

CONGRESO VENEZOLANO DE MASTOLOGIA

CURSO DE LA ESCUELA LATINOAMERICANA DE MASTOLOGIA



Dr. Jean Marc Nabholtz

Taxanos como Tratamiento Coadyuvante en pacientes con Ganglios Positivos

El cáncer avanzado de mama cuenta con tres opciones de tratamiento: quimioterapia, manipulación hormonal y drogas biológicas. A su vez, en quimioterapia hay tres generaciones: pre-antraciclina, doxorubicina o epirubicina y, en la década de los 90, han surgido terapias emergentes constituidas por los Taxanos, entre los cuales están Docetaxel y Paclitaxel.

Por tanto, el tema de los Taxanos como coadyuvantes en cáncer de mama metastásico, será abordado esta mañana por el Dr. Jean Marc Nabholtz, Jefe del Programa de Cáncer de Mama del Alberta Cancer Board, en el Cross Cancer Institute, y Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Alberta en Canadá.

“En ASCO 99 presenté los resultados del estudio TAX306, el cual se realizó en forma multicéntrica y aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama metastásico de 1era. línea, que podían haber recibido quimioterapia previamente, sin antraciclina. Se compararon dos esquemas de tratamiento: AC (Adriamicina + Ciclofosfamida) y AT (Adriamicina + Taxotere [Docetaxel]).

Los resultados fueron extraordinarios, pues el esquema AT es significativamente superior al AC, en cuanto a sobrevida y tiempo libre de enfermedad, lo cual nos permite afirmar que el esquema AT tiene mucho futuro para la adyuvancia de pacientes con enfermedad precoz” comenta el Dr. Nabholtz, al explicar que este es un estudio pivotal, cuyos resultados les permitirán proponer a las autoridades el esquema AT como un nuevo estándar de oro.

“Aunque la data de sobrevida no ha madurado lo suficiente como para considerar de manera definitiva al esquema AT como un nuevo estándar de oro, actualmente podemos recomendar este esquema en pacientes con enfermedad visceral, con enfermedad en múltiples sitios y enfermedad de progresión acelerada, en las cuales se sabe que esta combinación tiene una efectividad superior al 50%, con control rápido del cáncer”.

Diferencias entre Taxanos

El Dr. Nabholtz plantea que existen diferencias farmacocinéticas entre Docetaxel y Paclitaxel. Con éste

**SOCIEDAD VENEZOLANA
DE MASTOLOGIA**

**Junta Directiva
1997-1999**

Presidente

Dr. Pedro Martínez Latuff

Vice-Presidente

Dr. Eduardo Undreiner

Secretario

Dr. Ricardo Paredes

Sub-Secretario

Dra. María Aguilera

Tesorero

Dr. Alvaro Gómez

Bibliotecario

Dr. Nelson Hamana

Vocal

Dra. Mariela Salazar

Comité Científico

Dr. Luis Betancourt

Dra. Anelisa Careddu

Dra. Urmila Dos Ramos

Dr. Dimas Hernandez

Dra. Morella Rebolledo

Dr. Alberto Urdaneta

Dr. Jorge Pérez

Dr. Augusto Tejada

Dr. José R. Troconis

TIPS

*Organo Divulgativo Oficial del
VI Congreso Venezolano de
Mastología*

Editor:

TIPS Servicios Informativos, C.A.

Dirección General y Redacción:

María Ximena Sánchez Aquique

Diseño Gráfico:

María Cristina Rico

TIPS Servicios Informativos, C.A.

Tlfs.: (02) 992.76.72 / 993.28.37

Fax: (02) 992.62.71

Se prohíbe la reproducción total o parcial
de este material sin la debida autorización
del editor.

último se requiere mayor cantidad de droga en un tiempo mayor de administración (3 horas), mientras que con Docetaxel en infusiones de hasta una hora, se obtienen los mismos resultados, lo cual implica además una ventaja práctica en la aplicación de la terapia.

“Los estudios farmacocinéticos han demostrado que Doxorubicina incrementa el efecto de los Taxanos, pero como Docetaxel no es cardiotoxico, no hay problema, mientras que con Paclitaxel aumenta este efecto indeseable” explica el Dr. Nabholtz.

Los americanos han desarrollado un esquema secuencial para tratamiento adyuvante, con 4 ciclos de AC, seguidos de 4 ciclos de Paclitaxel. El estudio CALBG9344 presenta evidencias de que este tratamiento secuencial seguido por Paclitaxel tiene cierta superioridad sobre la combinación normal, lo que significa que los Taxanos van a cambiar el abordaje adyuvante, pero en conocimiento de que Docetaxel es superior a Paclitaxel y puede administrarse en combinación, el cambio será trascendental.

El Avance Terapéutico de los 90

“Definitivamente, en quimioterapia Docetaxel es el avance terapéutico más significativo de los últimos años, debido a que es superior a las combinaciones previas con antraciclina.

Hemos iniciado el estudio TAX307, en el cual se aleatorizaron dos grupos: FAC (5FU, Adriamicina, Ciclofosfamida) y TAC (Taxotere, Adriamicina, Ciclofosfamida). Sus resultados serán presentados en el 2000. También estamos esperando los resultados del estudio TAX316, en 1.500 pacientes en la adyuvancia. Ante lo positivo del TAX306, estoy convencido de que estos estudios van a demostrar una diferencia bastante considerable, en cuanto a la superioridad de la combinación de TAC sobre FAC” apunta el Dr. Nabholtz.

En conclusión, “los Taxanos están cambiando la historia natural de la enfermedad y entre Paclitaxel y Docetaxel, ésta es una droga un poco más depurada, debido a que es de segunda generación”.

 **TAXOTERE**[®] + *Doxorubicina*
docetaxel

*La mejor
asociación en
cáncer de mama.*

Dr. Román Rostagno
**Resultados y Fallas en la Mamografía de
 Lesiones Subclínicas**

El procedimiento mamográfico tiene una gran cantidad de detalles que requieren ser respetados para obtener un documento lo más confiable posible. Existen diferentes programas de control de calidad, los cuales incluyen las características del aparato, del punto focal de los tubos y del procesado de la película, que a su vez también tiene una serie de pasos que se deben cumplir. "Tenemos que respetar cada uno de los pasos de la cadena de control de calidad. Por una parte, la obtención con la paciente y por la otra, el procesado de la película y su interpretación". Así lo explicó ayer el Dr. Román Rostagno.

Acotó que, una vez realizado el procesamiento, la película debe leerse en un ambiente apropiado, en una pantalla (megatoscopio), con luz adecuada y variable. Esta interpretación debe ser realizada por un experto, quien le da la credibilidad a la metodología empleada.

"Cualquier detalle que falle puede malograr la oportunidad de realizar un buen estudio y poner de manifiesto una pequeña lesión que podría modificar la vida de la paciente, ya que si hay un tumor y no lo detectamos por falla técnica o de interpretación, se pierde la oportunidad de curar o mejorar la sobrevivencia de la paciente" señaló el Dr. Rostagno.

Existen otros controles objetivos de calidad: la limpieza de los chasis, todo el operativo del cuarto oscuro y aparte de la revisión del equipo de rayos, requiere de controles diarios, semanales, semestrales y anuales, que deben

registrarse, para que un ente calificador pueda evaluar si realmente son respetadas a cabalidad. "Hay un método para auditar si un servicio funciona bien o no: En un monitor, que un futuro próximo será una exigencia, será posible determinar qué porcentaje de pacientes se envía a operar y de ellos quienes tenían realmente cáncer. Existen cifras definidas con variaciones aceptables, respecto a la cantidad de individuos que se envían a operación y el porcentaje de la misma que presentó cáncer, a fin de poder afirmar si el servicio trabaja bien o no. Todo esto basado en la epidemiología de cada región" afirmó el Dr. Rostagno.

Comentó que, por ejemplo, los estudios adicionales no deben prescribirse en más de un 10% de los casos, no deben realizarse más de un 20% de ecografías, y en las biopsias recomendadas tiene que haber un 50% de benignidad y 50% de malignidad.

Por último el Dr. Rostagno indicó que "a Mastología puede tener una procedencia muy variada de especialistas, pueden ser radiólogos, patólogos, oncólogos, ginecólogos o cirujanos generales, pero todos deben tener algo en común: el estudio de la patología mamaria para beneficio de la paciente. Tiene que haber una comunicación muy estrecha entre todos y hacer reuniones de consenso respecto a cómo manejarse ante los distintos hallazgos que sea para beneficio de la paciente y de los sistemas de salud".

Dra. Aysa Sahim
**Factores Pronósticos y
 Predictivos del Cáncer de Mama**

La Dra. Aysa Sahim es Patólogo quirúrgico del Centro de Cáncer de Texas, Estados Unidos, y está dedicada exclusivamente a la patología mamaria.

Durante la mañana del jueves, planteó la utilidad de los factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama. Acotó que de estos factores los más importantes son el estadio del tumor, el cual se define en términos de su tamaño y la condición de los ganglios axilares. Luego está la atracción de proliferación, los receptores de estrógenos y progesterona y la condición de CERB-2.

“Hoy en día, la mayoría de las pacientes que tienen tumores con ganglios linfáticos axilares positivos reciben quimioterapia, en ese caso el tipo y grado tumoral no tiene tanto impacto sobre el tratamiento. Ahora bien, en el caso de los tumores más pequeños con negatividad de ganglios linfáticos axilares, estos factores se utilizan para determinar si se es recomendable o no administrar quimioterapia”, explicó la Dra. Sahim.

La decisión de aplicar tratamiento depende de diferentes aspectos, el principal es la edad de la paciente, sus condiciones médicas generales y la evaluación riesgo-beneficio de la quimioterapia, lo cual se adapta individualmente a cada paciente.

“Fundamentalmente, las mujeres que mayor beneficio obtienen de quimioterapia es son las premenopáusicas, las pacientes con lesiones de alto grado tumoral y las que tienen el factor CERB-2”.

Los factores mencionados se utilizan en conjunto. En algunas pacientes todos estos factores se relacionan entre sí, pero a veces hay ciertas discrepancias entre ellos. “En esos casos tenemos que tomar una decisión según las

condiciones particulares de la paciente. También debemos conversar con la paciente, explicarle todos los riesgos involucrados y solicitarle que nos informe qué es lo que ella quiere hacer” expresó la Dra. Sahim.

Para concluir, la Dra. Sahim acotó que, aunque hay muchos otros marcadores de pronóstico, la mayoría de ellos están en etapa experimental y es muy difícil aplicarlos en pacientes. “Por lo tanto, recomendamos que se realice una evaluación patológica completa, a fin de no desperdiciar ningún tejido utilizable para estos marcadores”.

Carcinoma Ductal in situ. Ganglio Centinela

La Dra. Sahim hizo una revisión del sistema de clasificación del carcinoma ductal in situ. “Anteriormente, este carcinoma era una lesión grande, cuando era intraductal y existía sólo un tipo de tratamiento: la mastectomía. En la actualidad, estamos identificando lesiones más pequeñas y al identificarlas estamos detectando lesiones tratables con otros tipos de abordaje y otras características histológicas. Estas lesiones pueden ser tratadas con extirpación sin necesidad de mastectomía”.

Comentó que el ganglio centinela continua siendo experimental y que todavía no existe un protocolo fijo. “Definitivamente, la técnica requiere de aprendizaje, el cirujano debe practicar mucho. No todos la pueden realizar, pues la curva de aprendizaje es bastante pronunciada, ya que no es una técnica fácil. La identificación de ese ganglio requiere de poder sentir cómo es el tejido y qué presión se puede ejercer. Por lo tanto es un procedimiento que requiere de mucha experiencia” concluyó la Dra. Sahim.



*El nuevo standard de oro en cáncer de
 mama metastásico.*

Dr. Manuel Cymberknoh **Imagenología Mamaria en el 2.000**

"Debemos implantar procesos de garantía y control de calidad en mamografía y en todo lo que hagamos con imágenes en Latinoamérica" Así lo expresó el Dr. Manuel Cymberknoh, Director del Centro de Investigación Mamaria de Buenos Aires, Presidente de la Fundación Susan Komen Argentina y de la Sociedad Latinoamericana de Imagenología Mamaria "SOLAİM".

El Dr. Cymberknoh es el coordinador general de un programa que se está llevando a cabo conjuntamente entre la Organización Mundial de la Salud, la Oficina Panamericana de la Salud y el Colegio Interamericano de Radiología, con la finalidad de evaluar a los diferentes centros de mamografía y darles un certificado de control de calidad, pues "...en la actualidad, este constituye el único método razonablemente eficaz para detectar el cáncer de mama, con una excelente relación costo beneficio, ya que permite descubrir el cáncer 6 a 8 años antes de que aparezca clínicamente".

El objetivo fundamental de este programa es asegurar que el equipamiento reúna las condiciones necesarias para asegurarle la obtención de un buen estudio y, por supuesto, que los profesionales y técnicos que manejan los equipos cuenten con la acreditación requerida. "Nuestra misión para el próximo siglo es erradicar el cáncer de mama como enfermedad mortal, ya que es el primer cáncer que mata a la mujer" enfatizó el Dr. Cymberknoh.

Entre las especificaciones requeridas están que el equipo se destine exclusivamente a mamografías, no puede ser un agregado de otro equipo radiológico, lo cual todavía ocurre en muchos casos. "Los equipos deben contar con focos determinados y de transformación de corriente eléctrica determinada, requieren de phototimers, deben contar con compresores, con un alto poder resolutivo y una baja dosis de radiación".

Según el Dr. Cymberknoh, lo primero que no está permitido en la imagenología mamaria es efectuar estudios con equipamientos no aprobados para tal fin y/o sin personal debidamente capacitado, ya que "es preferible que una mujer no se haga una mamografía a que se haga una mala mamografía, pues lo más probable es que pierda la oportunidad de encontrar el

cáncer en un momento oportuno, o que se la indiquen biopsias y otros estudios sin necesidad. Pero lo más importantes es que estaríamos perdiendo la oportunidad de salvar vidas gracias a la detección del tumor en sus estadios menos avanzados".

En cuanto a la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), el Dr. Cymberknoh expresó que esta técnica tiene una alta sensibilidad, pero muy baja especificidad, por lo tanto no permite determinar el tipo de patología. "Los autores deben ponerse de acuerdo respecto al perfil de la paciente que debe someterse a una RMN, pues existen controversias. Pero básicamente, es válido para el diagnóstico de multicentricidad y bilateralidad, en pacientes con un foco de cáncer detectado. Está indicado las pacientes portadoras de prótesis mamarias".

Entre las herramientas diagnósticas por imagenología que pronto estarán disponibles, está la mamografía digital, el ultrasonido con Doppler con contraste de microburbujas y biopsias percutáneas.

En cuanto a las biopsias percutáneas, en principio, están indicadas en las lesiones de alta y mediana sospecha, ya que de esta forma se evitaría la necesidad de una biopsia posterior en caso de benignidad y, en caso de positividad la primera intervención se hace ya con criterio quirúrgico oncológico. "Igualmente, es útil para el estudio de los ganglios axilares ahorrando un paso quirúrgico. Normalmente, en lesiones muy pequeñas se hacen biopsias a cielo abierto, se extrae el tejido, se analiza y una semana después se interviene. Con un diagnóstico certificado a través de toma histológica, se puede realizar la cirugía con criterio quirúrgico oncológico y evaluar la axila en la misma intervención".

En conclusión, "con el diagnóstico temprano podemos disminuir la incidencia, modificar la morbilidad y reducir la mortalidad de cáncer de mama. Esto sólo a través de una técnica mamográfica con los controles de calidad adecuados, para lo cual se requiere la intervención de los gobiernos, los entes financiadores y de nosotros mismos como educadores de la mujer, a fin de que comprenda la importancia de realizarse una mamografía anual de rutina".

Dr. Antonio Lorusso
**Terapia de Reemplazo Hormonal y
 Cáncer de Mama**

Durante la mañana de hoy, en el ciclo de conferencias magistrales intervendrá el Dr. Antonio Lorusso, quien es Profesor titular de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, Director de la Escuela Latinoamericana de Mastología y Presidente de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia de ese mismo país.

El Dr. Lorusso planteará su visión respecto a la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) y cáncer de mama, "...tema muy controversial, a nivel de la comunidad médica especialista, y por tanto, más polémico entre los médicos no especialistas, y más aún en la población general, ya que si es problemático lograr acuerdos entre los que se supone que saben, cómo será entre la población en general".

El consenso general es que la TRH brinda beneficios en mejorar la calidad de vida de la mujer, disminuir los síntomas típicos del climaterio, (calorones, atrofia urogenital, depresión), prevenir la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. La controversia radica en su papel en el aumento de la incidencia del cáncer de mama.

"Al evaluar las ventajas y beneficios de la TRH, considero que administrar estrógenos con progesterona, a las dosis recomendadas, por un máximo de 10 años, no aumenta la incidencia del cáncer de mama. Si se utilizan dosis mayores a las aconsejadas o se sobrepasan

los 10 años de administración continua, entonces el riesgo de cáncer de mama sí aumenta".

Sin embargo, el Dr. Lorusso llama la atención respecto al porcentaje poblacional que está en TRH. En Estados Unidos, sólo el 20% de la población se somete a este tipo de terapia, y en países como Argentina y Venezuela no alcanza el 5%. Esto ocurre porque las mujeres tienen miedo al cáncer de mama, y discontinúan la terapia debido a los efectos secundarios de mastalgia y pérdidas periódicas de sangre, aunque estas han sido solucionadas con la adición de progestágeno.

"Cuando pensamos en el riesgo-beneficio tenemos que evaluar de qué nos morimos y las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial. Es decir, no debemos observar al cáncer de mama y estrógenos como una situación aislada" acotó el Dr. Lorusso, al indicar que muchos estudios para evaluar estrógenos y cáncer son revisiones individuales de grupos de 500 pacientes aproximadamente, que no tienen la validez estadística requerida.

En los trabajos individuales generalmente hay vicios y sesgos de selección y detección. Por ejemplo, no se incluyen pacientes con antecedentes familiares o patologías mamarias previas; además la mujer está muy bien controlada, por lo tanto alguna desarrollará cáncer de mama, lo cual es lógico si se trata del cáncer más

 **TAXOTERE**[®]
 docetaxel

+ *Doxorubicina*

*La mejor
 asociación en
 cáncer de mama.*

común que existe, y no debe responsabilizarse de ello a la TRH. "Entonces, hay que tomar en cuenta los metaanálisis, pues reportan datos más confiables. En ellos se reporta un 30% de riesgo relativo de aumento de cáncer de mama, lo que en números absolutos significa que de cada 1.000 mujeres al año, una desarrollará cáncer, y a los 10 años, 6 mujeres. Si de 1.000 menopáusicas, 45 presentan cáncer de mama sin TRH, en 10 años con TRH son 6 más. Al comparar ésto con la reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares gracias a la terapia estrogénica, estamos frente a un balance positivo para la TRH" explicó el Dr. Lorusso.

En cuanto al factor genético, señaló que sólo el 5% de las pacientes con cáncer de mama presenta antecedentes fuertes (varios familiares). El 80% no presenta antecedentes de la enfermedad. Entre los factores de riesgo para este cáncer está la obesidad y los hábitos alimenticios, de hecho se ha determinado que la mujer oriental sufre menos de cáncer de mama que la occidental, debido a su alimentación, es más delgada y sus mamas son de menor tamaño. De hecho cuando la mujer japonesa migra a Estados Unidos, en la segunda generación su incidencia de cáncer de mama se equipara con la de la mujer occidental.

Por lo tanto, "...considero que la TRH debe administrarse a la mujer por un período no mayor de 10 años, a fin de evitar fracturas osteoporóticas, que son causa de morbimortalidad, y disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, el cual se equipara al del hombre en la mujer postmenopáusica. Luego de 10 años con TRH, puede cruzarse a Raloxifeno, Tibolona o Fitoestrógenos" concluyó el Dr. Lorusso.

Márgenes Quirúrgicos

Durante el curso de la Escuela Latinoamericana de Mastología, el Dr. Lorusso presentó este tema sobre el cual comentó que, actualmente con la cirugía conservadora se requiere evitar la recidiva de la enfermedad, es decir, "no podemos pecar ni por exceso ni por defecto. Si nos excedemos, cosméticamente la

cirugía no es adecuada, y si dejamos márgenes comprometidos, es posible que se presente una recidiva. Por lo tanto, debemos extirpar el tumor con un margen de seguridad para evitar la recidiva de la enfermedad".

A propósito del Embarazo

Uno de los tópicos más interesantes planteados durante este evento, fue el papel de las β HCG en el cáncer de mama, presentado por el Dr. Russo, el principal investigador de su género. Demostró que cuando la glándula no está diferenciada, la posibilidad del cáncer es mayor debido a la inmadurez de la célula.

Sobre este tema, el Dr. Lorusso nos brindó un resumen muy interesante.

"El Dr. Russo explicó que hay 4 tipos de unidades ductulobulares, tanto en la mama del animal como de la mujer. Su ensayo consistió en inyectar sustancias carcinogénicas en las unidades ductulobulares no diferenciadas de animales, lo cual provocó una alta proporción de cáncer. Al inyectar las mismas sustancias en células animales que han tenido preñez y lactancia, se produjo menos cáncer.

Luego, en los animales con unidades ductulobulares indiferenciadas inyectó β HCG (gonadotropina coriónica), hormona elevada en la mujer embarazada, lo cual produjo una transformación en esas unidades, diferenciándolas y, al agregarles las sustancias carcinogénicas, desarrollaron una proporción mucho menor de cáncer.

Actualmente, se están realizando estas investigaciones en mujeres con cáncer de mama, a fin de determinar si el modelo es reproducible en la mujer.

Ahora bien, cuando la mujer entra en la menopausia, la mama involuciona, sus unidades ductulobulares que habían estado diferenciadas gracias al embarazo, regresan y la mama se parece a la de la mujer sin hijos. Por lo tanto, aunque menor al de la nulípara, tiene un factor de susceptibilidad para el cáncer de mama".

TAXOTERE[®] + Doxorubicina *docetaxel*



*La mejor asociación
en cáncer de mama*