



INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL - CAJA PETROLERA DE SALUD
UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN SIMON
ESCUELA DE GRADUADOS Y EDUCACION CONTINUA
FACULTAD DE MEDICINA

- 1- INTRODUCCION 1
- 2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 2
- 3- JUSTIFICACION 3
- 4- HIPOTESIS 3

QUIMIOTERAPIA ESQUEMAS CMF Vs ANTRACICLINAS EN CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO Enero 2002 a Diciembre 2006

- 7.4- SISTEMA DE CLASIFICACION TNM 3
- 7.5- CLASIFICACION CELULAR 3
- 7.6- FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CANCER DE MAMA 3
- 7.7- OPCIONES DE TRATAMIENTO 3
 - 7.7.1- Terapia primaria - Tratamiento 3
 - 7.7.2- Reconstrucción 3
 - 7.7.3- Radioterapia adyuvante 3
 - 7.7.4- Después de la cirugía preservadora del seno 3
 - 7.7.5- Mastectomía 3
 - 7.7.6- Efectos secundarios de la quimioterapia sistémica adyuvante 3
 - 7.7.7a- Hormonoterapia 3
 - 7.7.7b- Tamoxifeno 3

Autora: Dra. Jimena Sánchez Sejas
Residente de 2º año de
Oncología

Tutor: Dr. Raúl Pérez Alcover
Oncólogo Clínico ION-CPS

Cochabamba – Bolivia
2008

Dr. Raúl A. Pérez Alcover
ONCOLOGO CLINICO
M.S.P.S. P-922. C.M.D.C. P-155
L.O.N. - C.P.S.



INDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3.- JUSTIFICACIÓN.....	3
4.- HIPÓTESIS.....	3
5.- OBJETIVO GENERAL.....	3
6.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
7.-MARCO TEORICO.....	3
7.1.-GENERALIDADES.....	3
7.2.- FACTORES DE RIESGO.....	6
7.3.- PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	8
7.4.- SISTEMA DE CLASIFICACION TNM.....	9
7.5.- CLASIFICACIÓN CELULAR.....	13
7.6.-FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS DEL CÁNCER DE MAMA.....	14
7.7.- OPCIONES DE TRATAMIENTO.....	15
7.7.1.-Terapia primaria.- Tratamiento locorregional.....	15
7.7.2.- Reconstrucción.....	18
7.7.3.- Radioterapia adyuvante.....	18
7.7.4.- Después de la cirugía preservadora del seno.....	19
7.7.5.- Posmastectomía.....	19
7.7.6.- Efectos tóxicos tardíos de la radioterapia adyuvante.....	20
7.7.7.-Terapia sistémica adyuvante.....	21
7.7.7a.-Hormonoterapia.....	21
7.7.7b.- Tamoxifeno.....	22

10.2.- ANÁLISIS	7.7.7c.- El tamoxifeno y la quimioterapia.....	23
10.3.- Población	7.7.7d.- Efectos tóxicos del tamoxifeno.....	23
	7.8.- Ablación ovárica.....	25
	7.8.1.- Ablación ovárica, tamoxifeno y quimioterapia.....	25
10.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	7.9.- Inhibidores de la aromatasa: anastrozol.....	26
10.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7.9.1.- Inhibidores de la aromatasa: exemestano.....	26
11.- RESULTADOS	7.9.2.- Inhibidores de la aromatasa: letrozol.....	27
12.- DISCUSIÓN	7.10.- Quimioterapia adyuvante.....	28
13.- CONCLUSIONES	7.10.1.- Pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia.....	28
14.- RECOMENDACIONES	7.10.2.- Duración de la quimioterapia con base en CMF.....	29
15.- ANEXOS	7.10.3.- Regímenes con base en la antraciclina comparados con regímenes con base en CMF.....	29
16.- BIBLIOGRAFÍA	7.10.4.- Intensidad, densidad y cantidad de la dosis quimioterapéutica.....	30
	7.10.5.- Otros regímenes quimioterapéuticos.....	32
	7.11.- Terapia adyuvante - anticuerpos monoclonales.....	33
	7.12.- Momento oportuno para terapias primaria y adyuvante.....	34
	7.12.1.- Quimioterapia postoperatoria adyuvante.....	34
	7.12.2.- Quimioterapia preoperatoria neoadyuvante.....	34
	7.13.- Radioterapia y quimioterapia adyuvantes.....	35
	7.14.- Momento de realizar la cirugía.....	35
	7.15.- Riesgos de la quimioterapia.....	36
	7.16.- Riesgos de la quimioterapia y el tamoxifeno.....	36
8.- RECOMENDACIONES DE TERAPIA PRIMARIA PARA TRATAMIENTO LOCORREGIONAL.....		37
9.- Cáncer de mama en estadio IIIB o IIIC inoperable o inflamatorio.....		41
10.- MATERIAL Y MÉTODOS.....		41
10.1.- Tipo de Investigación.....		41

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA ESTADÍSTICO (A, B, C) Enero 2002 a Diciembre 2006

10.2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....41

10.3.- Población.....41

10.4.- Recolección de datos.....42

10.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....42

10.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....42

11.- RESULTADOS.....43

12.- DISCUSIÓN.....43

13.- CONCLUSIÓN.....44

14.- RECOMENDACIONES.....45

15.- ANEXOS.....46

16.- BIBLIOGRAFIA.....51-52

La mujer cuya familia tiene antecedentes de cáncer del seno puede enfrentarse a un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Existen estimados de los riesgos específicos por edad para ayudar a orientar a estas mujeres y diseñar estrategias de detección para ellas. De todas las mujeres con cáncer del seno, entre 5% y 10% pueden tener mutación o mutaciones de las células de la línea germinal de los genes BRCA1 y BRCA2. Algunas mutaciones específicas del BRCA1 y el BRCA2 pueden ser más comunes en la mujer de ascendencia judía. El riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama durante su vida para la mujer con mutaciones del BRCA1 y del BRCA2 oscila entre 40% y 85%. Las portadoras con antecedentes de cáncer de mama corren mayor riesgo de desarrollar enfermedad contralateral, un riesgo que puede ser tan elevado como 5% al año. El hombre portador de mutaciones del BRCA2 también corre mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Las mutaciones de cualquiera de estos genes también aumentan el riesgo de contraer cáncer del ovario. Además, los portadores de la mutación podrían enfrentarse a un mayor riesgo de desarrollar otros cánceres primarios. Hay pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los miembros de familias de alto riesgo. Estas personas deben primero ser apoyadas a recibir orientación psicológica.¹⁰

Cáncer de Mama en Bolivia ocupa el 2do. lugar, entre los cánceres ginecológicos, llegando a un 12,8% del total de casos nuevos diagnosticados en los últimos años. Hace 20 años la incidencia llegaba al 8,3%; esto podría deberse a los hábitos alimenticios que en Bolivia tienen actualmente características más occidentales con áreas geográficas desarrolladas y éstos cánceres se presentan en pacientes de nivel socio-económico elevado.

QUIMIOTERAPIA ESQUEMAS CMF VS FAC EN CANCER DE MAMA ESTADIOS III

Cáncer de Mama a partir de los 50 años (A, B, C) probabilidad del 3% de morir por esta

causa (según Grady y D. Enero 2002 a Diciembre 2006 que la mortalidad por esta

enfermedad ocupa el primer lugar en mujeres. Más del 75% de cánceres de mama se

1.- INTRODUCCIÓN post-menopáusicas.

Se ha establecido por medio de ensayos clínicos que la detección del cáncer por medio de mamografía, acompañada o no de un examen clínico del seno, podría disminuir la mortalidad a causa de este tipo de cáncer. El tratamiento del cáncer de mama suele combinar cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El pronóstico y la selección de la terapia están determinados por la edad de la paciente, la situación menopáusica, el estadio en que se encuentra la enfermedad, el grado histológico y nuclear del tumor primario, el estado del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP), medidas de su capacidad de proliferación, y la amplificación del gen HER2/neu. Aunque ciertas mutaciones hereditarias poco comunes como las del *BRCA1* y el *BRCA2* predisponen a la mujer a desarrollar cáncer de mama, la información existente sobre las portadoras de la mutación que han desarrollado cáncer de mama es contradictoria. Puesto que los criterios de un estado menopáusico varían ampliamente, la edad mayor de 50 años ha sido sustituida en algunos estudios como definición del estado posmenopáusico.

La mujer cuya familia tiene antecedentes de cáncer del seno puede enfrentarse a un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Existen estimados de los riesgos específicos por edad para ayudar a orientar a estas mujeres y diseñar estrategias de detección para ellas. De todas las mujeres con cáncer del seno, entre 5% y 10% pueden tener mutación o mutaciones de las células de la línea germinal de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Algunas mutaciones específicas del *BRCA1* y el *BRCA2* suelen ser más comunes en la mujer de ascendencia judía. El riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama durante su vida para la mujer con mutaciones del *BRCA1* y del *BRCA2* oscila entre 40% y 85%. Las portadoras con antecedentes de cáncer de mama corren mayor riesgo de desarrollar enfermedad contralateral, un riesgo que puede ser tan elevado como 5% al año. El hombre portador de mutaciones del *BRCA2* también corre mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Las mutaciones de cualquiera de estos genes también aumentan el riesgo de contraer cáncer del ovario. Además, los portadores de la mutación podrían enfrentarse a un mayor riesgo de desarrollar otros cánceres primarios. Hay pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los miembros de familias de alto riesgo. Estas personas deben primero ser enviadas a recibir orientación psicológica.

Cáncer de Mama en Bolivia ocupa el 2do. lugar, entre los cánceres ginecológicos, llegando a un 12,8% del total de casos nuevos diagnosticados en los últimos años. Hace 20 años la incidencia llegaba al 8,3%; esto podría deberse a los hábitos alimenticios que en Bolivia tienen actualmente características más occidentales con áreas geográficas desarrolladas y éstos cánceres se presentan en pacientes de nivel socio-económico elevado.

La literatura europea y norteamericana indican que una de cada 8 mujeres tendrá Cáncer de Mama a partir de los 50 años y una probabilidad del 3% de morir por esta causa (según Grady y D. Rubins Pettel). Es por esto que la mortalidad por esta enfermedad ocupa el primer lugar en mujeres. Más del 75% de cánceres de mama se presentan en mujeres post-menopáusicas. (2)

El cáncer de mama se considera una enfermedad operable de inicio en estadios clínicos I y II, una enfermedad loco-regional inoperable en estadio clínico III; y una enfermedad diseminada (metastásica) en estadio clínico IV. Cada una de estas entidades es candidata a tratamientos específicos.

Una vez que se ha completado el estadiaje clínico de acuerdo con la clasificación TNM para un determinado paciente, se toma la decisión de si la lesión puede ser resecable o no. Los pacientes con una enfermedad en estadio clínico III no deberían ser considerados como candidatos para una cirugía curativa primaria, desde que el riesgo de metástasis es muy alto y el potencial de un inadecuado control de la enfermedad en la pared torácica es muy grande para justificar este tipo de manejo quirúrgico.

En las mujeres con tan avanzada enfermedad local, la recidiva y el desarrollo de enfermedad metastásica tienen lugar de modo precoz, por lo que actualmente su tratamiento se inicia con ciclos de quimioterapia primaria y posteriormente se realiza el tratamiento local con radioterapia y/o cirugía. Se complementa el tratamiento sistémico con quimioterapia coadyuvante con el objeto de controlar la enfermedad micrometastásica. En los tumores con receptores positivos se añade tratamiento hormonal.

Las pacientes en estadio clínico III no son elegibles para cirugía primaria por los factores expuestos. La quimioterapia neoadyuvante, o primaria, antes de cualquier otro tratamiento, ha demostrado efecto beneficioso al brindar una terapia sistémica de inicio temprano, al reducir el volumen tumoral con respuestas completas y parciales, y al evaluar *in vivo* la eficacia de la terapia sistémica, permitiendo (en el caso que respondan) que un número mayor de pacientes puedan ser elegibles para tener otras alternativas de tratamiento, ya que puede volver a un tumor inoperable en operable, o que se instituya otra alternativa de tratamiento sistémico en caso que su respuesta no sea favorable. (3, 4)

En el presente trabajo, conjuntamente con los datos puntuales antes señalados, voy a exponer la experiencia del Instituto Oncológico Nacional en el manejo pacientes femeninas con cancer de mama localmente avanzado (E-III A, B, C), para lo cual se ha diseñado dos brazos de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante: CMF vs FCA, y compara respuestas, para una terapia de mejor control.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la Quimioterapia esquema FAC (5-Fluorouracilo, Doxorrubicina, Ciclofosfamida) mas efectiva respecto a la sobrevida global y control locorregional del Cáncer de Mama Vs esquemas clásicos como CMF (Ciclofosfamida, Metrotexate, 5-Fluorouracilo)?

3.- JUSTIFICACIÓN

Demstrar las experiencias del ION-CPS en el manejo de pacientes con Cáncer de mama Estadios III (A, B, C) y su respuesta al tratamiento expresado en, tiempo de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

4.- HIPÓTESIS

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante esquema FAC (5 fluoruracilo, Doxorrubicina, Ciclofosfamida) en el cáncer de mama estadios III (A, B, C) contribuye a un aumento de la sobrevida global y brinda un mejor control loco-regional, en comparación al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante esquema CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5 Fluoruracilo).

5.- OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia del tratamiento con quimioterapia esquema FAC vs CMF en el Cáncer de Mama estadios III (A, B, C).

6.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Valorar la edad media de diagnóstico.
- b) Evaluar el tipo histológico mas frecuente.
- c) Establecer, el Tiempo Libre de Enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SVG), de las pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III (A, B, C).

7.-MARCO TEORICO

7.1.-GENERALIDADES

Actualmente el cáncer en el mundo es un gran problema de salud pública sobre todo en los países desarrollados. A modo de ejemplo, una de cada cuatro muertes en Estados Unidos de Norteamérica es causada por un cáncer. En 2003, se estimaron 1.334.100 nuevos casos de cáncer invasor y 556.500 muertes por esta enfermedad. Latinoamérica no esta lejana de esta realidad.

En Europa y Estados Unidos de Norteamérica, el cáncer de mama lidera la lista de nuevos cánceres con un 32%, y se estima que se van a diagnosticar 212.600 nuevos casos este año, ocupando el segundo lugar de muertes por cáncer en mujeres, con un 15% de todas las muertes por cáncer.

Para el cáncer de mama una apropiada terapia local es la piedra fundamental del tratamiento de pacientes con enfermedad no metastásica.