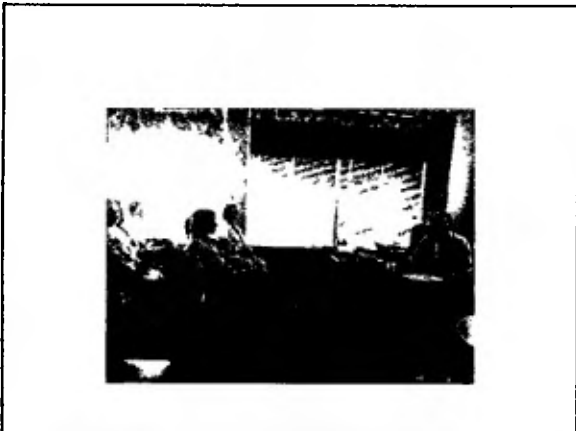
FECHA: _____

TEMPO PROBABLE: _____

OBJETIVO GENERAL: **Conocer la importancia del presupuesto en el desarrollo de un negocio**

CONTENIDOS ESPECÍFICOS	CONTENIDOS	ACTIVIDADES METACÓGNITIVAS	RECURSOS	TECNICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> Definición de presupuesto Importancia del presupuesto en el desarrollo de un negocio Tipos de presupuesto Elementos de un presupuesto Elaboración de un presupuesto Control del presupuesto Revisión del presupuesto Actualización del presupuesto Impacto del presupuesto en el desarrollo de un negocio Beneficios del presupuesto Riesgos del presupuesto Errores comunes al elaborar un presupuesto Consejos para elaborar un presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Definición de presupuesto Importancia del presupuesto en el desarrollo de un negocio Tipos de presupuesto Elementos de un presupuesto Elaboración de un presupuesto Control del presupuesto Revisión del presupuesto Actualización del presupuesto Impacto del presupuesto en el desarrollo de un negocio Beneficios del presupuesto Riesgos del presupuesto Errores comunes al elaborar un presupuesto Consejos para elaborar un presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Elaboración de un presupuesto Control del presupuesto Revisión del presupuesto Actualización del presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Presupuesto Presupuesto Presupuesto Presupuesto 	<ul style="list-style-type: none"> Presupuesto Presupuesto Presupuesto Presupuesto





Conclusiones

- El conocimiento de los factores de riesgo para el cáncer de mama y detección temprana debe ser urgentemente reforzado en el personal de enfermería del ION
- Es posible realizar un programa de capacitación en Oncología para el personal de enfermería del instituto
- La educación del personal mejorará la atención del paciente oncológico y de su familia

Limitaciones del curso

- Asistencia variable del personal de enfermería
 - Sobre-carga laboral
 - Horario de turno variable
- Red tecnológica deficiente
 - Limitación para intercambio y rastreo de información en internet

Recomendaciones

- Acortar el periodo de clases para un mayor aprovechamiento del curso
- Programar futuros cursos coordinados con los horarios del personal

LISTA DE ASISTENCIA

Fecha

Nombre	Firma
Florencia Thompson	<i>Florencia Thompson</i>
Antonio Valdespino	<i>Antonio Valdespino</i>
Itzure Villagra	
Mónica Galvez	<i>M Galvez</i>
Marisol Fernandez	<i>M Fernandez</i>
Geizy Correa	<i>Geizy Correa</i>
Geneva Schimid	
Marla Muñoz	
Anais de Rivera	<i>A Rivera</i>
Natividad Garcia	<i>N Garcia</i>
Maria Rosa	<i>Maria Rosa</i>
Maria Lim	<i>Maria Lim</i>
Doris Bellido	<i>D. Bellido</i>
Heidy Cedeño	<i>Heidy Cedeño</i>
Anabel Chavezna .	<i>Anabel Chavanna</i>