

64

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES DE CUAUTTLÁN



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTTLÁN**

**“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.  
MANEJO TERAPÉUTICO DE PACIENTES  
CON CÁNCER DE MAMA”**

**TRABAJO DE SEMINARIO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A:**

**RAQUEL ROMO RAMÍREZ**

**ASESOR: M. EN F.C. CECILIA HERNANDEZ BARBA**

**CUAUTTLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO**

**2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



F. M. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario  
FARMACIA COMUNITARIA Y HOSPITALARIA

Manejo Terapéutico de pacientes con cáncer de mama.

que presenta     pasante     Rafael Emilio Jiménez

con número de cuenta     2841004-1     para obtener el título de:

    Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Mex a     19     de     Noviembre     de     2001    

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I

M. en F.C. Ma. Eugenia F. Posada Galarza

II

M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Montañez

IV

M. en F.C. Cecilia Hernández Barba

Dedico este trabajo con mucho amor y cariño:

**A MIS PADRES**

**Antonio y Esther**

Como un agradecimiento sincero por todas las cosas maravillosas que me han dado y por todas las enseñanzas recibidas que me han servido mucho en mi vida.

**A RAÚL**

Mi compañero inseparable, con un especial agradecimiento por su perseverancia para que yo logre este objetivo y para que día a día conservemos esa linda unión que hemos tenido hasta ahora.

**A MIS HIJOS**

**Ricardo y Sofía**

Que me han enseñado lo maravilloso que es creer en el mañana, gracias a sus lindas sonrisas y también el pensar que cada día me tengo que superar para ellos

### **A MIS HERMANOS**

**Jorge, Antonio, José Luis, Martha, Armando, Héctor, María Esther, Cristina**

Por todos esos recuerdos de nuestra infancia juntos y para que siempre sembremos una semilla de unión entre nosotros, deseando que cada uno logre sus metas más anheladas.

### **A MIS SOBRINOS**

Gracias a todos por quererme aunque sea muy regañona.

### **A MIS CUÑADOS**

Porque gracias a la convivencia de tantos años, hemos logrado una sólida amistad que el tiempo no logrará romper.

### **A LA FAMILIA ARGÜELLO-GARCÍA:**

Gracias por la gran amistad que me han demostrado siempre todos

**A MIS AMIGAS**

**Araceli y Lucía**

Gracias por su amistad, que con el transcurso del tiempo se ha consolidado aún más.

**A MIS PROFESORES DEL SEMINARIO**

Gracias por su ayuda y comentarios para la realización de este trabajo.

## INDICE DE CONTENIDO

Índice.....	II
Lista de tablas y figuras.....	III
Abreviaturas.....	IV
1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Generalidades.....	3
3.1. Anatomía y desarrollo normal de órganos y glándulas mamarias.....	3
3.2. Desarrollo anormal de órganos y glándulas mamarias.....	6
3.3. Patogénesis del cáncer mamario.....	7
3.4. Etiología y factores de riesgo en el cáncer mamario.....	10
3.5. Importancia del cáncer mamario en México.....	18
3.6. Detección y diagnóstico del cáncer mamario.....	19
4. La farmacoterapia y las estrategias terapéuticas en el cáncer mamario.....	28
4.1. Manejo terapéutico del cáncer mamario.....	28
4.1.1. Farmacoterapia y tratamiento local (primario) del cáncer de mama invasivo.....	28
4.1.2. Farmacoterapia y terapia sistémica adyuvante del cáncer de mama invasivo.....	32
4.1.3. Farmacoterapia y tratamiento del cáncer de mama metastásico.....	42
4.1.4. Farmacoterapia y nuevos enfoques en el tratamiento del cáncer de mama primario e invasivo.....	50
4.1.5. Farmacopreención del cáncer de mama.....	52
4.2. Aspectos farmacológicos de los compuestos más representativos que se emplean en el tratamiento del cáncer de mama.....	55
4.2.1. Antraciclinas/antraquinonas.....	55
4.2.2. Agentes alquilantes.....	57
4.2.3. Antimetabolitos.....	62
4.2.4. Fármacos activos en microtúbulos.....	67
4.2.5. Fármacos anti-estrógeno.....	
(a) Tamoxifeno.....	70
(b) Anastrozol.....	73
4.3. Tratamiento complementario (no farmacológico) del cáncer de mama.....	75
5. Discusión.....	81
6. Conclusiones.....	85
7. Bibliografía.....	87
8. Glosario.....	101

## **LISTA DE TABLAS Y FIGURAS**

**TABLA 1.** Fases del desarrollo normal de órganos mamarios

**TABLA 2.** Factores de riesgo del cáncer mamario.

**TABLA 3.** Componentes de la historia médica de un problema mamario.

**TABLA 4.** Agrupamiento del cáncer de mama por etapas clínico-patológicas.

**TABLA 5.** Pruebas clínicas azarizadas que han evaluado el valor de la radioterapia post-operatoria combinada con quimioterapia.

**TABLA 6.** Regímenes de farmacoterapia adyuvante más utilizados para el cáncer de mama.

**TABLA 7.** Recomendaciones para el uso de TSA en el cáncer de mama invasivo.

**TABLA 8.** Dosis y cédulas de agentes farmacoterapéuticos más empleadas para cáncer de mama metastásico.

**FIGURA 1.** Anatomía normal de la mama y el músculo pectoralis mayor.

**FIGURA 2.** Variación internacional en la incidencia de cáncer mamario.

**FIGURA 3.** Examen Físico (Clínico) de las mamas.

**FIGURA 4.** Patrones usuales observados en la mamografía de rayos X .

**FIGURA 5.** Modelo hipotético de la actividad agonista del receptor de estrógenos (RE) cuando se une al Tamoxifeno (T).

**FIGURA 6A.** Algoritmos de decisión terapéutica para los pacientes con CMM. Terapia local Vs. Terapia sistémica.

**FIGURA 6B.** Algoritmos de decisión terapéutica para los pacientes con CMM. Endocrinoterapia Vs Farmacoterapia



## ABREVIATURAS

- AC:** Combinación antraciclina-ciclofosfamida
- AEM:** Autoexploración mamaria
- CAF:** Combinación ciclofosfamida-antraciclina-fluorouracilo
- CaMa:** Cáncer de mama, cáncer mamario
- CC:** Cirugía conservativa
- CMF:** Combinación ciclofosfamida-metotrexato-fluorouracilo
- CMM:** Cáncer mamario metastásico
- d:** día
- ECM:** Examen clínico de mama
- ET:** Endocrinoterapia
- FT:** Farmacoterapia
- FTA:** Farmacoterapia adyuvante
- FTAU:** Farmacoterapia de agente único (monoterapia)
- FTDI:** Farmacoterapia de dosis intensiva
- FTPO:** Farmacoterapia prooperatoria
- Gy:** Grey (unidad de dosis de radiación absorbida)
- HFE:** Hormona folículo-estimulante
- HL:** Hormona luteinizante
- i.v.:** intravenoso
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- L-PAM:** Mostaza de L-fenilalanina
- µg:** microgramos
- mg:** miligramos
- PFT:** Polifarmacoterapia
- RE:** Receptor de estrógeno
- ARN:** Ácido ribonucleico
- RP:** Receptor de progesterona
- RT:** Radioterapia
- TCM:** Terapia conservativa de la mama
- TSA:** Terapia sistémica adyuvante

## 1. INTRODUCCION

Los procesos cancerosos en órganos sexuales primarios y secundarios se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad de la población femenina a escala cosmopolita. En particular, el cáncer mamario (CaMa) presenta tasas de incidencia altas en el mundo, implicando procesos degenerativos tanto primarios como metastásicos. Así, se considera que esta entidad puede implicar hasta un 24% de los casos totales de cáncer y un 18% de mortalidad asociada a tumores malignos en mujeres (Klijn y cols., 1993).

Las estrategias actuales para el control del cáncer de mama incluyen tratamientos a nivel local como son la intervención quirúrgica y el uso de radiación, así como tratamientos sistémicos que son la endocrinoterapia y la farmacoterapia e, incluso, actualmente se están evaluando algunos protocolos de terapia génica. En este contexto, la farmacoterapia presenta algunas ventajas como son: su relación costo-beneficio relativamente mejor y una menor repercusión física y emocional para el paciente, en casos exitosos, al compararse con los procedimientos quirúrgicos o basados en hormonas y radioisótopos. Asimismo, tiene la posibilidad de mantener un nivel de vida aceptablemente alto en el paciente ambulatorio.

Con base en lo anterior, dentro del presente proyecto se plantea un análisis de la farmacoterapia como recurso de control para el cáncer de mama. La información actualizada por integrar se enfocará a aspectos como la biogénesis del cáncer de mama y el uso de fármacos tradicionales y de nuevo uso en estos procesos, tanto a nivel experimental en tejidos mamaros como clínico en estudios que han contemplado pacientes con distinto grado de evolución. Asimismo, se aportará información relacionada con el papel de algunos marcadores genéticos que pueden modular el patrón de sensibilidad de los tumores mamaros a fármacos con distintos mecanismos de acción. En su conjunto, esta información permitirá tener una visión integral y actualizada en relación con la importancia clínica del CaMa y el "estado del arte" en el conocimiento de su origen y su posible control, ya sea empleando fármacos como terapia única o bien en combinación con otras estrategias.

## **2. OBJETIVOS**

### **A) GENERAL**

Analizar la utilidad de la farmacoterapia como recurso para el control del cáncer mamario.

### **B) PARTICULARES**

- Describir las causas y factores que determinan el origen y desarrollo del cáncer mamario.
- Identificar y describir los agentes farmacológicos de mayor utilidad para el tratamiento de las distintas presentaciones de cáncer mamario.

### 3. GENERALIDADES

#### 3.1. Anatomía y desarrollo normal de órganos y glándulas mamarias

Dentro de los órganos reproductores secundarios de la mujer, las glándulas mamarias son importantes en procesos de regulación hormonal y, en las mujeres que han procreado, en la alimentación por amamantamiento del niño, a quien se le transfiere así inmunidad humoral y celular. La función de estos órganos tienen repercusiones directas en la evolución fisiológica tanto de la madre como del hijo. Asimismo, el desarrollo de las estructuras mamarias está influido por factores genéticos, bioquímicos y endocrinos cuyo balance va a determinar el posible origen de procesos patológicos.

La embriología primaria del tejido mamario implica su origen ectodérmico e independiente de factores hormonales como una estructura láctea primitiva en forma de banda hacia la quinta semana de desarrollo fetal (Hamilton y cols., 1968), seguida de tres etapas que implican: la formación y engrosamiento del monte lácteo (etapa 1 o de monte lácteo), la invaginación dentro del mesénquima de la pared pectoral (etapa 2 o de disco), y el crecimiento tridimensional (etapa 3 o globular). Posteriormente ocurre un aplanamiento del monte lácteo (etapa 4 o de cono), la diferenciación de pezones y areolas, la gemación epitelial (etapa 5 o de gemación) y la ramificación del epitelio (etapa 6 o de ramificación) que permitirá la formación de los alvéolos secretorios (Hughes, 1950). Se presenta hacia la decimosexta semana de gestación la diferenciación de folículos pilosos, glándulas apócrinas, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas, siendo estas últimas las probables generadoras del parénquima mamario. El desarrollo secundario, dependiente de factores hormonales, implica la canalización del tejido epitelial ramificado (etapa 7 o de canalización) (Dawson, 1934, Dabelow, 1957). La formación de ductos mamarios y su coalescencia con las glándulas sebáceas continúa con la diferenciación del parénquima y el desarrollo de estructuras lobuloadveolares que contienen calostro (Etapa 8 o vesicular). Como última etapa, se presenta el crecimiento de la masa glandular de la mama, así como el desarrollo y pigmentación del complejo pezón-areola

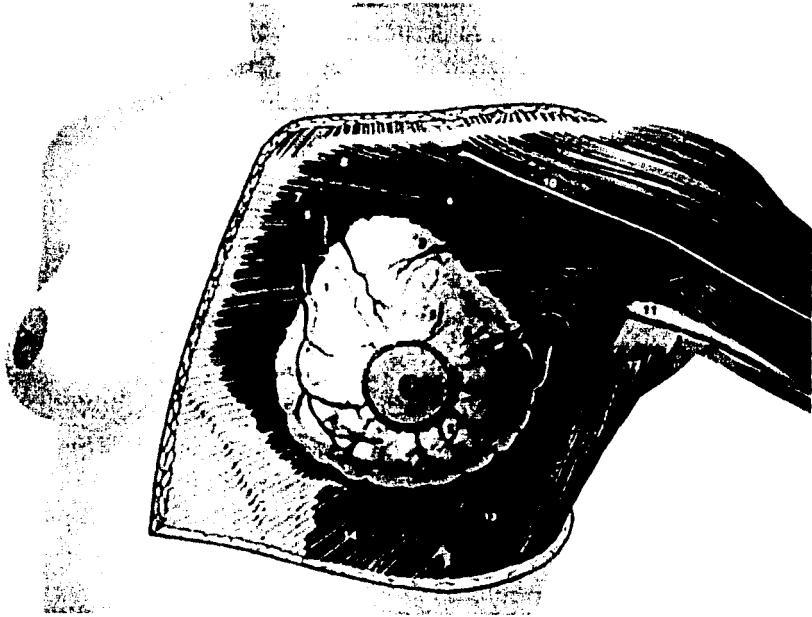
El desarrollo normal más notable en las mamas comienza en la etapa de pubertad de la mujer hacia los 10 – 12 años de edad debido a la actividad del sistema venoso portal hipotalámico-pituitario que secreta hormonas liberadoras de gonadotropinas, donde las células basofílicas de la pituitaria anterior liberan Hormona Foliculo Estimulante (HFE) y Hormona Luteinizante (HL). La HFE induce la maduración de folículos ováricos primordiales cuya secreción hormonal, principalmente  $17\beta$ -estradiol, induce el crecimiento y maduración de órganos mamarios y genitales (Vorherr, 1974) mediante la estimulación de crecimiento de ductos longitudinales del epitelio ductal. Los tejidos conectivos periductales crecen en volumen y elasticidad, incrementando su vascularidad y deposición grasa como consecuencia de la acción de estrógenos sintetizados en los folículos ováricos inmaduros (anovulatorios). Cuando los folículos maduran el cuerpo lúteo libera progesterona, y ambas hormonas inducen desarrollo completo a nivel ductular-lobular-alveolar en el tejido mamario.

El desarrollo de órganos mamarios presenta variación muy marcada de una mujer a otra, por lo cual se considera la relación entre la edad y los cambios morfológicos externos para dividir su desarrollo en 5 fases (tabla 1):

**TABLA 1. Fases de desarrollo normal de órganos mamarios (Tanner, 1962)**

<b>Fase I</b>		
Edad: Pubertad		Elevación preadolescente del pezón sin tejido glandular palpable ni pigmentación areolar.
<b>Fase II</b>		
Edad: $11.1 \pm 1.1$ años		Presencia de tejido glandular en la región subareolar. El pezón y la mama se proyectan como un monte simple de la pared pectoral
<b>Fase III</b>		
Edad: $12.2 \pm 1.09$ años		Incremento en la cantidad de tejido glandular fácilmente palpable con agrandamiento de la mama e incremento del diámetro y la pigmentación de la areola. El contorno de la mama y el pezón se mantiene en un mismo plano.
<b>Fase IV</b>		
Edad: $13.1 \pm 1.15$ años		Agrandamiento de la areola e incremento de pigmentación areolar. El pezón y la areola forman un segundo monte sobre el nivel de la mama
<b>Fase V</b>		
Edad: $15.3 \pm 1.7$ años		Desarrollo final adolescente de un contorno liso sin proyección del pezón y la areola

**FIGURA 1. ANATOMIA NORMAL DE LA MAMA Y EL MUSCULO PECTORALIS MAYOR (OSBORNE, 2000)**



1. Ramas perforantes de arteria y vena mamaria interna
2. Ramas pectorales de arteria y vena toracoacromial
3. Rama mamaria externa de arteria y vena torácica lateral
4. Ramas de arterias y venas subcapular y torco-dorsal
5. Ramas laterales de la tercera, cuarta y quinta arterias y venas intercostales
6. Arteria y venas mamarias internas
7. Cabeza esternocostal del musculo pectoralis mayor
8. Cabeza clavicular del musculo pectoralis mayor
9. Arteria y vena axilar
10. Vena cefalica
11. Escudo axilar
12. Musculo latissimus dorsi
13. Musculo anterior serratus
14. Musculo oblicuo abdominal externo

Desde el punto de vista morfológico, la mama de la mujer adulta se encuentra entre la segunda y sexta cintillas en el eje vertical y entre el extremo del esternón y la línea midaxilar en el eje horizontal del tórax, midiendo en promedio de 10 a 12 cm de diámetro con un grosor central promedio de 5 a 7 cm. Su contorno es de tipo domo con una conformación cónica en la mujer nulípara y un contorno pendulante en la mujer parosa. La mama comprende 3 estructuras principales: piel, tejido subcutáneo y tejido mamario, el cual comprende tanto parénquima como estroma. El parénquima comprende 15 a 20 segmentos que convergen radialmente en el pezón, donde abren de 5 a 10 ductos colectores lácteos. Cada ducto drena una estructura lobular compuesta por 20-40 lóbulos, y cada lóbulo contiene de 10 a 100 alvéolos o unidades tubulosaculares secretoras. El estroma y los tejidos subcutáneos contienen grasa, tejido conectivo, vasos sanguíneos, nervios y conductos linfáticos.

La piel de la mama es delgada y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. El pezón contiene muchas terminales nerviosas sensitivas, incluyendo los cuerpos tipo Ruffini y los bulbos terminales de Krause. La areola es circular y pigmentada, midiendo de 15 a 60 mm de diámetro. Hacia la periferia de la areola se encuentran los tubérculos de Morgagni, que son elevaciones formadas por la apertura de los ductos de las glándulas de Montgomery. Estas últimas son glándulas sebáceas grandes capaces de secretar leche. La capa superficial de la mama, llamada fascia, cubre el órgano mamario y tiene continuidad con la fascia abdominal superficial de Camper. Existe otra capa denominada fascia pectoral profunda, y estas capas o fascias cubren el pectoralis mayor y los músculos serratos anteriores. El tejido que conecta las dos fascias son bandas fibrosas (ligamentos suspensores de Cooper) que representan el recurso natural de soporte para el órgano mamario (Figura 1).

### 3.2. *Desarrollo anormal de órganos y glándulas mamarias*

Existen factores congénitos y adquiridos que influyen en un desarrollo anormal de la mama tanto en hombres como en mujeres. Entre las anomalías congénitas más frecuentes está la presencia de un pezón ectópico (politelia). Las

glándulas mamarias ectópicas ocurren raramente y se localizan preferentemente en la axila (polimastia). La hipoplasia se define como un desarrollo bajo de la mama, y la ausencia congénita de un órgano mamario se denomina *amastia*. La *amastia* es el estado de ausencia de tejido mamario con presencia del pezón. Las anomalías de la mama se pueden clasificar como sigue (Maliniac, 1950; Simon, Hoffman y Kahn, 1975):

- 1) Hipoplasia unilateral, normal contralateral
- 2) Hipoplasia bilateral con asimetría
- 3) Hiperplasia unilateral, normal contralateral
- 4) Hiperplasia bilateral con asimetría
- 5) Hipoplasia unilateral, hiperplasia contralateral
- 6) Hipoplasia unilateral de mama, tórax, y músculos pectorales (síndrome de Poland)

De acuerdo con su frecuencia, la amastia o hipoplasia marcada se asocia con hipoplasia del músculo pectoral en el 90% de los casos (Trier, 1965). Se estima que en un 95% de las mujeres con anomalías del músculo pectoral, la mama es normal (Pers, 1968).

En lo referente a las anomalías de la mama adquiridas, se asume que la causa más común de la amastia es iatrogénica. La biopsia lesiva de una mama precozmente en desarrollo puede causar la escisión de una mayor parte de la copa mamaria y por consiguiente una deformidad marcada en la pubertad. La amastia también se puede presentar en pacientes prepuberales que padecen ya sea hemangioma mamario o enfermedad intratorácica y que son tratadas con radioterapia. Así mismo, la lesión traumática de la mama en desarrollo causada por ejemplo por quemadura cutánea severa con contractura subsecuente, puede derivar en procesos de deformidad mamaria.

### 3.3. Patogénesis del cáncer mamario

Como todo proceso neoplásico, el cáncer de mama implica una proliferación incontrolada de células. Se inicia en el sistema ductal donde normalmente se produce la leche materna cuando la madre amamanta a los hijos. Existen dos tipos de lóbulos: el lobular (donde se produce la leche) y el ductal (que son



pequeños conductos que llevan la leche de los lóbulos al pezón). El cáncer de mama es un proceso a largo plazo que se empieza a formar a partir de células anormales, las cuales se encuentran en los ductos y en los lóbulos (carcinoma ductal *in situ*) y después estas células se convierten en malignas invadiendo fuera de los ductos (cáncer ductal e invasivo). El Cáncer de mama se ha dividido en 4 fases:

- (1) Inducción: Puede durar hasta 30 años. Las células son expuestas a uno o más carcinógenos físicos, químicos o virales (externos). Otros factores pueden ser genéticos, hormonales o inmunológicos (internos).
- (2) *In situ* o incipiente: Es el período en el que la célula normal se transforma en célula cancerosa, la cual aún se localiza en el sitio original, sin rebasar la membrana basal y no invade ningún otro tejido.
- (3) Invasión: Las células malignas se multiplican e invaden tejidos profundos al través de la membrana basal. Esto permite su paso al torrente sanguíneo.
- (4) Metástasis o diseminación: Puede durar de 1 a 5 años. El cáncer invasor se disemina y establece en otros tejidos distantes del sitio original.

Con relación a la inducción del cáncer de mama, desde tiempos muy antiguos se han identificado factores genéticos como la base biológica para este tipo de cáncer. Así, los Romanos ya notaban que ciertas familias tenían mayor predisposición a la enfermedad. No fue sino hasta los años 90's cuando se han podido identificar algunas de las bases moleculares del cáncer de mama. Las principales lesiones genéticas incluyen amplificación génica, deleciones de genes, mutaciones puntuales, pérdida de heterocigocidad, rearrreglos cromosomales y aneuploidía general. Las células tumorales superan así el desarrollo del tejido y dan origen a un proceso metastásico clonal (Dickson y Lippman, 1997) En el cáncer de mama metastásico se han podido identificar algunos marcadores genéticos involucrados en las lesiones comunes y específicas, los cuales se han denominado *oncogenes* [*c-myc*, *c-erb-b2*, y *ciclina D<sub>1</sub>* (*CCND<sub>1</sub>*)] y *genes supresores* [*Rb-1*, *TP53*, *p16* (*CDKN2A*), y *E-cadhenna* (*CDH1*)] los cuales han sido identificados en muchos otros procesos cancerosos. El

análisis de la activación de oncogenes en el cáncer de mama sugiere que la amplificación génica predomina sobre las mutaciones puntuales. En contraste, el estudio de los genes supresores de tumor en procesos cancerosos mamarios sugieren que éstos se alteran primariamente por mutaciones puntuales inactivadoras, metilación, y pérdida de heterocigocidad (Heim, Texeira y Pandis, 1998; Callahan, 1999). Estos procesos afectan la regulación de crecimiento celular a nivel de la transducción de señales desde la membrana celular hasta el núcleo, así como el control de la progresión del ciclo celular.

Los estudios más recientes relacionados con la regulación defectiva del crecimiento epitelial mamario han permitido identificar factores hormonales (estrógenos y progesterona ovárica) como efectores en el desarrollo maligno de la glándula mamaria. El cáncer de mama espontáneo e inducido por carcinógenos en modelos experimentales de roedores han demostrado que la exposición prolongada a ambos productos endocrinos es capaz de mantener la formación inicial del tumor y el crecimiento temprano del mismo (Welsch, 1985). Asimismo, los experimentos más recientes con ratones transgénicos han demostrado que la sobre-expresión de varios factores de crecimiento y sus receptores, incluyendo los de clase FCE (Factor de Crecimiento Epidermal), es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama (Amundatottir y cols., 1996). En los modelos murinos, se ha mostrado también que las etapas tempranas de la neoplasia mamaria espontánea son sensibles a la estimulación con factores de crecimiento (Medina y cols., 1993), en tanto que las etapas malignas metastásicas se caracterizan por la sobreproducción de factores de crecimiento y la insensibilidad a su suplementación exógena (Dickson y Lippman, 1997). En humanos, los componentes estrogénicos y progestacionales de los anticonceptivos orales se consideran como factores de riesgo potenciales para el desarrollo de cáncer de mama (Anderson y cols., 1988, McCarthy, 1989), aunque por ahora parece claro que la mayoría de mujeres que toman estos fármacos probablemente no tienen un riesgo significativamente mayor a este tipo de cáncer (Roy y cols., 1996).

Otros factores de riesgo establecidos como son los antecedentes familiares, una fase reproductiva muy prolongada, embarazos tardíos o consumo excesivo de alcohol pueden implicar un mecanismo de estimulación hormonal prolongada de proliferación, daño al ADN, secreción y acción no regulados de factores de crecimiento, y la no-regulación de genes relacionados con ciclo celular. Una observación casi tradicional se ha basado en que el embarazo en edades cortas es protector, quizá debido a la inducción de diferenciación glandular (Russo y Russo, 1997). Por lo anterior, se sabe que la responsividad de los tumores mamarios a la acción de hormonas es muy importante para su tratamiento (Early Breast Cancer Trialists', 1992).

### *3.4. Etiología y factores de riesgo en el cáncer mamario*

Si bien el origen y desarrollo del cáncer de mama involucra factores genéticos y hormonales, otros factores son predominantes en el perfil etiológico de estos procesos. Aquí se incluyen factores de tipo cronológico, socioeconómico, étnico, reproductivo, hormonal endógeno y exógeno, genético-ambiental, dietario, ocupacional, ambiental y hereditario.

De manera general, el cáncer de mama tiene un impacto enorme en la salud de la mujer (National Center for Health Statistics, 1998). Aproximadamente 180,000 mujeres se diagnostican con cáncer de mama anualmente en Estados Unidos, y estos procesos ocurren en aproximadamente el 30% de casos globales de cáncer en la mujer. Cada año, un promedio cercano a 44,000 mujeres mueren por esta causa, convirtiéndola en la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres de América, detrás solamente del cáncer pulmonar, y es la principal causa de muerte en mujeres de edad entre los 40 y los 55 años. El cáncer de mama es raro entre los hombres, con una incidencia de sólo 1,600 casos y 400 muertes estimadas para Estados Unidos en 1998 (NCHS). Como cabe esperar, la incidencia del cáncer de mama femenino varía de forma marcada entre los distintos países. Esta es muy alta en Estados Unidos y el Norte de Europa, intermedia en el Sur y Este de Europa y Sudamérica, y es más baja en Asia (Parkin y cols , 1992) (Figura 2). En el período 1983-1987, la incidencia con ajuste

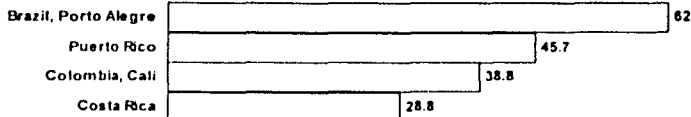
por edad de cáncer de mama varió en un factor de aproximadamente cinco entre los distintos países. No obstante, se ha observado recientemente un alza en las tasas de incidencia en países asiáticos, particularmente en Japón, Singapur, y en áreas urbanas de China, en función de que estas comunidades están efectuando una transición hacia una economía y un comportamiento reproductivo tipo occidental (Seow y cols., 1996; Nagata y cols., 1997). Como consecuencia de las tendencias desfavorables en estos países, la cresta internacional en la incidencia del cáncer de mama se ha acentuado a partir de 1970 (Hoover, 1996).

En relación con las expectativas de vida en mujeres afectadas por cáncer de mama, diversos estudios sugieren que éstas son menores en mujeres de edad mayor, de acuerdo con los datos de registro de cáncer en países como Suecia, Finlandia y Estados Unidos (Seow y cols., 1996; Nagata y cols., 1997; Tominaga y cols., 1994). En este último país, se ha estimado un riesgo de ser diagnosticado un cáncer de mama en 1 de cada 8 mujeres (12.5%), mientras que el riesgo de morir por cáncer de mama es aproximadamente del 3.4% (NCHS, 1998). Las tendencias en la mortalidad por cáncer de mama a nivel mundial se relacionan con las tendencias a la alza de las tasas de incidencia. A partir de los años 60s, la mortalidad se ha incrementado en poblaciones tanto de alto como de bajo riesgo, si bien se ha observado una declinación ligera en la mortalidad desde 1990 en el Reino Unido, Holanda, Suecia y Estados Unidos (Hermon y Beral, 1996), posiblemente debido a la difusión en el uso de técnicas de mamografía diagnóstica y la quimioterapia de adyuvantes durante la década de los años 80s (Hermon y Beral, 1996; Beral y cols., 1995).

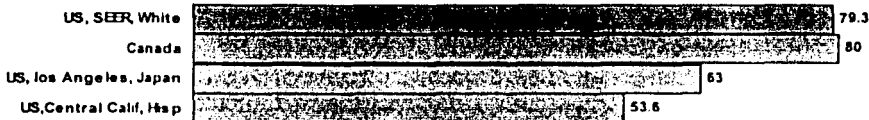
La edad es, sin duda, uno de los principales factores de riesgo para el cáncer de mama. De acuerdo con las estadísticas sobre cáncer hacia 1998, una de cada 15 mujeres entre 60 y 79 años de edad desarrollaron cáncer de mama entre 1992 y 1994, comparado con una de 25 mujeres entre 40 y 59 años de edad y con una de 227 mujeres de edad menor a 39 años (Landis y cols., 1998).

**FIGURA 2. VARIACION INTERNACIONAL EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER MAMARIO (1988-1993).** Las tasas se representan en casos por 100,000 mujeres-años (De: Parkin, Dmet *al.*. Cancer incidence in five continents. No. 143, Vol. VII. Lyons, France; International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 1997).

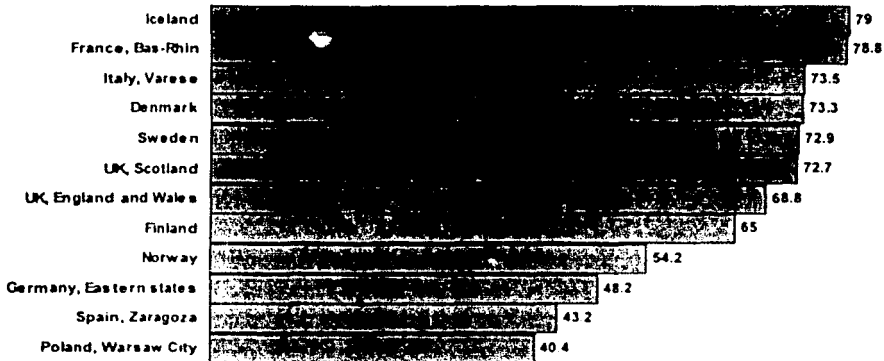
**AMERICAN, CENTRAL, SOUTH AMERICA:**



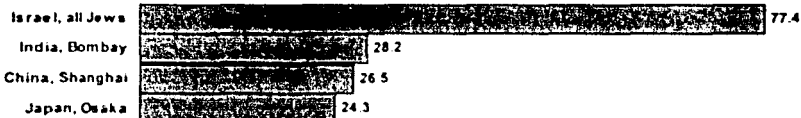
**NORTH AMERICA:**



**EUROPE**



**MIDDLE AND FAREAST:**



**OCEANIA**



0 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Así, estos procesos son extremadamente raros en mujeres menores de 20 años, es poco común en mujeres menores a 30 años, y la tasa de incremento se mantiene a través de la vida aunque en algún grado se detiene entre los 45 y 50 años de edad. Este hallazgo sugiere notoriamente la participación de hormonas reproductivas en la etiología del cáncer de mama, debido a que otras entidades cancerosas no dependientes de hormonas no presentan este cambio en la pendiente de la curva de incidencia en la vecindad de la edad de la menopausia (Pike y cols., 1991).

A diferencia de muchos otros padecimientos, el riesgo de por vida para el cáncer de mama se asocia positivamente con un status socioeconómico alto. Esta asociación se puede explicar en gran medida por factores de riesgo de tipo reproductivo (Heck y Pamuk, 1997); las mujeres de estratos socioeconómicos bajos son más propensas a tener más hijos, y a tener éstos a edad más temprana que aquellas de estratos más altos. Incluso, se han observado asociaciones entre ciertos grupos étnicos con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por ejemplo, en Estados Unidos, las tasas de CaMa son considerablemente más bajas entre las mujeres asiáticas, hispanas, e indígenas americanas que entre las mujeres blancas (no hispanas) (NCHS, 1998). En cuanto al factor migratorio, se ha observado una mayor tasa de incidencia en mujeres que migran de un país de bajo riesgo hacia otro de alto riesgo como Estados Unidos (Ziegler y cols., 1993).

En cuanto a los factores reproductivos, se ha observado que la menarquia a edades más tempranas, así como ciclos menstruales más cortos pueden predisponer al cáncer de mama, posiblemente como consecuencia de la presencia de mayores niveles de hormonas en la vida reproductiva de mujeres con estas características (Kelsey y cols., 1993), si bien existen reportes que refutan la importancia de los ciclos menstruales cortos (Garland y cols., 1998). Por su parte, las mujeres nulíparas presentan mayor riesgo que las mujeres parosas. Esto es evidente en edades de 40 a 45 años, y a edades más tempranas con embarazos a término se puede predecir un riesgo de por vida más bajo de desarrollar cáncer de mama (Kelsey y cols., 1993). Consistentemente, a mayor número de partos es menor la posibilidad de originar cáncer de mama (Rosner y cols., 1994). El

amamantamiento del producto también tiende a reducir el riesgo de cáncer de mama (Russo y Russo, 1995). Hasta ahora, no se ha observado una asociación significativa entre el aborto inducido y el riesgo de cáncer de mama. Por su parte, la ovariectomía y la menopausia a edades más cortas se han relacionado con un menor riesgo de cáncer de mama (Trichopoulos y cols., 1972; Lilienfeld, 1956).

Las observaciones anteriores indican que las hormonas sexuales juegan un papel medular en la etiología del cáncer de mama. Cuando estas hormonas son endógenas, por ejemplo, en mujeres post-menopáusicas obesas, donde el tejido adiposo es la fuente mayoritaria de estrógenos, los niveles de éstos son mayores y con ello se eleva el riesgo del cáncer de mama (Huang y cols., 1997). Asimismo, en mujeres post-menopáusicas es frecuente una relación directa entre niveles altos de estradiol en plasma y el riesgo de cáncer de mama (Thomas y cols., 1997). En animales de experimentación, los estrógenos y progesterona exógenos promueven tumores mamaros. Del mismo modo, las manipulaciones hormonales, tales como la administración de antiestrógenos (v.gr. citrato de tamoxifeno), son útiles en el tratamiento del cáncer de mama y reducen la incidencia de éste en mujeres de alto riesgo (Fisher y cols., 1998). Los andrógenos se ha sugerido incrementan el riesgo de cáncer de mama, ya sea directamente por un incremento en el crecimiento y proliferación de células mamaras tumorales, o indirectamente por su conversión a estrógenos (Bernstein y Ross, 1993). La progesterona, que tiene potente influencia sobre la fisiología de la mama y puede inducir desarrollo de tumores en roedores (Kelsey, 1979), se ha especulado por evidencias indirectas que tanto puede disminuir el riesgo de cáncer de mama al contrarrestar la estimulación estrogénica de la mama (Kelsey, 1979) como incrementar el riesgo debido a que las tasas mitóticas mamaras son más altas en la fase de lúteo (progesterona alta) del ciclo menstrual (Bernstein y Ross, 1993). Sin embargo, se requieren estudios más concluyentes al respecto. La prolactina, por su parte, se ha sugerido como un factor de riesgo, ya que su administración exógena en animales promueve el desarrollo de tumores, además de que en más de 50% de tumores mamaros analizados se han encontrado receptores de prolactina (Partridge, 1979) y la propia prolactina puede incrementar el crecimiento *in vitro* de

células mamarias normales y tumorales (Malarkey y cols., 1983), si bien esto último es controversial (Beedy y cols., 1975). La exposición *in útero* a estas hormonas puede también tener alguna influencia en el riesgo de cáncer de mama en etapa adulta (Trichopoulos, 1990).

El uso de anticonceptivos orales llama la atención en cuanto a la posibilidad de que puede ser un factor de riesgo del cáncer de mama. Por lo general, los anticonceptivos orales combinados contienen etinil estradiol (o mestranol) y una progestina. Sin embargo, en mujeres que "alguna vez", o por tiempos prolongados emplearon estas preparaciones, no se ha observado un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996); pero sí se ha observado una mayor frecuencia en usuarias actuales jóvenes y que llevan más de 10 años empleando estos anticonceptivos. Esto sugiere que los anticonceptivos orales pueden actuar como promotores de etapa tardía del cáncer de mama.

El uso de hormonas estrogénicas en etapa post-menopáusica no revela riesgo mayor en mujeres que las han empleado "alguna vez"; pero sí en un 31 a 45% de aquellas que llevan más de 5 años utilizándolas (CGHFBC, 1997; Newcomb y cols., 1995). El uso de estrógeno combinado con progestina podría ser más predisponente al cáncer de mama que el uso de estrógeno solo, aunque las evidencias al respecto no son del todo concluyentes.

Un factor de riesgo muy consistente es la historia familiar que incluya parentesco en primer grado, el riesgo se incrementa con edades de diagnóstico más tempranas del pariente y con el número de parientes afectados. No obstante, solamente un 5 a 10% de cánceres de mama se estiman atribuibles a la herencia de mutaciones genéticas raras a nivel de línea germinal y que sean de alta penetración, siendo más frecuentes las mutaciones en los casos de las moléculas *BRCA1* y *BRCA2*. Los polimorfismos en genes de baja penetración como son los de enzimas metabolizadoras de carcinógenos o de hormonas esteroides, no han revelado hasta ahora una asociación significativa con el cáncer de mama.

Los factores dietéticos, especialmente dietas ricas en grasas, se han asociado a la ocurrencia de tumores mamarios en roedores. Sin embargo, los



datos globales no permiten aislar la ingesta de grasa como factor causal del cáncer de mama, ya que la población occidental (más afectada) también tiene otros factores de riesgo inherentes que incluyen baja parosidad, edades más avanzadas del primer parto, mayor grasa corporal y menor nivel de actividad física (Sonnenschein y cols., 1991; Armstrong y Doll, 1975). Por el contrario, las dietas ricas en fibra disminuyen la incidencia de Cáncer de mama en animales de ensayo (Martín-Moreno y cols., 1994), debido quizá a la inhibición de la reabsorción de estrógenos excretados en la bilis. En humanos, los datos no han sido del todo definitivos (Graham y cols., 1992; Willett y cols., 1992). Una situación similar se ha obtenido con la Vitamina A, un potente antioxidante y regulador de diferenciación celular (Graham y cols., 1982; Moon y cols., 1983; Zhang y cols., 1999).

Los productos de consumo por hábito tienen relaciones interesantes con el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, existen evidencias substanciales que sugieren una correlación positiva entre la ingesta de alcohol (cerveza, vino y licor) y un mayor riesgo a este cáncer (Harvey y cols., 1987; Smith-Warner y cols., 1998). Esta asociación se ha observado en poblaciones y culturas muy diversas, e incluso el efecto del alcohol sobre los niveles de estrógeno endógeno proporciona una evidencia palpable. De hecho, dado que el consumo moderado de alcohol puede ser benéfico en otros procesos (p. ej. enfermedades cardiovasculares), la limitación en su consumo no deja de ocasionar un menor riesgo de Cáncer de mama. El consumo de café o té, por su parte, no parece afectar la posibilidad de desarrollo de cáncer de mama.

Por otro lado, a pesar de que existen evidencias de que la actividad física intensa se asocia con niveles bajos de hormonas ováricas, los estudios epidemiológicos relacionados con riesgo de cáncer de mama no son consistentemente indicativos (Bernstein y cols., 1994; Thune y cols., 1997; Gammon y cols., 1998). No obstante, el hecho de que la actividad física repercute en el control de la ganancia de peso, una causa importante de cáncer de mama post-menopáusico, la hace una medida recomendable en la vida diaria.

Los factores ambientales como la radiación ionizante o el consumo de cigarrillos en la adolescencia se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de

mama, e incluso, en función de la dosis inhalada, la fumadora pasiva puede presentar un mayor riesgo (Miller y cols., 1989; Krieger y cols., 1994). Sin embargo, el efecto de la radiación ionizante es hasta ahora el principal factor ambiental causal del cáncer de mama.

Los datos de historia médica indican que una serie de enfermedades y medicaciones son presuntamente causa o asociación con modificaciones de hormonas o factores de crecimiento que a su vez modulan el riesgo de cáncer de mama (Freiss y cols., 1990). La diabetes mellitus tipo 2 se ha sugerido incrementa el riesgo. La hiperinsulinemia, que ocurre en la diabetes mellitus, puede promover cáncer de mama porque la insulina puede ser un factor de crecimiento para las células mamarias humanas (Bruning y cols., 1992). Inclusive, los niveles de insulina se relacionan de forma inversa con los niveles de globulina de unión a hormonas sexuales, y así se relacionan positivamente a los niveles de estrógenos y andrógenos disponibles (Freiss y cols., 1990). Otros factores como enfermedades tiroideas, eclampsia, hipertensión asociada a embarazo, uso de drogas anti-inflamatorias no esteroides o de antidepresivos requieren actualmente de una mayor compilación de casos para dilucidar su papel en el desarrollo del cáncer de mama.

Finalmente, con base en la información anterior, las estrategias posibles de acción para la prevención primaria del cáncer de mama se deben proporcionar a nivel individual, de sistema de salud y de sociedad/gobierno. De manera general, estas estrategias consisten en una menarquia tardía con actividad recreativa regular, lactación al menos 6 meses por producto, limitar el consumo de alcohol a varias bebidas por semana, evitar el consumo de estrógenos por tiempos prolongados por limitación del tratamiento de síntomas, evitar la ganancia de peso del adulto por actividad física regular y una ingesta calórica controlada y, a nivel dietético, recomendar la alimentación que incluya cinco tipos de frutas y vegetales por día, reemplazando las grasas saturadas con oliva, canela, y otros aceites ricos en aceites monoinsaturados

**TABLA 2. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER MAMARIO [De: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica 15(15):1-3, 1998]**

Herencia (madres o hermanas con CaMa)	2 veces mayor riesgo
Edad (mujeres mayores de 50 años)	2 a 4 veces mayor riesgo
Nivel socioeconómico alto	2 veces mayor riesgo
Edad al primer embarazo (mayor a 30 años)	2 veces mayor riesgo
Nuliparidad	30% mayor riesgo
Lactancia materna (ausencia)	10% mayor riesgo
Uso de anticonceptivos orales	20% mayor riesgo
Abortos (1 o más)	20% mayor riesgo
Radiaciones ionizantes	30% mayor riesgo
Ser mujer fumadora o alcohólica	40% mayor riesgo
Ser mujer obesa	30% mayor riesgo
Dieta frecuentemente rica en grasas	10% mayor riesgo
Dieta frecuentemente rica en carbohidratos	20% mayor riesgo
Lesiones benignas de glándulas mamarias	2 veces mayor riesgo
Historia positiva de cáncer en una mama	2 veces mayor riesgo

### 3.5. Importancia del cáncer mamario en México

A nivel mundial y en nuestro país, se conocen aproximadamente 150 tipos de cáncer, de los cuales el cáncer de mama es el tercer tumor más frecuente. Por su parte, México se encuentra en un proceso de transición epidemiológica y en consecuencia las enfermedades crónico-degenerativas se han incrementado conforme aumenta la esperanza de vida. Los datos epidemiológicos sobre neoplasias se han sistematizado en nuestro país de tal forma que, además de la información de mortalidad disponible desde 1922, se puede contar con datos sobre la morbilidad del cáncer de mama a través de fuentes como el Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM) que forma parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). El cáncer de mama es un problema de salud pública en el país; de 1982 a 1989, la mortalidad entre la población femenina mayor de 25 años se triplicó, esto, producto de un mejor registro y de un aumento real, ya que su distribución porcentual dentro de los tumores malignos aumentó de 4.6 a 5.7% (RHNM, 1996).

De manera global, los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte en la población general a partir de 1990, teniendo una tasa de 51.6 por 100,000 habitantes en 1994, y representa una cifra 3.5 veces mayor a la reportada en 1922 (SINAVE, 1996). En 1993 el cáncer de mama fue causa del fallecimiento de 3.1 mujeres por 100,000 habitantes, registrándose 5,739 casos. De éstos, el 99.5% fueron mujeres y el 0.5% en hombres; el grupo de 40-45 años de edad fue el más afectado (12.2%) con el adenocarcinoma como principal variante histológica (91.3%). Hacia 1994, el cáncer de mama implicó un 10.2% de casos de neoplasia en la población general (62,675), sólo superado por el cáncer cérvico-uterino (CaCu) con un 23.2%. En la población femenina, el CaCu predominó con una incidencia de 35.9% seguido del cáncer de mama con un 15.8%. Por ubicación geográfica, el Distrito Federal ocupó el primer lugar registrando la mitad de las neoplasias, seguido por Nuevo León, de tal manera que entre ambas entidades reportaron alrededor del 75% del total de casos. La mortalidad por cáncer de mama alcanzó cifras del 6% en este período.

Estas cifras fueron consistentes hacia 1998, cuando se estima que fallecieron 3,405 mujeres a causa del cáncer de mama, lo que equivale a 9 defunciones por día. Sin embargo, actualmente se pueden detectar 26 nuevas pacientes por día, lo cual representa un gran avance, ya que mientras más temprana sea la detección del cáncer de mama, mayores serán las posibilidades de curación y/o sobrevida.

### 3.6 *Detección y diagnóstico del cáncer de mama*

En 1979, Moskowitz propuso distinguir la diferencia entre *detección* (screening) y *diagnóstico* del cáncer de mama. La primera se refiere al proceso para encontrar anomalías en la mama que puede ser cáncer de mama, y la segunda es el proceso que permite determinar cuál de las anomalías es realmente cáncer de mama. De hecho, un 70% de las pacientes manifiesta una molestia inicial que consiste en una tumoración de la mama, generalmente indolora, la cual es *detectada* por la paciente hasta en un 90% de las ocasiones (SINAVE, 1996). Por consiguiente, la autoexploración mamaria (AEM) por

palpación se recomienda en cualquier mujer como una técnica rutinaria a realizar tras la menarquia. Esta contempla los siguientes pasos básicos:

- (i) Examinar ante el espejo con los brazos relajados a lo largo del cuerpo, la posible presencia de cambios en la forma o tamaño de las mamas, la presencia de alguna retracción, depresión o abultamiento de la piel o pezones.
- (ii) Repetir estas observaciones, levantando lentamente los brazos sobre la cabeza.
- (iii) Acostada con una almohada debajo del hombro izquierdo y colocando el dorso de la mano izquierda sobre la frente, explorar el círculos concéntricos hacia el pezón, la mama izquierda con la mano derecha, buscando cualquier induración o crecimiento no detectado en exploraciones anteriores.
- (iv) Repetir el procedimiento con la mama derecha.

Este método debe realizarse cada mes y se puede efectuar durante el baño, cuando las manos se deslizan más fácilmente sobre la piel mojada. Finalmente, se debe presionar suavemente cada pezón para detectar alguna secreción.

Cuando se sospecha alguna anomalía mamaria, el especialista cubre un examen físico de detección que incluye como principales puntos:

(a) Historia clínica: Independientemente de los síntomas, se debe contar con información sobre el status menstrual y los factores de riesgo a que estuvo expuesta la paciente. La tabla 3 enumera los aspectos a detallar:

(b) Examen físico (clínico) de las mamas (ECM): La secuencia más recomendada es la siguiente y se ilustra en la figura 3:

1) La inspección inicial de las mamas se debe realizar con la paciente sentada y con los brazos relajados (Figura 3A) Se deben comparar ambos senos en tamaño y forma. Si se observa una discrepancia de tamaño, se debe conocer desde cuándo existe. Una alteración significativa de tamaño puede deberse a tumores benignos y malignos que requieren evaluación posterior. Las alteraciones en la

**TABLA 3. COMPONENTES DE LA HISTORIA MEDICA  
DE UN PROBLEMA MAMARIO**

---

Todas las mujeres
Edad de menarca
Número de embarazos
Número de hijos vivos
Edad del primer parto
Historia familiar de Cáncer de mama, incluyendo parientes afectados, edad de inicio, y presencia de enfermedad bilateral
Historia de biopsias de mama (y diagnóstico histológico, si se dispone)
Mujeres pre-menopáusicas
Fecha del último período menstrual
Duración y regularidad de los ciclos
Uso de anticonceptivos orales
Mujeres post-menopáusicas
Fecha de la menopausia
Uso de terapias de reemplazamiento hormonal

---

forma de la mama, en ausencia de cirugía, son sospechosas de cáncer de mama. Los tumores localizados superficialmente pueden causar protuberancias en el contorno de la mama o retracción de la piel subyacente.

La piel de la mama y el pezón debe examinarse cuidadosamente. El edema de la piel del pezón ("cáscara de naranja"), cuando se presenta, es usualmente extensivo y muy aparente. El edema localizado es con frecuencia más prominente en la mitad inferior de la mama y en la región periareolar y es más notoria cuando el paciente tiene los brazos alzados. El eritema es otro signo de patología que es evidente con la inspección. Puede deberse a celulitis o abscesos en la mama; pero se debe considerar posible un diagnóstico de carcinoma inflamatorio. La revisión del pezón debe incluir inspección por simetría, retracción y cambios en el carácter de la piel. Las ulceraciones y cambios exematosos del pezón pueden ser los primeros signos de la enfermedad de Paget.

2) Se continúa la inspección con la paciente con los brazos alzados para facilitar el examen de la mitad inferior de las mamas (Figura 3B). Esto se completa cuando la paciente contrae el músculo pectoral presionando sus manos contra sus caderas para buscar áreas de retracción más sutiles (Figura 3C).

3) Se realiza palpación de los nódulos axilares y supraclaviculares regionales con la paciente parada. La axila derecha es examinada físicamente con la mano izquierda mientras el brazo derecho de la paciente está apoyado (Figura

3D). Si los nódulos son palpables, su tamaño y carácter (blando, firme, delicado) debe notarse, así como si éstos son únicos, múltiples o están apareados, y si están fijos o móviles. Los nódulos que son pequeños (menores de 1 cm.), blandos, móviles (especialmente bilaterales) no se deben tomar como sospechosos. En contraste, la adenopatía supraclavicular es poco común y es un indicio para evaluaciones posteriores.

4) Se realiza palpación de la mama con la paciente de pie y erecta, utilizando las puntas de los dedos (Figura 3E) y se completa con la paciente recostada boca-arriba y el brazo equilateral alzado sobre la cabeza (Figura 3F). El examen se extiende, hacia arriba, a la clavícula, hacia abajo a la costilla más baja, medialmente al borde del esternón y lateralmente a la línea axilar. Si se identifica una masa dominante, se debe medir y describir su localización y movilidad. La identificación de una masa dominante es sospechosa e indicio para una evaluación posterior. Así, se recurre a un nivel más fino de diagnóstico:

(c) Diagnóstico patológico: Se emplean cuatro técnicas para obtener material patológico de una lesión palpable: biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF), biopsia con aguja de corte medular (BACM), biopsia excisional (BE) y biopsia incisional (BI). LA BAAF se realiza sin anestesia o con anestesia cutánea local, mientras que la BACM y la BI requieren un anestésico local. La BE se puede realizar con anestesia local aunque es más asequible con anestesia general. La mayoría de los pacientes son tratados con un procedimiento de dos pasos. El primer paso es la biopsia y el segundo el tratamiento quirúrgico definitivo.

Se considera que si al citopatólogo se le proporciona material adecuado, la BAAF tiene una exactitud diagnóstica alta (Wollenberg, Caya y Clowry, 1985); sin embargo, esta técnica no distingue usualmente el carcinoma invasivo de un carcinoma ductal no invasivo *in situ*. Por el contrario, la BAAF se emplea como un procedimiento diagnóstico inicial para la adenopatía regional o la recurrencia subcutánea. Sus datos deben relacionarse con el examen clínico y con la mastografía, ya que si estos últimos sugieren un proceso maligno, se deberá realizar una BE o una BI

La BACM proporciona material adecuado para ser interpretado fácilmente por el patólogo. Estas biopsias se pueden procesar para criosecciones o secciones permanentes. Así, los diagnósticos falsos positivos son raros, mientras que los falsos negativos son igualmente probables que con la BAAF.

La BE consiste en la remoción total de una lesión, con o sin parénquima normal circundante, y es usualmente el tratamiento para las lesiones benignas. La BI remueve una porción de la masa tumoral en casos en que no se requiere la remoción total, o bien se pueda comprometer una mastectomía futura.

Las etapas patológicas del cáncer de mama han permitido agrupar los pacientes de acuerdo a la extensión de su padecimiento. Este *staging* es útil para: (i) determinar la elección del tratamiento para el paciente individual, (ii) estimar su pronóstico, y (iii) comparar los resultados de distintos programas de tratamiento. Actualmente, el *staging* está determinado por el American Joint Committee on Cancer, (AJCC) y es un sistema clínico-patológico basado en el sistema TNM (tumor-nódulo-metástasis), cuya última edición (5ª) fue publicada en 1997 (AJCCB, 1997). El agrupamiento por etapas se presenta en la tabla 4.

(d) Detección por análisis de imágenes: En los últimos 20 años, la evolución de las técnicas de obtención de imágenes a partir de tejidos y órganos ha permitido la evaluación de métodos como el ultrasonido (USI), la tomografía computarizada (TCI), la resonancia magnética (RMI), los rayos-X (XRI) o la tomografía de emisión de positrones (TEPI) para la detección temprana de Cáncer de mama en mujeres "sanas" asintomáticas.

La única prueba de eficacia probada es la mastografía o mamografía de rayos-X, estimándose que la capacidad de la XRI de detectar cánceres no palpables se mejorará en cuanto los detectores de fotones de rayos-X de estado sólido substituyan las combinaciones tradicionales película/pantalla y la mamografía digital reemplace los sistemas basados en películas. La USI es la técnica adjunta más útil para la mamografía por su capacidad de diferenciar quistes de masas sólidas y para guiar los procedimientos de biopsia con aguja. La RMI tiene una sensibilidad extraordinaria para detectar detalles anatómicos, y es capaz de detectar no solamente quistes sino cánceres ocultos a la mamografía y al ECM.



**TABLA 4. AGRUPAMIENTO DEL CaMa POR ETAPAS CLINICO-PATOLÓGICAS (AJCCB, 1997)**

<b>Etapa 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Etapa I</b>	T1*	N0	M0
<b>Etapa II A</b>	T0	N1	M0
	T1*	N1*	M0
	T2	N0	M0
<b>Etapa II B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Etapa III A</b>	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
<b>Etapa III B</b>	T4	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
<b>Etapa IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

\*T1 incluye T1mic.

+El pronóstico de pacientes con N1 es similar al de los pacientes con pN0.

**Tis:** Carcinoma *in situ*; carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ*, o enfermedad de Paget del pezón sin tumor.

**T1mic:** Microinvasión de 0.1 cm. o menor en su mayor dimensión.

**T0:** No evidencia de tumor primario

**T1:** Tumor de 2 cms. o menor en su dimensión mayor.

**T2:** Tumor mayor a 2 cms. pero menor a 5 cms. en su mayor dimensión.

**T3:** Tumor mayor a 5 cms. en su mayor dimensión.

**T4:** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared pectoral (T4a) o a

piel con edema y/o ulceración (*cáscara de naranja*, T4b).

**N0:** Sin metástasis de nódulo linfático regional

**N1:** Metástasis al nódulo(s) axilar equilateral movable.

**N2:** Metástasis al nódulo(s) linfáticos axilares equilaterales fijos a una o dos estructuras

**N3:** Metástasis al nódulo(s) mamario interno equilateral

**M0:** Sin metástasis distante.

**M1:** Metástasis distante (incluye metástasis a uno o más nódulos linfáticos supraclaviculares equilaterales).

FIGURA 3. EXAMEN FISICO (CLÍNICO) DE LAS MAMAS  
(ver detalles en el texto)



Su desventaja es su alto costo y acceso limitado; sin embargo, puede substituir al USI como técnica adjunta para la mamografía si está disponible.

La mamografía es el método disponible más efectivo. Si bien no puede detectar todos los tipos de cáncer de mama ni en etapas suficientemente tempranas, puede reducir la tasa de mortalidad al menos en un 30%. Incluso se estima que en países como Estados Unidos, si se practicara universalmente en las mujeres, permitiría salvar más de 12,000 vidas al año. Aunque difiere en concepto, la mamografía, como la prueba de Papanicolau, debe idealmente leerse en lotes y con doble lectura. Las mujeres deben ser instruidas para convencerles de este beneficio, más que insistir en el falso sentido de seguridad y costo innecesariamente más alto que causa una interpretación inmediata.

El papel primario de la mamografía es detectar mujeres asintomáticas con la finalidad de identificar cáncer de mama de un tamaño menor y en etapa más temprana que el que se pueda obtener por la autoexploración mamaria o el examen clínico de la mama. Sickles y cols. (1995) han descrito una práctica de escrutinio sobre la eficacia de la mamografía en gran detalle. Alrededor de un 30% de los cánceres detectados son carcinomas ductales *in situ*. Entre los cánceres invasivos, casi un 50% fueron de 1 cm o menores, y menos del 20% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentaron nódulos linfáticos axilares positivos. Así, la mamografía se puede emplear para la evaluación de mujeres con anomalías palpables (Figura 4); no obstante, su empleo en estos casos es limitado (Kopans, 1993), es decir, algunos cánceres palpables no son visibles por mamografía, por lo que ésta no excluye la posibilidad de cáncer de mama. *Si el ECM crea sospecha, un mamograma negativo no debe retardar una evaluación posterior.* Asimismo, los hallazgos por mamografía son frecuentemente inespecíficos en la mujer sintomática, y su valor primario en estas pacientes es para monitorear el resto de la mama equilateral al tumor y para analizar la mama contralateral para detectar el cáncer clínicamente oculto (Kopans y cols., 1981).

**FIGURA 4. PATRONES USUALES OBSERVADOS EN LA MAMOGRAFIA DE RAYOS-X  
(KOPANS, 2000)**



**A:** CaMa palpable grande con una apariencia espiculada típica



**B:** Cáncer ductal invasivo menor a 1 cm. de diámetro



**C:** Fibroadenoma calcificado característico que no requiere evaluación posterior



**D:** Masa circunscrita solitaria que se comprobó es un quiste

## **4. LA FARMACOTERAPIA Y LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER MAMARIO**

### **4.1. MANEJO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER MAMARIO**

El avance del cáncer de mama en un paciente ocurre en distintas etapas: local, inflamatorio, invasivo y metastásico. Esto ha servido de base para las principales estrategias del manejo terapéutico del cáncer de mama, que implica en muchos de los casos una combinación de dos o más procedimientos locales y sistémicos de tratamiento (quirúrgico, radiológico, farmacológico y hormonal principalmente). Entre éstas destaca el empleo de fármacos, debido a que si bien no son por sí solos un recurso suficiente, las experiencias clínicas y experimentales han mostrado que son un factor necesario para una alta eficacia terapéutica en las distintas etapas del cáncer de mama.

En años recientes se ha considerado a la mastectomía segmentaria, junto con la radioterapia, como opciones razonables para el llamado *tratamiento primario* de todos los tipos de cáncer de mama potencialmente curables. Por su parte, la *terapia sistémica adyuvante (TSA)* en el cáncer de mama consiste en la administración de *farmacoterapia (FT)* para erradicar o suprimir la enfermedad residual mínima, después del *tratamiento primario*. Sin embargo, existen experiencias valiosas sobre la utilidad de la farmacoterapia en distintos tipos de cáncer de mama y en tiempos específicos del manejo terapéutico de éste. Así, las estrategias generales deben implicar un esfuerzo colaborativo entre especialistas médicos (cirujanos, cirujanos plásticos, radiólogos, patólogos, oncólogos) y el Químico Farmacéutico, ya que este último debe a su vez contar con conocimientos precisos de la farmacoterapia y aportar criterios útiles para la selección de la estrategia terapéutica personalizada del cáncer de mama. Las estrategias generales son las siguientes:

#### **4.1.1. Farmacoterapia y tratamiento local (primario) del CaMa invasivo**

La época moderna de la cirugía del cáncer de mama comenzó con la popularización de la mastectomía radical por William Halsted en 1894, que consistía en la resección *en bloc* de la mama, la piel subyacente, los músculos

pectorales y la totalidad de los contenidos axilares. Esta técnica, por la aún amplia frecuencia de mortalidad observada, se convirtió a una modalidad más radical (mastectomía extendida) donde se removían los nódulos mamarios internos. Con todo esto, los estudios prospectivos sobre supervivencia y calidad de vida no sugirieron una ventaja notoria para el uso de la mastectomía por sí sola. A la fecha, la mastectomía radical tiene muy pocas indicaciones médicas. Los tumores que afectan grandes áreas del músculo pectoral se tratan mejor con terapia sistémica, sin cirugía radical, como estrategia inicial. Tras una respuesta a la terapia inicial, una mastectomía radical modificada (MRM, que implica la remoción completa de la mama y algunos de los nódulos axilares) se puede realizar en estos casos. La MRM es el tratamiento quirúrgico de mayor realización en pacientes con cáncer de mama invasivo en Estados Unidos (Morrow y cols., 1998; Guadagnoli y cols., 1998).

El hecho de que la extirpación *en bloc* de la mama y sus linfáticos drenadores no curaban muchos pacientes, la identificación frecuente de cáncer de mama por mamografía, y el éxito de la radioterapia (RT) en la eliminación de focos subclínicos de cáncer de mama tras la mastectomía llevó al desarrollo de la Terapia Conservativa de la Mama (TCM) que implica la remoción quirúrgica de la masa tumoral combinada al uso de dosis moderadas de radiación para erradicar cualquier cáncer residual. Un elemento clave en la aplicación exitosa de esta estrategia es la conservación de una buena apariencia cosmética de la mama, con base en el conocimiento de la distribución y extensión del cáncer. Sin embargo, los estudios realizados por Holland y cols (1985, 1990) sugieren la variabilidad en la extensión y cantidad de microcánceres en la vecindad de un tumor primario (multifocalidad) así como en la localización de focos tumorales adicionales distantes de la lesión primaria (multicentricidad). Esto implica que la magnitud de la resección quirúrgica requerida en la TCM varía de un paciente a otro.

Por su parte, el uso de la RT para el cáncer de mama comenzó prácticamente a la par del tratamiento quirúrgico. Hacia 1895 Wilhela Roentgen descubrió los rayos-X y al año siguiente se empleaban éstos en pacientes con cáncer de mama. La observación cuidadosa de los pacientes tratados han

sugerido que los mejores resultados se obtienen administrando dosis diarias relativamente pequeñas de radiación por períodos prolongados. La experiencia a nivel mundial establece que una dosis en el rango de 1.8 a 2.0 Gy administrada una vez al día proporciona resultados óptimos [la unidad oficial actual de dosis de radiación absorbida en el tejido es el *grey* (Gy); 1 Gy = 100 cGy (centigrey) = 100 rads (la unidad previa de dosis absorbida). El *roentgen* es una unidad de "exposición" o ionización inducida en aire y generalmente corresponde a menos de 1 cGy]. De hecho, los depósitos "subclínicos" de cáncer de mama se pueden erradicar, en una buena proporción de casos, con el uso de 45 a 50 Gy durante 4.5 a 5.0 semanas (Fletcher, 1972).

El resultado cosmético de la terapia conservativa de la Mama (TCM) ha permitido observar que, en pacientes que han sido tratadas con una dosis completa por mama de 45 a 46 Gy con una dosis diaria no mayor a 2 Gy, una dosis de refuerzo de 18 Gy o menos, y una técnica de simulación precisa, hasta un 73% de pacientes presentan un resultado cosmético excelente (i.e. la mama tratada y la no tratada son prácticamente idénticas), y un resultado excelente o bueno (i.e. diferencias mínimas entre la mama tratada y la no tratada) en un 96% de los pacientes (de la Rochefordiere y cols., 1992).

Un factor que influye en el desenlace cosmético es el uso de farmacoterapia adyuvante (FTA). En estudios realizados en el Harvard Joint Center for Radiation Therapy en Boston, E.U.A., los pacientes tratados con quimioterapia secuencial [típicamente la llamada "CMF" (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo)] a la RT tuvieron un decremento pequeño en el resultado cosmético comparado con los pacientes no tratados con Farmaco Terapia (FT), mientras que los pacientes tratados con FT simultánea a la RT presentaron un decremento grande en el resultado cosmético (Abner y cols., 1991). Incluso, la tasa de recurrencia de cáncer de mama, en estudios retrospectivos, es menor en pacientes tratados con terapia sistémica adyuvante (TSA) tras la TCM que en aquellos que reciben solamente TCM (Fisher y cols., 1996; Dalberg y cols., 1998).

La TSA también ha presentado efectos en el control local-regional de los tumores mamarios, aunque ha existido variación en los reportes. En la prueba de

Milán (Bonadonna y cols., 1995), no se observaron diferencias en la recurrencia en el estudio prospectivo a 15 años cuando a los pacientes se les administró la combinación CFM o placebo. Sin embargo, en pacientes tratados con mostaza de L-fenilalanina (L-PAM) se observó una reducción del 24% al 14% en recurrencia local comparados con el grupo que recibió placebo (Fisher y cols., 1986). Asimismo, en pacientes nódulo-negativos, RE-negativos se observó que la combinación metotrexato-fluorouracilo redujo de un 13 a un 6% respecto al placebo la reincidencia local-regional en un seguimiento de 8 años (Fisher y cols., 1996). En cambio, el tamoxifeno parece estar más consistentemente asociado con un decremento substancial en la recurrencia local del Cáncer de mama (Rutqvist y cols., 1989; Nolvadex Adjuvant Trial Organization, 1985; Breast Cancer Trials Committee of the Scottish Cancer Trials Office, 1987). Pacientes tratadas con mastectomía han presentado un decremento del 7.3% a sólo un 3.3% en recurrencia local-regional en prospección a 10 años cuando se comparó el tamoxifeno con un placebo. De manera interesante, las pruebas realizadas por el Ludwig International Group han mostrado que la adición de la combinación CMF o prednisona al tamoxifén no incrementó la eficacia de éste para controlar el tumor localizado (Castiglione-Gertsch y cols., 1994)

El uso de farmacoterapia preoperatoria (FTPO) en cáncer de mama localmente avanzado reduce el tamaño del tumor al menos en un 50% en la mayoría de casos, y las respuestas patológicas se observan en aproximadamente el 10% de los pacientes. Además de incrementar el número de pacientes que pueden ser tratados con TCM, una segunda razón, y más importante para el uso de FTPO, es el mejoramiento de la expectativa de sobrevivencia, si bien los estudios realizados al azar sugieren que el uso de FTPO reduce la necesidad de mastectomía pero sin mejorar la posibilidad de sobrevivencia (Powles y cols., 1995). Por otro lado, hasta ahora no existen datos que sugieran que los pacientes que presentan carcinomas multicéntricos se puedan convertir en candidatos adecuados para TCM con el uso de FTPO. La FT inicial es adecuada cuando un tumor grande en una mama pequeña requiriera mastectomía y la paciente desee la TCM.



Un aspecto no completamente dilucidado es si la Radio Terapia es necesaria en todos los pacientes con cáncer de mama invasivo tras la cirugía conservativa (CC). En cambio, el uso de TSA reduce substancialmente la tasa de recurrencia local en pacientes tratados con CC y RT a diferencia del uso de la CC sola (Fisher y cols., 1995; Liljegren y cols., 1994; Clark y cols., 1996). Esto incluye tratamiento con CFM, mostaza de L-fenilalanina (Bonadonna y cols., 1995; Fisher y cols., 1986) y, con efectos más notables, el tamoxifeno (Fisher y cols., 1996). Los estudios presentados en la tabla 5, especialmente las pruebas en Dinamarca, sugieren que todos los pacientes nódulo-positivos deben recibir RT post-mastectomía. No se puede precisar hasta ahora la secuencia óptima de administración de RT y FT; pero es razonable para el profesional clínico dar tamoxifeno con la RT, o esperar a que se complete la RT:

#### ***4.1.2. Farmacoterapia y terapia sistémica adyuvante (TSA) del cáncer de mama invasivo***

Por definición, la TSA consiste en la administración de FT citotóxica o el empleo de endocrinoterapia (ET) ablativa o aditiva tras la cirugía primaria del cáncer de mama para matar o inhibir las micrometástasis clínicamente ocultas. Estas últimas influyen en la alta tasa de fallas de tratamiento en los pacientes de cáncer de mama que son tratados solamente con regimenes locales como son la cirugía y la RT. El primer estudio hecho al azar de terapia adyuvante del cáncer de mama se inició en 1948 e implicó la ablación ovárica por irradiación (Cole, 1975) con base en observaciones previas de que la ablación de los ovarios puede inducir regresiones del cáncer de mama avanzado en pacientes premenopáusicas. Hacia fines de 1960 e inicios de 1970s se establecieron tratamientos postoperatorios prolongados para inhibir micrometástasis establecidas, como en el caso de pacientes con metástasis en nódulos linfáticos axilares que implican un alto riesgo de recurrencia

Hacia mediados de los 70's se empleó una nueva Endocrinoterapia (ET), el antiestrógeno tamoxifeno. En los años 80's hicieron estudios de regimenes basados en doxorubicina, pruebas clínicas de terapia adyuvante en pacientes sin

**TABLA 5. PRUEBAS CLÍNICAS AL AZAR QUE HAN EVALUADO EL VALOR DE LA RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA COMBINADA CON QUIMIOTERAPIA**

PRUEBA	TERAPIA ADICIONAL	NO. DE PACIENTES	Años	DOSIS DE RT (Gy/Fracc.)	SEGUIMIEN TO (Años)	SOBREVI-VENCIA (%)
DFCI/JCRT	CT	100	1974-84	Supervoltaje 45/20	5	72
	CT + RT	106				66
SEG	CMF X 6 <sup>c</sup>	133	1976-81	Supervoltaje 50/5 sem.	10	36 <sup>B</sup>
	CMF X 12 <sup>A</sup>	61				22 <sup>B</sup>
	RT + CMF X 6 <sup>A</sup>	137				43 <sup>B</sup>
DBCG	CMF	856	1982-89	Supervoltaje 48-50/22-25	10	45
	CMF + RT	852				
DBCG	Tam	689	1982-90	Supervoltaje 48-50/22-25	10	36
	Tam + RT	686				
Clínica Mayo	L-PAM	85	1973-80	Supervoltaje 50/24 <sup>c</sup>	5	56
	CFP	112				66
	RT + CFP	115				68
PO	L-PAM	43	1977-¿	Supervoltaje 45-50/30	10	47
	L-PAM + RT	33				60
	CMF	44				58
Glasgow	CMF + RT	39	1972-82	Ortovoltaje 37.8/15	5	46
	RT	103				59 <sup>D</sup>
	RT + CMF	111				68 <sup>D</sup>
Columbia Br.	CMF	108	1979-86	Supervoltaje 37.5/16	15	63 <sup>D</sup>
	CMF	154				46
	CMF + RT	164				54
Helsinki	CAFi	52	1981-84	¿ 45/15	8	69
	RT	50				55
	CAFi + RT	47				65
M Anderson	CAFi + RT + Tam	50	1978-80	¿ ¿	3	67
	FAC <sup>E</sup>	54				69 <sup>F</sup>
	FAC + RT <sup>F</sup>	43				64 <sup>F</sup>
Sur de Suecia (premenop.)	RT	147	1978-85	Supervoltaje 38/20	8	62 <sup>G</sup>
	RT + C	148				62 <sup>G</sup>
	C	139				45
Sur de Suecia (postmenop.)	RT	236	1978-85	Supervoltaje 38/20	8	36 <sup>H</sup>
	RT + Tam	239				36 <sup>H</sup>
	Tam	244				54

DFCI/JCRT: Dana-Farber Cancer Institute Joint Center for Radiation Therapy

SEG: Southeastern Cancer Study Group

DBCG: Danish Breast Cancer Group

PO: Piedmont Oncology

C: Ciclofosfamida

CAFi: Ciclofosfamida-Doxorubicin-torafur

CFP: Ciclofosfamida-5-fluorouracilo-prednisona

CMF: Ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo

CT: Quimioterapia con mostaza de 1-

Fenilalanina (PAM) o CMF

FAC: Fluorouracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida

Tam: Tamoxifeno

<sup>A</sup>: Cuatro nodulos positivos o mas

<sup>B</sup>: Porcentaje estimado de las curvas

<sup>C</sup>: Tratamiento administrado en dos bloques de 12

dias separados por un intervalo de 4 semanas

<sup>D</sup>: Mortalidad relacionada a la enfermedad

<sup>E</sup>: Todos los pacientes fueron distribuidos al azar

para recibir FAC con o sin bacilo Calmette-

Guerin

<sup>F</sup>: Supervivencia libre de enfermedad (no tasa de

supervivencia)

<sup>G</sup>: Supervivencia media (meses)

implicaciones de nódulos linfáticos, estudios de terapia farmacoendócrina, y un interés renovado en la ablación ovárica con los nuevos antagonistas de la hormona liberadora de la HL. Los 90's ha sido una década de estudios sobre farmacoterapia de dosis intensiva (FTDI), incluyendo pruebas de FT de altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea, estudios de FTPO (neoadyuvante), y pruebas que están evaluando la introducción de taxanos en los programas de adyuvantes.

Entre estos estudios, destacó una colaboración internacional denominada The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, la cual coordinó meta-análisis en todas las pruebas al azar principales, publicando los resultados en 1988, 1992 y 1998. El análisis de 1988 llevó a varias conclusiones:

- (a) La FTA redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de relapso y muerte a 5 años de seguimiento (con una reducción de riesgo de aproximadamente un cuarto). Los aspectos de beneficio entre las mujeres de más de 50 años y mujeres que eran nódulo-negativas no alcanzó significancia estadística.
- (b) Las comparaciones directas mostraron que la FT de combinación fue significativamente más efectiva que la terapia con un solo agente, y
- (c) Los datos sugirieron que la FT por 8 a 24 meses puede no ofrecer ventaja de supervivencia sobre la administración de la misma FT durante 4 a 6 meses (EBCTCG, 1988).

Los resultados de 1992, con 10 años de seguimiento, confirmaron y extendieron las observaciones anteriores.

- (a) La FTA benefició tanto a pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas (aunque en menor grado) y a pacientes tanto nódulo-positivas como nódulo-negativas (en el mismo grado).
- (b) La polifarmacoterapia (PFT) fue mejor que los regímenes de un solo agente (FTAU). las comparaciones directas e indirectas mostraron que la FTA de largo plazo (p.ej. 12 meses) no fue mejor que los regímenes más cortos (p.ej. 6 meses), y

(c) En edades de 50 a 69 años, las comparaciones directas mostraron que la FT de combinación más tamoxifeno fue más efectiva que la FT o el tamoxifeno por separado (EBCTCG, 1992).

Por su parte, los resultados de 1998 que corresponden a seguimientos de hasta más de 15 años muestran un beneficio estadísticamente significativo de la PFT de varios meses para el paciente promedio que participa en estas pruebas. Considerando todos los pacientes, aproximadamente 1 de cada 4 recurrencias y 1 de cada 7 muertes se evitan cada año con la FT (EBCTCG, 1998).

Los beneficios de la FTA se observan en mayor escala en ciertos grupos de pacientes. Por ejemplo, se ha observado un mayor beneficio en pacientes más jóvenes, lo cual sugiere la posibilidad de un mecanismo dual: efectos citotóxicos de la FT sobre las células tumorales más un efecto endocrino derivado de los efectos de ablación ovárica de la FT, aún y cuando el estado menopáusico no es definitivo al respecto. Las mujeres de edades mayores, si bien en menor escala, se benefician: aproximadamente 1 de cada 9 o 10 muertes se evitan con la FTA. Los datos obtenidos en los meta-análisis (EBCTCG, 1998) también sugieren que los pacientes con tumores que expresan poco el receptor a estrógeno (RE) responden de alguna forma más a la FT que aquellos con tumores RE-positivos, quienes se benefician más con el tamoxifeno.

El régimen de FTA puede influir en los resultados sobre supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total. Los datos cumulativos sugieren una ventaja modesta del uso de PFT sobre la FTAU (EBCTCG, 1992), como por ejemplo al compararse el uso de melfalan por 2 años con el uso del régimen CMFVP (ciclofosfamida diario por vía oral, metotrexato y 5-fluorouracilo semanal intravenosamente, vincristina vía intravenosa y prednisolona vía oral por las primeras 10 semanas) por 1 año (Rivkin y cols., 1989), o bien al comparar melfalan con melfalan combinado con 5-fluorouracilo (Wolmark y cols., 1983).

La duración óptima de la FTA no se ha establecido para todos los regímenes, si bien los datos cumulativos sugieren que la duración del régimen entre 3 y 6 meses es mejor tolerada y en muchos casos es tan efectiva como los regímenes de larga duración que comprenden de 1 a 2 años. La inclusión de

antraciclinas (v. gr. doxorubicina, epirubicina) proporciona datos modestamente superiores en abatimiento de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama (del orden del 3% a los 5 años de seguimiento) en comparación de los regímenes que no los incluyen. La inclusión de doxorubicina en la FTA ha crecido en frecuencia de uso porque estos regímenes son de alguna manera más efectivos, además de que los tratamientos de combinación antraciclina-ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos pueden ser administrados por períodos cortos de tiempo y son bien tolerados por el paciente.

Actualmente existen nuevos agentes en estudio para efectos de FT del cáncer de mama. Estos incluyen taxanos (paclitaxel o taxol, docetaxel), y vinorelbina. Los taxanos son de gran interés por su gran actividad en cáncer de mama metastásico y porque no muestran resistencia cruzada con antraciclinas. Un estudio al azar en gran escala sugiere que el uso de paclitaxel tras AC puede ser ventajoso (Henderson y cols., 1998). Si bien la herceptina (un anticuerpo humanizado contra el producto del oncogene *c-erb-b2*), tiene actividad en el cáncer de mama metastásico y parece tener un efecto aditivo cuando se combina con doxorubicina o paclitaxel, no se debe emplear en la terapia adyuvante de rutina hasta que su perfil de seguridad se haya establecido (Cobleigh y cols., 1998; Slamon y cols., 1998).

Otros agentes de utilidad potencial en cáncer de mama no estrictamente citotóxicos; pero que pueden inhibir la sobreactividad osteoclástica del hueso que resulta de la actividad de las células tumorales metastásicas, incluyen los bisfosfonatos como el clodronato, el cual ha podido reducir la tasa de incidencia de metástasis óseas además de otros tejidos blandos y vísceras (Diel y cols., 1998).

En relación a la FT perioperativa basada principalmente en el régimen CMF en un ciclo, los datos reportados sólo apoyan un mejoramiento modesto en los períodos de supervivencia libre de enfermedad, pero no en supervivencia global (Clahsen y cols., 1997). La FTPO (FT neoadyuvante) ha mostrado en varios estudios que es apropiada para aquellas mujeres con tumores grandes que desean en forma decidida la preservación de la mama. La Tabla 6 muestra las

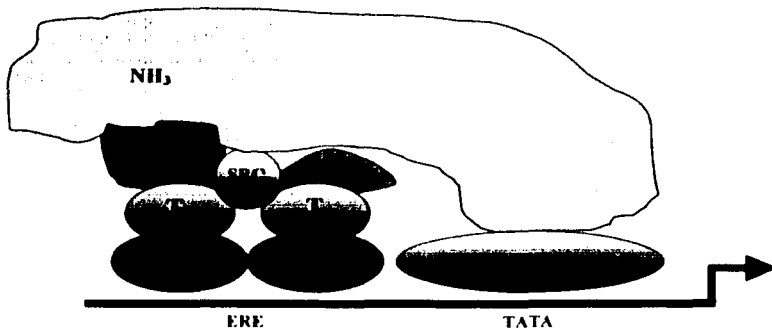
combinaciones de fármacos más empleadas hasta ahora en la práctica clínica de la FTA del cáncer de mama.

El tamoxifeno es el fármaco más frecuentemente prescrito para la endocrinoterapia adyuvante (ETA) del cáncer de mama. Este compuesto es una molécula no esteroide que se une al RE y despliega propiedades de antagonista y agonista estrogénico (Osborne, 1998). Los fármacos que exhiben esta dualidad se denominan moduladores selectivos del RE. El tamoxifeno preserva, a semejanza del estrógeno, la densidad mineral ósea en mujeres post-menopáusicas (Love y cols., 1992), y ejerce un efecto favorable sobre los perfiles de lípidos sanguíneos (Love y cols., 1990). Sus efectos están mediados por el bloqueo competitivo del RE, lo cual resulta en una transcripción reducida de los genes regulados por estrógenos (Osborne, 1998). El resultado neto es un bloqueo del tránsito del ciclo celular en la fase G<sub>1</sub> y la inhibición del crecimiento tumoral (Figura 5). Algunas evidencias sugieren que el tamoxifeno puede inducir también apoptosis (Ellis y cols., 1997). La reducción en la concentración sérica del factor de crecimiento tipo insulina de tipo I (IGF-I) y el incremento en los niveles de la proteína de unión a IGF proveen otro mecanismo para la inhibición del crecimiento tumoral, aunque la falta de efectividad del tamoxifeno en tumores que no expresan el RE sugieren que el mecanismo dominante es la inhibición de la actividad del RE (Lahti, Knip y Laatikainen, 1994). Debido a su perfil de toxicidad favorable y a su actividad en cáncer de mama avanzado, el tamoxifeno entró en las pruebas clínicas a mediados de los 70's.

Hasta ahora, se cuenta con un meta-análisis en 55 pruebas de tamoxifeno que han incluido más de 37,000 pacientes (EBCTCG, 1998) y se tienen también varias conclusiones

- (a) En relación con la edad de la paciente, los seguimientos de más de 15 años indican que si el tamoxifeno se administra por 5 años a pacientes con tumores positivos a RE, éste es efectivo en mujeres jóvenes (premenopáusicas) y en aquellas mayores de 50 años (post-menopáusicas)
- (b) El beneficio es semejante para pacientes nódulo-positivas y nódulo-

**FIGURA 5. MODELO HIPOTÉTICO DE LA ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO (RE) CUANDO SE UNE AL TAMOXIFENO (T) (ELEEDGE Y FUQUA, 2000)**



El RE unido al T promueve la unión simultánea de las moléculas correpresoras y coactivadoras, N-CoR y SRC respectivamente, influyendo por lo tanto las interacciones con la maquinaria transcripcional básica y los complejos subsecuentes con la proteína que se une a la caja TATA (TBP) y su secuencia de unión TATA. La cantidad relativa de correpresor y coactivador en un tejido dado puede determinar que el tamoxifeno actúe ya sea como agonista o antagonista. ERE: elemento responsivo a estrógeno

negativas. Si bien el beneficio absoluto en este grupo es modesto considerando que la mayoría de pacientes son curados por la cirugía sola, éstos presentan menor morbilidad que con la FT, además de que pueden tener *beneficios adicionales* como son: menor probabilidad de cardiotoxicidad y aterogénesis (Rutqvist y Maltsson, 1993), una mejor densidad ósea del esqueleto axial y apendicular en mujeres postmenopáusicas (Love y cols., 1992, Kristensen y cols., 1994), así como una reducción de casi un 50% en el riesgo de Cáncer de mama contralateral (EBCTCG, 1998, Wilking, Isaksson y Schoultz, 1997)

(b) Mientras no se tengan más datos disponibles, parece prudente restringir el uso del tamoxifeno a mujeres con tumores positivos a RE o a receptor de prostaglandinas, o a ambos

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 6. REGÍMENES DE FARMACOTERAPIA ADYUVANTE  
MÁS UTILIZADOS PARA EL CaMa (OSBORNE AND RAYDIN, 2000)**

REGIMEN <sup>A</sup>	DOSIS Y CEDULA	INTERVALO DE CICLOS (días)	CICLOS
<i>CMF (estándar)</i>			
Ciclofosfamida	100 mg/m <sup>2</sup> /d p.o. x 14 d	28	6
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1 & 8	28	6
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1 & 8	28	6
<i>CMF (i.v.; probado solamente en pacientes nódulo-negativos)</i>			
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	21	12
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup> i.v.	21	12
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	21	12
<i>CAF</i>			
Ciclofosfamida	100 mg/m <sup>2</sup> p.o. x 14 d	28	6
Doxorubicina	30 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1 & 8	28	6
5-Fluorouracilo	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1 & 8	28	6
<i>CAF</i>			
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21-28	4-6
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21-28	4-6
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1 & 8	21-28	4-6
<i>AC</i>			
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21	4
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> d 1	21	4
<i>AC → Taxol</i>			
Doxorubicina	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21	4
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21	4
Taxol	175 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21	4 (tras AC)
<i>AC → CMF (probado solamente en pacientes nódulo-positivos)</i>			
Doxorubicina	75 mg/m <sup>2</sup> i.v. d 1	21	4
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	21	8 (ciclos 5-12)
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup> i.v.	21	8 (ciclos 5-12)
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	21	8 (ciclos 5-12)

<sup>A</sup>: Algunas instituciones utilizan una infusión continua de 48 a 96 hrs. de doxorubicina para reducir el potencial de toxicidad cardiaca.

(c) Debido a que es generalmente bien tolerado, el tamoxifeno puede causar una reducción significativa en la mortalidad de pacientes mayores a 70 años donde se le emplea como adyuvante.

Otras formas de ETA incluyen la ablación ovárica por ooforectomía quirúrgica o por irradiación, los cuales pueden ofrecer ventajas en términos de sobrevivencia libre de enfermedad y de sobrevivencia global (EBCTCG, 1996; Bryant y Weir, 1981). No obstante, son menos las evidencias sobre el valor



terapéutico final de la ablación ovárica en comparación con la FTA y el tamoxifeno, además de que su utilidad en mujeres post-menopáusicas es obviamente limitada.

La combinación de la FTA y la ETA, denominada farmacoendocrinoterapia (FETA), ofrece una estrategia basada en el uso de terapias o fármacos que tienen mecanismos de acción distintos y toxicidades no sobrelapadas. La panoplia de efectos celulares de la ETA podría interactuar con otros agentes citotóxicos para alterar la farmacosenibilidad celular. Así, los estudios preclínicos han sugerido la presencia de interacciones de aditividad y antagonismo dependiendo de los fármacos con que se combine. Por ejemplo, el tamoxifeno antagoniza la citotoxicidad del melfalan y el 5-fluorouracilo en células de cáncer de mama humano (Osborne, Kitten y Arteaga, 1989); sin embargo, presenta un efecto aditivo al combinarse *in vitro* con doxorubicina y ciclofosfamida y esta misma combinación, a nivel clínico, ha mostrado ventaja de supervivencia sobre el uso de tamoxifeno solo (Fisher y cols., 1990). Asimismo, la combinación de CMS con tamoxifeno puede ofrecer ventaja a nivel de supervivencia global en pacientes post-menopáusicas nódulo-positivas, considerando la presencia de tumores RE-positivos (Goldhirsch y Gelber, 1989; EBCTCG, 1998). También en mujeres premenopáusicas existe una ventaja en el uso de la combinación FT-tamoxifeno (Fisher y cols., 1997). En cambio, la combinación FT-ablación ovárica por cirugía o irradiación no ha rendido datos concluyentes hasta ahora, debido probablemente al hecho de que la FT tiene un efecto implícito de ablación ovárica.

A nivel toxicológico, la FTA es bien tolerada por pacientes con cáncer de mama temprano en comparación con las que presentan cáncer de mama metastásico, cuya salud se encuentra comprometida por una mayor tasa de invasión tumoral y disfunción visceral. Los mayores efectos adversos a largo plazo de la FTA incluyen disfunción cardíaca, menopausia prematura y el desarrollo de cánceres secundarios. Asimismo puede presentarse falla ovárica (amenorrea) hasta en un 70% de las pacientes, dependiendo de la edad del paciente y el tipo de agente alquilante (Bines, Oleske y Cobleigh, 1996). La mayoría de las leucemias inducidas por tratamiento ocurren durante los primeros años tras la exposición al agente citotóxico, aunque los tumores sólidos tienen un periodo de

latencia mucho más largo. En cuanto al tamoxifeno, éste es bien tolerado en la amplia mayoría de pacientes con cáncer de mama y, en la práctica, solamente un 5% de ellos discontinúa el tratamiento por razones de toxicidad que pueden incluir síntomas menopáusicos, toxicidad ocular, tromboembólica y hematológica y potencial carcinogénico a nivel endometrial principalmente (Fisher y cols., 1989; Fisher y cols., 1996; Rudqvist y cols., 1993; Kaiser-Kupfer y Lippman, 1978; Fisher y cols., 1994; Anderson, Storm y Mouridsen, 1991).

A nivel general, la TSA reduce las tasas de recurrencia de un 30% a un 50% dependiendo del paciente y las características del tumor. Las estrategias más recientes de refinamiento incluyen el posible uso de raloxifeno, un modulador del RE similar al tamoxifeno; pero que no presenta efectos a nivel de endometrio, en pacientes con cáncer de mama primario y metastásico. También se está evaluando la integración al tratamiento rutinario del cáncer de mama avanzado en pacientes post-menopáusicas de los inhibidores selectivos no esteroideos de la aromatasa, ya disponibles comercialmente, como el anastrozol (Arimidex<sup>MR</sup>). Estos agentes se evalúan también como tratamiento adicional en pacientes que han cubierto 5 años de terapia con tamoxifeno para evitar reabsorción ósea.

La tabla 7 muestra las principales recomendaciones para el uso de TSA en pacientes con distinto status de nódulo, RE y riesgo relativo. Datos substanciales justifican el uso de la FTA en pacientes premenopáusicas nódulo-positivas, y los datos recientes sugieren que la adición de 5 años de tamoxifeno mejora aún más el pronóstico si el tumor es RE-positivo. Si bien los datos sugieren que la ablación ovárica puede ser benéfica en pacientes premenopáusicas, se requieren más estudios sobre su eficacia y consecuencias a largo plazo. Esta última no se debe combinar con FT. El tamoxifeno solo o combinado con FT se debe considerar en toda paciente post-menopáusica, nódulo-positiva y RE-positiva.

**TABLA 7. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TSA EN EL CaMa INVASIVO (OSBORNE Y RAVDIN, 2000)**

<b>TIPO DE PACIENTE</b>	<b>TRATAMIENTO RECOMENDADO</b>
Nódulo-negativo, bajo riesgo <sup>^</sup>	A juicio del médico; no dar tratamiento o tamoxifeno si es RE-positivo
Nódulo-negativo, alto riesgo	
RE +	Tamoxifeno o FT+tamoxifeno
RE -	FT
Nódulo-positivo	
RE +	FT+tamoxifeno o solo tamoxifeno
RE -	FT

RE: Receptor de estrógeno

FT: Farmacoterapia

<sup>^</sup>*Bajo riesgo* definido como nódulos axilares-negativos y tumor  $\leq 1$  cm., grado nuclear 1, tipo histológico especial, o tumor de 1 a 2 cm. conjugado con tumor RE+ con bajo índice de proliferación.

#### **4.1.3. Farmacoterapia y tratamiento del Cáncer de mama metastásico**

A partir de 1970s, los avances en la terapia primaria y la TSA han mejorado substancialmente tanto la sobrevivencia como la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama localizado de diagnóstico reciente (etapas I a III). A pesar de esto, de un 20 a 30% de pacientes sufren recaídas sistémicas. Incluso, la enfermedad metastásica se diagnostica al tiempo de presentación en un 1 a 5% de pacientes. La estrategia terapéutica para pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) es distinta de aquella para los pacientes con enfermedad en etapa temprana, e incluso se reconoce como muy poco probable que las pacientes con CMM sean curadas, aún definiendo como "cura" al hecho de lograr un riesgo de muerte en una población de sobrevivientes de Cáncer de mama similar a la de individuos en una población de edades similares que nunca han tenido la enfermedad (Haybittle, 1983). Esto se basa también en que ningún individuo, aún siguiendo las terapias más activas, esté exento del riesgo de remisión de CMM por el resto de su vida

Un dato que ilustra las consideraciones anteriores es la experiencia obtenida con el empleo del régimen FAC [5-fluorouracilo-doxorubicina-ciclofosfamida] en la FT de CMM en el M.D. Anderson Hospital de Houston (Greenberg y cols., 1996) Entre mediados de los 1960s y mediados de los 1980s,

casi 1,500 pacientes con cáncer de mama avanzado fueron tratados y, de éstos, 245 se declararon libres de enfermedad detectable (respuesta completa), y 30 (12% de los pacientes con remisión completa, 2% del cohorte original de pacientes tratables) permanecieron libres de enfermedad y progresión de ésta después de 5 a 20 años. A nivel general, se considera que la FT en pacientes con CMM permite una sobrevivencia de 5 o más años en un 5 a 10% de los casos, y quizá de un 2 a 5% de los pacientes tratados lleguen a ser sobrevivientes a largo plazo y se podrían considerar así curados (Falkson y cols., 1990).

Se estima que la sobrevivencia media para los pacientes con CMM es de 18 a 24 meses, aunque el rango de sobrevivencia se extiende de algunos meses a muchos años (Aaltomaa y cols., 1992; Vogel y cols., 1992). Más recientemente, hay estudios que demuestran que la terapia de deprivación de estrógenos con anastrozol, un inhibidor selectivo de la aromatasa (ISA), es más efectivo que el acetato de megestrol o la aminoglutetimida para obtener sobrevivencia adicional en mujeres post-menopáusicas con enfermedad resistente a tamoxifeno (Buzdar y cols., 1996). Otros nuevos agentes farmacoterapéuticos han mostrado actividad en CMM que es resistente a los fármacos estándar; éstos incluyen los taxanos, la vinorelbina y la capecitabina. Incluso, otros estudios han demostrado que un anticuerpo dirigido contra el oncogene *erb-b2*, denominado *trastuzumab* (Herceptina), puede dar beneficios de sobrevida cuando se emplea con paclitaxel en comparación con el paclitaxel solo (Slamon y cols., 1998). No obstante, se desconoce el beneficio real de estas estrategias en pacientes con enfermedad recurrente.

Para elegir la modalidad terapéutica óptima, el profesional clínico debe:

- (a) establecer el diagnóstico del cáncer de mama avanzado.
- (b) estimar el pronóstico del paciente.
- (c) tratar de predecir cuál terapia es la probablemente más efectiva con una menor toxicidad, y
- (d) comprender las metas de la terapia para cada individuo.

En este contexto, la selección de la modalidad terapéutica local (v gr. cirugía, radiación, hipertermia) o sistémica (v gr. ET, FT o terapias nuevas) se

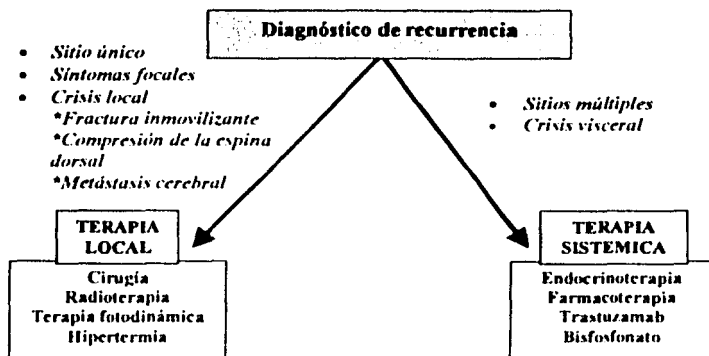
basa en el diagnóstico de la recurrencia del CMM. Para las pacientes que no han recibido ninguna terapia para la enfermedad recurrente, los patrones de respuesta a la terapia local son usualmente mejores que para la terapia sistémica. Asimismo, una paciente con recurrencia local solamente, o una paciente con recurrencia en un solo sitio metastásico, debe ser paliado en forma óptima con tratamiento local primero, o quizá aún sin tratamiento sistémico, hasta que sufra subsecuentemente recada o progresión. De la misma forma, una paciente con una sola lesión ósea quien es bastante sintomática o presenta evidencias de fractura inmovilizante, o ambas, es tratada mejor con cirugía y radiación que con terapia sistémica. De otra forma, una paciente con enfermedad diseminada multifocal que presenta síntomas mínimos a moderados se trata mejor con terapia sistémica, dejando la terapia local para eventualidades posteriores más urgentes. En casos urgentes, las dos terapias se pueden sobrelapar.

Las modalidades combinadas se pueden seguir fácilmente en algunas circunstancias (endocrinoterapia con radioterapia) pero puede ser más problemática en otras (quimioterapia con cirugía). Las Figuras 6A y 6B ilustran las alternativas más usuales al respecto.

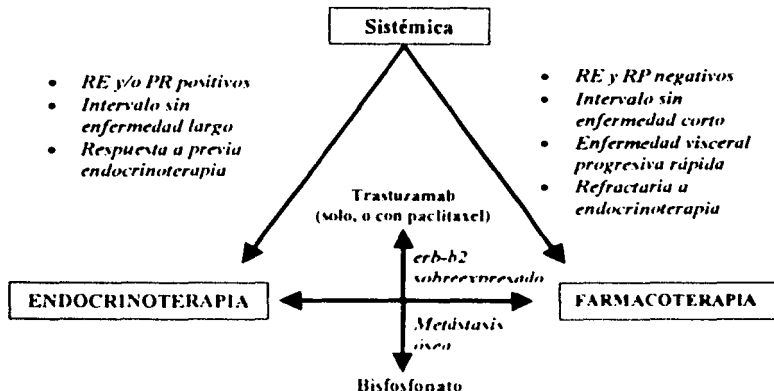
La selección de la modalidad de terapia sistémica está influida por la propia urgencia médica dada por el sitio de la metástasis y su tasa de crecimiento relativo. La ET y la FT se eligen considerando los riesgos y beneficios de cada una de ellas. Así por ejemplo, si el paciente puede ser igualmente responsivo a ambas, se prefiere un intento inicial con ET. No obstante, en pacientes sintomáticos cuyas condiciones hacen posible que sean refractarios a la ET, la FT es una mejor opción inicial pese a su tasa toxicidad-beneficio más elevada.

En conjunto, estas observaciones sugieren que una paciente con enfermedad de lenta progresión, sin implicación de órganos viscerales, y un cuadro sintomático mínimo puede ser tratado mejor con una prueba de ET, aún y cuando su tumor tenga una baja expresión de RE. Una paciente con metástasis de crecimiento rápido, especialmente si implica órganos viscerales tales como pulmón o hígado, o ambos, se trata mejor con FT inicial, dado que así se espera una respuesta más favorable en estas circunstancias.

**FIGURA 6A. ALGORITMOS DE DECISIÓN TERAPÉUTICA PARA LOS PACIENTES CON CMM. TERAPIA LOCAL VS. TERAPIA SISTÉMICA (ELLIS Y COLS., 2000)**



**FIGURA 6B. ALGORITMOS DE DECISIÓN TERAPÉUTICA PARA LOS PACIENTES CON CMM. ENDOCRINOTERAPIA VS. FARMACOTERAPIA (ELLIS Y COLS., 2000)**



Cuando la FT es el recurso de elección, debe considerarse que el cáncer de mama es uno de los tipos de procesos malignos con mayor farmacosenibilidad. Sin embargo, este beneficio va de la mano con el costo de la toxicidad incrementada, a diferencia de la ET, si bien hay fármacos como el tamoxifeno que

tienen beneficios secundarios tipo terapia de reemplazamiento hormonal que permite su empleo en pacientes post-menopáusicas, en quienes la ET tiene más efectos secundarios. Se han reportado tasas de respuesta mayores al 20% para varios principios activos únicos incluyendo agentes alquilantes, antraciclinas y antraquinonas, antimetabolitos, vinca-alcaloides y los taxanos (tabla 8).

**Antraciclinas/antraquinonas:** Antes de la inclusión de los taxanos, las antraciclinas, especialmente la doxorubicina, y las drogas tipo antraciclina se consideraron como los agentes más activos en el CMM, con tasas de respuesta a agente único en pacientes no tratados del 35 al 50% (Ahmann y cols., 1987; Neidhart y cols., 1986; Hortobagyi y cols., 1989). Como la mayoría de los agentes farmacoterapéuticos, los miembros de esta clase causan náusea, vómito, pérdida de cabello y supresión de médula ósea. El daño al miocardio que resulta en falla cardíaca congestiva clínica es una toxicidad específica mayoritaria de este grupo de agentes. No obstante, debido a sus altas tasas de actividad, los agentes de esta clase han servido como base para varios regímenes farmacoterapéuticos de combinación. Quizá la combinación más empleada ha sido la FAC o CAF (Falkson y cols., 1991), epirubicina con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, denominada comúnmente FEC (Coombes y cols., 1991; Pavesi y cols., 1995) o ambas. En general, las tasas de respuesta a estos regímenes en pacientes con CMM no tratados previamente ha sido del 20 al 60%, y la combinación parece ligeramente más activa aunque también más tóxica que el "estándar" previo, la CMF (Hayes y cols., 1987).

**Agentes alquilantes:** Los agentes alquilantes han sido desde hace tiempo la piedra angular de la terapia para el cáncer de mama en las modalidades de adyuvante y metastásico. De éstos, la ciclofosfamida es la más empleada. Este agente, por sí solo, ha inducido respuestas en un 10 a 60% de los pacientes (Honig, 1996). Además de los efectos secundarios más usuales de la FT, la ciclofosfamida se ha asociado con un riesgo pequeño de hemorragia de vejiga urinaria, la cual es eliminada por hidratación frecuente y eliminación de orina frecuente. La ifosfamida parece tener poca actividad como agente único en cáncer de mama, con respuestas del 7 al 15% en pacientes tratados previamente o en

pacientes sin FT previa (Ingle y cols., 1995; Walters y cols., 1998). Sin embargo, su toxicidad aditiva y costo no hacen de la ifosfamida un recurso de elección para el paciente en CMM. La actividad del cisplatino y su congénere, carboplatino, en el CMM es controversial. No obstante, datos *in vitro* sugieren que el anticuerpo parental del trastuzumab puede revertir la resistencia al cisplatino al modular la actividad del oncogene *erb-b2*. La combinación trastuzumab-cisplatino ha mejorado experimentalmente la respuesta en un 24% de pacientes con enfermedad refractaria a doxorubicina (Pegram y cols., 1998).

**Antimetabolitos:** Los antimetabolitos también han sido componentes muy importantes de los regímenes de FT del cáncer de mama. De los inhibidores de la dihidrofolato-reductasa, el metotrexato ha sido el más frecuentemente usado, aunque derivados como el trimetrexato también tienen actividad como agente único (Dawson y cols., 1991).

El 5-fluorouracilo y sus derivados (tegafur y capecitabina), por su parte, han sido empleados ampliamente en CMM. Su administración en infusiones prolongadas rinde una mayor eficacia que el uso de bolos simples. Incluso, se ha observado que pacientes pretratados intensivamente con regímenes conteniendo 5-fluorouracilo han presentado tasas de respuesta del orden de 20 a 35% (Blum y cols., 1999). Estos compuestos tienden a inducir alopecia al mismo grado que la doxorubicina, los agentes alquilantes o los taxanos, y las náuseas y vómitos son poco comunes ( $\leq 10\%$  de pacientes); sin embargo, otros efectos gastrointestinales colaterales como diarrea y mucositis son comunes, con síntomas de grado 1 y 2 hasta en un 90% de pacientes y toxicidades grado 3 en 20% o más de los pacientes. La combinación de mitoxantrona (Novantrone), 5-fluorouracilo y el leucovorin (llamada *NFL*) ha probado ser un régimen eficaz y bien tolerado para pacientes con CMM. Las respuestas a este régimen van del 27 al 65% aún en pacientes cuya enfermedad es refractaria a regímenes conteniendo 5-fluorouracilo (Bascioni y cols., 1997).

**Agentes con actividad en túbulos. (i) Vinca-alcaloides:** En contraste a la poca conveniencia del uso de vincristina en procesos metastásicos, la vindestina, la vinblastina y la vinorelbina son razonablemente activos y mucho mejor



tolerados, debido a su enlace a proteínas microtubulares más selectivo. Cada uno de estos fármacos ha proporcionado tasas de respuesta hasta del 40% (Fumoleau y cols., 1993). Incluso, la vinorelbina al ser administrada i.v. a dosis de 25-35 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 de un ciclo de 3 semanas, induce tasas de respuesta de 30-40% aún en pacientes con enfermedad resistente a antraciclinas, con un perfil neurotóxico aceptable (Fumoleau y cols., 1993; Terenziani y cols., 1996). Estos agentes se pueden combinar con agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, taxanos o combinaciones de éstos, aunque la toxicidad es generalmente aditiva. En especial la combinación de mitomicina-C (agente alquilante) y vinblastine ha sido activa en CMM resistente a antraciclina y ha sido popular como FT de segunda elección antes de la expansión del uso de taxanos (Perrone y cols., 1993). Esta combinación, sin embargo, ha sido inferior al tratamiento con paclitaxel en una prueba azarizada prospectiva (Nabholtz y Crown, 1998).

(ii) **Taxanos:** Estos son compuestos derivados de la corteza (paclitaxel) o las agujas (docetaxel) de algunas especies de árboles del Pacífico Occidental y Europa los cuales actualmente se pueden obtener también por síntesis química. Mientras que los vinca-alcaloides evitan el ensamble de microtúbulos, los taxanos estabilizan los microtúbulos e inducen arresto celular en la fase G<sub>2</sub>.

El paclitaxel ha generado importantes expectativas en el CMM debido a su alta actividad en pacientes con enfermedad sin uso previo de doxorubicina y refractaria a esta última. Todos los estudios, hasta ahora, han reportado tasas de respuesta desde un 20% a un 35-55% en pacientes tratados previamente (Seidman y cols., 1993; Geyer y cols., 1998). Su toxicidad es relativamente predecible y, para la mayoría de pacientes, razonablemente tolerable. El paclitaxel induce muy poca náusea y vómito; pero cuando se administra cada 3 semanas, un 100% de pacientes sufre alopecia. La neuropatía grado 3 o 4 ocurre en sólo un 10-15% de pacientes tratados (Seidman y cols., 1995).

Los estudios preclínicos sugieren que el docetaxel puede ser menos susceptible a la resistencia debida a mecanismos MDR (*multi-drug-resistance*), en particular el bombeo del fármaco al exterior celular mediado por la proteína MDR

(Vanhoefer y cols., 1997). Algunos estudios de fase II del docetaxel en CMM han demostrado que, al igual que el paclitaxel, es notablemente efectivo aún en pacientes cuya enfermedad ha sido refractaria a terapias sin taxanos, con tasas de respuesta de 35 a 60% (Terzoli y cols., 1998).

El paclitaxel y el docetaxel han sido incluidos en un número de combinaciones con otros agentes activos. Los regímenes con taxanos y antraciclinas han parecido particularmente activos en pruebas de fase II. No obstante, como muchas otras farmacoterapias mencionadas, no está claro que las toxicidades aditivas de los taxanos en combinación se justifiquen por beneficios adicionales. Así, es posible que la terapia de taxanos como agente único sea superior a los regímenes de FT de combinación que no incluyen taxanos.

Las experiencias iniciales con la combinación paclitaxel-trastuzumab han mostrado un incremento de casi el doble en tasas de respuesta, tiempos de progresión y aún en sobrevida total en pacientes con enfermedad refractaria a doxorubicina al comparar con el uso de paclitaxel solo (Slamon y cols., 1998). Estos datos sugieren que cuando la FT es apropiada en pacientes *erb-b2*-positivos, esta combinación debe ser notablemente considerada.

En resumen, los taxanos han llegado a ser rápidamente piedras angulares en el tratamiento de pacientes con CMM refractario a hormonoterapia. Estas drogas, al parecer, no tienen resistencia cruzada con agentes alquilantes, doxorubicina y antimetabolitos. Su uso adecuado puede ser bien tolerado. En algunas pruebas, incluso, los taxanos parecen otorgar una pequeña pero potencialmente importante ventaja de sobrevida. Si bien estos agentes han modificado el enfoque terapéutico para pacientes con CMM, sus regímenes de combinación, dosis y cédula de administración óptimos no se han obtenido y constituye un objetivo de investigaciones clínicas en desarrollo.

**Etoposido:** El etoposido (VP16) es una podofilotoxina semisintética que tiene una excelente disponibilidad oral. Las pruebas de fase II más recientes han indicado tasas de respuesta, o al menos estabilización, en 25 a 50% de los pacientes, aún y cuando éstos hayan sido intensivamente pretratados (Pusztaí y

cols., 1998). Sus toxicidades son principalmente hematológicas y gastrointestinales. Debido a su facilidad de administración, perfil de toxicidad relativamente bajo, y tasa de actividad razonable, el VP16 oral es un agente de tercera o cuarta elección atractivo en enfermedad metastásica.

#### **4.1.4. Farmacoterapia y nuevos enfoques en el tratamiento del CaMa primario y metastásico.**

Es obvio que se requieren tratamientos más efectivos para el cáncer de mama, especialmente el metastásico. Básicamente, se proponen 4 estrategias en el desarrollo de agentes nuevos para el tratamiento del CMM:

- (1) Agentes nuevos que interfieren con el eje estrógeno-RE y que incluyen al llamado MSRE III (modulador selectivo del RE III) y el Faslodex.
- (2) Agentes nuevos de FT que se han derivado de clases de compuestos no típicamente activos en cáncer de mama, como los que afectan la síntesis de pirimidinas (gemcitabina) o agentes que inhiben la topoisomerasa I (camptotecinas). Estos compuestos están ahora en estudios de fase I, II y III. Sin embargo, parece ser que con ellos se obtienen tasas de respuesta similares a los agentes de FT clásicos para el CMM (Fleming y cols., 1998).
- (3) Agentes que por sí solos presentan poca actividad antineoplásica, pero que pueden modular o alterar rutas celulares o metabólicas que son responsables de resistencia a la FT. Quizá el logro más notable se ha obtenido con la leucovorina, que puede incrementar la retoma de 5-fluorouracilo en el complejo cuaternario de la timidilato sintasa. Otro ejemplo es la interrupción de la función de la proteína MDR, la cual puede ser un factor importante en la resistencia a FT en cáncer de mama (Trock y Clarke, 1997)
- (4) Agentes que funcionan por mecanismos de acción nuevos. Estos incluyen inhibidores de la angiogénesis (TNP 470, inhibidores de metaloproteinasas de matriz), los cuales parecen tener un mejor efecto sobre la inhibición del crecimiento tumoral más que inducir la lisis de

éste. También aquí se comprenden inmunoterapias sofisticadas con anticuerpos mono y bis-específicos contra antígenos asociados a tumor (*erb-b2* y MUC-1). Asimismo se están estudiando moléculas pequeñas que interfieren con rutas de transducción de señales como son los inhibidores de la farnesil transferasa (entre ellos derivados del ajo como la alicina) e incluso el trastuzumab, cuyo anticuerpo parental (4D5) induce una respuesta biológica específica al través de la activación de *erb-b2* la cual incluye autofosforilación del dominio interno de tirosina cinasa que conduce a inhibición del crecimiento celular, disminución del potencial de malignidad, y quizá reversión de resistencia a ET y algunas FTs (Pietras y cols., 1995). Una última estrategia comprende protocolos de terapia génica como son: el uso de tecnología anti-sentido para la inhibición de *erb-b2* y Bcl-2 y métodos para reintroducir la molécula p53 de tipo silvestre (revisado por Takeda y Eriguchi, 2001).

**TABLA 8. DOSIS Y CEDULAS DE AGENTES FARMACOTERAPEUTICOS MAS EMPLEADAS PARA CaMa METASTASICO (ELLIS Y COLS., 2000)**

AGENTE	DOSIS USUALES	ruta USUAL	CEDULA USUAL
Capecitabina	1.0-2.0 g/m <sup>2</sup>	Po	Diario x 14 d cada 21 d
Ciclofosfamida	400-600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 21 d
	100 mg/m <sup>2</sup> (max, 150 mg)	Po	Diario x 14 d cada 21 d
Docetaxel	80-100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 21 d
	30-35 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 7 d
Doxorubicina	40-75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 21 d
Epirubicina	60-90 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 21 d
Etoposido	50 mg	Po	Diario x 14 d cada 21 d
Fluorouracilo	400-600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1, 8 cada 28 d
	500 mg/m <sup>2</sup>	Infusión continua	Día 1-3, con leucovorina, cada 21 d
Metotrexato	40-60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1, 8 cada 28 d
Mitoxantrona	10-15 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 21 d
Mitomicina C	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1 cada 42 d
Paclitaxel	175-200 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 21 d
	80-100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Cada 7 d
Vinblastina	3-4 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1, 8 cada 21 d
Vinorelbina	20-25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Día 1, 8 cada 21 d

Los rangos de dosis se basan en el uso del fármaco como agente único o en combinación y en el grado de tratamiento previo, estado de rendimiento, y función de la médula ósea del paciente. Ninguna de estas sugerencias es absoluta, y para cada agente, se han reportado otras dosis y cédulas alternativas. Max: máximo.

#### **4.1.5. Farmacopreención del Cáncer de mama**

En el caso específico del cáncer de mama, la prevención se puede realizar en distintas áreas, fundamentalmente tres. La primera, y ya conocida, es en el estilo de vida. A este respecto ya se ha mencionado el impacto de la lactancia, la parosidad y hábitos alimenticios entre otros. Otra área más nueva es la genética, que nos permite entender la importancia del cáncer de mama familiar y la detección genética. El tercero y más reciente, es el área de la farmacopreención.

En 1999 se calculó que 10 millones de mujeres por año usaban tamoxifeno para el tratamiento de todos los estadios de cáncer de mama. La enorme cantidad de datos obtenidos de la experiencia clínica sumados a la baja tasa de incidencia de efectos adversos serios, apoyó el estudio del tamoxifeno como droga preventiva en mujeres con riesgo de desarrollar cáncer de mama. En 1998 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó al tamoxifeno como droga capaz de reducir la incidencia de Cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. Veinticinco años atrás, el tamoxifeno demostró ser capaz de prevenir la inducción y promoción de carcinógenos capaces de producir cáncer de mama en ratas. Estas observaciones de laboratorio coincidían con las observaciones clínicas preliminares acerca de la capacidad del Tamoxifeno de prevenir el cáncer contralateral como terapia adyuvante (Jordan y Morrow, 1999).

#### **FARMACOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA CON TAMOXIFENO**

En 1958, H. Jensen describe al receptor estrogénico y también sugiere que a los cáncer de mama que contienen el receptor de estrógeno (RE) deben ser evaluados. Así, se contaba con un blanco con potencial en la prevención del cáncer de mama (Jordan, 2000)

Hasta ahora se han diseñado varios estudios para analizar el papel del tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama en mujeres normales o con alto riesgo, algunas de ellas premenopáusicas. Tres de ellos, realizados en Gran Bretaña, Italia y Estados Unidos han destacado por la magnitud de la población estudiada (Powles y cols., 1998; Veronesi y cols., 1998; Fisher y cols., 1998). Si bien los dos primeros trabajos no sugirieron un efecto preventivo del tamoxifeno, el estudio de Fisher y

cols. (1998) incluyó un número más alto de mujeres (13,338) que en aquellos de Gran Bretaña (5,494) e Italia (5,408). El grupo de Veronesi en Italia reclutó mujeres de bajo riesgo, mientras que los otros dos estudios involucraron mujeres con alto riesgo (factores de riesgo no genéticos en el NSABP [EU] y factores de riesgo genéticos en el Royal Marsden [GB]). Jordan (2000) sostiene que, con base en el análisis de estas tres pruebas, el uso del tamoxifeno debe ser visto como una alternativa al seguimiento clínico o a la mastectomía profiláctica en mujeres de alto riesgo.

### *ESTUDIO FARMACOPREVENTIVO CON RALOXIFENO*

Se han seguido realizando esfuerzos por encontrar una droga que tenga efectos estrogénicos sobre hueso y sobre aparato cardiovascular, pero no sobre los tejidos reproductivos. El raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), que tiene efecto estrogénico sobre hueso, lípidos y a nivel de coagulación y es a su vez un antagonista estrogénico en mama y útero. Al descubrirse que el raloxifeno podía prevenir la osteoporosis y que tenía menores efectos a nivel uterino que el tamoxifeno, se decidió retomar su estudio y se comenzaron distintas pruebas para determinar su efecto.

El más importante y difundido de estos estudios es el MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial (Cummings y Eckert, 1999) Las conclusiones de este análisis son que, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el riesgo de Carcinoma invasivo de mama se redujo un 76 % en 3 años de seguimiento. Aunque pareciera que el raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama en mayor medida que el tamoxifeno, debe tenerse en cuenta las distintas poblaciones analizadas en los distintos estudios. en el grupo de tamoxifeno son mujeres con riesgo de cáncer de mama y de menor edad promedio que en el estudio del raloxifeno. Podría ser que los SERM fueran más efectivos en mujeres con bajo riesgo de cáncer de mama.

### *OTROS ESTUDIOS EN PROCESO*

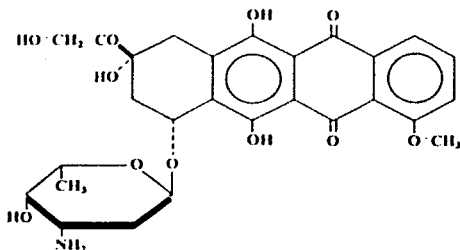
Actualmente hay un estudio en fase III, doble ciego, donde se distribuirán al azar 20,000 mujeres menopáusicas, a quienes se administrarán 20 mg/día de tamoxifeno o 60 mg/día de raloxifeno por 5 años (Fisher, 1999). El objetivo primario es evaluar si tratamiento prolongado con raloxifeno previene el Cáncer de mama en mujeres de alto riesgo para dicha enfermedad y compararlo con el único fármaco aprobado para dicho fin.

Por el momento, en fase clínica se encuentran en estudio el tamoxifeno, el raloxifeno, los retinoides (4-Hidroxicifenilretinamida), los fitoestrógenos (genisteína) y la dieta hipograsa. En fase preclínica de investigación, se encuentran el pseudo-embarazo, los anticonceptivos orales en dosis ideales, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la producción de modificaciones del metabolismo estrogénico, la supresión de la ornitina decarboxilasa y la manipulación de factores de crecimiento celular.

## 4.2. Aspectos farmacológicos de los compuestos más representativos que se emplean en el tratamiento del CaMa

### ANTRACICLINAS/ANTRAQUINONAS

#### DOXORUBICINA



Adriamicina; FI-106; NSC-123127

8-hidroxiacetil (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidronaftacen-5,12-dione, hidrocloreuro  
 $C_{27}H_{29}NO_{11}$ , HCl = 580.0

(En muchos países el nombre "Adriamicina" es nombre registrado)

Número CAS: 23214-92-8 (doxorubicina); 25316-40-9 (doxorubicina HCl)

**Principales propiedades fisicoquímicas:** El hidrocloreuro de un antibiótico tipo antraciclina antineoplásico aislado de ciertas cepas de *Streptomyces coeruleonidus* o *S. peucetius*. Polvo cristalino higroscópico rojo-naranja. Soluble en agua, soluble o ligeramente soluble en metanol; prácticamente insoluble en cloroformo, éter, y otros solventes orgánicos.

**Mecanismo de acción:** La doxorubicina es un antibiótico antineoplásico el cual puede actuar formando complejos estables con el ADN, interfiriendo con la síntesis de ácidos nucleicos. Es un agente inespecífico de ciclo celular aunque es más activo contra células en fase S. También presenta acciones en membranas celulares y tiene actividades inmunosupresoras.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** Después de la administración intravenosa, la doxorubicina es clarificada rápidamente de la sangre, y distribuida en tejidos incluyendo pulmón, hígado, corazón, bazo y riñones. Desarrolla un metabolismo rápido en el hígado hacia metabolitos que incluyen la forma activa doxorubicinol (adriamicinol). Alrededor del 40 a 50% de la dosis se secreta en bilis en 7 días, de los cuales cerca de la mitad se encuentra como fármaco no modificado. Solamente cerca del 5% de una dosis es excretada en la orina en 5 días. No atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque puede atravesar la placenta (Spet y cols., 1988).



La clarificación de la doxorubicina, administrada como bolo intravenoso de 50 mg/m<sup>2</sup> de área corporal como parte de un régimen de combinación, ha sido mayor cuando se administró en la mañana que en la tarde, teniendo vidas medias de eliminación terminal de 12.6 y 21.7 hrs. Respectivamente en un grupo de 18 pacientes (Canal y cols., 1991).

Aunque se ha reportado que la doxorubicina no se detecta en líquido amniótico (Roboz y cols., 1979; D'Incalci y cols., 1983), sí se ha encontrado presente en tejido fetal (hígado, riñón y pulmones) en concentraciones varias veces aquellas del plasma materno (D'Incalci y cols., 1983), indicando que atraviesa la placenta.

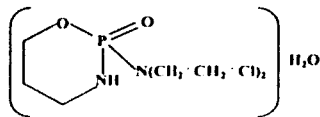
**Efectos adversos:** Principalmente mielosupresión, alopecia, cambios gastrointestinales. Su potencial cardiotoxico es un factor limitante de la dosis clínica útil. Existe posible hepatitis y daño hepatocelular inespecífico, en algunos pacientes se pueden presentar hipersensibilidad sistémica (principalmente urticaria, prurito y erupciones cutáneas) (Collins y cols., 1984).

**Interacciones medicamentosas:** AGENTES ANTIBACTERIANOS: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a doxorubicina y daunorubicina en pacientes con exposición reciente a clindamicina. Se deben considerar así probables las sensibilidades cruzadas entre antraciclinas y clindamicina (arena y Sherlock, 1990). AGENTES ANTINEOPLASICOS: La administración de doxorubicina con, o después de otros agentes como estreptozocina (anónimo, 1976) o metotrexato (Robertson y cols., 1976), lo cual puede afectar la función hepática, ha resultado en toxicidad por doxorubicina incrementada, posiblemente por una clarificación hepática reducida. También es probable, aunque en bajos niveles, la hepatotoxicidad de mercaptopurina por combinarla con doxorubicina, o la neurotoxicidad cuando se combina doxorubicina con ciclosporina.

**Usos:** La doxorubicina es activa contra una gama amplia de tumores, incluyendo leucemias agudas y linfomas, sarcomas, y neoplasias malignas de vejiga, mamas, pulmón, ovario, estómago y tiroides.

## AGENTES ALQUILANTES

### CICLOFOSFAMIDA



Cytoxan; Endoxan(a); Procytox; Sendoxan

2-[Bis(2-cloroetil)amino]perhidro-1,3,2-oxazafosforin-2-óxido monohidrato

$C_7H_{15}Cl_2N_2P$ ,  $H_2O = 279.1$

No. CAS: 50-18-0 (anhidro); 6055-19-2 (monohidrato)

**Principales propiedades fisicoquímicas:** Polvo cristalino, fino, blanco, el cual se decolora ante la exposición a la luz. Punto de fusión de 49 a 53°C. Se licuefacción cuando pierde el agua de cristalización. A temperaturas mayores de 30°C ocurre la hidrólisis con eliminación del Cloro. Soluble en proporción 1:25 con agua y 1:1 con alcohol; ligeramente soluble en éter. Se sugiere que el enantiómero (-) podría ser más activo

**Mecanismo de acción:** La ciclofosfamida es un agente antineoplásico que es biotransformado en el organismo a un metabolito alquilante activo. Asimismo, posee propiedades inmunosupresoras muy marcadas.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** Después de la administración oral, la ciclofosfamida es bien absorbida a nivel del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad es mayor al 75%. Se distribuye ampliamente en los tejidos y cruza la barrera hematoencefálica. La droga parental es inactiva, pero lleva a cabo su activación por los sistemas mixtos de función de oxidasa del hígado. Los metabolitos iniciales son la 4-hidroxiciclofosfamida y su tautómero acíclico, aldofosfamida, la cual sigue una metabolización posterior; la aldofosfamida puede desarrollar una conversión no enzimática a la mostaza de fosforamida citotóxica. La acroleína también se produce y puede ser responsable de la toxicidad en vejiga urinaria. La aldofosfamida también se puede oxidar a carboxifosfamida, la cual a su vez se puede transformar a mostaza no nitrogenada, un agente alquilante activo a pH ácido. La ciclofosfamida es eliminada principalmente en la orina hacia las primeras 48 hrs., como metabolitos (75%) y como droga no modificada (25%). Pequeñas cantidades se excretan en bilis y heces. Se ha observado que se puede absorber al través de la piel y ganar acceso a la circulación sanguínea e, incluso, que la disolución de la droga genera aerosoles que permiten su absorción más rápida por tracto respiratorio (Hirst y cols., 1984)

La vida media de la ciclofosfamida en plasma es de 3-12 hrs. (promedio de 7). Su volumen de distribución es de alrededor de 0.7 lt/kg. Su clarificación del plasma es del orden de 1 ml/min/kg. Su distribución plasma:saliva es de 1.6. En el plasma, su unión a proteínas es de 12-24%, la de los metabolitos alquilantes es de 50-60%.

**Efectos adversos:** El mayor efecto limitante de dosis es la mielosupresión, la cual se manifiesta principalmente como leucopenia y, menos frecuentemente, como trombocitopenia y anemia. A nivel urinario, las complicaciones asociadas a la excreción de metabolitos activos incluyen cistitis, que es a menudo severa y hemorrágica, y puede poner en riesgo la vida. La alopecia es generalmente reversible y ocurre en un 20% de pacientes dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento a dosis normales, y ocurre en todos los pacientes a altas dosis. Se ha reportado la hiperpigmentación de la piel, especialmente en palma de la mano, plantas de los pies y uñas. Otras complicaciones posibles incluyen miopía transitoria recurrente, intoxicación por agua, anafilaxia ocasional, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y esterilidad.

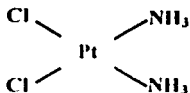
**Interacciones medicamentosas:** ALOPURINOL: Bagley y cols. (1973) observaron que, en un estudio donde 26 pacientes recibieron ciclofosfamida, el pretratamiento con alopurinol resultó en una vida media más prolongada de la ciclofosfamida en 4 pacientes, aunque su eliminación urinaria no presentó cambios. AGENTES ANTIBACTERIANOS: La administración de cloranfenicol previo a ciclofosfamida ha prolongado la vida media de esta última y redujo su actividad pico en 5 pacientes. La administración de sulfafenazol previo a ciclofosfamida inhibió la tasa de biotransformación en 2 de 7 pacientes y la mejoró en 2, permaneciendo sin cambios en 3 (Faber y cols., 1975). ANTICOAGULANTES: La combinación CMF suele incrementar la actividad de la warfarina (Seifter y cols., 1985). BARBITURATOS: Se ha observado que los metabolitos activos de la ciclofosfamida desaparecen rápidamente, además de alcanzar concentraciones plasmáticas más altas cuando se administra con barbituratos. CORTICOSTEROIDES: Las dosis únicas de prednisona pueden inhibir la activación de la ciclofosfamida, pero tras el tratamiento a largo plazo la tasa de activación se eleva nuevamente. DIGOXINA: Se pueden observar arritmias cardíacas cuando se administran ciclofosfamida y digoxinas (Echizen y Ishizaki, 1985). HIPOGLUCEMIANTES: La administración de ciclofosfamida puede alterar los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes (Pengelly, 1966). ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES: Se pueden dar procesos de intoxicación por agua cuando se administran en conjunto ciclofosfamida e indometacina (Webberley y Murray, 1989). SULFAMETONIUM: Es posible que la ciclofosfamida ocasione una prolongación en el bloqueo neuromuscular producido por el suxametonium por una probable alquilación de la enzima pseudocolinesterasa que decreta su actividad. En casos de porfiria, se asume que la ciclofosfamida no es recomendable porque es un porfirinógeno a nivel experimental (Moore y McColl, 1991).

**Usos:** La ciclofosfamida se puede administrar oral o intravenosamente y se emplea en el tratamiento de varias enfermedades neoplásicas incluyendo linfomas, mielomas y una variedad de tumores sólidos. Se emplea muy ampliamente como inmunosupresor en el manejo de procesos no malignos como la polimiositis, vasculitis, síndrome nefrótico, y lupus eritematoso sistémico.

**Vías de administración:** Una de las ventajas de administración de la Ciclofosfamida es que se puede administrar por: vía intravenosa, vía intramuscular, Intrapleural e Intrapertoneal. Para iniciar el tratamiento en los pacientes con cáncer de mama es por vía intravenosa administración continua con una dosis diaria de 2 a 6 mg/Kg de peso.

La dosis de sosten se continua por vía oral de 50 a 200 mg/día.

## CISPLATINO



Cis-Platinum II, cis-DDP, Cisplatyl, Citoplatino, Lederplatin, Neoplatin, Platamine, Platinex, Platiblastin, Platinol, Platinoxan, Platistin, Platosin, Blastolem Ru, Noveldexis

(SP-4-2)-Diaminadichloroplatinum, cis-diaminodichloroplatinum

$\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$  0 300 05

**Principales propiedades fisicoquímicas:** Sólido amarillo oscuro, se descompone a  $270^\circ$ . Solubilidad en agua: 0.253 g/100 g a  $25^\circ$ ; cambia lentamente a la forma *trans* en solución acuosa. Insoluble en la mayoría de solventes comunes. Soluble en dimetilformamida.  $\text{DL}_{50}$  en cobayos: 9.7 mg/kg i.p. (Fleishman)

**Mecanismo de acción:** El cisplatino es un agente antineoplásico que pertenece a una clase de agentes citotóxicos conocidos como complejos de coordinación del platino y que tiene propiedades similares a la de los agentes alquilantes. El mecanismo de acción exacto no es conocido, pero se cree que actúa al través de la producción de uniones cruzadas intercatenarias o intracatenarias, interfiriendo con la función del DNA y, en menor medida, del RNA. El cisplatino parece penetrar a la célula por medio de difusión y desplaza

los átomos de cloro al reaccionar con nucleófilos como los tioles; al producirse la hidrólisis de cloruro, se forman las especies activadas del medicamento, probablemente esta reacción sea la responsable de la formación de estas especies.

Las uniones cruzadas intercatenarias son producidas de forma lenta, es probable que la forma *cis*, más que la *trans*, sea la capaz de producir estos entrecruzamientos. El cisplatino no es específico de alguna fase del ciclo celular, aunque sus efectos son más prominentes durante la fase S.

Los efectos tóxicos de nefrotoxicidad, ototoxicidad y la emesis intensa parecen ser consecuencia de las reacciones con los grupos tioles de las proteínas.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** El cisplatino no se absorbe cuando se administra por vía intravenosa; al administrarse en bolo intravenoso, el cisplatino experimenta una vida media bifásica. Una fase inicial alfa que dura aproximadamente de 25 a 49 min. y una fase beta de post-distribución que dura de 58 a 73 hrs.

Más del 90% del platino se une a las proteínas plasmáticas. El cisplatino sufre una rápida conversión no enzimática a metabolitos no activos. La distribución hacia los tejidos corporales es alta en riñón, hígado, intestinos y testículos, pero hay poca penetración en el SNC.

La duración de acción del cisplatino se prolonga por varios días posterior a la administración del medicamento.

La excreción es por vía renal y sólo una pequeña porción es recuperable por la orina durante las primeras 6 hrs. y después del 5º día es posible recuperar hasta un 43% del medicamento. Cuando se administra por infusión intravenosa, la vida media plasmática es más corta y la cantidad excretada es mayor.

**Efectos adversos:** El cisplatino puede causar insuficiencia renal aguda, la cual aparece por lo general durante la 2ª semana del tratamiento. Esto es irreversible, acumulativo y depende de la dosis. La ototoxicidad se manifiesta principalmente por tinnitus y pérdida auditiva a frecuencias altas, puede ser unilateral o bilateral, y con dosis repetidas suele ser más frecuente y grave. La depresión de la médula ósea ocurre con mayor frecuencia cuando se utilizan dosis altas de cisplatino, y se manifiesta por leucopenia, trombocitopenia y anemia secundaria. Sin embargo, estas alteraciones son transitorias. Las alteraciones neurológicas más frecuentes son las neuropatías periféricas. El riesgo es mayor para pacientes con edad mayor a 65 años y con tratamiento prolongado. Las reacciones anafilácticas pueden aparecer minutos después de la administración del cisplatino, y se manifiestan por edema facial, taquicardia, broncoconstricción e hipotensión. Otras reacciones incluyen náuseas, vómito severo, alopecia, alteraciones de las pruebas de función hepática y, en muy pocos casos, infartos agudos al miocardio, enfermedad vascular cerebral y microangiopatía trombótica.

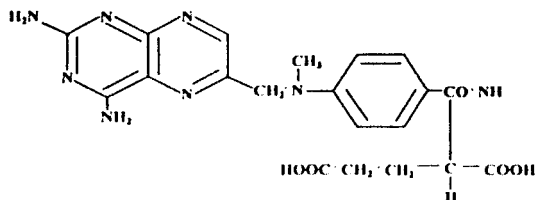
**Interacciones medicamentosas:** Los agentes nefrotóxicos y ototóxicos como los aminoglucósidos pueden potencializar los efectos adversos del cisplatino sobre estos órganos. El uso concomitante del cisplatino con agentes que producen mielosupresión, o con radioterapia, puede incrementar el riesgo de depresión de la médula ósea. Debido a la inmunosupresión que produce el cisplatino, el uso en combinación con vacunas de virus vivos podría potencializar la replicación viral, disminuir la respuesta de los anticuerpos de los pacientes e incrementar los efectos adversos de la vacuna.

**Usos:** El cisplatino está indicado en carcinoma testicular, carcinoma ovárico, carcinoma de vejiga y cáncer mamario.

**Vía de administración:** Intravenosa en bolo o por infusión. Antes de administrarse, dilúyase previamente con 10 ml de agua inyectable. El cisplatino se puede reconstituir con 10 ml de la solución de NaCl al 0.9% o de solución mixta de NaCl al 0.45% y glucosa al 5%. Concentración: 1 mg/ml. La solución se debe mantener a menos de 30°C y no refrigerarla porque precipita, y es estable por 6-8 hrs. a temperatura ambiente.

## ANTIMETABOLITOS

### METOTREXATO



Ametopterina; ácido 4-amino-metilfólico;  $\alpha$ -Metopterina; NSC-740  
N-{4-[(2,4-diaminopteridin-6-il-metil) metilamino]benzoil}-L-(+) ácido glutámico  
 $C_{20}H_{22}N_8O_5 = 454.4$   
No. CAS: 59-05-2

**Principales propiedades fisicoquímicas:** Polvo cristalino, amarillo a naranja-café. Punto de fusión de 182°C a 189°C. Prácticamente insoluble en agua, etanol, cloroformo, y éter; muy soluble en soluciones diluidas de alcali-hidróxidos y carbonatos.

**Mecanismo de acción:** El metotrexato es un agente antineoplásico que actúa como un antimetabolito del ácido fólico. También presenta actividad inmunosupresora. Dentro de la célula, el ácido fólico es reducido a ácido dihidrofólico y después a ácido tetrahidrofólico. El metotrexato inhibe completamente la enzima dihidrofolato reductasa y evita la formación de dihidrofolato el cual es necesario para la síntesis de purinas y pirimidinas y, consecuentemente, para la formación de ADN y ARN. Es más activo contra células en fase S del ciclo celular pero su acción sobre la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos retarda la entrada de las células a la fase S y, por ello, son de alguna manera auto-limitantes.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** Cuando se administra oralmente en dosis pequeñas, el metotrexato se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal, aunque dosis mayores también absorberse menos bien. Las concentraciones plasmáticas altas que se obtienen así igualan a las obtenidas por administración intravenosa. Se distribuye principalmente en los espacios extracelulares pero una proporción penetra las membranas celulares y se une fuertemente a la dihidrofolato reductasa. Pequeñas concentraciones de metotrexato se difunden por el fluido cerebroespinal, y se obtienen mayores concentraciones con dosis altas. El principal metabolito parece ser el ácido 4-amino-10-metilpteroico; el 7-hidroxi-metotrexato se ha detectado tras dosis mayores; el ácido 7-hidroxi-4-amino-10-metilpteroico se ha reportado también como un metabolito. Alrededor del 50 al

95% de la dosis se secreta sin modificación en la orina en 24 hrs. (dependiente de dosis); tras la administración oral, cerca del 30% de una dosis puede ser eliminado como metabolitos como resultado de la acción de bacterias intestinales previa a la absorción; tras la administración intravenosa, hasta un 10% de una dosis es excretada en la orina como metabolitos y hasta el 15% de una dosis se puede excretar en la bilis.

Los efectos tóxicos se asocian usualmente con concentraciones plasmáticas mayores a 4.5 µg/ml, 24 hrs. Tras una dosis, o 0.45 µg/ml, 48 hrs. Después de una dosis.

Su vida media en plasma es de 4 a 10 hrs., una fase de eliminación más larga de 10 a 70 hrs. (media=27) se ha reportado. Su volumen de distribución es de cerca de 0.8 lt/kg. Su relación plasma:sangre completa es de 0.9. Su unión a proteínas plasmáticas varía de un 50 a un 95%.

**Efectos adversos:** Los efectos tóxicos más comunes se dan en médula ósea y tracto gastrointestinal. La depresión de la médula ósea puede ocurrir abruptamente, pudiendo ocurrir leucopenia, trombocitopenia y anemia. El nadir de las plaquetas y leucocitos es usualmente de 5 a 10 días tras una dosis en bolo, con recuperación entre 14 y 28 días. Se ha reportado también anemia megaloblástica. La ulceración en boca y alteraciones gastrointestinales son signos tempranos de toxicidad: la estomatitis y la diarrea son signos de que el tratamiento se debe interrumpir, de otro modo podría sobrevenir enteritis hemorrágica, perforación intestinal y muerte del paciente. Se ha asociado también con daño hepático agudo y crónico. La hepatotoxicidad puede implicar fibrosis y cirrosis y pueden conducir eventualmente a la muerte.

Otros efectos colaterales incluyen falla renal y necrosis tubular tras dosis altas, reacciones pulmonares incluyendo pneumonitis intersticial que pone en riesgo la vida, reacciones cutáneas, alopecia, osteoporosis, artralgia, mialgia, irritación ocular y precipitación de diabetes. La neurotoxicidad se puede observar en un 5% de pacientes: la leucoencefalopatía, desmielinización, aracnoiditis y meningismos se asocian principalmente con la administración intratecal y son más probables cuando se da irradiación craneal. Puede causar ovogénesis y espermatogénesis defectuosa, afectando también la fertilidad. Como otros inhibidores del folato es teratogénico, y se ha asociado con muertes fetales.

**Interacciones medicamentosas:** AMIODARONA: Puede causar lesiones cutáneas ulceradas. AGENTES ANTIBACTERIANOS: Los aminoglucósidos neomicina y paromomicina reducen la absorción del metotrexato. Las penicilinas afectan la clarificación del metotrexato muy marcadamente. Las sulfonamidas pueden desplazarlo de su sitio de unión y reducir su clarificación renal, y se ha reportado toxicidad clínica al co-administrarse con co-trimoxazol (Liddle y Marsden, 1989; Jeurissen y cols., 1989). ANTINEOPLASICOS: Se espera una inmunosupresión y mielosupresión más marcada; la cisplatino puede reducir su excreción renal por daño en ese nivel. Con fluorouracilo y ciclosporina se puede observar citotoxicidad sinérgica. ANTIVIRALES: Con vidarabina existe un riesgo de deficiencia de homocisteína (Cantoni y cols., 1982). PRODUCTOS



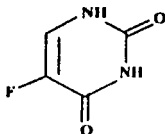
**SANGUINEOS:** Debe teneerse mucho cuidado al administrar paquete eritrocítico y metotrexato concurrentemente. **ETRETINATO:** Existe riesgo de hepatotoxicidad. **AGENTES LIPORREGULADORES:** La colestiramina puede complejarse con metotrexato y usarse para tratar intoxicación por este último (Erttmann y Landbeck, 1985). **OXIDO NITROSO:** Tras la administración de metotrexato, la anestesia con óxido nitroso puede causar mielosupresión y estomatitis impredecible cuyo efecto se puede reducir por rescate con ácido fólnico. **ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES:** La aspirina y otros salicilatos, la azapropazona, el diclofenac, la indometacina y el cetoprofeno pueden causar concomitantemente con metotrexato cuadros de toxicidad severos y posiblemente fatales. **PROBENECID:** Causa inhibición de la excreción renal del metotrexato. Debido a que porfirinogénico en animales, se considera riesgoso administrar metotrexato en personas con porfiria aguda. En dosis altas, se co-administra ácido fólnico, reduciendo así su toxicidad hematológica y gastrointestinal severas.

**Usos:** El metotrexato es empleado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, incluyendo, por administración intratecal, la profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea. Se ha empleado asimismo en el tratamiento de coriocarcinoma y otros tumores trofoblásticos gestacionales, además del manejo de una amplia gama de procesos malignos. Cuando se administra en dosis orales bajas por períodos semanales, se usa para el tratamiento de la psoriasis resistente y de artritis reumatoide, y otros desórdenes no malignos.

**Vía de administración:** Pued ser administrado por vía intramuscular, intravenosa e intraarterial. La preparación puede ser utilizada para administración intratecal. Esto se recomienda cuando se inicia el tratamiento en el hospital.

**Dilución:** Este puede ser diluido con soluciones de cloruro de sodio al 0.9%, y dextrosa al 5% y solución de Ringer en una concentración de 0.4 – 2 mg/ml. Hecha la mezcla, adminístrese inmediatamente y deséchese el sobrante.

## 5-FLUOROURACILO



5-Fluorouracilum; 5-FU; NSC-19893; Ro-2-9757; WR-69596

5-fluoropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

$C_4H_3FN_2O_2 = 130.1$

No. CAS: 51-21-8

**Principales propiedades fisicoquímicas:** Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro, que se descompone a 282°C. Poco soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter. Las soluciones se decoloran con el almacenamiento, el cual es preferiblemente protegiéndolo de la luz y el aire. *Precaución:* este compuesto es irritante; evitar contacto con piel y membranas mucosas.

**Mecanismo de acción:** El fluorouracilo es un análogo de pirimidina que actúa como antimetabolito del uracilo. Afecta la conversión intracelular del deoxinucleótido activo (uracilo) e interfiere con la síntesis de ADN por bloqueo de la conversión de ácido deoxitimidílico a ácido timidílico por la enzima timidilato sintetasa. También puede interferir con la síntesis de ARN, teniendo además propiedades inmunosupresoras.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** La absorción del fluorouracilo del tracto gastrointestinal es impredecible, por lo que se administra usualmente en forma intravenosa. Se absorbe poco fluorouracilo cuando se administra por vía cutánea.

Tras la inyección intravenosa, el fluorouracilo es clarificado del plasma rápidamente. Se distribuye en todos los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica para aparecer en el fluido cerebroespinal, y desaparece del plasma en un tiempo aproximado de 3 hrs. Dentro de la célula blanco es convertido a 5-fluorouridina monofosfato y flouxuridina monofosfato, de los cuales el primero se fosforila después a su trifosfato el cual se puede incorporar al ARN, mientras que el último inhibe a la timidilato sintetasa. Alrededor del 15% de una dosis intravenosa se excreta sin modificación en la orina hacia las 6 hrs. posteriores a la dosis. El restante se inactiva primariamente a nivel de hígado y es catabolizado en forma similar al uracilo endógeno. Una gran cantidad se excreta como dióxido de carbono respiratorio, produciéndose también urea y otros metabolitos.

**Efectos adversos:** Los efectos tóxicos del fluorouracilo pueden ser severos e incluso fatales. Los efectos adversos principales se dan a nivel de médula ósea y

tracto gastrointestinal. El reducir la velocidad de inyección a una infusión lenta de varias horas decremente la toxicidad hematológica; pero no la gastrointestinal. Esta última se puede exacerbar si el fluorouracilo se coadministra con ácido folínico.

Existen signos como la leucopenia, la trombocitopenia, la estomatitis, las ulceraciones y sangrado gastrointestinales, diarrea severa y hemorragias en cualquier sitio del cuerpo que indican que hay que interrumpir el tratamiento. El nadir de la cuenta leucocitaria puede ocurrir entre los días 7 y 20 tras una dosis, recuperándose por lo regular hacia los 30 días. La trombocitopenia ocurre en su máximo hacia los 7 a 17 días tras una dosis. Puede ocurrir también anemia. Han ocurrido asimismo náusea y vómito, efectos en la piel como enrojecimiento e hiperpigmentación, alopecia, irritación ocular, neurotoxicidad central (notablemente ataxia cerebelar), e isquemia del miocardio.

Un número de reportes indican que el alopurinol, usualmente en dosis de 300 mg. 3 veces al día vía oral, reduce la toxicidad mielosupresiva y gastrointestinal de la infusión de fluorouracilo, y permite así la administración de dosis mayores del fluorouracilo (Fox y cols., 1979; Tsavaris y cols., 1990).

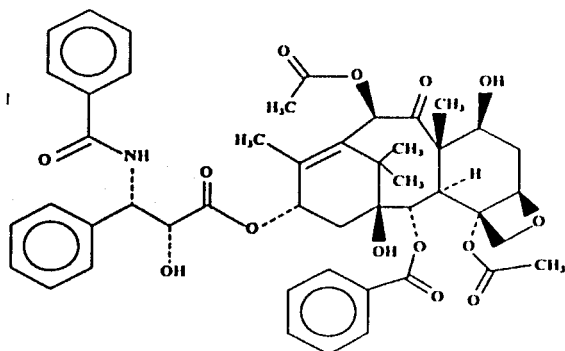
**Interacciones medicamentosas:** CIMETIDINA: El pretratamiento con cimetidina por 4 semanas condujo a concentraciones plasmáticas elevadas de fluorouracil siguiendo a la administración intravenosa y oral en 6 pacientes. Esto no fue observado después de dosis únicas de cimetidina en 5 o pretratamiento por justamente 1 semana en 6 (Harvey y cols., 1984). Se recomienda tener precaución cuando estos dos fármacos se coadministran. METRONIDAZOL: Este fármaco incrementa la toxicidad del fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal, aparentemente por una reducción en la eliminación del antineoplásico (Bardakji y cols., 1986). CON PRUEBAS DIAGNOSTICAS: El fluorouracilo puede interferir con las pruebas de diagnóstico de función de tiroides causando alzas en la tiroxina total y liotironina debido a su elevado enlazamiento a globulinas (Ramsay, 1985). DESORDENES METABOLICOS: Se ha observado una neurotoxicidad incrementada en un paciente que presentaba deficiencia en el metabolismo de pirimidinas Tuchman y cols., 1985)

**Usos:** El 5-fluorouracilo es un antimetabolito que se emplea en el tratamiento adyuvante del Cáncer de mama y procesos malignos gastrointestinales y como paliativo para otras neoplasias, particularmente a nivel gastrointestinal. Se aplica tópicamente en el tratamiento de queratosis solares y neoplasias superficiales de la piel.

**Vía de administración:** Debe administrarse por vía endovenosa como infusión o como inyección lenta. La dosis diaria no debe exceder de 1g. Por infusión se recomienda 15 mg/Kg diariamente en los primeros 3 días consecutivos durante 4 horas. Por inyección se debe administrar 12 mg/Kg diariamente en inyección lenta durante los 3 primeros días (debe evitarse la inyección en bolo). Se debe almacenar a una temperatura de 25°C en caso que la ampollita presente precipitación calentar ligeramente la ampollita y agitarla.

## FÁRMACOS ACTIVOS EN MICROTÚBULOS

### PACLITAXEL



Taxol A, NSC-125973, Taxol, Bristaxol, Praxel.

[2aR-[2a $\alpha$ ,4 $\beta$ , 4a $\beta$ ,6 $\beta$ ,9 $\alpha$ ( $\alpha$ R', $\beta$ S')]-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,12a $\alpha$ ,12b $\alpha$ ]]- $\beta$ -(Benzoilamino)- $\alpha$ -hidroxibencenpropanoico ácido 6,12b-bis(acetiloxi)12-(benzoiloxi)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3,4]benci[1,2-b]oxet-9-il éster  
 $C_{47}H_{51}NO_{14} = 853.92$

**Principales propiedades fisicoquímicas:** Aguja a partir de metanol acuoso, punto de fusión 213-216°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20}$ : -49° (metanol). Uv máx (metanol): 227, 273 nm ( $\epsilon$ : 29800, 1700).

**Mecanismo de acción:** El paclitaxel promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtúbulos. Estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización, resultando en la inhibición de la reorganización normal dinámica de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares.

El paclitaxel también induce la formación de conjuntos o "fascículos" anormales de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** Después de la administración intravenosa, el paclitaxel muestra una disminución bifásica en las concentraciones del plasma. La disminución inicial rápida representa la distribución en el compartimento periférico y su eliminación; esta última fase se debe, en parte, al flujo relativamente lento del paclitaxel del compartimento periférico.

En pacientes tratados con dosis de 135 y 175 mg/m<sup>2</sup> dadas en infusiones de 3 a 24 hrs., el promedio de la vida media terminal ha variado de 3 a 52.7 hrs. y la eliminación total del cuerpo ha variado de 11.6 a 24 L/hr/m<sup>2</sup>. LA constante media del volumen de distribución, ha variado de 198 a 688 L/m<sup>2</sup>, indicando una distribución extravascular extensa y/o unión a los tejidos.

La farmacocinética del paclitaxel ha mostrado ser no lineal. Incrementando la dosis, existe desproporcionadamente un aumento en C<sub>máx</sub> y en el ABC, acompañado por una disminución en la eliminación total del cuerpo aparentemente relacionado con la dosis. En promedio, el 89% del medicamento va unido a las proteínas séricas; la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta la unión de paclitaxel a la proteína.

La eliminación del paclitaxel en humanos no ha sido totalmente aclarada. Los valores medios para una recuperación urinaria acumulativa de medicamento intacto varía de 1.3 a 12.6 % de la dosis, indicando una extensa eliminación no renal.

Los metabolitos hidroxilados aislados en la bilis han demostrado ser los metabolitos principales. En un paciente 24 hrs. después del tratamiento, aproximadamente el 20% de una dosis administrada de paclitaxel se recuperó en la bilis como el compuesto y metabolito principal. El metabolismo hepático y la circulación biliar pueden ser los principales mecanismos para la obtención del paclitaxel. No se ha investigado el efecto de una disminución renal o hepática en la eliminación del paclitaxel.

**Efectos adversos:** La depresión de la médula ósea y la neuropatía periférica han sido los principales efectos adversos relacionados con la dosis. Comparando con los programas de infusión de 24 hrs., la neutropenia es menor en regímenes de 3 hrs. de infusión. La frecuencia de los síntomas neurológicos se incrementa con la exposición repetida. A nivel hematológico, se pueden presentar neutropenia en 27% de pacientes, episodios infecciosos en 18% de las personas sin mortalidad, trombocitopenia en el 6% de los pacientes tratados y anemia moderada en el 62% de las personas tratadas. En sólo 1% de los pacientes se puede presentar hipersensibilidad. A nivel cardiovascular, se pueden presentar hipotensión y bradicardia en el 24% y el 4% de los casos, respectivamente; durante el tratamiento, en un 13% de pacientes se puede alterar el electrocardiograma. Por su parte, la neuropatía periférica es dosis-dependiente, y de hecho las neuropatías preexistentes resultantes de tratamientos anteriores no son contraindicaciones para el tratamiento con paclitaxel. A nivel hepático, se puede presentar elevación de bilirrubinas en un 4% de casos y una elevación de transaminasas en un 18% de los pacientes. En un 54% de personas tratadas se pueden presentar dolores en articulaciones grandes de piernas y brazos. Casi todos los pacientes sufren alopecia con el tratamiento. Las manifestaciones gastrointestinales se consideran leves a moderadas y pueden ocurrir en 20-44% de los casos.

**Interacciones medicamentosas:** Cuando se coadministra con cisplatino, se ha observado mielodepresión más intensa cuando el paclitaxel se administra después del cisplatino. Los datos farmacocinéticos han mostrado una disminución en la

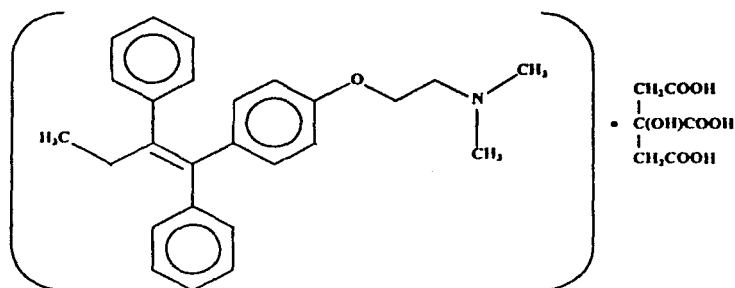
eliminación de paclitaxel en un 33% de pacientes tratados cuando éste se administra después del cisplatino. Datos preliminares de experimentación animal */ex vivo* indican que el metabolismo del paclitaxel puede ser inhibido por el ketoconazol, por lo que se debe tener cuidado cuando se coadministre con este antifúngico. Reportes preliminares sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden incrementarse cuando paclitaxel y doxorubicina son usados en combinación.

**Usos:** El paclitaxel es un antineoplásico útil en el tratamiento de neoplasias epiteliales y tumores refractarios en combinación con otros quimioterápicos.

**Vía de administración:** Intravenosa por infusión (venoclisis). Se debe premedicar al paciente con dexametasona (20 mg vía oral), difenhidramina (50 mg vía intravenosa), cimetidina (300 mg vía intravenosa) o ranitidina (50 mg vía intravenosa). La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m<sup>3</sup> en 3 hrs. cada 3 semanas. Durante su administración se debe emplear un filtro de membrana porosa menor o igual a 0.22 µm. El paclitaxel debe ser disuelto en solución de NaCl al 0.9% y solución de dextrosa al 5%, o en solución de dextrosa al 5% en solución de Ringer, para obtener una concentración final de 0.3 a 1.2 mg/ml. Estas soluciones son físicamente estables por más de 27 hrs. a temperatura ambiente (25°C).

## FÁRMACOS ANTI-ESTRÓGENOS

### TAMOXIFENO



Tamoxifeno citrato, Kessar, Noltam, Nolvadex, Nourytam, Tamofen, Tamoxasta, Zemide, ICI-46474

(Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]etilidimetilamina, citrato

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub> = 5563.6

No. CAS: 10540-29-1 (base); 54965-24-1 (citrato)

**Principales propiedades fisicoquímicas:** El citrato es un polvo cristalino fino, blanco, inodoro, punto de fusión 140-142°C. Ligeramente soluble en agua y acetona; soluble en metanol; muy poco soluble en cloroformo. Contiene no más del 1% del isómero E. Es higroscópico a humedades relativas altas. Sensible a la luz blanca y luz UV. El isómero *cis* citrato (ICI-47699) tiene un punto de fusión de 126-128°C.

**Mecanismo de acción:** El tamoxifeno es un modulador de la actividad de estrógenos con acción similar al citrato de clomifeno, esto es, presenta propiedades tanto estrogénicas como anti-estrogénicas. Se considera que también puede inhibir la producción y liberación de factores de crecimiento celular. Ejerce sus efectos terapéuticos anti-estrogénicos mediante el bloqueo competitivo de la unión de estrógenos a sitios receptores en el hipotálamo, pituitaria y tejido mamario (ver figura 5). No obstante, también actúa como estrogénico a nivel del endometrio y sistema de coagulación, por lo que se le asocia con el desarrollo de cáncer de endometrio y trombosis venosa. El bloqueo de la unión estrógeno-receptor induce la estimulación de hormonas gonadotrópicas pituitarias, la paradójica acción estrogénica, que se asocia por otro lado con efectos benéficos que incluyen los sistemas óseo y potencialmente el cardiovascular, ya que se ha observado que su uso prolongado mejora la densidad mineral ósea y el perfil lipídico sanguíneo (Gorodeski y cols., 1992; Jordan y Assikis, 1995).

**Farmacocinética y farmacodinamia:** El tamoxifeno tiene una vida media de 7 días, y los niveles de estado fijo se alcanzan hasta después de un mes. Una dosis única diaria de 20 mg. no es recomendada universalmente, ya que se ha establecido que dosis más altas no son más efectivas y se asocian con mayor toxicidad. Su metabolismo es complejo, y un número de metabolitos tienen actividad anti-estrogénica o estrogénica. El metabolismo del tamoxifén puede ser afectado por la coadministración de medicamentos que alteran la actividad del citocromo P-450 hepático (Dehal y Kupfer, 1997). No obstante, se desconoce la significancia clínica de estas interacciones farmacológicas. Ante un tracto alimentario funcional, el tamoxifeno tiene una farmacocinética adecuada para una buena respuesta. SU vida media tisular es prolongada, y el fármaco se puede detectar en tejidos hasta meses después del tratamiento (Furr y Jordan, 1984). Se ha propuesto que la conversión intratumoral del tamoxifeno a metabolitos estrogénicos puede ser un mecanismo de resistencia al tamoxifeno (Osborne y cols., 1991). Ciertos metabolitos estrogénicos se pueden detectar en tumores. El tamoxifeno en largo plazo (5 años o más) puede resultar en la evolución de clones de células cancerosas que son resistentes al tamoxifeno por desarrollar dependencia al tamoxifeno. En otras palabras, con el paso del tiempo, las clonas pueden surgir con rutas de transducción de señales modificadas en donde el tamoxifeno actúa como agonista en lugar de ser antagonista (Osborne y cols., 1991; Fisher y cols.; 1996).

Las concentraciones plasmáticas pico de tamoxifeno se alcanzan de 4 a 7 hrs. después de una dosis oral. Es extensivamente enlazado a proteínas plasmáticas. La clarificación plasmática se ha reportado como bifásica y la vida media terminal puede ser mayor de 7 días. Se metaboliza extensivamente y el principal metabolito sérico es el N-desmetiltamoxifeno, y es excretado lentamente en la heces, principalmente como conjugados. Se excretan pequeñas cantidades en la orina. El tamoxifén, aparentemente, tiene circulación enterohepática.

**Efectos adversos:** El tamoxifeno es generalmente bien tolerado, y los efectos adversos más frecuentes son bochornos, náusea y vómitos en hasta un 25% de pacientes. Otros efectos secundarios incluyen edema, sangrado o descarga vaginal, vulva prurítica, erupciones cutáneas y resequedad en la piel. Pueden presentarse tendencias incrementadas a trombo-embolismo, y se han presentado casos de embolia pulmonar; se han reportado alteraciones en los lípidos sanguíneos. El dolor tumoral y recrudescimiento puede ser un signo de respuesta, pero la hipercalcemia, ocasionalmente severa, se ha desarrollado en pacientes con metástasis ósea. Han existido también reportes de lasitud, dolores de cabeza, depresión, confusión, fatiga y calambres musculares. También se ha observado trombocitopenia y leucopenia transientes. Han ocurrido casos de visión borrosa, pérdida de agudeza visual, opacidad de la córnea y retinopatías. El tamoxifeno no debe administrarse durante el embarazo y se debe emplear con precaución en mujeres con ovarios funcionales, lo último puede desencadenar irregularidades menstruales e inflamación ovárica quística.

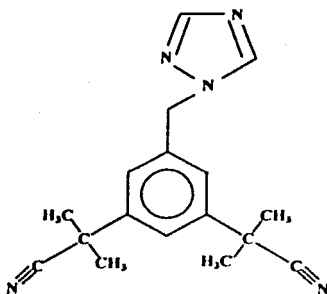


El tamoxifeno es carcinogénico y teratógeno en animales; aunque se ha asociado con hiperplasia y malignidad endometrial, existe aún controversia sobre su carcinogenicidad en el humano.

**Interacciones medicamentosas:** ANTICOAGULANTES: Se ha reportado en un número de casos una interacción potencialmente riesgosa para la vida entre el tamoxifeno y la warfarina, con un marcado alargamiento en los tiempos de protrombina, además de hematuria y hematoma Lodwick y cols., 1987; Tenni y cols., 1989). Se han reportado cuadros de peliosis hepatis y hemorragia hepática fatal en un paciente que había recibido tamoxifeno con warfarina y una preparación de tiroxina-liotironina ((Loomus y cols., 1983). Se ha sugerido que en adición al mejoramiento de los efectos de la warfarina, la competencia por los mismos sistemas de enzimas metabólicas podría reducir la actividad del tamoxifeno contra los tumores (Tenni y cols., 1989). ALOPURINOL: En un paciente, se observó una hepatotoxicidad inducida por alopurinol que fue exacerbada por el tamoxifeno (Shah y cols., 1982). ANALOGOS DE GONADORELINA: El tratamiento combinado de triptorelina y tamoxifeno en ratones inoculados con una cepa de carcinoma mamario murino resultó en un incremento del crecimiento del tumor; ningún fármaco por separado tuvo efecto sobre el tumor, el cual había llegado a ser hormono-independiente. Con base en estos resultados, se recomienda tener precaución en el uso de análogos de la hormona liberadora de la HL (gonadorelina) en combinación con tamoxifeno en pacientes con tumores negativos a receptor de estrógeno Szende y cols., 1989). RADIOTERAPIA: Se ha reportado un caso de eritema en el sitio de radioterapia previa en un pacientes tratado con tamoxifeno (Parry, 1992). El tamoxifeno se considera no seguro en pacientes con porfiria aguda porque se ha mostrado como un porfirinógeno en animales o en sistemas *in vitro* (Moore y McColl, 1991).

**Usos:** El tamoxifeno es un antiestrógeno que se administra oralmente como citrato en el tratamiento del Cáncer de mama avanzado y en el tratamiento adyuvante del Cáncer de mama temprano. Se emplea también en el tratamiento de infertilidad anovulatoria.

## ANASTRAZOL



ZD1033; Arimidex  
2,2'-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)1,3-fenilén]bis(2-metilpropionitrilo)  
C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub> = 293.4

**Principales propiedades fisicoquímicas:** Polvo blanco a blanquizco. Tiene una solubilidad en agua moderada (0.5 mg/ml a 25°C). Su solubilidad es independiente del pH en el rango fisiológico. Sólo se conoce una forma de este compuesto; el solvente para recristalización aprobado es una solución de metil-terbutil en agua.

**Mecanismo de acción:** El anastrozol es un inhibidor no esteroidal potente y muy selectivo de la aromatasa. Esta enzima se encarga de convertir los andrógenos en estrógenos por medio de la reducción de un grupo ceto en el anillo A del ciclopentanoperhidrofenantreno, conduciendo a su *aromatización*. La IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria al 50%) del anastrozol sobre la aromatasa placentaria humana *in vitro* es de 15nM. En mujeres post-menopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión de androstenediona a estrona al través del complejo enzimático de aromatasa P450 en tejidos periféricos. La estrona es convertida subsecuentemente en estradiol. Este estradiol puede ser generado también a partir de la testosterona por actividad de la aromatasa. A diferencia del tamoxifeno, el anastrozol no posee efectos estrogénicos, ni tampoco efectos progestogénicos ni androgénicos. Por lo tanto, aún a dosis altas (5 a 10 mg), el anastrozol no afecta los niveles basales de cortisol o aldosterona estimulados por hormonas adrenocorticotrópicas.

**Farmacocinética y farmacodinamia:** Su administración oral en tabletas induce una absorción rápida y las concentraciones plasmáticas pico ocurren dentro de las primeras 2 hrs. tras la toma de la dosis usual (1 mg/día) en condiciones de ayuno. Solamente un 40% del anastrozol se enlaza a proteínas plasmáticas. Menos del 10% del fármaco se elimina en orina como droga no modificada después de 72 hrs. de su administración, debido a su metabolismo extensivo. Cualquiera de los

metabolitos formados es mucho menos activo que el compuesto no modificado. En mujeres el patrón de metabolitos urinarios es más sencillo que el observado en ratas y perros. La N-dealquilación y la hidroxilación ocurren también en humanos, y la conjugación con ácido glucorónico es una ruta metabólica importante en humanos que no se ha observado en animales, por lo que es posible que este sistema de detoxificación tenga un significado clínico toxicológico importante a nivel clínico. El anastrozol se elimina lentamente, con una vida media de eliminación de plasma de 40 a 50 hrs. La alimentación decremента ligeramente la velocidad pero no la extensión de la absorción. Aproximadamente de un 90 a 95% de las concentraciones de estado fijo de anastrozol en plasma (80 mg/ml) se retienen después de que el paciente ha ingerido 7 dosis diarias. No hay evidencias de dependencia del tiempo, la dosis o la edad de la paciente post-menopáusicas con respecto a sus parámetros farmacocinéticos, los cuales son similares en mujeres occidentales y japonesas y, a la fecha, no se han estudiado en niños.

**Efectos adversos:** El anastrozol es por lo general bien tolerado por los pacientes. No se han observado incrementos en tumores hepáticos primarios en mujeres que recibieron anastrozol, ni en programas de pruebas clínicas ni en experiencias post-comercialización. Los estudios preclínicos mostraron que el anastrozol no es mutagénico ni clastogénico, no es irritante en piel y no presenta potencial de sensibilización por contacto. El anastrozol se ha asociado con una menor ganancia de peso al compararse con el acetato de megestrol (una progestina). No obstante, las náuseas y los vómitos son más frecuentes con el anastrozol, y las dosis de 1 mg. raramente ocasionan problemas gastrointestinales (Buzdar y cols., 1998). A nivel experimental, se han observado hiperplasias en células de Leydig en perros y no en ratas, reducción de niveles plasmáticos de colesterol en perros, elevación de plaquetas y leucocitos en ratas, así como inducción de neoplasias hepáticas en ratas y tumores ováricos benignos en ratones. Se cree que éstos obedecen a diferencias metabólicas intrínsecas entre las especies y al uso de dosis mucho mayores a las utilizadas en humanos.

**Interacciones medicamentosas:** ANTIPIRINA: El anastrozol no ha presentado evidencia de inhibición o inducción de los sistemas enzimáticos hepáticos implicados en el metabolismo de la antipirina. CIMETIDINA: El pretratamiento con este agente no afecta la farmacocinética del anastrozol en dosis únicas. TAMOXIFENO: El anastrozol no afecta la farmacocinética del tamoxifeno, si bien las concentraciones de estradiol se decremента (como se esperaría) para una dosis de 1 mg. de anastrozol continuando la coadministración con tamoxifeno. WARFARINA: No se afecta la farmacocinética de la warfarina al administrar anastrozol, pudiéndose obtener efectos anticoagulantes clínicamente significativos.

**Usos:** El anastrozol es un inhibidor selectivo de la aromatasa que se emplea en la farmacoterapia del Cáncer de mama metastásico en pacientes post-menopáusicas, así como en mujeres con tumores RE-positivos que son resistentes a tamoxifeno.

#### **4.3. Tratamiento complementario (no farmacológico) del CaMa**

Se asume que es muy importante no limitar la atención del paciente con cáncer de mama exclusivamente al problema fisiológico que puede tener, ya que el diagnóstico precoz no ocurre en un número importante de casos. Asimismo, el pronóstico de la enfermedad es en muchas ocasiones malo al corto y mediano plazo. Así, es necesario que el paciente con cáncer de mama reciba atención a varios niveles, tanto a nivel de su hogar, de su entorno familiar y afectivo, de las personas que le otorguen cuidados así como de los profesionales clínicos que tienen seguimiento del caso. En la sección 3.4 se mencionaron los principales factores de riesgo del cáncer de mama que incluyan alimentación, exposición a carcinógenos, factores hormonales y otros que, una vez detectada la enfermedad, se recomienda seguir controlando para tener una expectativa razonable, más que de esperar un retardo del desarrollo del cáncer de mama, para facilitar la eficacia de la estrategia terapéutica que se esté siguiendo. Esto permite el sostener en lo más posible un buen nivel de vida del paciente. Incluso, cuando el tratamiento primario o adyuvante ha dejado de funcionar y el desenlace será fatal, también se requiere una interacción cooperativa entre el paciente y las personas que lo atienden en los distintos niveles.

Por consiguiente, entran en juego otros factores que complementan el tratamiento primario y adyuvante (disciplina física, anímicos, emocionales, psicológicos y sociales) en los cuales el paciente aporta la parte fundamental. De esta forma, los siguientes puntos son fases relevantes como parte de un tratamiento complementario del cáncer de mama.

(1) **NUTRICIÓN PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA:** La pérdida del apetito puede ser un problema para las pacientes con cáncer. Puede que no tengan hambre cuando se sienten incómodas o cansadas. Además, algunos de los efectos secundarios tan comunes del tratamiento del cáncer, como las náuseas y los vómitos, pueden dificultar la acción de la ingesta alimentaria. El médico debe sugerir alguna medicación para ayudar a evitar este problema pues es fundamental tener un buen estado nutricional. Las pacientes que comen bien, a menudo se sienten mejor y tienen más energía. Comer bien significa obtener las

suficientes calorías y proteínas para ayudar a prevenir la pérdida de peso, recuperar fuerzas, y reconstruir los tejidos normales.

(2) **DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA:** La rehabilitación es una parte muy importante del tratamiento del cáncer de mama. Todo el equipo médico hace un esfuerzo para ayudar a las mujeres a volver a sus actividades normales lo antes posible. La recuperación será distinta para cada mujer, dependiendo de la extensión de la enfermedad, el tratamiento recibido, y otros factores.

La práctica de ejercicio después de la cirugía puede ayudar a la paciente a recuperar el movimiento y fuerza en sus brazos y hombros. También puede reducir el dolor y la rigidez en su cuello y espalda. Los ejercicios, cuidadosamente planificados, deben iniciarse tan pronto como el médico considere que la mujer está preparada, por lo general a partir del día después de la cirugía. Los ejercicios se empiezan lenta y suavemente e incluso se pueden practicar en la Cáncer de mama. Poco a poco, los ejercicios pueden hacerse más activos, y su práctica regular debe convertirse en parte de la rutina normal de la mujer. (Las mujeres a las que se les practica una mastectomía seguida de reconstrucción mamaria inmediata -cirugía plástica para reconstruir la mama- necesitan ejercicios especiales que el médico les explicará).

De manera frecuente, el infodema post-cirugía puede prevenirse o reducirse con ciertos ejercicios y descansando con el brazo apoyado en una almohada. Si más tarde aparece un infodema, el médico sugerirá algunos ejercicios y otras maneras para tratar este problema. Por ejemplo, algunas mujeres con infodema llevan un manguito o venda elástica para mejorar la circulación linfática. El médico también puede sugerir otras soluciones, como medicación, drenaje linfático manual (masaje), o el uso de una máquina que comprima el brazo. Si el infodema persiste, la mujer deberá consultar con un especialista.

Después de la mastectomía, algunas mujeres deciden llevar una prótesis. Otras prefieren la reconstrucción mamaria, ya sea al mismo tiempo que la mastectomía o bien más tarde. Cada opción tiene sus pros y contras, y lo que va bien para una mujer puede no ir bien para otra. Lo que es más importante es

saber que prácticamente todas las mujeres tratadas por cáncer de mama tienen diversas opciones. Puede ser de gran ayuda hablar con el cirujano plástico antes de la mastectomía, aunque la reconstrucción se puede realizar más tarde.

Para reconstruir la mama se utilizan varios procedimientos. Algunos utilizan implantes; otros usan tejido que obtienen de otra parte del cuerpo de la mujer, esto es, trasplantes autólogos. La mujer debe preguntar al cirujano plástico acerca de los riesgos y beneficios de cada tipo de reconstrucción.

(3) SEGUIMIENTO: Una vez finalizado el tratamiento del cáncer de mama, e incluso durante éste, es importante realizar exploraciones periódicas de seguimiento. El médico seguirá controlando a la mujer para asegurarse de que el cáncer no tiene recurrencia. Los controles periódicos generalmente incluyen exploraciones del tórax, axila, y cuello. De vez en cuando, la mujer es objeto de un examen físico completo y además se le realiza una mamografía. El médico, a veces solicita un análisis de sangre, radiografías de tórax, gammagrafía ósea, y otras pruebas. A las mujeres que han sido tratadas con quimioterapia u hormonoterapia se les deben practicar pruebas adicionales y un examen pélvico anual.

Una mujer que ha tenido un proceso canceroso en una mama tiene cierto riesgo, un poco superior al promedio, de desarrollar un cáncer en la otra mama. Ella debe informar a su médico de cualquier cambio que observe en la zona tratada o en la otra mama. Además, una mujer que ha padecido cáncer de mama debe consultar con su médico cualquier otro problema físico si aparece, como dolor, pérdida de apetito o peso, cambios en el período menstrual, sangrados vaginales inusuales, o visión borrosa. También debe informar sobre la aparición de vértigos, tos o afonía, cefaleas, dolor de espalda o problemas digestivos que parezcan inusuales o que no desaparezcan. Estos síntomas pueden ser un signo de que el cáncer se ha reproducido, pero también pueden ser causados por otros muchos problemas

(4) VIVIENDO CON CÁNCER: El diagnóstico de cáncer de mama prácticamente cambia la vida de una mujer y de las personas próximas a ella.

Estos cambios pueden ser difíciles de manejar. Es común que la mujer y su familia y amigos tengan diferentes y a veces confusas emociones.

A veces, las pacientes y las personas más cercanas pueden estar asustados, enfadados, o deprimidos. Estas son reacciones normales que pueden tener lugar cuando la gente se enfrenta ante algún problema serio de salud. Mucha gente encuentra ayuda compartiendo sus pensamientos y sentimientos con personas que gocen de su confianza. Compartir puede ayudar a cada uno a sentirse más tranquilo. Esto puede abrir el camino a los demás para contar sus preocupaciones y ofrecer su soporte emocional.

Algunas veces las mujeres que han padecido un cáncer de mama temen que los cambios que sufren y pueden sufrir su cuerpo afectarán no sólo su aspecto físico sino también la reacción de las demás personas. Puede haber cierta preocupación acerca de que el cáncer de mama y su tratamiento afecte sus relaciones sexuales. Muchas parejas llegan a la conclusión de que hablar de estos problemas les ayuda a encontrar caminos para compartir su afecto durante o después del tratamiento. Algunos buscan consejo o bien un grupo de soporte de parejas.

Otras preocupaciones que pueden tener las pacientes son el mantener un puesto de trabajo, el cuidado de la familia, o el inicio de nuevas relaciones. También es común la preocupación acerca de las pruebas, tratamientos, estancias hospitalarias, y facturas médicas. Puede ser de gran ayuda para las pacientes que quieren hablar de sus sentimientos o discutir sus problemas acerca del futuro o acerca de las relaciones personales, el reunirse con un psicólogo, enfermera, trabajador social, consejero, voluntario, o un miembro de la religión propia de la paciente. El QFB es un miembro del equipo que puede ayudar a la paciente proporcionándole información y sugerir otros recursos tanto de terapia, así como también informando los posibles efectos secundarios que pueden ocasionarle éstos.

El QFB en el tratamiento del cáncer de mama, como en muchas otras enfermedades, juega un papel importante ya que es el encargado de indicarles a los pacientes por medio de la educación sanitaria dándoles información, ya sea en

folletos o pláticas acerca de cómo el paciente debe ir manejando su enfermedad, qué efectos o reacciones secundarias se pueden presentar en los diferentes métodos de terapia usados en el cáncer de mama. Asimismo, cuando las pacientes se encuentren hospitalizadas, realizar una vigilancia constante para que éstas tomen sus medicamentos a la hora indicada.

El QFB también es el responsable, en el hospital, de la preparación de las mezclas intravenosas y ayudar al demás equipo de salud en la farmacoterapia que se le seguirá a cada paciente de acuerdo a su grado de enfermedad.

La farmacovigilancia es otra de las responsabilidades del QFB, ya que es quien va a determinar qué combinaciones de medicamentos en el cáncer de mama son las más adecuadas y los que van a provocar menores reacciones adversas.

(5) SOPORTE PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: El hecho de tener voluntad para enfrentarse con los cambios ocasionados por el cáncer de mama puede ser más fácil para las pacientes y sus seres queridos cuando tienen unos servicios de soporte apropiados. Muchas pacientes encuentran ayuda hablando con otras que están ante los mismos problemas que ellas. Las pacientes con cáncer de mama, a menudo, se reúnen en los grupos de auto-ayuda y soporte, donde pueden compartir lo que han aprendido sobre el cáncer de mama y su tratamiento y acerca de cómo hacer frente a la enfermedad. Es recomendable que en estas reuniones puedan participar un psicólogo, trabajador social o una enfermera para aportar información más precisa y acertada sobre cuestiones muy específicas. Inclusive en la red internacional informática (Internet) se pueden tener sesiones interactivas con personas muy diversas como son otros pacientes o profesionales que, de otra forma, sería prácticamente imposible contactar.

Varias organizaciones ofrecen programas especiales para las pacientes con cáncer de mama. Voluntarias entrenadas, pueden hablar con las pacientes o bien las pueden visitar, proporcionar información y soporte emocional antes y después del tratamiento. Ellas, a menudo, comparten sus experiencias sobre el tratamiento, rehabilitación y reconstrucción de la mama.



Los amigos y familiares, sobre todo quienes han padecido un cáncer, también pueden ser un buen apoyo. Sin embargo, es importante tener en mente que la respuesta y disposición de cada paciente es diferente. Es recomendable discutir con el médico los consejos dados por amigos y familiares.

A menudo, el personal médico o el trabajador social del hospital o clínica, pueden sugerir algún grupo de ámbito local y nacional que puede ser de ayuda en el soporte emocional, rehabilitación, ayuda económica, o cuidados a domicilio.

## 5. DISCUSIÓN

México es un país en transición epidemiológica. Esto implica una transformación paulatina en los patrones de morbilidad y mortalidad como consecuencia de cambios en el estilo de vida. A diferencia de enfermedades de otras etiologías y con tasas altas de mortalidad en poblaciones de bajos recursos, en particular procesos infecciosos, el cáncer mamario (CAMA) es en nuestro país y a nivel mundial un problema de salud pública de alta incidencia que afecta proporciones importantes de mujeres de nivel socioeconómico alto. El cáncer de mama está incluido con el cáncer cérvico-uterino (CaCu) entre los tipos de neoplasias más frecuentes y mortales en mujeres pre- y post-menopáusicas. No obstante, en los casos donde la prescripción terapéutica lleva a la remoción completa del órgano afectado, el Cáncer de mama puede tener repercusiones psicológicas más severas que el propio CaCu.

El control del Cáncer de mama se puede ubicar en 3 distintos niveles. El primero de ellos implica las causas que lo originan. Aquí se involucran aspectos genéticos, exposición a carcinógenos, regulación endócrina y en algún grado influyen factores dietéticos (tabla 2). Aquí cabe mencionar que elementos alimenticios como las grasas y carbohidratos en exceso pueden predisponer a la enfermedad, además del consumo de productos industrializados con aditivos artificiales. Por otro lado, la ingesta de frutas y verduras que contienen flavonoides, o bien el consumo de soya que contiene genisteína se pueden asociar con una menor frecuencia de casos de cáncer de mama en las poblaciones que los consumen. Incluso, dentro de las estrategias de prevención que se contemplan en el corto plazo figura el estudio de estos elementos.

Un segundo nivel de control es, sin duda, la detección (screening) y el diagnóstico del cáncer de mama. Se reconoce ampliamente que la detección temprana de esta variedad de cáncer incrementa notablemente la posibilidad de controlarlo y eventualmente eliminarlo. En la población femenina, la secuencia implica un primer paso que es la autoexploración por palpación y se recomienda realizar cada mes a partir del inicio de la pubertad. La sospecha de alteración la confirma el especialista mediante el examen clínico, seguida de la toma de

especímenes tisulares para histopatológica que, en muchos casos, sirve como guía terapéutica inicial. Cabe señalar que la variedad patológica más abundante es el carcinoma ductal infiltrante (alrededor de 88% de casos) y que la mayoría de casos se detectan en las fases II y III, lo que sugiere la necesidad de reforzar las campañas de detección temprana de Cáncer de mama. A este respecto, la mastografía es el paso clínico a seguir más común y permite la caracterización y localización de las anomalías detectadas por histopatología, además de ser considerada un paralelo de la prueba de Papanicolau para el CaCu, ya que su aplicación universal podría salvar un número importante de vidas. En forma también semejante, la mastografía debe emplearse a partir de los 35 años cada 2 años y, a partir de los 50 años, una vez al año principalmente en personas con factores de riesgo.

El tercer nivel de control, en el que se enfoca principalmente el presente trabajo, implica el uso de distintas estrategias terapéuticas, ya sea solas o en combinación, las cuales van desde tratamiento primario (local) como la mastectomía radical/modificada y la irradiación hasta el uso de farmacoterapia (FT) o la hormonoterapia adyuvante (sistémicas), esto en función de la etapa de avance de la enfermedad. En etapas I y II, el empleo de cirugía parece tener mejor eficacia al combinarse con la (FT), y la radioterapia como tercera línea de tratamiento combinado mejora las tasas de sobrevida, especialmente en pacientes nódulo-positivas. Por lo general la tasa de sobrevida es así alta hacia los 3 años. En etapas III y IV la tasa de sobrevida es pobre. Esto obedece a que, pese a la obtención de avances en el desarrollo de regímenes farmacoterapéuticos adyuvantes y del hallazgo de marcadores genéticos (p.ej. *erb-b2*, *Bcl-2*) y hormonales (RE, RP) que sirven como blanco terapéutico, el polimorfismo del cáncer de mama parece ser aún mayor a los recursos de tratamiento disponibles.

Por lo anterior, la FT del cáncer de mama tiene dos modalidades principales: una es el uso de combinaciones de fármacos con distinto mecanismos de acción (por complejación, alquilación, actividad en citoesqueleto, bloqueo de metabolitos y estrógenos a nivel de síntesis y sitios efectores principalmente). Estos fármacos, a pesar de tener una alta actividad antitumoral, pueden presentar perfiles de

toxicidad aditivos. No obstante, las combinaciones del tipo CMF o AC y CAF presentan amplia aplicación clínica (tabla 6). En particular, la combinación ciclofosfamida-metotrexato-fluorouracilo es útil en: (a) mujeres pre-menopáusicas con nódulos linfáticos positivos y tumores RE+ o RE-, (b) mujeres pre-menopáusicas con nódulos axilares positivos y tumores RE+, (c) pacientes post-menopáusicas con nódulos linfáticos positivos y tumores RE-, y (d) mujeres post-menopáusicas con nódulos axilares negativos y tumores RE+.

La otra modalidad de la FT en el cáncer de mama incluye el uso de fármacos únicos. En este sentido, la introducción de compuestos anti-estrogénicos ha significado un progreso significativo, aunque no definitivo, de las expectativas de sobrevida en pacientes con cáncer de mama de distinta evolución. El tamoxifeno ha destacado desde las pruebas iniciales por tener una toxicidad menor que los anteriores compuestos, además de una acción dual de estrogénico y antiestrogénico a nivel de sitio receptor, lo cual en pacientes post-menopáusicas permite una mejor tolerancia que la hormonoterapia, con beneficios adicionales a nivel óseo. Una causa importante es que está dirigido contra el RE, un marcador tumoral no dependiente del estado nodular que es relevante en muchos casos de cáncer de mama invasivo (tabla 7). La monoterapia con tamoxifeno es de elección en: (a) mujeres premenopáusicas con nódulos negativos y tumores RE+, (b) mujeres post-menopáusicas con nódulos linfáticos positivos y tumores RE+, y (c) pacientes post-menopáusicas con nódulos axilares negativos y tumores RE+. Sin embargo, se considera también útil al tamoxifeno en pacientes post-menopáusicas con tumores RE-. Por ahora se ha observado que el anastrozol, un fármaco que impide la síntesis de estrógenos, es de utilidad en pacientes post-menopáusicas con tumores RE+ resistentes a tamoxifeno y que es generalmente bien tolerado. En su conjunto, este grupo de compuestos es útil no solamente en el control terapéutico, sino que también son actualmente los compuestos de mayor potencial de utilidad probado en un nivel ulterior de control del cáncer de mama, como es la farmacoprevención.

En la etapa metastásica, el objetivo principal de la FT es brindar a la paciente la mejor tasa de sobrevida posible. Los algoritmos de decisión

terapéutica contemplan a la endocrinoterapia como primera línea de tratamiento a nivel sistémico seguida de la FT (Figura 6B), siendo esta última un recurso terminal en las pacientes con tumor RE<sup>+</sup>, en mucho debido a la posible toxicidad aditiva de los fármacos. Como se mencionó, el uso de fármacos anti-estrogénicos como tamoxifeno, raloxifeno o anastrozol es una alternativa que se debe considerar especialmente en pacientes post-menopáusicas, probablemente el núcleo de mujeres más afectado por el cáncer de mama.

De manera global, se puede considerar que la FT es una piedra angular en el control del cáncer de mama, ya que se involucra en etapas distintas de evolución de la enfermedad a nivel clínico, además de tener una perspectiva sólida dentro de las estrategias de prevención de cáncer de mama en poblaciones de alto riesgo. El tratamiento no farmacológico (psicosocial) es de relevancia no solo complementaria, sino que puede modificar la calidad de vida y la expectativa de sobrevida en la paciente con pronóstico malo o incierto.

## 6. CONCLUSIONES

- (1) El cáncer de mama es una entidad que tiende a incrementar su incidencia en nuestro país por la presencia creciente de factores de riesgo no genéticos como son: hábitos dietéticos, modificación hormonal artificial y mayor probabilidad de exposición a carcinógenos.
- (2) Se requiere detectar el cáncer de mama en etapas tempranas para un buen pronóstico. En mujeres jóvenes, mediante autoexploración por palpación periódica. En la población adulta (mayor de 30 años), se debe sugerir la examinación periódica por mastografía.
- (3) El control terapéutico del Cáncer de mama se basa en combinaciones de procedimientos a nivel local (quirúrgicos y radiológicos) y sistémico (endocrinoterapia, farmacoterapia e inmunoterapia, con perspectivas a mediano plazo para la terapia génica).
- (4) La farmacoterapia es un recurso útil en las distintas fases del cáncer de mama, y la farmacopreención tiene perspectivas para el control del cáncer de mama.
- (5) La farmacoterapia de combinación (ciclofosfamida-metotrexato-fluoracilo, antraciclina-ciclofosfamida, ciclofosfamida-antraciclina- fluoracilo ) es útil en pacientes pre-menopáusicas o post-menopáusicas con Cáncer de mama de tumores RE. La coadministración de radioterapia puede mejorar la eficacia en pacientes con nódulos positivos.
- (6) La monoterapia con tamoxifeno es preferible en pacientes post-menopáusicas con tumores RE. Si estos últimos son resistentes a tamoxifeno, el anastrozol es una buena alternativa.

- (7) Los compuestos anti-estrogénicos son candidatos para la introducción de protocolos de farmacopreención en poblaciones de alto riesgo.
- (8) La farmacoterapia va superando paulatinamente su eficacia en el control del cáncer de mama debido al surgimiento de compuestos con un mecanismo de acción más específico y relacionado a la biogénesis del cáncer de mama.
- (9) La farmacoterapia debe combinarse con medidas de orientación, de prevención y acciones de tipo psicosocial para lograr un control más efectivo del cáncer de mama.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Prediction of outcome after first recurrence of breast cancer. *Eur J Surg* 1992;**158**:13.
- Abner A, Recht A, Vicini F, et al. Cosmetic results after conservative surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:331.
- Ahmann DL, Schaid DJ, Bisel HF, Hahn RG, Edmonson JH, Ingle JN. The effect on survival of initial chemotherapy in advanced breast cancer: polychemotherapy versus single drug. *J Clin Oncol* 1987;**5**:1928.
- Anderson TJ, Battersby S, Macintyre CCA. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988;**130**:193.
- Anderson M, Storn HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancer after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;**83**:1013.
- American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC Cancer staging manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:171.
- Amundadottir LT, Merlino GT, Dickson RB. Transgenic models of breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 1996;**39**:119.
- Arimidex (Anastrozole) Investigator brochure 7th edition: February 2000.
- Armstrong B, Doll R. Environmental factor and cancer incidence and mortality in different countries, with special references to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;**15**:617-631.
- Bascioni R, Giorgi F, Silva RR, et al. Mitoxantrone, fluorouracil, and L-folinic acid in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1997;**45**:205.
- Beedy DI, Easty GC, Gazet JC, Grigor K, Neville AM. An assessment of the effects of hormones on short term organ cultures of human breast carcinoma. *Br J Cancer* 1975;**31**:317-328.
- Beral V, Hermon C, Reeves G, Peto R. Sudden fall in breast cancer death rates in England and Wales. *Lancet* 1995;**345**:1642-1611.
- Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross Rk. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:1403-1408.



Bernstein L, Ross R. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-62.

Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718.

Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485.

Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332: 901.

Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996;14:2000.

Breast Cancer Trials Committee of the Scottish Cancer Trial office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. *Lancet* 1987;2:171.

Bruning P, Bonfrer J, van Noord P, Hart A, DeJong-Baker M, Nooijen W. Insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1992;52:511-516.

Bryant AJ, Weir JA. Prophylactic oophorectomy in operable instances of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:660.

Callahan R. The role of tumor suppressor genes in breast cancer progression. In: Manni A, ed. *Endocrinology of breast cancer*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999:119.

Castiglione-Gertsch M, Johnsen C, Goldhirsch A, et al. The International (Ludwig) Breast Cancer Group trials I-IV: 15-year follow-up *Ann Oncol* 1994;7: 1229.

Clahsen PC, van de Velde CJH, Goldhirsch A, et al. Overview of randomized perioperative polychemotherapy trials in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2526.

Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology group *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659.

Clarkes "Isolation and identification of drugs". Segunda edición Prepared in the department of Pharmaceutical Sciences of the Pharmaceutical Society of Great Britain London. The pharmaceutical Press 1986.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy NJ, et al. Efficacy and safety of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;**17**:97a.

Cole MP. A clinical trial of an artificial menopause in carcinoma of the breast. *INSERM* 1975;**55**:143.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer - from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;**47**:1713-1727.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;**350**:1047-1059.

Coomes RC, Bliss JM, Marty M, et al. Randomised trial comparing adjuvant FEC with CMF in premenopausal patients with node positive resectable breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;**10**:41.

Cruz EP, McDonald GO, Cole WH. Prophylactic treatment of cancer: the use of chemotherapeutic agents to prevent tumor metastasis. *Surgery* 1956;**40**:291.

Cummings S, Eckert S, et al. The effect of Raloxifene on risk of Breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;**281**:2189-2197.

Dawson EK. A histological study of the normal mamma in relation to tumour growth. I Early development to maturity. *Edinb Med J* 1934;**41**:653

Dawson NA, Costanza ME, Korzun AH, et al. Trimetrexate in untreated and previously treated patients with metastatic breast cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Med Pediat Oncology* 1991;**19**:283.

Dabelow A. Milchdrüse. In: Bargman W, ed. *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Vol 3 part 3. Berlin: Springer-Verlag, 1957.

Dalberg K, Johansson H, Johansson U, Rutqvist L, for the Stockholm Breast Cancer Study Group. A randomized trial of long term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy for patients with early stage breast carcinoma treated with breast conserving surgery. *Cancer* 1998;**82**:2204

de la Rochefordiere A, Abner A, Silver B, Vicini F, Recht A, Harris JR. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**23**:925.

Dickson RB, Lippman ME. Molecular biology of breast cancer. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles and practice of oncology, 5th ed.* Philadelphia: JB Lippincott, 1997:1541.

Diel IJ, Solomayer Ef, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;**339**:357.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988;**319**:1681.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;**352**:930.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, and immune therapy. *Lancet* 1992;**339**:1, 71.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;**348**:1189.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;**351**:1451.

Ellis PA, Sacconi-Jotti G, Clarke R, et al. Induction of apoptosis by tamoxifen and ICI 182780 in primary breast cancer. *Int J Cancer* 1997;**72**:608.

Falkson G, Torney DC, Carey P, Witte R, Falkson HC. Long-term survival of patients treated with treated with combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1991;**27**:973.

Falkson G, Gelman RS, Leone L, Falkson CL. Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. Long-term follow-up of Eastern Cooperative Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Cancer* 1990;**66**:1621.

Fisher B, Anderson S, DeCilli A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999(in press).

Fisher B, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical adjuvant breast and Bowel project P-1 Study...*J Natl Cancer Inst* 1998;**90**::1371-88.

Fisher B, Fisher E, Redmond C. Ten year results from the NSABP clinical trial evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;**4**:929.

Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;**333**:1456.

Fisher B, Costantino JP, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors *N Engl J Med* 1989;**320**:479.

Fisher B, Costantino JP, Redmond C, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:527.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1. *J Natl Cancer Inst* 1998;**90**:1371-1388.

Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of Tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors *J Natl Cancer Inst* 1996;**88**:1529.

Fisher B, Dignam J, Mamounas HP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor negative tumor: eight year results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-10 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1982.

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;**89**:1673

Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Preoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical adjuvant breast and Bowel project B-16. *J Clin Oncol* 1990;**8**:1005.

Fleming GF, Kugler JW, Hoffman PC, et al. Phase II trial of paclitaxel and topotecan with granulocyte colony-stimulating factor support in stage IV breast cancer *J Clin Oncol* 1998;**16**:2032

Fletcher G. Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. *Cancer* 1972; **29**:545.

Freiss G, Prebois C, Rochefort H, Vignon F. Anti-steroidal and anti growth factor activities of anti-estrogens. *J Steroid Biochem* 1990;**37**:777-791.

Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1245.

Gammon MD, Schoenberg JB, Britton JA. Recreational physical activity and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol* 1998;147:273-280.

Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:100-117.

Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636-643.

Geyer CE Jr, Green SJ, Moynour CM, et al. Expanded phase II trial of paclitaxel in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology group Study. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:169.

Goldhirsch A, Gelber RD. Adjuvant chemo-endocrine therapy or endocrine therapy alone for postmenopausal patients: Ludwig studies III and IV. In: Senn H, Goldhirsch A, Gelber RD, et al, eds. Recent results in cancer research: adjuvant therapy of primary breast cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1989:153.

Graham S, Marshall J, Mettlin C, Rzepka T, Nemoto T, Byers T. Diet in the epidemiology of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1982;116:68-75.

Graham S, Zielezny M, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State Cohort. *Am J Epidemiol* 1992;136:1327-1337.

Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T, Ziegler L, Frye K, Buzdar A. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197.

Guadagnoli E, Weeks JC, Shapiro CL, Gurwitz JH, Barbas C, Soumerai SB. Use of breast-conserving surgery for treatment of stage I and stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:101

Hamilton NJ, Boyd JD, Mossman HW. *Human embryology*. Cambridge, UK: Heffer, 1968:428

Harvey EB, Schairer C, Brinton LA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:657-661.

Haybittle J. The evidence for cure in female breast cancer. *Comments Res Breast Dis* 1983;3:181.

Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;**17**:101a.

Hayes DF, Henderson IC. CAF in metastatic breast cancer: Standard therapy or another effective regimen *J Clin Oncol* 1987;**5**:147.

Heck KE, Pamuk ER. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997;**145**:366-372.

Heim S, Teixeira MR, Pandis N. Cytogenetic approaches to breast cancer. In: Bowcock AM, ed. *Breast cancer: molecular genetics, pathogenesis, and therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 1998:373.

Heim S, Teixeira MR, Pandis N. Cytogenetic approaches to breast cancer. In: Bowcock AM, ed. *Breast cancer: molecular genetics, pathogenesis, and therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999:119.

Hermon C, Beral V. Breast cancer mortality rates are levelling off or beginning to decline in many western countries: analysis of time trends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. *Br J Cancer* 1996;**73**:955-960.

Holland R, Veling S, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast conserving treatment. *Cancer* 1985;**56**:979.

Holland R, Conolly J, Gelman R, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast conserving treatment. *J Clin Oncol* 1990;**8**:113.

Hong S. Treatment of metastatic disease. In: Harris JR, Lippman M, Morrow M, et al, eds. *Diseases of the breast* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:667.

Hoover R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns. In: Fortner JSP, ed. *Accomplishments in cancer research* New York: Lippincott-Raven, 1996.

Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;**12**:57.

Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;**278**:1407.

Hughes ERS. Development of mammary gland. *Ann R Coll Surg Engl* 1950;**6**:99.

Index Merck Septima edición. 1995

Ingle JN, Mailliard JA, Hartmann Lc Wieand HS. Evaluation of ifosfamide plus mesna as first-line chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1995;**18**:498.

Jordan C. La prevención del cáncer de mama con tamoxifeno. *Rev Arg. Mastol* 2000;**19**(63):98-108.

Jordan C, Morrow M. Tamoxifen for breast cancer prevention. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. 207-225. Ed. 1999.

Jordan C. The star trial. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. 225-235. Ed. 1999.

Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer treat Rep* 1978;**62**:315.

Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979;**1**:74-109.

Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;**15**:233-243.

Kopans DB. Breast imaging and the "Standard of care" for the "symptomatic" patient. *Radiology* 1993;**187**:608-611.

Kopans DB, Meyer JE, Cohen AM, Wood WC. Palpable breast masses: the importance of preoperative mammography. *JAMA* 1981;**246**:2819-2822.

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentlich N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:589-599.

Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994;**12**:992.

Lahti EI, Knip M, Laatikainen TJ. Plasma insulin-like growth factor I and its binding proteins 1 and 3 in postmenopausal patients with breast cancer receiving long-term tamoxifen. *Cancer* 1994;**74**:618.

Lilienfeld AM. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer* 1956;**9**:927-934.

Liljegren G, Holmberg L, Adamı Ho, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with and without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. Five year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**:717.

Love RR, Mazess RB, Barden HW, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;**326**:852.

Love RR, Newcombe PA, Wiebe DA, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;**82**:1327.

Malarkey WB, Kennedy M, Allred LE, Lo G. Physiological concentrations of prolactin can promote the growth of human breast tumor cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;**56**:673-677.

Maliniac JW. *Breast deformities and their origin*. New York: Grune & Stratton, 1950: 163.

Martindale "The Extra Pharmacopoeia. Thirtieth Edition. London The Pharmaceutical Press 1993.

Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; **58**:774-780.

McCarty KS. Proliferative stimuli in the normal breast: estrogens or progestins. *Hum Pathol* 1989;**20**:1137.

Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989;**321**:1285-1289.

Medina D, Kittrell FS, Oborn CJ, Schwartz M. Growth factor dependency and gene expression in preneoplastic mouse mammary epithelial cells. *Cancer Res*. 1993;**53** 668.

Monica M, et al, eds. *Diseases of the breast* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000 3,33.

Moon RC, McCormick DL, Mehta RG Inhibition of carcinogenesis by retinoids. *Cancer Res* 1983;**43** 2469

Morrow M, Bucci C, Rademaker A Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy. *J Am Coll Surg* 1998;**186**:269.

Nabholz JM, Crown J. Phase II studies of single-agent docetaxel in patients with metastatic breast cancer who have progressed despite previous chemotherapy regimens: preliminary results. *Semin Oncol* 1998;**25** 4.

National Center for health statistics. SEER cancer statistics review, 1973-1995. Bethesda, MD. US National Cancer Institute, 1998



Nagata C, Kawakami N, Shimizu H. Trends in the incidence rate and risk factors for breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;**44**:75-82.

Neidhart JA, Gochnour D, Roach R, Hoth D, Young D. A comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;**4**:627.

Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, et al. Long - term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;**332**:1589-1593.

Nolvadex Adjuvant Trial Organization. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in management of early breast cancer analysis at six years by the Nolvadex Adjuvant Trial Organization. *Lancet* 1985;**1**:836.

Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res treat* 1998;**51**:227.

Osborne CK, Kitten L, Arteaga CL. Antagonism of chemotherapy induced cytotoxicity for human breast cancer by antiestrogens. *J Clin Oncol* 1989;**7**:710.

Osborne MP. Breast Anatomy and Development. *En: Diseases of the Breast*. Second Edition Philadelphia USA 2000. pags. 5

Parkin DM, Muir C, Whelan SL, et al. *Cancer incidence in five continents*, vol VI. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 1992.

Partridge RK, Hahnel R. Prolactin receptors in human breast carcinoma. *Cancer* 1979;**43**:643-646.

Pavesi L, Preti P, Da Prada G, Pedrazzoli P, Poggi G, Robustelli della Cuna G. Epirubicin versus mitoxantrone in combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 1995;**15**:495

Pegram M, Lipton A, Hayes DF, et al Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER 2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment *J Clin Oncol* 1998;**16**:2659.

Pers M. Aplasias of the anterior thoracic wall, the pectoral muscle, and the breast *Scand J Plast Reconstr Surg* . 1968. **2** 125

Perrone F, De Placido S, Carlomagno C, et al. Chemotherapy with mitomycin C and vinblastine in pretreated metastatic breast cancer. *Tumori* 1993;**79** 254.

Peter WP, Rosner G, Vredenburgh J, et al. A prospective randomized comparison of two doses of combination alkylating agents as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes: preliminary

results of CALGB 90B2/SWOG 9114/NCIC MA-13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (in press).

Pietras R, Arboleda J, Reese D, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995;**10**:2435.

Pike MC, Spicer DV, Dlimoush L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1991;**15**:48-65.

Powles TJ, et al. Interim analysis of the incidence of Breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; **352**:98-101.

Powles TJ, Hickish TF, Makris A, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;**13**:547.

Pusztaï L, Walters RS, Valero V, Theriault PL, Hortobagyi GN. Daily oral etoposide in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;**21**:442.

Rivkin SE, Green S, Metc B, et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989;**7**:1229.

Ror JA, Sawka CA, Pritchard KI. Hormone replacement therapy in women with breast cancer. Do the risks outweigh the benefits? *J Clin Oncol* 1996;**14**:997.

Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;**139**:819-835.

Russo J, Russo IH. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Lett* 1995;**90**:81-89.

Russo J, Russo IH. Role of differentiation in the pathogenesis and prevention of breast cancer. *Endocrine Rel Cancer*. 1997;**4**:7

Rutqvist L, Cedermark B, Fornander T, et al. The relationship between hormone receptor content and the effect of adjuvant Tamoxifen in operable breast cancer *J Clin Oncol* 1989;**7**:1474

Rutqvist LE, Mattsson A for the Stockholm breast cancer study group. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen *J Natl Cancer Inst* 1993;**85**:1398.

Seidman AD, Reichman BS, Crown JP, et al. Taxol plus recombinant human granulocyte-colony stimulating factor as initial and as salvage chemotherapy for metastatic breast cancer: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;**15**:171.

Seidman AD. The emerging role of paclitaxel in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 1995;**1**:247.

Seow A, Duffy S, McGee M, et al. Breast cancer in Singapore: trends in incidence 1968-1992. *Int J Epidemiol* 1996;**25**:40-45.

Shapiro DM, Fugmann RA. A role of chemotherapy as an adjunct to surgery. *Cancer Res* 1957;**17**:1098.

Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HB, Monticciolo DL. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology* 1990;**175**:323-327.

Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Treatment of asymmetry of the breasts. *Clin Plast Surg* 1975; **2**:375.

Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica 15(15) 1-3 1998.

Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica 1982-1989.

Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica 1986.

Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implication for therapy. *Cancer* 1971;**28**:1479.

Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-Her2 antibody) to first line chemotherapy for HR2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;**17**:98 a.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun S-S, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;**279**:535-540.

Sonnenschein E, Glickman L, Goldschmidt M, McKee L. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1991;**133** 694-703

Swenerton KD, Legha SS, Smith T, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res* 1979;**39** 1552.

Tanner JM. *Wachstum und Reifung des Menschen*. Stuttgart, Germany. Georg Thieme Verlag, 1962

Terenziani M, Demicheli R, Brambilla C, et al. Vinorelbine: an active, non cross-resistant drug in advanced breast cancer. Results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1996;**39**:285.

Terzoli E, Nistico C, Garufi C, et al. Docetaxel in advanced breast carcinoma patients pretreated with anthracyclines. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;**17**:177a.

Thomas HV, Reeves GK, Key TJA. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997;**8**:922-928.

Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer-its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987;**5**:583.

Tominaga S, Aoki K, Fujimoto I, Kurihara M. *Cancer mortality and morbidity statistics: Japan and the world-1994*. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1994.

Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990;**335**:939-940.

Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;**48**:605-613.

Trier WC. Complete breast absence. *Plast Reconstr Surg*. 1965;**36**:430.

Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;**336**:1269-1275.

Trock B, Leonessa F, Clarke R. Multidrug Resistance in Breast cancer: a meta-analysis of MDR 1/gp 170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst* 1997;**89**:917.

Vanhoefler U, Cao S, Harstrick A, Seeber S, Rustum YM. Comparative antitumor efficacy of docetaxel and paclitaxel in nude mice bearing human tumor xenografts that overexpress the multidrug resistance protein (MRP) [see comments]. *Ann Oncol* 1997;**8**:1221.

Veronesi U, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;**352**:93-97.

Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992;**70**:129.

Vorherr H. *The breast: morphology, physiology and lactation*. New York: Academic Press, 1974.

Walters RS, Holmes FA, Valero V, Esparza-Guerra L, Hortobagyi GN. Phase II study of ifosfamide and mesna in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;**21**:413.

Welsch CW. Host factors affecting the growth of carcinogen-induced rat mammary carcinomas: a review and tribute to Charles Brenton Huggins. *Cancer Res.* 1985;**45**:3415.

Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer: an 8 year follow-up. *JAMA* 1992;**68**:2037-2044.

Wollenberg NJ, Caya JB, Clowry LJ. Fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 321 cases with statistical evaluation, *Acta Cytol* 1985;**29**:425.

Wolmark N, Fisher B, and contributing NSABP investigators. adjuvant chemotherapy in stage-II breast cancer: an overview of the NSABP Clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 1983;**3** [suppl 1]:19

Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91**:547-556.

Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;**85**:1819-1827.

## 8. GLOSARIO

**Adenocarcinoma:** Epitelioma cilíndrico que forma tubos pseudoglandulares, los cuales presentan un aspecto algo parecido al de las glándulas normales de la mucosa.

**Adenopatía:** Inflamación crónica de los ganglios linfáticos.

**Alopecia:** Caída general de los cabellos o los pelos.

**Alquilante (alcoylante):** Compuesto químico que posee una o varias cadenas de la serie alquilo ávidas de combinarse con ciertas agrupaciones proteicas (nucleoproteidos en particular) a las que transforma. Algunos se utilizan en quimioterapia como antimetabólicos (mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida); actúan probablemente por citotoxicidad.

**Amastia:** Ausencia congénita de la glándula mamaria.

**Aneuploidía:** Estado aneuploide. Dícese de las células cuyas mitosis se efectúan de manera atípica o que portan un número anormal de cromosomas.

**Angiogénesis:** Formación patológica o artificial de angiomas, esto es, de apelonamiento de vasos sanguíneos o linfáticos de nueva formación, hiperplásicos y ectásicos. No se trata de un tumor, sino de una malformación del sistema vascular, a menudo de origen congénito.

**Aracnoiditis:** Inflamación subaguda o crónica del aracnoides, con formación de adherencias, limitando a menudo quistes en donde se acumula el líquido cefalorraquídeo.

**Aterogénesis:** Producción de ateromas, es decir, quistes sebáceos debidos a la papila blanquecina que encierran. También asignado a ateroma arterial.

**Biogénesis:** Creación de un organismo vivo, o de un producto de éste.

**Biopsia:** Operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico.

**Carcinógeno (cancerígeno):** Agente físico, químico o biológico que es capaz de provocar el desarrollo de un cáncer o de una lesión que puede ser el punto de partida de un cáncer.

**Carcinoma:** Tumor epitelial maligno, cuyo estroma fibroso está excavado de alvéolos que forman un sistema cavernoso que contiene células libres en un líquido más o menos abundante.

**Citotóxico:** Tóxico para una especie de células.

**Eccema:** Lesión cutánea caracterizada por una placa roja intensa, pruriginosa, ligeramente prominente sobre la cual aparecen rápidamente grupos de pequeñas vesículas transparentes que se desgarran, dejando rezumar una serosidad.

**Eclampsia:** Grave cuadro clínico convulsivo causado por la psicotoxicosis gradídica. Suele provocar desprendimiento de placenta y muerte fetal.

**Ectópico:** Que no está en su lugar habitual.

**Endocrinoterapia:** Empleo terapéutico de las glándulas endócrinas o de sus productos (hormonas).

**Enfermedad de Paget:** Afección rara del pezón observada en las mujeres a partir de los 40 años, caracterizada al comienzo por lesiones de la piel que semejan más o menos la eccema, y después por una infiltración cancerosa progresiva de la glándula mamaria. Puede desarrollarse en ciertas mucosas (vulva).

**Eritema:** Nombre genérico de una serie de afecciones cutáneas que presentan como carácter clínico común un enrojecimiento más o menos intenso de los tegumentos que desaparece por la presión.

**Farmacoterapia:** Empleo terapéutico de los medicamentos. Estudio de la acción de los medicamentos sobre el organismo enfermo.

**Heterocigocidad:** Estado heterocigoto, es decir, un individuo donde los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes.

**Iatrogénica:** Proceso patológico causado por el médico o por los fármacos.

**Mamografía (mastografía):** Radiografía de la glándula mamaria que comprende la mastografía propiamente dicha o examen sin preparación, la neumomastografía y la galactografía

**Mastectomía:** Ablación o remoción de la glándula mamaria

**Menarquia:** Aparición de la primera menstruación.

**Nulípara:** Mujer que no ha tenido hijos biológicos.

**Osteoporosis:** Desmineralización esquelética generalizada por la rarefacción de la trama proteica del hueso. Se traduce clínicamente en dolores e impotencia; radiológicamente, en una transparencia ósea exagerada.

**Ovarectomía:** Ablación o remoción de los ovarios.

**Ovogénesis:** Sinónimo de embriogénesis, producción de un cigoto o embrión.

**Panoplia:** Armadura con todas sus piezas.

**Parosa (parosidad):** Que ha tenido uno o más partos.

**Polimastia:** Multiplicidad de las mamas.