

REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | FACULTAD DE MEDICINA | UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

CONSEJO EDITORIAL

Dra. Graciela Sabini | PROFESORA
Dra. Lucía Delgado | PROFESORA AGREGADA
Dr. Mario Varangot | PROFESOR AGREGADO
Dr. Gabriel Krygier | PROFESOR ADJUNTO
Dr. Lyber Saldombide | PROFESOR ADJUNTO
Dr. Rodrigo Fresco | PROFESOR ADJUNTO
Dra. Adriana Córdoba | ASISTENTE
Dra. Cecilia Castillo | ASISTENTE
Dra. Guianeya Santander | ASISTENTE
Dr. Diego Touya | ASISTENTE

Participan:

Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN)
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)
Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC)
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU)

Coordinación general: Dra. Graciela Sabini

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

© **Cátedra de Oncología Clínica**
Diciembre 2009.
Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial.

Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Teléfono: (598 2) 487 2075

Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

Administración: Ediciones del Trébol. Tel. (598 2) 411 3890
Email: lhvignolo@adinet.com.uy

Edición: Daniel Pereira. Email: dpereira.uy@gmail.com

Impresión: Iconoprint | Fanelcor SA.

Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]
Depósito Legal: 344.572/09
ISSN 1510-6623

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. El editor, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito el editor y los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado.

CONTENIDO

EDITORIAL

3 Desde los cimientos

PRONACCAN

4 Creación y acciones

Dr. Ignacio Musé

INCA

9 De la utopía a la realidad

Dr. Alberto Viola

CHLCC

11 Cáncer en Uruguay 2002–2005. Principales sitios

Dr. Enrique Barrios

PAUTADO ONCOLOGÍA MÉDICA 2009

13 Cáncer de pulmón

Docentes coordinadores:

Dr. Mario Varangot, Dra. Guianeya Santander,
Dr. Diego Touya

PAUTADO ONCOLOGÍA MÉDICA 2009

23 Cáncer de mama

Docentes coordinadores:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Gabriel Krygier,
Dra. Cecilia Castillo

SOMPU

36 Balance y actividades

Dr. Gabriel Krygier, Dra. Cecilia Castillo

CHLCC

39 Sobre el Centro de Documentación e Información en Cáncer [CDIC]

Lic. Dinorah González Blasco

41 Cuidados paliativos en Uruguay

Dr. Roberto Levin



Desde los cimientos

En la medida que construir constituye una condición humana esencial, la sólida cimentación de los procesos de creación es un imperativo ético para sostener, a lo largo del tiempo, las acciones emprendidas

Así fue concebida y desarrollada la Cátedra de Oncología Clínica, que desde 1987 ha formado más de 100 especialistas, contribuyendo de modo sustancial a mejorar los niveles de asistencia, docencia e investigación en cáncer, a nivel nacional.

Durante este largo período, la especialidad ha desarrollado fecundamente sus potencialidades, promoviendo la educación, poblacional y técnico profesional, la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la enfermedad, sin descuidar los cuidados paliativos. Simultáneamente ha integrado a los Oncólogos Médicos en equipos interdisciplinarios, conformando Unidades Especializadas y colaborando con instituciones públicas, privadas y organizaciones no gubernamentales, en todos los dominios de la especialidad.

La incorporación de este medio de comunicación complementa los recursos tradicionales, ateneos, lecturas, jornadas del interior y congresos, aportando una herramienta necesaria para el actual nivel de desarrollo de la oncología. Planificada como una publicación periódica, ofrece espacios para los diversos actores de la especialidad, fomentando su desarrollo y actuando, simultáneamente, como un agente integrador.

Manteniendo la estabilidad en un necesario escenario de cambio, confiamos que este aporte haya venido para quedarse, enriqueciendo las mejores tradiciones universitarias. Cuenta con el compromiso generacional de todos los que han contribuido en algo a la creación y al desarrollo de nuestra especialidad, apostando así al futuro.



PROF. DRA. GRACIELA SABINI



PROF. IGNACIO M. MUSÉ

Creación y acciones

DR. IGNACIO MUSÉ

Director

El Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN) fue creado por Decreto del Poder Ejecutivo de 27 de junio de 2005, actuando en la órbita de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública.

Su cometido sustantivo es disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer mediante la coordinación de actividades y recursos oncológicos, centrado en acciones de educación, promoción de salud, prevención, asistencia, rehabilitación y cuidados paliativos.

El PRONACCAN es la conjunción de valores éticos, morales y jurídicos, el conocimiento científico, el aporte de los profesionales procedentes de distintas disciplinas sociales, la tecnología y los recursos disponibles en el país para la atención, entre otros, estimulando también la participación activa de la población destinataria de la atención. Surge como el producto de un proceso de construcción colectiva, con amplia participación e interacción de profesionales e instituciones relacionadas a la temática y de la población usuaria.

Disponer de un Programa Nacional de Control del Cáncer constituye, sin lugar a dudas, una condición necesaria para abordar con éxito la compleja tarea.

Como punto de partida, se llevó adelante una evaluación de lo mucho que se hace en Uruguay en la lucha contra el cáncer. Se analizaron los perfiles epidemiológicos de la enfermedad en nuestro medio, su tendencia a lo largo de los años y su impacto en la morbi-mortalidad, definiéndose entonces las prioridades para su abordaje.

Se analizaron los recursos disponibles, humanos y materiales, así como el vasto marco normativo relacionado con la lucha contra el cáncer que dispone el país.

La recopilación de la información permitió la precisa definición del problema, la selección de las áreas

prioritarias a tratar, la disponibilidad de los recursos y el establecimiento de los Ejes Estratégicos de acción del Programa que contemplan, con un enfoque global: la atención integral de la salud, el fortalecimiento de los sistemas de información, el fomento de la docencia y la investigación y el desarrollo de la estructura organizativa y funcional del Programa.

Dada la complejidad de la problemática del cáncer y la diversidad de estrategias de intervención para dar respuesta, se requiere la implementación de múltiples y simultáneas acciones dirigidas a atender las distintas prioridades identificadas hasta el momento.

Los trabajos realizados permitieron definir las cinco localizaciones tumorales que por su frecuencia y epidemiología se consideran prioritarias: cáncer de pulmón, mama, colon y recto, estómago, oído, nariz, garganta y cáncer de cuello uterino.

Durante estos primeros años se logró avanzar en algunos temas de primordial importancia.

Se consiguió la inclusión de varias drogas antineoplásicas de primera línea a la cobertura del Fondo Nacional de Recursos; la exoneración de las tasas moderadoras para el PAP y mamografía; la redacción de manuales dirigidos al Primer Nivel de Atención en Oncología y Cuidados Paliativos; se editó el Manual de Estrategia y Procedimientos del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino y el Plan Estratégico 2005–2010 del PRONACCAN. Se compilaron las Pautas de Oncología Médica, Radioterapia, Cirugía General y Tórax, de Hematología, Ginecología, herramienta básica para el Cuerpo Médico Nacional en la atención de las patologías oncológicas.

En paralelo se profundizaron las acciones tendientes a optimizar la coordinación interinstitucional y la racionalización en la utilización de los re-

cursos, aumentando la eficiencia de las inversiones nacionales en salud.

La creación de un ámbito de referencia para la resolución, negociación y asesoramiento de los temas vinculados a este problema de salud ha marcado sin lugar a dudas un antes y un después.

La Facultad de Medicina a través de las Cátedras correspondientes, la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, la Oficina Panamericana de la Salud, el Fondo Nacional de Recursos, las organizaciones no gubernamentales, entre otros actores sociales, han sido parte activa en la toma de decisiones y en la definición de las políticas a seguir.

Para 2009, se definieron cuatro principales líneas de acción: la implementación de la Red Oncológica Nacional, la optimización del Registro Nacional del Cáncer, la adecuación de las Prestaciones Oncológicas y la Integración Docente–Asistencial.

Lo hecho hasta el presente debe ser tomado, simplemente, como un punto de partida y una guía general en el cambiante camino de las acciones sanitarias.

A continuación se presenta, a modo de resumen, una matriz de seguimiento y evaluación de actividades.

Atención integral de la salud

Producto	Actividades	2005	2006	2007	2008	2009
Manual de Atención Oncológica para el Primer Nivel de Atención.	Redacción edición					
	Aprobación					
	Impresión					
	Distribución					
Información sobre prevención en sus diferentes niveles.	Promoción PRONACCAN					
	Coordinación DIGESA					
	Coordinación Dir. Departamentales					
	Prensa oral y escrita					
Medidas de protección específica en población de riesgo.	CHLCC					
	Programas MSP					
	Programas municipales					
	Normativa antitabaquismo					
Programa de tamizaje de cáncer de mama Programa de Mamografías, CHLCC.	Auspicios UDELAR y Soc. Científicas					
	Promoción y difusión					
	Evaluación					
	Reformulación					
Programa de tamizaje de cáncer de mama Programa de Cáncer Mamario, MSP.	Control de calidad					
	Auditoría, publicación de resultados					
	Evaluación					
	Reformulación					
	Implementación PCM					
	Diseño Programa piloto e implementación					
	Diseño e implementación. Estudio epidemiológico transversal					
Auditoría, análisis y difusión de resultados						
Control de calidad						

Producto	Actividades	2005	2006	2007	2008	2009
Programa de tamizaje de cáncer de cuello uterino. Cáncer de Cuello Uterino MSP/ CHLCC	Promoción y difusión					
	Evaluación					
	Ampliación					
	Estudio epidemiológico transversal sobre estadios de presentación.					
	Auditoría, análisis y difusión de resultados					
	Control de calidad					
Programa de Cáncer Colo-rectal (CCR)	Promoción y difusión					
	Evaluación					
	Ampliación					
Capacitación y educación técnico-profesional.	En mastología					
	Sobre detección oportunista en CCR					
	En técnicas de endoscopia					
	En citología de cuello uterino					
	Promover el aumento del número de especialistas					
	Propiciar el aumento de unidades especializadas					
Promoción y educación poblacional. Control periódico, síntomas y signos para el diagnóstico precoz.	Promoción					
	Difusión de cursos, conferencias y programas curriculares					
Promoción de la realización de mamografía y PAP	Inclusión de la mamografía en los requisitos para otorgar el Carné de Salud Laboral.					
	Exoneración de las tasas moderadoras para la realización del PAP y mamografía.					
Verificación y control del cumplimiento de la normativa RNC	Promoción					
Puesta en práctica de un sistema de referencia y contra-referencia.	Entre el primer nivel y el especialista					
	Hacia centros de mayor complejidad					
Centros de referencia de patología oncológica agrupadas por subespecialidades.	Instalación del Centro de Melanoma del HC, F de M					
	Instalación del Centro de Neurooncología del HC, FdeM					
Promover la transformación del INDO en función de su integración al SNIS	Asesoramiento					
	Modificación del nombre					
	Propuesta, diseño y aprobación de la obra					
	Ejecución de obra					
Servicio de Quimioterapia	Unificación del vademécum oncológico					
	Optimización de la capacidad operativa					
	Asesoramiento a la C. Asesora del FTM					
Pautas nacionales de diagnóstico, tratamiento y seguimiento sometida a la autoridad competente.	Oncología Médica					
	Radioterapia					
	Hematología					
	Ginecología					
	Cirugía general y especialidades quirúrgicas					
	Compilación para publicación					

Producto	Actividades	2005	2006	2007	2008	2009
RRHH para la atención oncológica en subsectores público y privado.	Relevamiento a nivel público. Adecuación y creación de cargos (OM y OR).					
	Relevamiento a nivel privado					
Comités de tumores	Creación en áreas carentes para patologías más frecuentes					
Promover la capacitación y actualización técnico-profesional en rehabilitación.	Estimular y facilitar el acceso a los recursos					
	Manejo crónico del dolor					
	Manejo de ostomías y otras secuelas					
	Rehabilitación psicológica y social					
Cuidados paliativos en oncología	Diseño, creación y aprobación de diplomatura					
	Presentación ante Facultad de Medicina					
	Presentación ante UDELAR					
	Diseño del Programa Nacional de CP					
	Programa Nacional de CP sometido a DIGESA					
	Relevamiento de UCP a nivel nacional					

Sistemas de información

Producto	Actividad	2005	2006	2007	2008	2009
Comité Asesor multidisciplinario que intervenga en la consideración de asuntos planteados por los pacientes y/o sus familiares.	Creación					
RON	Diseño del pliego de condiciones.					
	Evaluación y aprobación de la propuesta					
	Implementación (licitación)					
	Creación de PBC					
	Integración de PBC a la RON					

Docencia e investigación

Producto	Actividad	2005	2006	2007	2008	2009
Promoción de la participación del equipo de salud a nivel de pre y postgrado en todos los niveles de prevención	Promoción de actividades a través de UDELAR					
	Promoción de actividades a través de CHLCC					
	Promoción de actividades a través de CHSCV					
	Promoción de actividades a través de las IM					
Ampliación del Programa de Residencias de Oncología.	Médica					
	Radioterápica					
Aumento en el número y capacitación de endoscopistas, citólogos y mastólogos	Promoción de capacitación a citólogos					
	Promoción de capacitación endoscopistas					
	Promoción de capacitación mastólogos					

Verificación y control de la aplicación de las Pautas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento							
Promoción de la investigación en Oncología	Básica						
	Clínica, desarrollo de un Centro de Investigación Clínica en Hospital Maciel						
	Epidemiológica						
	Traslacional						
	Cuidados paliativos						
	Psicosocial y conductual						
	Apoyo a las actividades previstas por la CHLCC						

Estructura organizativa y funcional

Producto	Actividad	2005	2006	2007	2008	2009
Registro nacional de tumores	Convenios de Investigación					
Comité oncológico nacional: asignación de espacio físico, adecuación de recursos humanos y materiales.	Asignación de espacio físico					
	Adecuación de RRHH					
	Asignación de materiales de funcionamiento					
Comité de Ética Asesor del PRONACCAN.	Creación, implementación e inicio de actividades					
Acuerdos nacionales, regionales e internacionales para fortalecer la cooperación científica	Instituto Pasteur de Montevideo					
	OMS/OPS					
	UICC					
	MERCOSUR					
	Francia					
	Estados Unidos, NCI					
	Italia					
	España					

- Ya realizado, cumplido o se refiere a actividades que se realizan en forma permanente
- Actividades iniciadas o en proceso de implementación
- Se refiere a las actividades pendientes

De la utopía a la realidad

DR. ALBERTO VIOLA

Director

Este nuevo emprendimiento al que se lanza el Servicio de Oncología Clínica (SOC) con la edición de una revista de cancerología, descartamos que será recibido con sumo interés por toda la colectividad oncológica del Uruguay, en último término desprendimiento humano y técnico de sus propias aulas.

En cuanto Instituto Nacional del Cáncer (INCA), debemos agradecer el gesto de amistad al destinar-nos generosamente una página permanente en cada uno de sus números. Esto le dará a nuestros técnicos la oportunidad y el estímulo necesario para publicar experiencias institucionales, revisiones y resultados de trabajos grupales o personales.

Más allá de estas consideraciones creemos que como pocas veces la puesta en marcha de una revista de estas características, no pudo ser más oportuna. Vemos al año 2009 como un año de grandes cambios en la oncología a nivel de ASSE y tal vez lo sea en la propia Universidad (UDELAR).

Dos pilares fundamentales marcarán, desde nuestro punto de vista, el rumbo de la especialidad en los próximos años. Por un lado la inauguración de las obras de ampliación del INCA y por otro la concreción del convenio interinstitucional de integración y complementación técnico–asistencial entre ASSE–INCA y UDELAR–Facultad de Medicina.

La ampliación del INCA era una necesidad im-postergable frente a las condiciones de su planta física; conspirando de tal manera que llevaba a situaciones indecorosas para una adecuada asistencia. El advenimiento del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) con su concepción de accesibilidad a una atención sanitaria igualitaria para todos los habitantes de nuestro país dio la oportunidad a la dirección del INCA de concebir y proyectar, a inicios de 2005, una nueva planta física que quebrara las inequidades existentes en la oncología del sector público. Es así

que luego de un meditado análisis y con apoyo de las autoridades nacionales se ejecuta una obra de vasto alcance que hará realidad este año de lo que parecía una utopía: 5000 m² de construcción con capacidad para casi 100 camas con características “sanatoria-les”, salas de cirugía equipadas con tecnología de punta, área docente y salón de actos, Farmacia, Economato y Cocina. En suma, en menos de 3 años el INCA pasará de ser una estructura anclada en el siglo XX, en la década de 1940, a un real centro asistencial que afiance su condición de referente nacional.

Por su parte, desde comienzos de esta administración se dio una progresiva y cada vez más estrecha colaboración entre el Departamento de Oncología de la Facultad de Medicina y el INCA, producto de la amistad y de la comunidad doctrinaria y de objetivos entre los integrantes de ambas instituciones y muy especialmente de los más veteranos que veníamos recorriendo la aventura del desarrollo oncológico en Uruguay en los últimos 20 o 30 años.

Pero también nos pareció que se necesitaba una estructura continente sustentada en la solidez de un marco jurídico–institucional que al impulso inicial y tal vez poco orgánico le permitiera evitar desvíos o sesgos personales, corporativos o de autoridades circunstanciales.

Es así que con el esfuerzo aglutinador del Programa Nacional de Control del Cáncer (PRONAC-CAN) y la voluntad de las partes de seguir avanzando es seguro que se concretará el ansiado convenio, que llevará a través de procesos de integración asistencial a la formación de más y mejores profesionales y a profundizar la investigación en el ámbito de la especialidad, confiéndole una segura visión de perdurabilidad.

Todo este proceso nos lleva a reflexionar sobre lo

actuado y a preguntarnos por qué y para quién será el esfuerzo de casi 5 años en el intento de conjuntar los aportes académicos con la realidad asistencial pública, a su vez en el ámbito de un centro de primer nivel.

El por qué claramente lo determinó la convicción que resultaba insostenible tanto para los pacientes como para el quehacer médico prolongar la atención oncológica en las condiciones que hasta ese momento se brindaba, con el riesgo adicional de sumergir en la medianía y el desinterés al capital técnico con que contaba el INCA. Es así que aquello que resultaban obstáculos fueron al mismo tiempo estímulo suficientemente intensos como para alentar aspiraciones de superación.

El para quién se dirigió hacia un doble objetivo: los pacientes oncológicos y las jóvenes generaciones de especialistas. Buscaríamos con empeño imprimir profundo respeto por el enfermo conociendo carencias, necesidades y demandas de los mismos.

A los oncólogos intentar transmitirles de manera sencilla y objetiva la experiencia acumulada en el medio, pero también las modernas adquisiciones en el campo de la tecnología aplicada al diagnóstico, los

aportes de las ciencias básicas, su uso clínico, los ensayos terapéuticos y metodología en el diseño y análisis de sus resultados en un adecuado equilibrio entre la medicina basada en la evidencia y el arte de interpretar los ricos matices clínicos de cada paciente para tomar decisiones adecuadas. Todo ello resulta impensable sin el enriquecimiento y frescura de conocimiento aportado por la academia.

De poder consolidar dicha visión seguramente la oncología toda, recogerá en plazos no muy distantes el beneficio de recorrer un camino libre de rispideces, facilitado por el trabajo colectivo y con metas perfectamente definidas.

Finalmente, vale recordar una frase de C. G. Kardinal que cité en un viejo libro del año 1982: “*se puede llegar a la «verdad» por varios caminos: si se satisface nuestra razón; si un hecho puede ser verificado por la experimentación; o si es «la verdad» propuesta por una persona superior...*”.

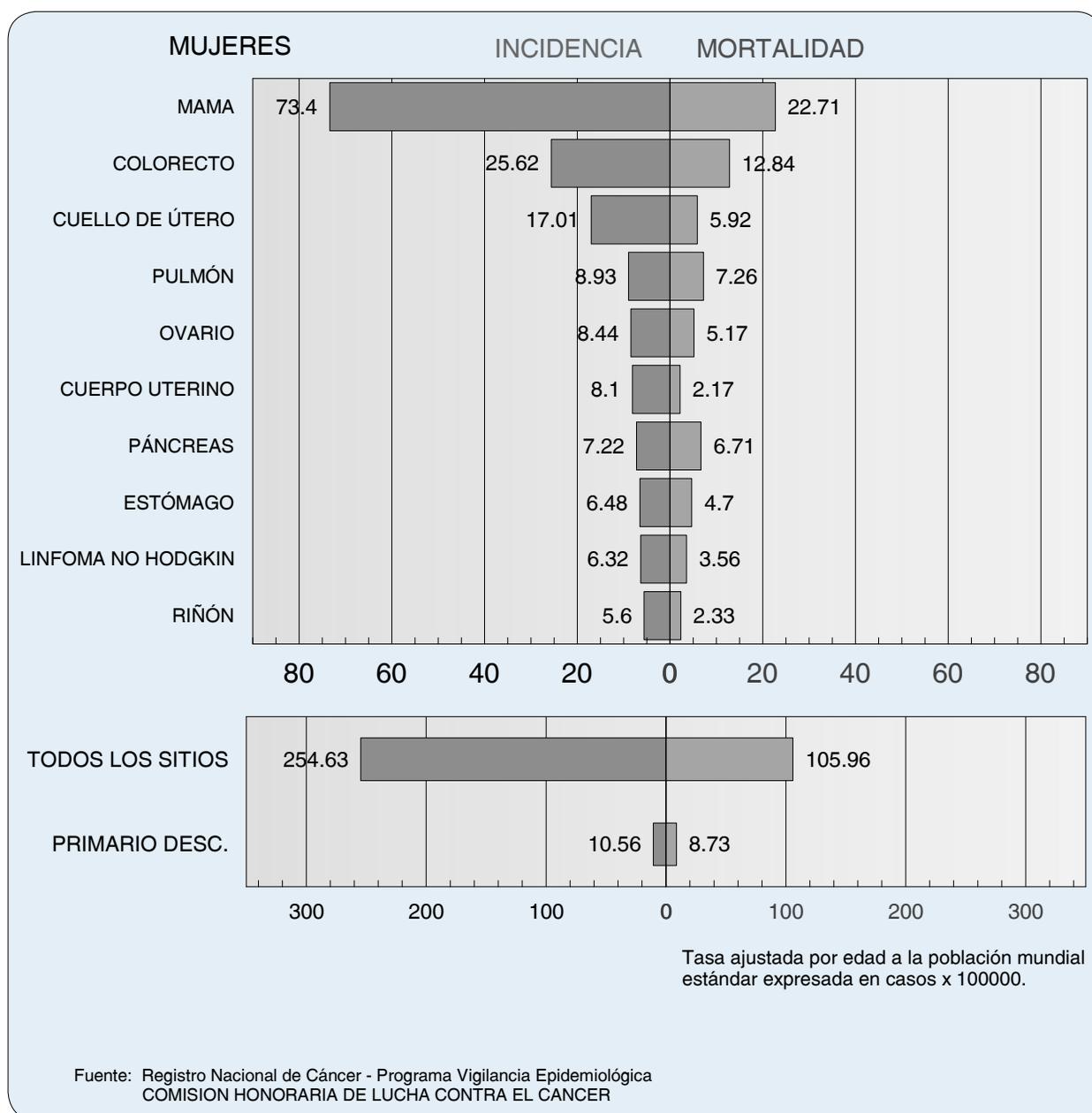
Todos los métodos para determinar la verdad —nuestra verdad— tienen sus propias limitaciones y el riesgo del fracaso. Pero nosotros preferimos, sin dudas, satisfacer la razón, como creo se ha hecho en el curso de este largo planteo.

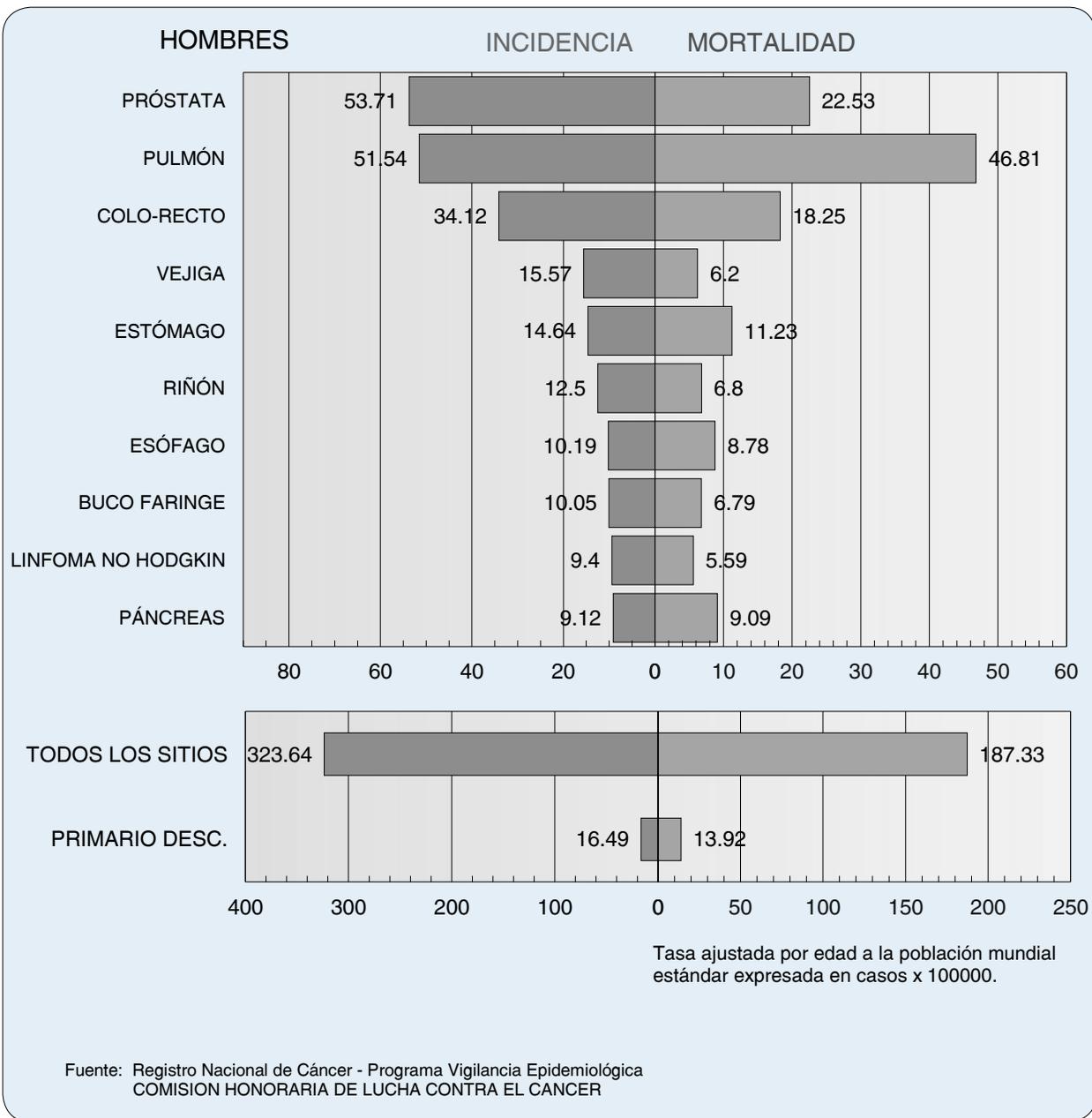
Cáncer en Uruguay 2002–2005

Principales sitios

DR. ENRIQUE BARRIOS

Director del Registro Nacional del Cáncer (CHLCC)





Cáncer de pulmón

Docentes coordinadores:

DR. MARIO VARANGOT, DRA. GUIANEYA SANTANDER, DR. DIEGO TOUYA

Tabla 1.
Incidencia y mortalidad. Cáncer de pulmón

INCIDENCIA			
	T.A. (*)	Nº casos	Prom. anual (**)
HOMBRES	51.54	4312	1078
MUJERES	8.93	953	238

MORTALIDAD			
	T.A. (*)	Nº casos	Prom. anual (**)
HOMBRES	46.81	3979	995
MUJERES	7.26	809	202

(**) Promedio anual de casos para el período analizado
 (*) Tasa ajustada por edad a la población mundial estándar (expresada en casos x 100.000). Fuente: Registro Nacional de Cáncer – Programa Vigilancia Epidemiológica. COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

CÁNCER DE PULMÓN A CÉLULAS NO PEQUEÑAS

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (a partir de ahora CPCNP) está integrado por tres tipos anatómopatológicos principales, a saber: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. Estas histologías se clasifican juntas porque cuando están localizadas, todas tienen potencial de curación con resección quirúrgica. La quimioterapia (QT) puede producir respuestas parciales objetivas y alivio de síntomas durante períodos cortos en pacientes con enfermedad avanzada.

Puede lograrse un control local con radioterapia (RT) en un gran número de pacientes con enferme-

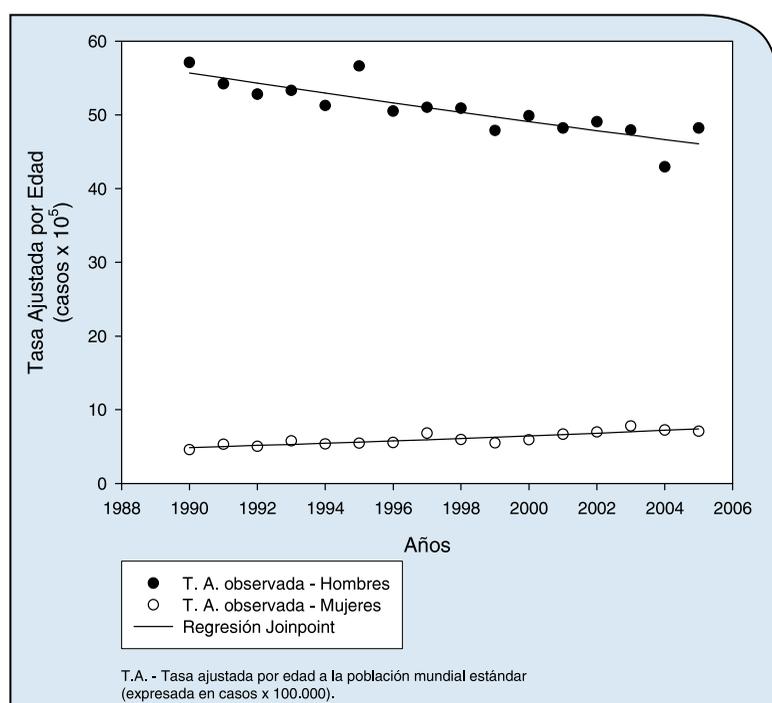


Figura 1.
Tendencia de la mortalidad. Cáncer de pulmón

Fuente: Registro Nacional de Cáncer – Programa Vigilancia Epidemiológica. COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

dad no resecable, pero la curación se ve sólo en una pequeña minoría de pacientes.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con CPCNP pueden dividirse en tres grupos que reflejan el grado de la enfermedad y el enfoque del tratamiento.

El primer grupo de pacientes tiene tumores que son quirúrgicamente resecables, en general estadios I y II. Este es el grupo con el mejor pronóstico dependiendo de una variedad de factores del tumor y del huésped. Los pacientes con enfermedad resecable que tienen contraindicaciones médicas a la cirugía pueden ser considerados para RT curativa.

El segundo grupo incluye a los pacientes con cáncer de pulmón avanzado Localmente (T3–T4) o regionalmente (N2–N3) que tienen una historia natural diversa. Este grupo se trata con RT o con RT en combinación con QT.

El último grupo de pacientes presenta metástasis distantes (M1) descubiertas en el momento del diagnóstico. Este grupo puede tratarse con RT para aliviar los síntomas del tumor primario, pero la QT es el tratamiento central. Los pacientes con buen performance status, las mujeres y los pacientes con metástasis distantes confinadas a un solo sitio parecen vivir más que otros. La QT a base de cisplatino ha sido asociada con el alivio de los síntomas y una pequeña pero significativa ventaja en la sobrevida contra los tratamientos paliativos no oncoespecíficos. Actualmente existe más de un tipo de QT disponible para este subgrupo de pacientes.

Dado que el tratamiento quirúrgico con criterio curativo, solo es posible en un bajo porcentaje, aquellos pacientes que reúnan las condiciones exigidas para estudios de investigación clínica, deberían formar parte de los mismos.

Screening/diagnóstico precoz

No existe evidencia que ningún estudio paraclínico de screening o de diagnóstico precoz en pacientes de riesgo, tenga un impacto favorable en la reducción de la mortalidad por CPCNP.

Diagnóstico

El objetivo fundamental de la estadificación previa al tratamiento es evaluar la extensión de la enfermedad para poder determinar el pronóstico y la planificación del tratamiento.

Diagnóstico cito/histológico

Previo al tratamiento, es **imperativo** la obtención de una muestra cito o histológica adecuada que permita el diagnóstico de cáncer de pulmón y de su variedad histológica, lo cual puede tener implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Las técnicas más frecuentes para la obtención de las muestras cito/histológicas son:

- Fibrobroncoscopia.
- Punción transparietal bajo técnica de imagen (ecografía, tomografía axial computadizada).
- Punción espirativa con aguja fina de lesiones palpables (p. ej. adenomegalias supraclaviculares, nódulos subcutáneos).
- Citología del esputo.
- Punción para obtención de líquidos en serosas (p. ej. toracocentesis, paracentesis, etc.).
- Estudios endoscópicos (mediastinoscopia, toracoscopia, etc).
- Toracotomía, mediastinotomía.

Clasificación patológica

Actualmente la clasificación histológica del cáncer de pulmón de células no pequeñas es:

- Carcinoma de células escamosas (epidermoide).
 - Variante de células fusiformes.
- Adenocarcinoma.
 - Acinar.
 - Papilar.
 - Broncoalveolar.
 - Tumor sólido mucinoso.
- Carcinoma de células grandes.
 - Célula gigante.
 - Célula clara.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma indiferenciado.

Estadificación

Como la determinación del estadio tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas importantes, es fundamental realizar una cuidadosa evaluación diagnóstica inicial para definir la ubicación y el grado de compromiso del tumor primario y sus metástasis, a fin de ofrecer el tratamiento más adecuado.

La estadificación de la enfermedad se basa en una combinación de clasificación clínica (examen físico, estudios radiológicos y de laboratorio) y patológica (biopsia de ganglios linfáticos, fibrobroncoscopia, mediastinoscopia, o mediastinotomía anterior). La estadificación del mediastino es fundamental, cuan-

do se necesita una evaluación exacta del estado ganglionar para determinar la terapia a utilizar.

Sistema TNM de estadificación del cáncer de pulmón

El Sistema de Estadificación del cáncer de pulmón a células no pequeñas está basado en el sistema TNM, cuya última edición (6ª) fue publicada en el año 2002.

T: tumor primario.

Tx: no se puede evaluar el tumor primario o tumor demostrado por citología pero sin demostración radiológica o fibrobronoscópica.

T0: sin evidencias de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ.

T1: tumor de diámetro máximo ≤ 3 cm rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión proximal al bronquio lobar (es decir sin invasión del bronquio principal).

T2: tumor con alguna de las siguientes características:

- diámetro mayor a 3 cm,
- afecta bronquio principal a más de 2 cm de la carina,
- invade pleura visceral,
- se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que no afectan todo el pulmón.

T3: tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras potencialmente reseca- bles: pared torácica (se incluyen los tumores de la cisura superior), diafragma, pleura mediastí- nica, pericardio; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina pero sin alcanzarla; o atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pul- món.

T4: tumor de cualquier tamaño que invade estructuras irresecables: corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o nódulo tumor- al separado en el mismo lóbulo; o presencia de derrame pleural o pericárdico malignos.

(Nota: el CBP es el único cáncer en el cual el derra- me pleural maligno no es considerado enferme- dad M1. En la práctica clínica, pequeños derrames en general detectados por TC son a veces difíciles de evaluar. Se asume que estos derrames son ma- lignos a menos que el líquido sea un trasudado, no hemorrágico y citológicamente negativo en re- petidas ocasiones, en cuyo caso el T debe clasifi- carse como T1-T3.).

N: ganglios linfáticos regionales.

Nx: no se pueden evaluar

N0: no se evidencian metástasis en ganglios regiona- les

N1: metástasis en ganglios intrapulmonares homola- terales y/o peribronquiales homolaterales y/o hilia- res homolaterales.

N2: metástasis en ganglios mediastinales homolate- rales y/o subcarinales.

N3: en ganglios mediastinales y/o hiliares contralate- rales, escalenos o supraclaviculares.

M: metástasis a distancia

Mx: no se pueden evaluar

M0: no hay metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia incluyendo nódulos tumor- ales separados situados en lóbulos diferentes.

En base a esta clasificación, se propone la siguien- te agrupación en estadios:

Estadio 0: Tis,N0,M0	Estadio IIIA: T3,N1,M0
Estadio IA: T1,N0,M0 T1-3,N2,M0	
Estadio IB: T2,N0,M0	Estadio IIIB: T,N3,M0
Estadio IIA: T1,N1,M0 T4,N,M0	
Estadio IIB: T2,N1,M0 T3,N0,M0	Estadio IV: T,N,M1

Cambios propuestos para TNM 7ª edición

El Comité Internacional de Estadificación (*The International Staging Committee*, ISC) de la Asocia- ción Internacional para el Estudio del Cáncer de Pul- món (*The International Association for the Study of Lung Cancer*-IASLC) recogió 68.463 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y 13.032 pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón, registrada o diagnosticados desde 1990 a 2000, cu- yos registros contaban con información adecuada para analizar los ítem: tumor, ganglios y metásta- sis (TNM). Las recomendaciones de cambios en la séptima edición de la clasificación TNM se han pro- puesto sobre la base de las diferencias en la sobrevi- da según los diferentes ítem analizados. Para el com- ponente T, el tamaño del tumor se encontró que tenía importancia pronóstica y su análisis dio lugar a reco- mendaciones para clasificar los tumores T1 en T1a (≤ 2 cm) y T1b (> 2 o ≤ 3 cm) y los tumores T2 en T2a (> 3 o ≤ 5 cm) y T2b (> 5 o ≤ 7 cm), y para reclasifi- car los tumores T2 > 7 cm en T3. Además, con nódu- los adicionales en el mismo lóbulo que los tumores

primarios, los tumores T4 se reclasifican como T3, con nódulos adicionales en otro lóbulo del mismo lado, M1 como T4, y con derrame pleural, T4 como M1. No hubo cambios en la categoría N. En la categoría M, M1 se recomienda subclasificar en M1a (nódulos de pulmón contralateral y el derrame pleural) y M1b (metástasis a distancia). Los cambios propuestos para la nueva agrupación de los estadios fue elevar T2bN0M0 del estadio IB al estadio IIA, y el bajar el T2aN1M0 del estadio IIB al estadio IIA y T4N0-N1M0 del estadio IIIB al estadio IIIA. Los cambios propuestos buscan diferenciar mejor los tumores con diferente pronóstico.

Valoración clínica y paraclínica con fines estadificadores

- Anamnesis y examen físico.
- Radiografía de tórax (frente y perfil).
- Fibrobroncoscopia.
- Mediastinoscopia: indicada en pacientes candidatos a cirugía en quienes la valoración imagenológica revela ganglios mediastinales.
- TC de tórax y abdomen superior.
- Funcional y enzimograma hepático con LDH.
- Calcemia.
- Centellograma óseo: si calcemia elevada y/o dolores óseos, de rutina en pacientes quirúrgicos.
- TC encefálica: si sintomatología y/o signología neurológica, de rutina en pacientes quirúrgicos, tipo adenocarcinoma.
- PET-Scan: aún no disponible en nuestro medio. De fundamental importancia para la estadificación del cáncer de pulmón. Su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de metastasis ganglionares mediastinales y metastasis extratorácicas es del 79% y 91% respectivamente, mientras que las de la TC son de 60% y 77% respectivamente.

Tratamiento (ver Anexo I)

Tratamiento de los estadios I y II

Cirugía

La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes con CPCNP en estadio I y II, siendo la única modalidad terapéutica que alcanza sobrevidas prolongadas aceptables que fluctúan entre el 35% y 70% según la extensión de la enfermedad (estadio I vs. estadio IIB). La posibilidad de la misma depende de la reseccabilidad del tumor y de la operabilidad del paciente. La lobectomía es el procedimiento quirúrgico de elección, siendo igual de efectiva que la neumon-

tectomía, pero con menor morbimortalidad operatoria.

En los pacientes con tumores estadios I y II, técnicamente reseccables pero inoperables por causas médicas o negativa del paciente, la radioterapia radical es una alternativa razonable y en algunos casos potencialmente curativa. El valor de la quimioterapia en esta situación es discutido y probablemente sea de escaso beneficio.

Quimioterapia adyuvante

Considerarla en pacientes con buen *performance status*, sin comorbilidades importantes, con tumores estadio IB, II, III.

El beneficio absoluto en términos de sobrevida global es de 4% a 5 años. El beneficio en el estadio IB no fue constatado en todos los estudios y además constituyó un subgrupo pequeño dentro de la mayoría de los estudios. Por lo tanto, el nivel de evidencia para la recomendación de QT adyuvante en estos casos es menor que en los estadios II-III.

Los planes a emplear en esta situación son:

Cisplatino 100 mg/m ² i.v. D 1	} Cada 3 semanas x 3-4 series
Etópósido: 100 mg/ m ² i.v. D 1-3	
Cisplatino: 80-100 mg/m ² i.v. D 1	}
Vinorelbina: 25-30 mg/m ² D1, D8 y D15	

No se ha demostrado en los estudios aleatorizados publicados, que otros esquemas útiles en enfermedad avanzada, generen beneficios en este grupo de pacientes.

Radioterapia postoperatoria

De indicación indiscutida en pacientes operados con márgenes positivos (en estos casos la RT precede a la QT adyuvante). En los pacientes con ganglios positivos mediastinales, la RT postoperatoria es de indicación habitual y mejora las tasas de control local, pero no tendría impacto en la sobrevida global (en estos casos debe realizarse posteriormente a la QT).

Tratamiento del estadio IIIA

El manejo terapéutico de los tumores T1-3, N2 constituye uno de los puntos más controversiales en el tratamiento del CPCNP. Este grupo presenta una considerable heterogeneidad en su presentación clínica, tratamiento y pronóstico.

En los pacientes con tumores IIIA por N1 (T3,

N1, M0) la cirugía es el tratamiento de elección. El valor de la quimioterapia neoadyuvante en estos pacientes es controversial.

En los pacientes con tumores IIIA por N2, la modalidad de tratamiento a emplear dependerá de la extensión del compromiso mediastinal. En vistas a su manejo, los pacientes con tumores IIIA por N2 pueden dividirse en cuatro subgrupos:

- a. Aquellos en los que el compromiso N2 es encontrado en el estudio anatomopatológico de la pieza.
- b. Aquellos en que se reconoce en el intraoperatorio.
- c. Aquellos en que se reconoce en la evaluación preoperatoria una enfermedad N2 potencialmente resecable.
- d. Aquellos con un compromiso N2 bulky irresecable.

En los pacientes con tumores en la categoría (a) está indicada la realización de QT adyuvante. En quienes el compromiso N2 se encuentra en el intraoperatorio (subgrupo b), la conducta quirúrgica dependerá del grado de afectación N2 (resección o no resección). En los que se realiza la resección está indicada la QT adyuvante. En aquellos con enfermedad bulky (d), su manejo es similar al de los pacientes con tumores estadio IIIB (ver sección *Radioterapia*).

En los pacientes con tumores en la categoría (c), su manejo es controvertido y depende en gran medida de la experiencia del equipo tratante y el grado de compromiso tumoral. Las posibilidades de tratamiento son:

- a. Cirugía seguida de QT adyuvante.
- b. QT neoadyuvante seguida de cirugía.

El valor de la quimioterapia neoadyuvante x 2–3 series no está definitivamente aclarado. En más del 90% de los pacientes que reciben este tratamiento, es posible la resección quirúrgica. Sin embargo, el beneficio en términos de sobrevida de esta estrategia es discutido, existiendo resultados contradictorios en los distintos estudios aleatorizados.

En los pacientes con tumores estadios III técnicamente resecables pero inoperables por causas médicas o negativa del paciente, la radioterapia radical asociada a quimioterapia es el tratamiento de elección (ver sección *Quimioterapia* en Tratamiento del estadio IV).

Los pacientes con tumores del vértice (tumor de Pancoast) constituyen un subgrupo con ciertas características particulares, como ser su tendencia a la invasividad local y menor tendencia a dar metástasis a distancia. En los pacientes con tumores de vértice estadificados como T3, N0–1, M0, potencialmente

resecables, la radioterapia o preferentemente radioquimioterapia preoperatorios facilitan la resección y mejoran el control local. En los tumores de Pancoast irresecables, la conducta es similar que en el estadio IIIB.

Quimioterapia adyuvante

Ver sección *Quimioterapia* en Tratamiento del estadio IV.

Tratamiento del estadio IIIB

En este estadio, así como en el estadio IIIA irresecable, la cirugía no es una opción de tratamiento. La principal modalidad es la radioterapia, generalmente asociada a quimioterapia.

En los pacientes con derrame pleural o pericárdico malignos, está contraindicada la radioterapia con criterio radical, siendo su manejo similar al de los pacientes con tumores estadio IV.

Radioterapia exclusiva

Este tratamiento debe reservarse para los pacientes que por alguna razón (estado general, performance status, comorbilidades, etc.) no puedan recibir quimioterapia asociada.

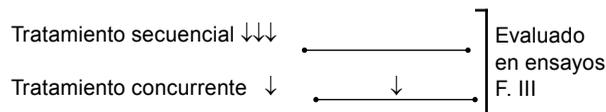
La RT primaria deberá consistir en aproximadamente 6000 cGy aplicados con equipo de megavoltaje al plano medio del volumen conocido del tumor empleando fraccionamiento convencional. Frecuentemente se emplea un *boost* de sobreimpresión, llegando a los 6800–7000 cGy.

Radioterapia combinada con quimioterapia

La combinación de radioterapia con poliquimioterapia es el tratamiento de elección para los pacientes con tumores estadio IIIB y IIIA irresecables.

La asociación de cisplatino monodroga a la quimioterapia no ha demostrado impacto en las tasas de respuesta, control local ni sobrevida, aumentando la toxicidad del tratamiento, por lo que no se recomienda. Los esquemas de poliquimioterapia secuencial (2–3 series previas a la radioterapia) o concurrente (2–3 series exclusivamente durante la radioterapia) son los que han demostrado un mayor impacto en la sobrevida, aumentando la sobrevida mediana en 3–4 meses y la sobrevida a 2 años en un 4%, en comparación con la radioterapia exclusiva. A su vez, los esquemas concurrentes han demostrado ser superiores que los secuenciales.

Estas estrategias combinadas, y particularmente la concurrente, se asocian a un incremento significativo en la toxicidad hematológica y no hematológica (principalmente esofagitis), y en las muertes por el tratamiento. Por este motivo, deben reservarse para pacientes con buen estado general y *performance status* y que no presenten comorbilidades importantes. En caso de no poder realizarse RT-PQT concurrente, puede emplearse la estrategia secuencial QT → RT. Un estudio reciente demostró que no existe beneficio con el uso de docetaxel como mantenimiento o consolidación. En suma, las posibles formas de combinar la PQT con la RT son:



Los esquemas de PQT que pueden emplearse en el tratamiento de los pacientes con tumores estadio III irresecables son:

- Cisplatino–Etopósido:
 - Cisplatino: 80–100 mg/m² i.v. D 1
 - Etopósido: 100 mg/ m² i.v. D 1–3
 - Cada 21 días
 - Paclitaxel–Carboplatino (secuencial):
 - Paclitaxel: 175 mg/ m² i.v. D1
 - Carboplatino AUC 6 D1
 - Cada 21 días
 - Paclitaxel–Carboplatino (concurrente con RT):
 - Paclitaxel: 50 mg/ m² i.v. semanal
 - Carboplatino AUC 2 semanal
 - Durante la RT
- x 2–3 series

Cesación del tabaquismo

Debe procurarse en todo paciente. Adicionalmente, en el CPCNP tratado con RT +/- QT, existen estudios que sugieren que el abandono del hábito tabáquico mejoraría la sobrevida de los pacientes tratados.

Tratamiento del estadio IV

Cirugía

De indicación infrecuente en el CPCNP metastático. Puede indicarse en pacientes con metástasis en SNC o suprarrenales únicas con tumor primitivo resecable o previamente resecado.

Quimioterapia

Debe reservarse exclusivamente para pacientes con PS 0–1 (y pacientes seleccionados con PS 2), en quie-

nes ha demostrado mejorar la sobrevida en comparación con el tratamiento paliativo.

Los posibles planes de quimioterapia en pacientes con PS 0–1 son:

- Cisplatino–Etopósido:
 - Cisplatino: 100 mg/m² i.v. D 1
 - Etopósido: 100 mg/ m² i.v. D 1–3
 - Cada 21 días
 - Paclitaxel–Carboplatino:
 - Paclitaxel: 175–225 mg/ m² i.v. D1
 - Carboplatino AUC 6 D1
 - Cada 21 días
 - Cisplatino–Docetaxel:
 - Cisplatino: 75 mg/m² i.v. D 1
 - Docetaxel: 75 mg/ m² i.v. D 1–3
 - Cada 21 días
- x no más de 6 series

Otras combinaciones con platino (cisplatino–gemcitabina, cisplatino–vinorelbine) tienen similares resultados.

El agregado de bevacizumab al plan carboplatino–paclitaxel en pacientes con histología no–epidermoide, sin hemoptisis ni metástasis encefálica y menores de 70 años, se asocia a mejoría significativa en la sobrevida libre de enfermedad y global. Otro estudio mostró también un aumento en la sobrevida libre de progresión en combinación con cisplatino–gemcitabine.

Por otra parte pueden incluirse entre los esquemas de primera línea otras dos drogas. Un estudio mostró que la asociación de cisplatino–pemetrexed presentó una sobrevida global superior y una menor mielotoxicidad que la combinación cisplatino–gemcitabine, en la histología no–epidermoide. Por otra parte en un estudio reciente el agregado de cetuximab a la combinación cisplatino–vinorelbine mostró un aumento de la sobrevida global al compararlo con cisplatino–vinorelbine, pero con una diferencia estadística significativa pero marginal (HR:0.871 0,762–0,996, p: 0,04).

En los pacientes añosos o con PS 2 pueden realizarse esquemas de monoquimioterapia (docetaxel 100 mg/m² i.v. D1 c/3 sem.; vinorelbine 30 mg/m² i.v. D1,D8,D15 c/28 días), gemcitabine 1000 a 1250 mg/ m² D1, 8 y 15 cada 28 días, o recibir carboplatino–paclitaxel.

La duración de la QT debe ser de 4–6 series, incluso en pacientes respondedores. Los tratamientos más prolongados se asocian a mayor toxicidad sin mejorar los resultados a corto y largo plazo. Los pacientes que no responden no deben recibir más de 2–3 series de tratamiento.

En el curso de 2009 fueron presentados 4 estu-

dios que evaluaron el rol del tratamiento de mantenimiento con quimioterapia a continuación de los 4-6 ciclos de quimioterapia de primera línea. Se incluyeron docetaxel, pemetrexed y erlotinib (dos estudios). Si bien se observaron aportes significativos particularmente en términos de sobrevida libre de progresión para todas las drogas y de sobrevida global para pemetrexed, no existe acuerdo general sobre qué pacientes deberían recibirlo y qué drogas utilizar. En los foros de referencia se aconseja discutir la opción con los pacientes que hayan obtenido al menos una respuesta parcial mayor, teniendo en cuenta a la vez los efectos secundarios y el terreno.

Los dobles de 3ª generación, es decir aquellos que contienen sal de platino + taxano, vinorelbine o gemcitabine, se asocian a un incremento en la tasa de respuestas y una mejoría discreta en la tasa de sobrevida, en comparación con los dobles de 2ª generación (platino + etopósido o vinblastina). Además, su perfil de toxicidad es más favorable.

Los dobles sin platino deben reservarse exclusivamente para pacientes con contraindicación para recibir sales de platino (vinorelbina 25–30 mg/m²– gemcitabine 1000–1250 mg/m² D1 y 8 cada 21 días).

Radioterapia

Puede emplearse para la paliación de ciertos cuadros clínicos como por ejemplo: hemoptisis, síndrome mediastinal, atelectasia, compresión medular, metástasis óseas, metástasis SNC, entre otros.

Tratamiento de 2ª línea

Existen tres opciones estándar:

- Docetaxel.
- Erlotinib.
- Pemetrexed.

En la selección deben considerarse el performance status, tratamiento recibido en primera línea, su tolerancia y respuesta, así como otras características de la enfermedad y el paciente.

El docetaxel 75 mg/m² i.v. cada 21 días, presenta una tasa de respuestas objetivas del 7–9% y una sobrevida mediana de 6–7 meses. La exposición previa al paclitaxel no modifica la probabilidad de respuesta al docetaxel en segunda línea. En los pacientes que no responden a la QT de primera línea, las probabilidades de respuesta al docetaxel en segunda línea son mínimas, por lo que debería reservarse para pacientes que progresan luego de haber respondido previamente a un tratamiento de primera línea.

Otras drogas utilizadas en esta situación, con similares resultados que el docetaxel pero distinto perfil de toxicidad, son las pequeñas moléculas inhibidoras del EGFR (de preferencia erlotinib y gefitinib) y el pemetrexed.

Control y seguimiento

La escasez de opciones de tratamiento con criterio curativo en el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas ha empobrecido la relación costo/efectividad del seguimiento radiológico intensivo después de la resección quirúrgica. Sin embargo, hay un aumento en la incidencia de segundos tumores primarios de pulmón (3% anual), y la radiografía o TC de tórax anual o semianual puede ser útil para detectar estos tumores. Ningún otro estudio se recomienda en forma rutinaria; los mismos se solicitarán de acuerdo a la existencia de síntomas y signos.

Cualquier paciente que muestra síntomas después del tratamiento primario debe ser evaluado intensamente para detectar precozmente la falla local o a distancia, así como posibles segundos tumores primarios.

CÁNCER DE PULMÓN A CÉLULAS PEQUEÑAS

Diagnóstico y estadificación

El objetivo fundamental de la estadificación previa al tratamiento es evaluar la extensión de la enfermedad para poder determinar el pronóstico y la planificación del tratamiento.

Diagnóstico cito/histológico

Previo al tratamiento, es **imperativo** la obtención de una muestra cito o histológica adecuada que permita el diagnóstico de cáncer de pulmón y de su variedad histológica, lo cual puede tener implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Las técnicas más frecuentes para la obtención de las muestras cito/histológicas son:

- Fibrobroncoscopia.
- Punción transparietal bajo técnica de imagen (ecografía, tomografía axial computada).
- Punción espirativa con aguja fina de lesiones palpables (p. ej. adenomegalias supraclaviculares, nódulos subcutáneos).
- Citología del esputo.
- Punción para obtención de líquidos en serosas (p. ej. toracocentesis, paracentesis, etc.).
- Estudios endoscópicos (mediastinoscopia, toracoscopia, etc.).
- Toracotomía, mediastinotomía.

Clasificación patológica

Actualmente la clasificación histológica del cáncer de pulmón a células pequeñas es:

- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma mixto de células pequeñas y grandes.
- Carcinoma combinado de células pequeñas (células pequeñas de cáncer de pulmón combinadas con componentes neoplásicos escamosos, glandulares o ambos).

Estadificación

Para la estadificación del CPCP no se emplea el sistema TNM. El sistema más usado es uno sencillo de dos etapas desarrollado por el Grupo de Estudio del Cáncer de pulmón de la Administración de Veteranos de EUA.

Estadio limitado

Significa que el tumor está limitado al hemitórax de

origen, el mediastino y los ganglios supraclaviculares homolaterales, es decir que pueda ser abarcado en un campo amplio de radioterapia.

No existe una definición universalmente aceptada de este término y los pacientes con derrame pleural homolateral al tumor y ganglios supraclaviculares contralaterales han sido incluidos en la etapa limitada y también excluidos de ella por diferentes autores.

Estadio extendido

Implica la existencia de enfermedad más allá de la limitada. Los pacientes con metástasis a distancia siempre son incluidos en la etapa extendida.

Valoración clínica y paraclínica con fines estadificadores

- Anamnesis y examen físico.
- Radiografía de tórax (frente y perfil).
- Fibrobroncoscopia.
- Funcional y enzimograma hepático con LDH.
- Hemograma.
- LDH: de valor pronóstico.
- TC de tórax y abdomen superior. Si no revela metástasis a distancia se realiza:
 - Centellograma óseo. Si no revela metástasis a distancia se realiza:
 - TC cráneo. Si no revela metástasis a distancia se realiza:
 - Mielograma +/- BMO.

En un paciente asintomático no se recomienda realizar nuevos estudios de estadificación una vez que se constata un CPCP extendido. Si una vez realizados todos los estudios no se encuentran metástasis, entonces se está definitivamente ante un tumor en etapa limitada. En presencia de síntomas orientadores a metástasis deben realizarse los estudios pertinentes, independientemente que ya se haya realizado el diagnóstico de etapa extendida.

Tratamiento

Enfermedad limitada

Cirugía

La única excepción a la no operabilidad de los pacientes con CPCP, serían aquellos que según la clasificación TNM correspondieran a un T1,N0,M0. Estos pacientes pueden ser candidatos a cirugía, previa estadificación invasiva con mediastinoscopia (la cual debe ser negativa). Este tratamiento debe seguirse en todos los casos de quimioterapia +/- radioterapia.

Quimioterapia–Radioterapia

En todos los demás pacientes, el tratamiento actual del CPCP en estadio limitado consiste en la combinación de quimioterapia en base a etopósido y sal de platino, junto con radioterapia torácica, la cual necesariamente debe iniciarse con los primeros ciclos de la quimioterapia.

Los posibles planes de quimioterapia son:

Cisplatino–Etopósido: Cisplatino: 80 mg/m ² i.v. D 1 Etopósido: 100 mg/ m ² i.v. D 1–3 Cada 21 días	} x 4–6 series
Carboplatino–Etopósido: Carboplatino: AUC 5–6 i/v D 1 Etopósido: 100 mg/ m ² i.v. D 1–3 Cada 21–28 días	

La quimioterapia sola (sin radioterapia) es una alternativa válida en pacientes con contraindicaciones para recibir radioterapia (p. ej. radioterapia previa, mala función pulmonar, etc.)

Otros esquemas posibles incluyen al VAC, el cual se asocia resultados similares que el cisplatino–etopósido, pero con una toxicidad considerablemente superior.

VAC:

Vincristina 1,4 mg/m² i.v. D1 (máximo 2 mg)
Adriamicina 50 mg/m² i.v. D1
Ciclofosfamida 750 mg/m² i.v. D1
Cada 21 días

RT holocraneal profiláctica

Debe considerarse en pacientes tratados con quimioterapia +/- radioterapia y que alcanzan una respuesta completa, pues existe una probabilidad del 60% de desarrollar metástasis encefálicas en los 2–3 años siguientes al tratamiento.

Enfermedad extendida

Quimioterapia

Se emplean los mismos esquemas que se comentaron en la sección anterior. No se ha definido claramente la duración óptima de la quimioterapia, pero no hay evidencia de un aumento de la sobrevida con más de 6 ciclos de QT.

Radioterapia

El agregado de radioterapia en pacientes con enfermedad diseminada no mejora la tasa de respuestas

ni la sobrevida. Por lo tanto no existe indicación para la radioterapia torácica más allá de pacientes con enfermedad intratorácica progresiva luego de la quimioterapia, o la paliación de la enfermedad metastásica, especialmente metástasis cerebrales, epidurales y óseas.

Radioterapia holocraneana profiláctica

Debe considerarse en pacientes tratados con quimioterapia y que alcanzan una respuesta completa.

Tratamiento de segunda línea

El pronóstico para el carcinoma de células pequeñas que ha progresado a pesar de la QT es muy malo independientemente de la etapa de la enfermedad. La supervivencia esperada es de 2 a 3 meses.

Recaída antes de 3 meses

En los pacientes que recaen antes de los 3 meses de culminado el tratamiento de primera línea, la monoquimioterapia tendría similares resultados que la poliquimioterapia, con menor toxicidad. Las tasas de respuesta esperadas son del orden del 10%. Las posibles drogas a emplear son:

Paclitaxel 175–250 mg/m² i/v D1
Docetaxel 75 mg/m² i.v. D1
Ifosfamida 2.000 mg/m² D1–D5
Gemcitabine 1000 mg/m² D1, D8, D15

Recaída entre 3 y 6 meses

En los pacientes que recaen entre los 3 y 6 meses de culminado el tratamiento de primera línea, la monoquimioterapia con topotecán es el tratamiento de elección (1,5 mg/m² D1 a D5 cada 21 días). Las tasas de respuesta esperadas son del orden del 25%.

Otros posibles esquemas de tratamiento son los mismos que en la sección anterior y el VAC (similar eficacia que el topotecán con mayor toxicidad).

Recaída después de los 6 meses

Los pacientes que han respondido en un principio y han recaído más de 6 meses del tratamiento inicial, son los que tienen más probabilidad de responder a la QT de segunda línea.

En estos pacientes se puede emplear el mismo plan terapéutico que en la primera línea. Si el plan de primera línea utilizado es el VAC, debe iniciarse con platino–etopósido.

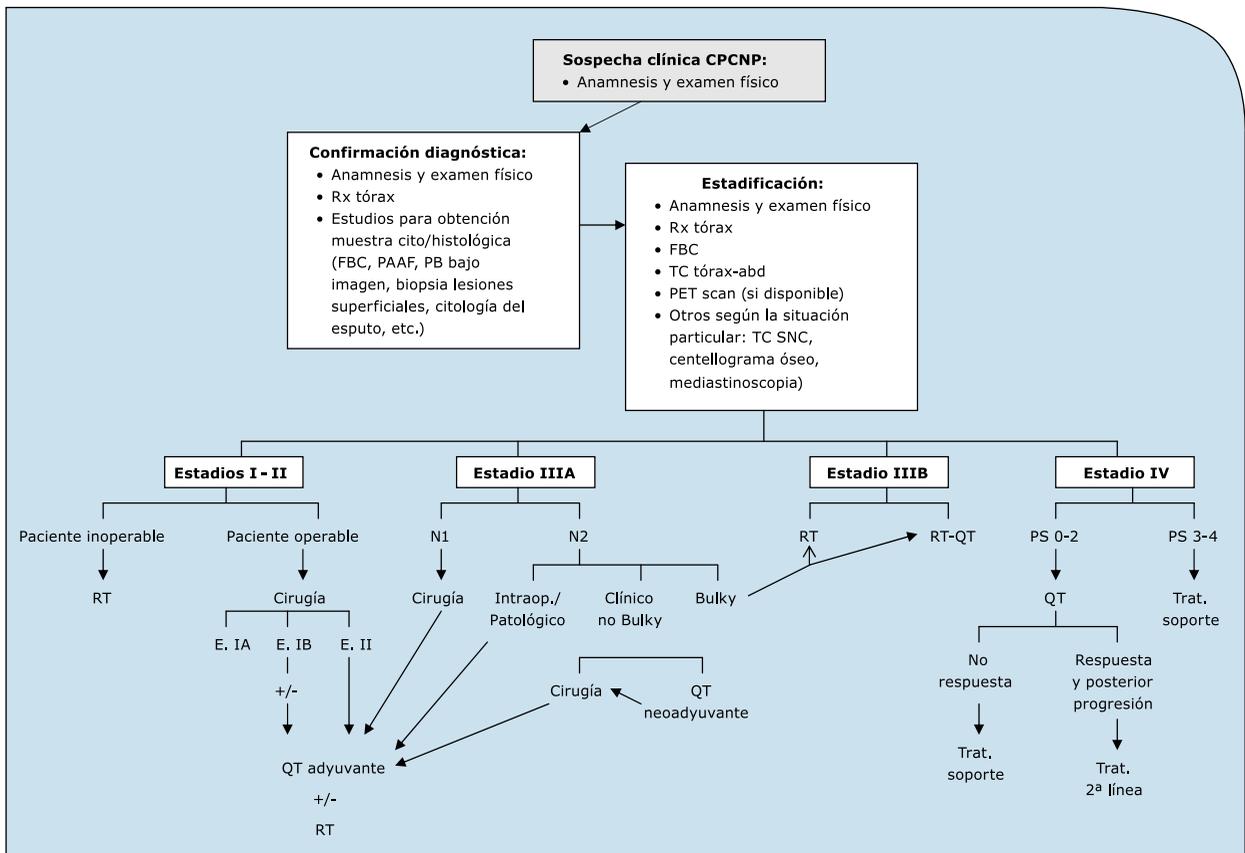
Cesación del tabaquismo

Debe procurarse en todo paciente, tanto previo, durante como luego del tratamiento. Adicionalmente, en el CPCP, existen estudios que sugieren que el abandono del hábito tabáquico mejoraría la supervivencia de los pacientes tratados.

Control y seguimiento

Una vez finalizado el tratamiento, se realizarán controles clínicos cada 3 meses durante el primer año, y posteriormente cada 4–6 meses los años siguientes. Luego de los 5 años se recomienda control clínico anual. Adicionalmente se sugiere realizar valoración imagenológica del tórax cada 6–12 meses. Ningún otro estudio se recomienda en forma rutinaria; los mismos se solicitarán de acuerdo a la existencia de síntomas y signos.

ANEXO 1.



Cáncer de mama

Docentes coordinadores:

DRA. LUCÍA DELGADO, DR. GABRIEL KRYGIER, DRA. CECILIA CASTILLO

Tabla 1.
Cáncer de mama. Uruguay, período 2002–2005

INCIDENCIA	Período 2003–2005		
	T.A. (*)	Nº casos	Prom. anual (**)
MUJERES	73,4	5401	1800

MORTALIDAD	Período 2002–2005		
	T.A. (*)	Nº casos	Prom. anual (**)
MUJERES	22,7	2572	643

(**) Promedio anual de casos para el período analizado

(*) Tasa ajustada por edad a la población mundial estándar (expresada en casos x 100.000).

Fuente: Registro Nacional de Cáncer – Programa Vigilancia Epidemiológica. COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Diagnóstico y estadificación

Diagnóstico positivo

Se basa en el examen clínico mamario, la mamografía +/- ecografía mamaria y la certificación cito/histológica.

Diagnóstico de extensión lesional y de riesgo de recaída

- Anamnesis y examen físico.
- Anatomía patológica con hematoxilina y eosina: tamaño, tipo histológico, grado histológico, má-

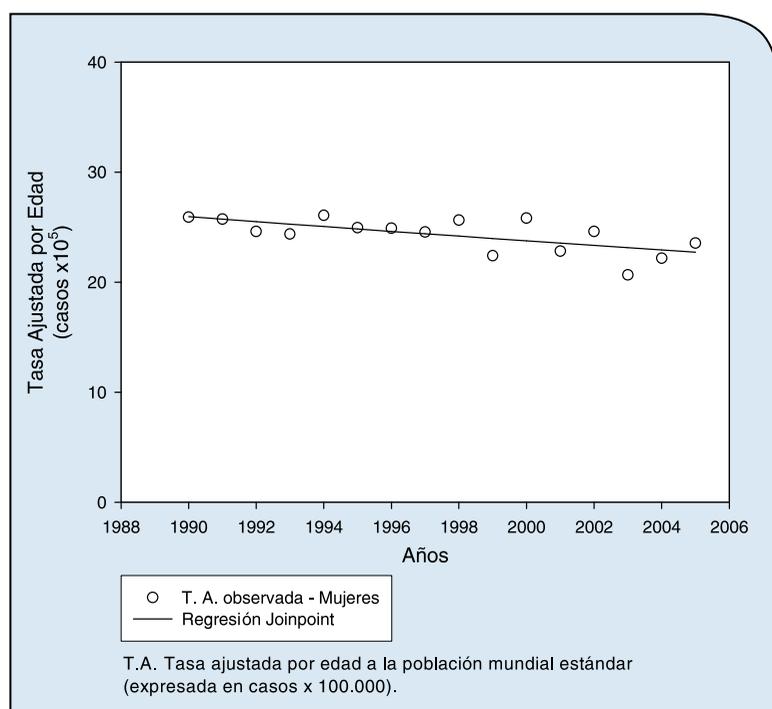


Figura 1.
Tendencia de la mortalidad. Cáncer de mama, mujeres

Fuente: Registro Nacional de Cáncer – Programa Vigilancia Epidemiológica. COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

genes de resección, estado de los ganglios linfáticos axilares.

- Determinación del Receptor de Estrógenos (RE) y del Receptor de Progesterona (preferentemente mediante IHQ).
- Determinación del estado de HER2/neu mediante IHQ y/o FISH.
- En pacientes con axila negativa, podría considerarse el estudio del perfil de expresión génica mediante OncotypeDx® (puede realizarse en muestra parafinada) o MammaPrint® (requiere tejido fresco), si bien aún no se dispone de los resultados de los estudios clínicos aleatorizados en curso.
- Enzimograma hepático, calcemia, hemograma.
- Imagenología de tórax y abdomen (radiografía de tórax y ecografía abdominal o TC de tórax y abdomen). En pacientes con enfermedad estadio I solamente frente a manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio sugestivas de secundarismo.
- Centellograma óseo: en pacientes de alto riesgo (T4 o N2 o dolores óseos o alteraciones de laboratorio sugestivas de metástasis óseas).
- Otros estudios: en base a las manifestaciones clínicas y los signos de laboratorio.

Cáncer de mama operable: Categorías de riesgo de recaída (St. Gallen 2007).

Bajo riesgo

1.1. Axila negativa y todos los siguientes factores: pT ≤ 2 cm (tamaño del tumor invasivo), grado histológico y/o grado nuclear 1, ausencia de invasión vascular extensiva (ausencia de émbolos neoplásicos o presencia en un solo bloque tumoral), edad ≥ 35 años, RE y/o RP positivos, ausencia de sobreexpresión o amplificación del gen HER2/neu).

Riesgo intermedio

- 2.1. Axila negativa y al menos uno de los siguientes: pT > 2 cm, grado histológico y/o nuclear 2-3, presencia de invasión vascular extensiva, edad < 35 años, RE y RP negativos, sobreexpresión o amplificación del gen HER2/neu.
- 2.2. Axila positiva con 1-3 ganglios comprometidos y todos los siguientes factores: RE y/o RP positivos, ausencia de sobreexpresión o amplificación del gen HER2/neu.

Alto riesgo

3.1. Axila positiva con 1 a 3 ganglios comprometidos

y con RE y RP ausentes o sobreexpresión/amplificación del gen HER2/neu.

3.2. Axila positiva con 4 o más ganglios comprometidos.

Estimación del pronóstico y del beneficio de la quimioterapia y la endocrinoterapia adyuvantes

- *Adjuvant! Online* (www.adjuvantonline.com). Modelo computarizado, entre cuyas limitaciones cabe destacar que aún no toma en cuenta el estado de HER2 y tampoco el estado del Receptor de Progesterona.

Guía St. Gallen 2009

Propone las siguientes indicaciones:

- **Hormonoterapia:** enfermedad receptor hormonal positiva.
- **Trastuzumab:** enfermedad HER2 positiva (> 30% de células con tinción completa e intensa) o FISH positiva (> 2.2). La evidencia de los estudios clínicos avala su uso en los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante (aún no se ha demostrado su utilidad combinado con hormonoterapia sin quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos).
- **Quimioterapia:**
 - Enfermedad HER2 positiva (combinada con trastuzumab).
 - Enfermedad triple negativa.
 - En enfermedad receptor hormonal positiva y HER2 negativa su indicación depende del nivel de riesgo.
- **Indicaciones relativas para asociar quimioterapia a hormonoterapia:** niveles bajos de receptores hormonales, grado 3, alta tasa de proliferación (Ki67, frecuencia de mitosis), axila positiva (≥ 4 ganglios linfáticos comprometidos), presencia de invasión vascular peritumoral, pT > 5 cm. En aquellos casos en los cuales luego de considerar los marcadores convencionales la indicación de quimioterapia es incierta, puede ser útil la realización de tests multigénicos en caso de estar validados y disponibles.

Evaluación del riesgo genético

- En pacientes menores de 35 años o con historia familiar de cáncer de mama y/o de ovario evaluar la posibilidad de asesoramiento genético.

Tratamiento

Tratamiento adyuvante sistémico

Selección del tratamiento sistémico adyuvante

Los principales factores a tomar en cuenta para la selección del tratamiento sistémico adyuvante son los siguientes:

1. Probabilidad de respuesta a la endocrinoterapia.
2. Estado menopáusico.
3. Riesgo de recaída.

En cada caso, la selección del tratamiento sistémico adyuvante debe tomar en cuenta los potenciales beneficios, los posibles efectos adversos tomando en cuenta la edad y comorbilidades y la preferencia del paciente adecuadamente informado.

Consideraciones generales sobre la adyuvancia sistémica

- Cuando deben usarse QT y HT, su uso debe ser secuencial (QT—HT).
- Cuando deben usarse QT y RT, su uso debe ser secuencial (QT—RT), salvo con CMF y docetaxel cuya administración puede ser simultáneo con RT.
- En pacientes de riesgo bajo o intermedio con niveles elevados de RE y RP en la mayoría de las células tumorales y HER2 negativo se puede considerar la hormonoterapia exclusiva.

Si bien no hay evidencia concluyente sobre su utilidad, en el subgrupo de pacientes con axila negativa, el estudio del perfil de expresión génica (Oncotype DX®, MammaPrint®) podría contribuir a una mejor selección del tratamiento adyuvante.

Endocrinoterapia en pacientes postmenopáusicas

La estrategia preferida (salvo contraindicaciones específicas) es la utilización secuencial de tamoxifeno y un inhibidor no esteroideo de la aromatasa (anastrozole, letrozole o exemestano). Por ejemplo: tamoxifeno por 2–3 años y luego anastrozole o exemestano hasta completar 5 años; tamoxifeno por 5 años y luego letrozole por 5 años adicionales.

En pacientes con contraindicaciones o intolerancia al tamoxifeno: inhibidor de aromatasa por 5 años.

En pacientes que no toleran o tienen contraindicaciones para un inhibidor de aromatasa: tamoxifeno por 5 años.

Endocrinoterapia en pacientes premenopáusicas

La estrategia estándar es tamoxifeno +/- ablación ovárica (agonista LHRH). Si luego de 2–3 años es postmenopáusica rotar a un inhibidor de aromatasa o seguir con tamoxifeno hasta completar 5 años y luego rotar al inhibidor de aromatasa. Si persiste premenopáusica se suspende la hormonoterapia adyuvante luego de completar 5 años de tamoxifeno.

En pacientes que cambian su estatus menopáusico y se rota a un inhibidor de aromatasa se recomienda determinar en forma seriada estradiol y FSH. Si la paciente retoma la función ovárica se rota nuevamente a tamoxifeno.

En premenopáusicas RE +, el beneficio de la supresión ovárica (agonistas LHRH tipo goserelina) es similar al del CMF.

Los agonistas LHRH deberían administrarse por 2 años pero la duración óptima no ha sido establecida.

Aún no se conocen los resultados de la asociación de un agonista LHRH y un inhibidor de aromatasa por lo que esta asociación solamente puede plantearse en el contexto de un estudio clínico.

Cuando se administra tamoxifeno, recordar que algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SIRS) tales como sertralina, paroxetina y fluoxetina, disminuyen la eficacia del tamoxifeno por lo que no deben ser administrados en forma simultánea.

Quimioterapia

Para pacientes con axila positiva (N+), la PQT con antraciclinas y taxanos permite obtener mejores resultados. Los esquemas secuenciales son mejor tolerados. Los regímenes AC y CMF serían subóptimos en pacientes N+ de alto riesgo y no deberían utilizarse en dicho contexto.

En las pacientes cuyos tumores exhiben sobreexpresión o amplificación de HER2, los regímenes con antraciclinas son superiores al CMF.

En las pacientes con tumores HER2 negativos el beneficio de las antraciclinas es dudoso. Un meta-análisis reciente muestra que el beneficio de las antraciclinas estaría limitado a las pacientes HER2 positivas. Se requieren estudios adicionales para determinar si existe un subgrupo de pacientes con tumores HER2–negativos (ej.: N3, sobreexpresión de topoisomerasa II) que se beneficie con la adición de antraciclinas a la quimioterapia adyuvante.

Pacientes con tumores triples negativos: no existe información suficiente para establecer recomendaciones en este subgrupo.

El regimen TC (docetaxel 75/ciclofosfamida 600) es superior al regimen AC (60/600) tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia. Además, no presenta cardiotoxicidad.

No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de quimioterapia adyuvante en > 70 años (tratamiento individualizado).

Trastuzumab

En pacientes con tumores HER2 positivos (Resultado de IHQ 3 cruces y/o FISH+) debe considerarse el uso de trastuzumab adyuvante cuando la axila es positiva o cuando la axila es negativa y el tumor es > 1 cm.

Puede administrarse concurrente con un taxano (por ejemplo con paclitaxel luego de la administración de AC) o luego de completada la quimioterapia adyuvante

La insuficiencia cardíaca congestiva severa es un potencial efecto adverso —sobre todo cuando el trastuzumab se administra junto con la quimioterapia adyuvante—. Debido a la cardiotoxicidad no se recomienda, su administración en forma concurrente con doxorubicina.

Durante el tratamiento debe controlarse la función cardíaca (con determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en forma periódica.

La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. Se recomienda su administración durante 1 año, según el esquema semanal o cada 3 semanas.

Selección del tratamiento adyuvante sistémico. Pautas específicas

Grupo de bajo riesgo

Endocrinoterapia adyuvante salvo la existencia de contraindicaciones médicas o negativa de la paciente.

El estudio del perfil de expresión génica podría identificar un subgrupo que se beneficiaría con la adición de quimioterapia adyuvante (ver antes).

Grupo de riesgo intermedio

- Niveles elevados de ambos receptores en la mayoría de las células tumorales: hormonoterapia exclusiva o quimioterapia* (según el nivel de HER2, estado menopáusico, comorbilidades) +/- trastuzumab (según HER2) + hormonoterapia.
- Niveles no elevados de ambos receptores o negatividad de uno de los receptores: quimioterapia* +/-

trastuzumab (según HER2) + hormonoterapia.

- Ambos receptores negativos: quimioterapia* +/- trastuzumab (según HER2)

* Quimioterapia: AC x4, TC x 4, CMF x 6 (salvo en ptes con enfermedad HER2 positiva) , FAC x 6, FEC x 6.

Grupo de alto riesgo

- **Con RE y/o RP positivos:** quimioterapia (con antraciclinas y taxanos: Ej.: AC x 4 seguido de paclitaxel x 4, FEC* seguido de docetaxel x 3, TAC x 6, AC x 4 seguido de paclitaxel con esquema de densidad de dosis y factores estimulantes de colonias granulocitarias, seguida de hormonoterapia.

- **Con RE y RP negativos:** quimioterapia con antraciclinas y taxanos. Ej.: AC x 4 seguido de paclitaxel x 4, FEC* seguido de docetaxel x 3, TAC x 6 AC x 4 seguido de pPaclitaxel con esquema de densidad de dosis y factores estimulantes de colonias granulocitarias.

* La equivalencia de FAC con FEC demostrada en estudios previos permitiría su utilización en caso de no estar disponible la epirubicina.

Seguimiento luego de finalizado el tratamiento

- Anamnesis y examen clínico cada 3–6 meses durante los primeros tres años, cada 6–12 meses durante los siguientes dos años y luego anual.
- Controles paraclínicos: en pacientes asintomáticas y con examen clínico normal solo ha demostrado beneficio la realización de mamografía ipsilateral (luego de cirugía conservadora) y contralateral cada 1–2 años.

Tratamiento neoadyuvante sistémico

Esta indicado en las pacientes con tumores localmente avanzados y constituye una opción válida en aquellas con tumores operables que no son candidatas a cirugía conservadora al momento del diagnóstico.

Son requisitos previos a la indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante:

- core biopsia con determinación de RRHH y HER2/neu;
- marcado del lecho tumoral;

La evaluación de la respuesta es clínica y paraclínica con mamografía o ecografía y de ser posible con RM mamaria, que es el estudio con mayor precisión para determinar el tamaño tumoral y el tipo de respuesta.

La quimioterapia más efectiva es aquella que incluye antraciclinas y taxanos administrados en forma secuencial, con 20–30% de respuestas completas patológicas (RCp). En la mayoría de los estudios las RCp se asocian a una mayor supervivida libre de enfermedad y supervivida global.

En las pacientes respondedoras se recomienda administrar al menos 4 ciclos de quimioterapia, ya que con 4 o más ciclos la posibilidad de alcanzar una RCp es mayor. Asimismo, se ha demostrado que la administración secuencial de 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de docetaxel es superior a la administración neoadyuvante de 4 ciclos de AC y docetaxel adyuvante (estudio NSABP B27).

La adición de trastuzumab a la quimioterapia aumenta el porcentaje de RCp en tumores HER2 positivos, lo que se asocia en la mayoría de los estudios a mayor supervivida libre de enfermedad. Puede administrarse en forma concurrente con planes sin antraciclinas o que incluyen epirrubicina y un taxano en forma secuencial. Son válidos, entre otros, los planes TCH, paclitaxel–FEC y AC–T.

En pacientes posmenopáusicas, con enfermedad endocrino respondedora, que por edad o por sus comorbilidades no tolerarían un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante la hormonoterapia primaria es una opción, recomendándose la administración de inhibidor de aromatasa durante al menos 4 meses, en pacientes respondedoras.

Cáncer de mama EII– EIIIA por T3, N1

La quimioterapia neoadyuvante constituye una opción para las pacientes que desean un tratamiento

conservador de la mama, pero no son candidatas al mismo debido al tamaño tumoral (en general tumores > 3 cm). En efecto, permite un mayor número de cirugías conservadoras, con supervivida libre de enfermedad y supervivida global equivalentes a la de pacientes tratadas con la misma quimioterapia pero en forma adyuvante. Además, puede ser mejor tolerada.

No son buenas candidatas a la neoadyuvancia las pacientes con tumores multicéntricos o microcalcificaciones difusas en la mamografía.

Los factores de riesgo para la obtención de márgenes positivos y una mayor probabilidad de recaída local luego de una cirugía conservadora son: presencia de CDI extensivo, respuesta dendrítica, margen menor o igual a 2 mm, tumor clínico mayor a 2 cm.

Luego de la cirugía, el tratamiento adyuvante (quimioterapia, trastuzumab, hormonoterapia) será administrado de acuerdo a las guías terapéuticas para las pacientes con cáncer de mama operable.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia podría no realizarse en pacientes que recibieron el tratamiento neoadyuvante con los regímenes estándares durante al menos 6 ciclos y que obtuvieron una buena respuesta. Debería tomarse en cuenta el resultado patológico final y, en caso de indicarse, excluir las drogas que fueron inefectivas en la neoadyuvancia. Aún no hay datos disponibles para realizar recomendaciones en relación a la administración de trastuzumab adyuvante, luego de su utilización en la neoadyuvancia.

La indicación de radioterapia adyuvante estará supeditada a las características tumorales pre-neoadyuvancia.

CÁNCER DE MAMA LOCORREGIONALMENTE AVANZADO NO INFLAMATORIO

La combinación de quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia ha demostrado aumentar significativamente las tasas de sobrevida en el cáncer de mama localmente avanzado inoperable. El cáncer de mama localmente avanzado inoperable (no inflamatorio) incluye los estadios clínicos IIIA: T0-3 N2 M0; IIIB: T4a-c N0-2 M0 y IIIC: cualquier T N3 M0. Se realizará tratamiento neoadyuvante utilizando los planes mencionados anteriormente.

En pacientes con respuesta parcial mayor o respuesta clínica completa podrá plantearse un tratamiento quirúrgico que consistirá en una MRM o eventualmente una cirugía conservadora (CC), según la magnitud de la respuesta al tratamiento sistémico. La CC no estará indicada en caso de no resolución clínica y mamográfica del edema mamario, con tumor residual mayor a 5 cm, tumores multicéntricos o tumor fijo a la pared o a la piel.

Luego de la cirugía se completará el tratamiento locorregional con radioterapia (RT), que ha demostrado mejorar el control locorregional, aún si se alcanza una RCp con el tratamiento neoadyuvante.

En pacientes con respuesta pobre o estabilidad lesional luego de al menos 4 ciclos de quimioterapia ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT a dosis radicales. Si responde al tratamiento radiante y fuera eventualmente operable luego del mismo podrá plantearse una MRM.

En pacientes con progresión lesional bajo el tratamiento sistémico neoadyuvante que ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT paliativa u otro esquema de quimioterapia.

Con respecto a la quimioterapia adyuvante es desconocido su beneficio, aún con enfermedad residual luego de la cirugía.

La mayoría de los centros administra ciclos adicionales de quimioterapia sobre todo en quienes alcanzan la máxima respuesta con menos de 6 ciclos, excluyendo drogas ineficaces en la neoadyuvancia.

Se tomará en cuenta el resultado patológico final y se balancearán riesgos y beneficios en forma individualizada. Si el tumor es HER2/neu positivo se asociará tratamiento adyuvante con trastuzumab según las guías de tratamiento con trastuzumab adyuvante.

Si los RRHH son positivos, la hormonoterapia adyuvante luego de la quimioterapia ha demostrado aumentar la sobrevida global.

CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO

El cáncer de mama inflamatorio suele incluirse en el grupo de carcinomas locorreionalmente avanzados, si bien tiene características clínicas, biológicas y terapéuticas que lo distinguen. Es una entidad tumoral muy agresiva y tiene peor pronóstico que el cáncer de mama locorreionalmente avanzado no inflamatorio.

El diagnóstico es clínico, radiológico y de confirmación anátomo patológica. La biopsia de piel negativa no invalida el diagnóstico.

Debe distinguirse de los cánceres localmente avanzados que cursan con algún componente inflamatorio.

Una vez descartada la presencia de metástasis a distancia, el cáncer de mama inflamatorio puede corresponder según el compromiso ganglionar regional al estadio IIIB: T4d N0-2 M0 o estadio IIIC: T4d N3 M0.

La combinación de los tratamientos con quimioterapia neoadyuvante, seguido de tratamiento locorreional (cirugía y/o radioterapia) y quimioterapia adicional ha demostrado aumentar significativamente las tasas de supervivencia en el cáncer de mama inflamatorio, con supervivencias globales del 30% a 10 años.

Son requisitos previos a la indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante la realización de una core biopsia con determinación de RRHH y HER2/neu.

El cáncer de mama inflamatorio es más frecuentemente una enfermedad de alto grado histológico, receptor de estrógeno negativa y HER-2/neu positiva.

Con respecto al tratamiento sistémico neoadyuvante se recomienda administrar planes de quimioterapia que incluyan antraciclinas y taxanos, en forma secuencial, que son los que han demostrado un mayor porcentaje de respuestas. En la mayoría de los estudios las RCp se asocian a una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Si existe respuesta al tratamiento sistémico, se recomienda administrar de 6 a 8 ciclos o bien el número de ciclos necesario para alcanzar la máxima respuesta.

El trastuzumab en la neoadyuvancia aumentaría el número de RCp en tumores HER2/neu positivos, pero aún es investigacional. La evaluación de la respuesta será clínica y paraclínica con mamografía o ecografía y de ser posible con una RM mamaria.

En pacientes posmenopáusicas, con enfermedad endocrino respondedora, que por edad o por sus comorbilidades no tolerarían un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, la hormonoterapia primaria es una opción, recomendándose administrar un inhibidor de aromatasa.

En pacientes que presentan al menos respuesta parcial mayor a la quimioterapia podrá plantearse un tratamiento quirúrgico que consistirá en una MRM. La CC está contraindicada en el cáncer de mama inflamatorio por asociarse a mayor tasa de recaída locorreional. El tratamiento locorreional será complementado con RT, que ha demostrado mejorar el control a ese nivel.

En pacientes con pobre respuesta o enfermedad estable con quimioterapia neoadyuvante que ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT a dosis radicales y si responde al tratamiento radiante y fuera eventualmente operable luego del mismo podrá indicarse una MRM.

Una vez completado el tratamiento local se valorará e individualizará de acuerdo a los hallazgos patológicos y a los factores predictivos de respuesta a los tratamientos, el agregado de quimioterapia adicional, trastuzumab adyuvante y/u hormonoterapia adyuvante al igual que en los otros tumores locorreionalmente avanzados.

En pacientes de mal pronóstico con progresión lesional bajo el tratamiento sistémico neoadyuvante que ha incluido antraciclinas y taxanos, una opción de tratamiento es la RT paliativa u otro esquema de quimioterapia (por ej. basado en capecitabine o sales de platino).

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Estudio imagenológico del o de los sitios clínicamente sospechosos. Siempre que sea posible –en especial si se trata de una lesión única– debería obtenerse la confirmación citopatológica.

Evaluación de la extensión lesional y de factores predictivos de respuesta al tratamiento sistémico

Anamnesis y examen físico completos.

Estado funcional (*performance status*).

Si se trata de una recaída: intervalo libre de enfermedad. Estado menopáusico. Hemograma completo, calcemia, bilirrubinas y enzimograma hepático.

Radiografía de tórax y ecografía abdominal o TC. Otros estudios imagenológicos (centellograma óseo, TC o RM de cráneo o de columna) en función de las manifestaciones clínicas y los signos de laboratorio.

En pacientes con enfermedad no medible (ej.: secundarismo óseo exclusivo sin lesiones medibles por radiología) puede ser útil la determinación de CA15.3 para evaluar la respuesta al tratamiento.

Determinación de RE y RP en lesión metastásica si no se dispone de su determinación en el tumor primario.

Determinación de HER2 en lesión metastásica si no se dispone de su determinación en el tumor primario (salvo en pacientes afeosas o con comorbilidades que contraindican tratamientos sistémicos diferentes a la hormonoterapia). Puede realizarse mediante IHQ o FISH. Si se realiza mediante IHQ y el resultado es HER2 ++ es necesario realizar FISH.

PET CT, cuando los marcadores tumorales aumentan progresivamente y no se detecta sitio metastático por estudios habituales (TC, centellograma óseo); podría sustituir al centellograma óseo dada su mayor sensibilidad en detectar metástasis a dicho nivel.

Tratamiento sistémico

La selección del tratamiento sistémico debe tomar en cuenta los siguientes factores:

- Sitios metastásicos y agresividad de la enfermedad.
 - Estado menopáusico.
 - Factores moleculares predictivos de respuesta: RE, RP, HER2/neu.
 - Edad, comorbilidades y “*performance status*”.
- En los casos de recaída de un cáncer de mama

diagnosticado previamente, es necesario considerar además los tratamientos previos y el intervalo libre de enfermedad o de progresión.

Dado que se trata de un tratamiento paliativo, de ser posible se comenzará con el tratamiento menos agresivo, de preferencia hormonoterapia (HT).

En caso de emplearse quimioterapia y no existir localizaciones de riesgo que determinen la necesidad de lograr una respuesta rápida, puede optarse por monoquimioterapia ya que si bien la PQT ha demostrado ser superior a la monoquimioterapia en términos de sobrevida, el beneficio es pequeño y se asocia con mayores efectos adversos. Se ha reportado ventaja en la sobrevida para dos combinaciones en base a taxanos (docetaxel–capecitabine y gemcitabina–paclitaxel) con respecto al taxano monodroga.

El meta-análisis mostró beneficio de PQT sobre MQT. El metanálisis con 1986 pacientes aleatorizados entre PQT/MQT muestra una ventaja en SV para la PQT con HR de 0.82 (rango 0.75–0.90).

Pacientes con enfermedad HER2–positiva: considerar la asociación de una terapia anti–HER2 (valorar tratamientos previos y la relación temporal entre su administración y la recaída de la enfermedad).

La duración óptima de la quimioterapia en las pacientes que exhiben respuesta objetiva o enfermedad estable no ha sido determinada. En las pacientes con RE–positivo o RP–positivo que exhiben tolerancia pobre a la quimioterapia puede considerarse la continuación del tratamiento con hormonoterapia.

No se recomienda la quimio–hormonoterapia concurrente.

Indicaciones de quimioterapia como tratamiento inicial

- RE–negativo/RP–negativo o progresión bajo hormonoterapia.
- Enfermedad biológicamente agresiva (ILE menor de un año, metástasis viscerales, varios sitios metastásicos, enfermedad voluminosa) con necesidad de una respuesta rápida.

La selección del esquema de quimioterapia debería basarse en características del paciente (edad, comorbilidades, quimioterapia previa), de la enfermedad (sitios metastásicos, agresividad biológica) y en las preferencias del paciente y el médico tratante.

Pacientes con enfermedad biológicamente agresiva

La PQT permite obtener mayor porcentaje de respuestas objetivas que la monoquimioterapia por lo que debería considerarse su indicación.

En las pacientes que no han recibido antraciclinas que no tienen contraindicaciones y no recibirán trastuzumab asociado, puede considerarse el tratamiento con quimioterapia en base a doxorrubicina asociada o no a un taxano: FAC, AC, AT (adriamicina–taxano).

En las pacientes que recibieron antraciclinas en adyuvancia o para la enfermedad metastásica los regímenes basados en un taxano son de elección, por ej.: capecitabina–docetaxel, gemcitabina–paclitaxel.

En las pacientes con sobreexpresión de HER2/neu (IHQ+++ o FISH–positivo), sin metástasis cerebrales y con buen “*performance status*” (0–1) puede considerarse la asociación del trastuzumab con el docetaxel u otro agente no antraciclina, salvo en pacientes muy añosas o con comorbilidades que contraindiquen el tratamiento.

En pacientes añosas sin comorbilidades que contraindiquen la quimioterapia y enfermedad agresiva considerar: CMF (salvo en pacientes con enfermedad HER2 positiva), capecitabina.

En las pacientes que progresan luego de un régimen basado en taxanos o doxorrubicina y un taxano los agentes más frecuentemente utilizados son la capecitabina, la vinorelbina y la gemcitabina. En las pacientes con tumores que sobre–expresan el HER2/neu con IHQ+++ o FISH–positivo, sin metástasis cerebrales y con “*performance status*” 0–1 y que no son candidatas a quimioterapia adicional, puede considerarse el trastuzumab monodroga.

En caso de progresión bajo trastuzumab puede utilizarse el lapatinib asociado a capecitabine.

Pacientes con RE y RP–negativos y sin enfermedad biológicamente agresiva

Puede considerarse la monoquimioterapia. El docetaxel parece ser el agente más efectivo. Su administración semanal exhibe la misma eficacia con mejor tolerancia. Otros agentes frecuentemente utilizados incluyen: paclitaxel, capecitabina, la vinorelbina y la gemcitabina. La capecitabina ha demostrado actividad en pacientes previamente expuestas a taxanos.

Indicaciones de hormonoterapia como tratamiento inicial

- RE–positivo o RP–positivo.
- Sin enfermedad biológicamente agresiva: metástasis óseas y otras no viscerales con período libre de enfermedad prolongado y baja carga tumoral.

Para la selección de la hormonoterapia considerar el estado menopáusico, los tratamientos previos y las comorbilidades.

Factores predictivos de respuesta/resistencia a la hormonoterapia

Estudios del SWOG mostraron claramente que el beneficio del TMX en enfermedad avanzada RE positivo era mayor cuanto mayor era el tenor de RP (receptores de progesterona), variando entre 43 y 70% con valores de RP < 10 fmol/mg a valores > 100 fmol/mg. De cualquier modo aún con RP negativos la respuesta al tamoxifeno se ve en > 40% de los casos por lo que nunca debe descartarse la hormonoterapia en estas circunstancias.

En cuanto al tenor de Her 2, la positividad del mismo generalmente se asocia con un efecto negativo en respuesta al tamoxifeno. La expresión del RP tiene un fuerte significado pronóstico en adyuvancia y predictivo de respuesta en estadios avanzados.

Aún no se disponen marcadores que permitan predecir diferente respuesta al tamoxifeno vs. inhibidores de la aromatasa, si bien están apareciendo los primeros reportes de respuesta diferencial en neoadyuvancia.

Hormonoterapia de primera línea

Pacientes premenopáusicas

Sin tamoxifeno adyuvante previo o discontinuado hace más de 1 año: tamoxifeno. Si existen contraindicaciones para el tamoxifeno considerar la ablación ovárica: agonistas LHRH (ej.: goserelina u ooforectomía quirúrgica). Cuando se realiza la ablación ovárica se pueden asociar los inhibidores de la aromatasa (IA).

Un estudio aleatorizado con 119 pacientes pre y perimenopáusicas con enfermedad metastásica positiva para RH mostró que la combinación de goserelina y anastrozol resultó en tasas mayores de RG (80 vs. 53%) y aumento en SV media (18.9 vs. 14.3 meses) en comparación con goserelina y tamoxifeno.

Si bien los trabajos no son aún concluyentes, el que presentó mejor diseño fue el que comparó tamoxifeno, busrelina o la combinación de ambos, mostrando un aumento en SV mediana para la combinación de 3.7 años vs. 2.9 para TMX y 2.5 para busrelina sola (p=0.01).

Pacientes postmenopáusicas

Inhibidores no esteroideos de la aromatasa (anastrozole, letrozole) o tamoxifeno (si no lo recibieron previamente o el intervalo libre de progresión es mayor de 1 año y no existen contraindicaciones). Los IA son superiores al tamoxifeno en términos de probabilidad de respuesta, intervalo libre de progresión y sobrevida global.

- ILBCG – 916 p con CMM o locoregionalmente avanzado postmenopáusicas, mostró aumento del ILP con letrozole vs. TMX (9.4 vs. 6 m) sin diferencias significativas en SV.
- *North American Multicenter Randomized Trial* – 353 p con CMM o locoregionalmente avanzado postmenopáusicas, mostró aumento del ILP con anastrozole vs. TMX (11.1 vs. 5.6 m).
- EORTC 10951 – 382 p con CMM o locoregionalmente avanzado postmenopáusicas, mostró un aumento en ILP con exemestane vs. TMX (9.9 vs. 5.7 m).
- Lo reafirma metaanálisis (con HR para muerte de 0.87, 95% CI de 0.82–0.93) que compara tamoxifeno vs anastrozole/letrozole/exemestane/vorozole (aumento de SV para cualquiera de los IA vs. tamoxifeno).

Hormonoterapia de segunda línea

Exemestano (IA esteroideo efectivo luego de IA no esteroideos), fulvestrant, acetato de megestrol.

Exemestane

Resultados de los trabajos publicados sugieren que el cáncer de mama es sensible a IA esteroideos aún post falla de IA no esteroideos.

Exemestane ha mostrado un 24.3% de respuesta en 240 pacientes con CMM post falla al tamoxifeno y a IA no esteroideos. Puede existir respuesta a un IA no esteroideo post falla al exemestane.

Los resultados de dos estudios aleatorizados que compararon fulvestrant vs. anastrozole en 851 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que progresaron post TMX, demostraron que el fulvestrant 250 mg/mes fue al menos igualmente efectivo que el anastrozole con perfil de toxicidad aceptable.

El estudio fase III (EFFECT) con 693 pacientes comparó exemestane vs. fulvestrant en pacientes que progresaron bajo IA no esteroideos (anastrozol y letrozol); no mostró diferencia en la RG (7.4 vs. 6.7%), beneficio clínico (23.3 vs. 18.5%) o tiempo libre de progresión (3.7 meses en ambos brazos). Tampoco hubo diferencias en términos de SV global.

Por lo tanto, las dos opciones de hormonoterapia son apropiadas postprogresión a inhibidores de la aromatasa.

Fulvestrant

Datos recientemente reportados en ASCO 2008, lo posicionan como una terapéutica altamente efectiva como hormonoterapia de segunda línea en mujeres

postmenopáusicas, receptor hormonal positivo; su mecanismo de acción y su perfil de toxicidad permiten su incorporación precoz en el manejo del cáncer de mama metastático hormonodependiente.

Mecanismos de resistencia a la hormonoterapia

La eficacia de un tratamiento hormonal puede variar ampliamente por factores relacionados con el huésped; las concentraciones plasmáticas del endoxifeno (metabolito activo del tamoxifeno) se asocian con el genotipo de la citocromo p450 y sus variantes polimórficas. Asimismo hay varias drogas (antidepresivos, anticonvulsivantes, etc) que pueden modificar las concentraciones plasmáticas del endoxifeno y por ende afectar la sensibilidad al tamoxifeno.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son efectivos en la hipercalcemia y en el tratamiento paliativo de las metástasis óseas líticas.

Tanto el pamidronato como el zoledronato pueden ser utilizados a tales efectos; no obstante un estudio fase III con 1.130 pacientes mostró que el zoledronato era más efectivo que el pamidronato en reducción de los efectos esqueléticos

Quimioterapia

Monoquimioterapia

El cáncer de mama es quimiosensible, siendo la mayoría de las respuestas parciales. Sólo un pequeño grupo de los que alcanzan RC llegan a tener larga supervivencia.

Varios agentes han mostrado respuestas favorables como MQT, siendo los más efectivos: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, doxorubicina, epirubicina, doxorubicina liposomal, capecitabine y gemcitabine.

Docetaxel

Desde 1999 es el agente de elección para el cáncer metastásico de mama (post paclitaxel adyuvante, ej. EUA).

Docetaxel 100 mg/m² c/3s superior a doxorubicina 75 mg/m² c/3s (RR 48 vs. 33%, p= 0.008).

Docetaxel 100 mg/m² c/3s superior a paclitaxel 175 mg/m² c/3s (SV 15.4 vs 12.7 m, p= 0.003).

Sin diferencias en respuesta con planes semanales o c/3s (34 vs. 33%) con toxicidades diferentes

Neutropenia, neurotoxicidad y estomatitis > c/3s. Onicosis, astenia, conjuntivitis > plan semanal.

Paclitaxel

Ha sido menos utilizado en este contexto en los últimos 5 años por su mayor uso en adyuvancia y los mejores resultados comparativos del docetaxel.

Paclitaxel 200 mg/m² c/3s inferior a doxorubicina 75 mg/m² c/3s (RR 25 vs. 41%, p= 0.003).

Mayor tasa de respuesta con planes semanales (80 mg/m² en 1 h) que c/3s (175 mg/m² en 3 h) (40 vs. 28 %, p= 0.017), ILP (9 vs. 5 m, p= 0.008) y SV (24 vs. 16 m, p= 0.17).

Capecitabine

Veinte por ciento RR en cáncer de mama refractario al paclitaxel.

Gemcitabine

En estudios de fase II demostró un 14 – 37% de respuestas (1200 mg/m² D1, 8 y 15 c/4s) en primera línea metastásica. No mostró respuesta en pacientes refractarios a antracíclicos y/o a taxanos.

Ixabepilona

Está aprobado su uso como monodroga en cáncer de mama metastásico o locorregionalmente avanzado resistente o refractario a antracíclicos, taxanos y capecitabine.

Ixabepilona–capecitabine

Está aprobado su uso como combinación en cáncer de mama metastásico o locorregionalmente avanzado resistente o refractario a antracíclicos y taxanos, o en aquellos tumores resistentes a taxanos donde el uso de antracíclicos esté contraindicado.

La resistencia a las antraciclina se define como progresión bajo tratamiento o post 6 meses de terminada la adyuvancia o 3 meses de terminado el tratamiento sistémico.

La resistencia a taxanos se define como progresión bajo tratamiento o post 12 meses de adyuvancia o 4 meses de tratamiento de la enfermedad avanzada.

Esta combinación aumenta la SLP vs. capecitabine solo (5.8 vs. 4.2 meses) con una reducción del riesgo de progresión de un 25% (HR 0.75; 95% CI 0.64–0.88, p=0.003); la tasa de respuestas objetivas fue también mayor (35 vs. 14%, p < 0.001). La combinación mostró mayor toxicidad grado ¾ (neuropatía sensorial 21 vs. 0%), fatiga (9 vs. 3%) y neutropenia (68 vs. 11%).

Dosis: 40 mg/m² a pasar en BIC por 3 horas i.v. c/3 semanas + capecitabine 2 g/m²/d por 14 días.

Doxorubicina liposomal

Puede utilizarse ya sea como monodroga o asociada a paclitaxel, docetaxel, ciclofosfamida o gemcitabine. Ofrece resultados similares a la doxorubicina no liposomal pero con menor cardiotoxicidad.

La dosis como monodroga es de 35 a 45 mg/m² i.v. cada 4 semanas.

¿Poliqumioterapia es mejor que monoqumioterapia?

Varios trabajos y un meta-análisis muestran mayor sobrevida con PQT que con la MQT, si bien el incremento es discreto y la toxicidad es mayor. El metanálisis de 1998 con 1986 pacientes aleatorizados entre PQT/MQT muestra una ventaja en SV para la PQT con HR de 0.82 (rango 0.75–0.90).

¿Quimioterapia con altas dosis?

Después de dos décadas de investigación con “*High Dose Therapy*” con soporte autólogo de *stem cells* no hay resultados favorables que la avalen.

¿Quimioterapia con densidad de dosis?

Según la hipótesis de Norton y Simon, los regímenes de densidad de dosis pueden ser mejores que los planes convencionales. Varios ensayos tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada están evaluando esta hipótesis, con resultados preliminares promisorios.

¿Cuál debe ser la duración de la PQT?

Una revisión sistemática de los trabajos aleatorizados sobre duración de la QT (1966–1996) encontró 4 ensayos (766 p). El metanálisis de los mismos favorece la mayor duración de la QT (23% mayor SV en QT prolongadas con p= 0.01).

A pesar que el beneficio en SV es modesto tiene un gran impacto (por la alta tasa de incidencia del cáncer de mama). Hay que sopesar la toxicidad del tratamiento prolongado (QOL).

Poliqumioterapia con taxanos

Docetaxel – capecitabine

Sinergismo preclínico.

Mayor tasa de respuesta (42 vs. 30%, $p=0.006$).
Mayor intervalo libre de progresión (6.1 vs. 4.2 m, $p=0.0001$).
Mayor supervivencia (14.5 vs. 11.5 m, $p=0.0126$).

Criticas

Mayor toxicidad (65% en brazo combinado vs. 36% en monodroga, tuvo reducción de dosis).
Falta de *cross-over* en brazo con docetaxel.

Paclitaxel – gemcitabine

Mayor tasa de respuesta (41 vs. 22%, $p=0.001$).
Mayor intervalo libre de progresión (5.2 vs. 2.9 m, $p=0.0001$).
Mayor supervivencia (18.5 vs. 15.8 m, $p=0.018$).

Criticas

Mayor toxicidad (fatiga y mielosupresión en brazo combinado).
Falta de *cross-over* en brazo con paclitaxel.
No hay evidencia de sinergismo preclínico.

Terapias moleculares en cáncer de mama

Anti-Her2/neu (trastuzumab).
Anti-EGFR – ANTI-Her2/neu (lapatinib).
Agentes antiangiogénicos (bevacizumab).

Trastuzumab

Anticuerpo monoclonal humanizado.
Alta afinidad y especificidad por dominio extracelular de HER2.
Setiembre 1998: aprobado por FDA para cáncer de mama E IV, HER2+.
Grado sobreexpresión de HER2 predice porcentajes de respuesta (tumores FISH + o IHC 3+).
Junio 2006: aprobado por EMEA para cáncer de mama precoz que sobreexpresa el Her2 (IHC 3+ e IHC 2+ con FISH +).
Herceptin® es activo en monoterapia y en combinación con varias drogas (combinaciones dobles y triples); las combinaciones más efectivas son trastuzumab–docetaxel, trastuzumab–paclitaxel, trastuzumab–capecitabine, trastuzumab–vinorelbine y trastuzumab–gemcitabine.
Tanto en monoterapia como en combinación con taxanos tienen una relación riesgo beneficio muy favorable.
Herceptin® es generalmente bien tolerado y no se asocia con los efectos colaterales típicos de la QT.

Se puede usar tanto en forma semanal como cada 3 semanas (con dosis carga y de mantenimiento respectivas).

Inhibidores de tirosin–quinasa

Lapatinib

Acción dual (inhibidor de Erb B1 y Erb B2).
No tiene resistencia cruzada con trastuzumab.
Respuestas promisorias en pacientes refractarios a trastuzumab, especialmente en sistema nervioso central.
Administración oral.
Bloquea la transmisión de señales celulares por medio de homodímeros y heterodímeros de EGFR (ErbB–1) y HER2 (ErbB–2).
Tendría indicación en pacientes resistentes al trastuzumab.
Atraviesa la BHE por lo que sería de utilidad en metástasis mamarias en SNC.
En el estudio pivotal se asoció al capecitabine obteniendo un impacto significativo en SLP.
Lapatinib 1250 mg/d v.o. continuo + capecitabine 2000 mg/m²/d v.o. D1–14 c/3 sem.
Mejoría en tiempo a la progresión (8.4 vs. 4.4 meses) con la combinación de lapatinib–capecitabine vs. capecitabine ($p<0.001$). No hubo mayor toxicidad grado 3–4 con el agregado de lapatinib.

Agentes antiangiogénicos

Bevacizumab

Existen cuatro estudios aleatorizados que evalúan el papel del bevacizumab asociado a la quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER 2 negativo. En primera línea se constató beneficio significativo en tasa de respuestas y en SVLP a favor de la combinación de bevacizumab con quimioterapia aunque sin aumento de la SVG.

Los mejores resultados en SVLP se observan en el estudio E2100 con la asociación de bevacizumab y paclitaxel semanal (11.8 m vs. 5.9 m; HR 0.60 $p<0.001$).

El estudio AVADO que lo asoció a docetaxel cada 3 semanas mostró beneficio en SVLP menor a 1 mes y en el estudio RIBBON hubo un aumento estadísticamente significativo de la SVLP, de 3 meses para el grupo que lo recibió combinado con capecitabine y de 1.2 meses para el grupo que recibió antraciclina o taxanos. En segunda o tercera línea sólo demostró un aumento significativo en tasa de respuestas, sin beneficio en SVLP o SVG.

La respuesta al bevacizumab es independiente del HER2/RE/RP pero la mayoría de los pacientes incluidos eran HER2 negativos.

La respuesta al bevacizumab es independiente del HER2/RE/RP pero la mayoría de los pacientes incluidos eran HER2 negativos.

Evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento luego de 2–3 ciclos de quimioterapia o 3 meses de hormonoterapia mediante evaluación de la sintomatología, y mediante la repetición de los estudios paraclínicos positivos (con excepción del centellograma óseo ya que no es útil para evaluar respuesta durante el tratamiento) cada 4–6 meses.

Trastuzumab prolongado y cambiando el citostático

Es una opción válida post progresión con trastuzumab y quimioterapia (se rotaría el citostático manteniendo el trastuzumab); aumenta tasa de respuestas y tiempo a la progresión.

Rebiopsiar metástasis

Se plantea como una opción de futuro dado que casi un 20% de los tumores de mama pueden experimentar cambios tanto en Her2 como en RE/RP entre el tumor inicial y su metástasis.

Sugerencias del pautado

HT o QT según factores ya mencionados

Premenopáusica hormonoterapia

1. Primera línea:
 - Tamoxifeno.
 - Tamoxifeno + Agonistas LhRh/ooforectomía.
2. Segunda línea:
 - Agonistas LhRh + inhibidores de la aromatasas (anastrozole).

Postmenopáusica hormonoterapia

1. Primera línea:
 - Anastrozole o letrozole o exemestano.

- Tamoxifeno (si hay contraindicaciones para el uso de inhibidores de la aromatasas).
2. Segunda línea:
 - Exemestano o fulvestrant.
 - Anastrozole o letrozole si no fueron utilizados en primera línea.
 - Tamoxifeno si no fue utilizado en primera línea.
 3. Tercera línea:

En caso de no haber sido utilizados en primera o segunda línea, puede considerarse:

 - Tamoxifeno
 - IA esteroideo o no esteroideo
 - Fulvestrant

También puede considerarse el acetato de megestrol.

Quimioterapia en HER 2 positivo

1. Primera línea:
 - Herceptin combinado con algún citostático (docetaxel, paclitaxel, capecitabine, vinorelbine, gemcitabine).
2. Segunda línea:
 - Lapatinib + Capecitabine.
 - Quimioterapia no utilizada previamente (en caso de contraindicación al esquema anterior o no estar disponible).
Discutible.
 - Herceptin combinado (rotando el citostático a utilizar).

Quimioterapia en HER 2 negativo

1. Primera línea:
 - Poliquimioterapia (docetaxel–capecitabine o paclitaxel–gemcitabine o combinaciones con antracíclicos cuando no hayan sido previamente utilizados en adyuvancia).
 - Monoquimioterapia en caso de metástasis de bajo poder evolutivo o pacientes que por su terreno no son candidatas a poliquimioterapia.
 - Puede considerarse combinaciones con bevacizumab (paclitaxel semanal de preferencia) si bien el nivel de evidencia del beneficio es inferior al de las recomendaciones anteriores.

Líneas siguientes:

- Opciones no utilizadas en primera línea (ver texto).

Estadificación TNM, 7^{ma} ed. 2010
(www.cancerstaging.net).

Balance y actividades

DR. GABRIEL KRYGIER¹, DRA. CECILIA CASTILLO²

1. Presidente 2007–2009

2. Secretaria General 2007–2009

Con fecha 2 de julio de 2009 en la sede de la CHLCC se presentó la memoria y balance de SOMPU del ejercicio comprendido entre julio de 2007 y julio de 2009. En este primer volumen de la Revista de Oncología Médica queremos compartir con ustedes los aspectos más destacables de dicha memoria.

Se realizaron en este período 21 reuniones de Comisión Directiva, dos Asambleas Generales de Memoria y Balance y una Asamblea General Extraordinaria.

Con orgullo podemos comunicarles que en estos dos años se han incorporado 26 nuevos socios y se realizó la reinscripción de un ex socio con lo que suman 131 los socios de nuestra Sociedad.

Las *actividades científicas organizadas* fueron las siguientes:

- Prevención y diagnóstico de cáncer de cuello uterino: nuevas técnicas.
SOMPU–PRONACCAN. Agosto 2007.
- Prevención en Cáncer.
FEMI–SOMPU. Octubre 2007.
- Jornada de actualización sobre Melanoma. Actividad de EMC.
SOMPU y Cátedras de Dermatología, Cirugía Plástica, Medicina Nuclear y Anatomía Patológica. Noviembre 2007.
- Bifosfonatos en cáncer de próstata.
SOMPU, Cátedra de Urología. Mayo 2008.
- Actualización en cáncer de mama.
SOMPU, Sociedad Uruguaya de Mastología. Julio 2008.
- Hepatocarcinoma y cáncer renal. Abril 2009.
- Novedades ASCO 2009. Julio 2009.
- Del 20 al 22 de noviembre de 2008 se llevó a cabo la actividad científica más importante organizada por nuestra Comisión Directiva que es el Congreso Uruguayo denominado: «10° Congreso

Uruguayo de Oncología», en memoria del Profesor Emérito Julio Priario, en homenaje al Profesor recientemente fallecido.

Dicho Congreso fue declarado de interés nacional por la Presidencia de la República y auspiciado por la UICC. El Comité Científico estuvo integrado por los Dres. Musé, Sabini, Torres, Delgado, Varangot, Kasdorf y Dabezies y contamos con la presencia de prestigiosos invitados extranjeros como el Prof. C. Nichols, D. Slamon, J. Mackey, C. Hudis, A. Grothey, J.P. Droz, M. Marty, H. Sancho Garnier y A. Fourquet. En el marco del mismo se desarrolló el 2^{do} Curso de Prevención del Cáncer de la UICC, la 5^{ta} Jornada de Enfermería Oncológica y un Encuentro de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerología (FLASCA).

Se presentaron 31 trabajos científicos y los socios tuvieron acceso a todas las presentaciones del Congreso a través de un CD que estuvo a disposición en la secretaría. Hubo 492 inscriptos en el Congreso: 70 socios de SOMPU, 27 invitados extranjeros, 56 latinoamericanos no uruguayos, 34 becados de la Sociedad de Mastología, Gastroenterología y Urología, 204 a Jornadas de Enfermería y 101 otros inscriptos (médicos no oncólogos, estudiantes, etc.).

Junto a la *Comisión de Publicaciones* se alcanzaron algunos de los objetivos que nos habíamos propuesto:

- La creación de la página web de SOMPU con actualización periódica (www.sompu.org.uy) donde además de difundir nuestra sociedad, permite obtener información sobre actividades y eventos de la especialidad, contiene el formulario de solicitud de ingreso a SOMPU y tiene una sección del GOCUR. Durante el Congreso ha permitido

el acceso al programa del mismo y también el envío de trabajos científicos.

- La publicación del Boletín de Noticias de SOM-PU con noticias gremiales, información sobre eventos, etc.
- La creación de un Consentimiento informado para tratamientos oncológicos médicos.

Entre las *actividades desarrolladas por la secretaria gremial* se destacan:

- La notificación a Direcciones Técnicas mutuales sobre la situación irregular de médicos sin título de oncólogo médico que se encuentran ocupando estos cargos.
- El envío de una carta al MSP alertando sobre esta situación y sobre la carencia de oncólogos médicos en algunos departamentos del país.
- La finalización del juicio contra SOM-PU realizado por un socio con fallo final que desestima la demanda realizada, favorable a SOM-PU.
- La realización de una Asamblea General Extraordinaria, en la ciudad de Rivera, el 24 de mayo de 2008 donde se resolvió por mayoría la modificación de algunos estatutos que resultaban inconvenientes para el buen funcionamiento de la Sociedad en estos tiempos modernos. Los estatutos modificados, que fueron aprobados recientemente por el Ministerio de Educación y Cultura (29/5/09) e inscripto en el Registro de Personas Jurídicas (3/6/09), comprenden sustancialmente lo siguiente:
 - Habilitación a la Comisión Directiva para la creación de laudos oncológicos que permitan fortalecer nuestra actividad laboral, estando actualmente formalmente habilitada la SOM-PU para realizar todas las gestiones pertinentes antes autoridades públicas y privadas, SMU, FEMI, etc., que dignifiquen aún más nuestra actividad profesional.
 - Fomentar y apoyar la investigación oncológica nacional desarrollada por el GOCUR.
 - Reglamentar el comportamiento de los socios en relación al pago de las cuotas sociales estableciendo claramente los derechos y las obligaciones de los socios.
 - Alargar el plazo para llamado Asamblea General Extraordinaria de 8 a 15 días para facilitar la comunicación y la operativa de la misma.
 - Validar los llamados a Asambleas Generales a través de correo electrónico de manera de no seguir dependiendo de las notificaciones escritas con los correspondientes gastos de papelería y correo.

- Modificar el límite de unidades reajustables para la adquisición de bienes inmuebles o asunción de obligaciones por parte de la Comisión Directiva de manera de hacer más dinámica su labor cotidiana.

Se inscribió a la SOM-PU en la DGI y se contrató a su secretaria con los aportes legales correspondientes. Se contrató un estudio jurídico que nos asesoró en todo lo referente a la Reforma de Estatutos, consentimiento informado para la actividad oncológica y aspectos jurídicos varios.

La *Comisión de Educación Médica Continua* organizó varias actividades durante este período:

- Jornada de actualización sobre Melanoma. Montevideo. Noviembre 2007.
- Prevención en Cáncer. FEMI-SOM-PU. Octubre 2007.
- II Curso Internacional de Prevención en Cáncer. UICC. Montevideo. Noviembre 2008
- Actividad sobre Cuidados Paliativos que incluyó la presentación del Programa Nacional de Cuidados Paliativos, la proyección de la película «La historia de Claudia» de la Dra. Mourelle y un taller coordinado por el Dr. Levin. Octubre 2008.

Se participó con representantes de nuestra comisión directiva en el 9° y 10° Seminario-Taller de Desarrollo Profesional Médico Continuo en 2007 y 2008.

Se apoyó el perfeccionamiento de nuestros socios en el exterior a través de becas de apoyo para asistir a Congresos Científicos Nacionales e Internacionales.

Asimismo hemos concretado otros objetivos inicialmente trazados por la Comisión Directiva:

- Se ha apoyado al GOCUR para la adquisición de su personería jurídica y para el alhijamiento de su sede.
- Se conmemoró los 25 años de la SOM-PU con una memorable fiesta en agosto de 2008.
- Se facilitó y estimuló el conocimiento del inglés para los socios SOM-PU organizando un curso para los mismos con docente especializada a precio muy accesible siendo el 50% del mismo cubierto por la SOM-PU.
- Se brindó apoyo económico para la reapertura del portal de la Biblioteca Cochrane.
- Se logró finalmente recuperar todo el activo que la sociedad tenía depositado en el Banco Comercial, lo que permitió incrementar las arcas de la SOM-PU.

En fin hemos tratado de potenciar los logros que las Comisiones Directivas anteriores habían realizado, tomando en consideración los nuevos tiempos que se avecinan de manera de facilitar la labor de

las nuevas comisiones directivas y apoyar al socio SOMPU en todas las áreas (científica, social, educativa, investigacional y gremial).

Nos queda solamente agradecer a todos los integrantes de la Comisión Directiva actual que nos han

permitido obtener las metas que nos habíamos propuesto cuando asumimos esta tarea hace dos años y deseamos a la nueva Comisión Directiva el mayor de los éxitos.

Nos despedimos con un fraternal saludo.

Sobre el Centro de Documentación e Información en Cáncer [CDIC]

LIC. DINORAH GONZÁLEZ BLASCO
Coordinadora CDIC

El Centro de Documentación e Información en Cáncer (CDIC) comienza sus actividades en 1992, como programa de apoyo a la gestión institucional y fundamentalmente a la comunidad oncológica y disciplinas conexas.

Desde su inicio la propuesta era transitar paulatina y sostenidamente hacia el desarrollo de sus servicios de información, caracterizados por eficiencia, rapidez y calidad, asegurando las demandas de información de los usuarios en un mínimo tiempo de respuesta.

Con un objetivo claramente definido, el desafío se orientaba a reconocer los progresivos y necesarios cambios para alcanzarlo, que obligaban a CDIC a adecuarse a las nuevas tecnologías de información; a los recursos humanos responsables ajustar su perfil y capacidad para asimilar estos cambios; y paralelamente ofrecer capacitación continua a los usuarios.

El futuro al que nos dirigimos requiere:

- Consolidar mecanismos de análisis e incorporación de nuevas tecnologías de información.
- Permanente desarrollo de la colección, para responder a las demandas de los usuarios.
- Acceso libre a bases de datos regionales e internacionales.
- Fácil acceso a documentos científicos.
- Revistas y libros especializadas electrónicos a texto completo.
- Digitalización de documentos de autores uruguayos.
- Automatización de los servicios brindados.
- Cooperación e intercambio con organismos e instituciones nacionales y regionales.
- Integración de redes nacionales y regionales en ciencias de la salud.

CDIC conforma un espacio físico y virtual. Ofrece a los usuarios ámbitos de estudio adecuados y

confortables, recursos de información necesarios para satisfacer sus demandas en forma rápida y eficaz y capacitación en las nuevas tecnologías requeridas para una adecuada utilización de las mismas.

A partir de su creación, el crecimiento de sus servicios ha sido constante, reflejando un alto grado de expansión, constituyéndose en un centro de referencia nacional y regional.

El apoyo recibido desde un principio y en forma permanente por las autoridades de la CHLCC, la flexibilidad y confianza para la aceptación de estas transformaciones, así como la profesionalidad y capacidad del personal de CDIC, constituyen un soporte esencial en el logro de las metas propuestas. El desafío continúa.

Biblioteca Virtual en Salud – Oncología

La propuesta de creación de la BVS–ONCOLOGIA surge de la necesidad de difundir, integrar y compartir documentos, información relevante y actualizada en oncología y áreas conexas. La actual BVS–O que los usuarios actualmente consultan corresponde a la última versión trilingüe: español, inglés y portugués, 4.0.1 aprobada por Bireme/OPS.

Podemos definir básicamente una biblioteca virtual como un enorme portal que se visualiza como la base distribuida del conocimiento científico y técnico en salud, registrado, organizado y almacenado en formato electrónico.

Su arquitectura interna permite asegurar que las fuentes de información se conecten en red y de esta forma maximizar su visibilidad y accesibilidad.

Desde el punto de vista de su concepción, apunta a que usuarios de distintos niveles y ubicación geográfica puedan interactuar y navegar en cada una

de ellas. El principio básico en el que se apoya es la equidad en el acceso a la información en salud.

El desarrollo y actualización de la BVS-O representa una ardua y sistemática tarea, ya que cada año es evaluada rigurosamente por el Grupo Consultor de Bireme, el que otorga tres meses para realizar las modificaciones requeridas. De no cumplirse en ese tiempo, la misma es dada de baja automáticamente.

Recientemente Bireme/OPS comunica a CDIC la aprobación de la última evaluación realizada, por lo que la BVS-O mantiene la acreditación por otro año, con el status de BVS temática certificada.

HONCODE (*Health on the Net*) es una fundación sin fines de lucro con estatus de ONG otorgado por las Naciones Unidas. Su misión es certificar la calidad de los sitios con contenido médico disponibles en Internet, lo que permite a usuarios orientarlos a fuentes de información confiables. La BVS-O obtuvo en octubre de 2008 la certificación, por lo que se ajusta a los ocho principios éticos esenciales de accesibilidad y calidad. Instituciones como UICC, WHO, NCI, ESMO, ASCO, Institut Pasteur, NLM, Inst. Gustav Roussy, John Hopkins University, Texas Cancer Center, IARC ostentan esta distinción.

¿Qué ofrece?

- Búsquedas bibliográficas simultaneas por medio de un metabuscador, a bases de datos nacionales e internacionales: PuBMED, PDQ, LILACS, URUCAN, BDEFN, Libros, SCIELO, MDConsult, COCHRANE.
- Libros a texto completo, 281 textos, tesis y monografías.
- Portal de revistas oncológicas acceso electrónico a 489 revistas de oncología, regionales e internacionales. 230 de ellas ofrecen en forma gratuita su contenido a texto completo. Las restantes, acceso libre al resumen de los artículos.
- Otros portales: BioMed Central, DOAJ – Directory of Open Access Journals, Timbó, Electronic Journals Library, Free Medical Journals, HighWire Press, Internet Scientific Publications, Latinex, PloS, MD CONSULT, PUBMED Central.
- Acceso a documentos permite acceder al documento original a través de los distintos portales.
- Directorio de eventos ofrece información de congresos, jornadas, seminarios nacionales e internacionales en oncología hasta el año 2011.
- LIS-O Localizador de Información en Salud-Oncología. Acceso a aproximadamente 978 sitios especializados, seleccionados de acuerdo a estrictos criterios de calidad.
- Directorio de profesionales uruguayos. Base de profesionales que desarrollan su actividad en la disciplina oncológica y relacionadas.
- Directorio de Instituciones nacionales del área de la salud, 875 registros.
- Instituciones Oncológicas iberoamericanas: contiene sitios oficiales de organizaciones, instituciones, sociedades científicas, centros de tratamiento contiene 281 sitios actualizados.
- Epidemiología del Cáncer brinda información actualizada acerca de incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer en Uruguay, y también acceso a indicadores numéricos internacionales. En cuanto a la información nacional, ofrece datos numéricos aún no impresos.
- Legislación nacional en cáncer y tabaquismo. Recopilación de leyes, disposiciones municipales y del MSP, con acceso en su mayoría al texto completo.
- Comunicación. Módulo con vínculos a sitios especializados especialmente dirigidos a pacientes y personas interesadas.
- Temas: actualmente contiene cuidados paliativos, tabaquismo y enfermería oncológica. La búsqueda formulada se realiza simultáneamente en todas las bases de datos.
- Destacados. eventos, publicaciones relevantes nacionales, nuevas actividades, novedades para los usuarios, noticias de las BVS regionales, así como importantes acreditaciones recibidas por CDIC-BVS-O (HONCODE y Bireme/OPS).

La BVS-O, única en el área oncológica en América Latina, orienta su desarrollo a ser designada BVS regional, aunque aquí ya son otros elementos y coyunturas de interés político que prevalecen. Igualmente, el esfuerzo de todo el personal continúa.

Cuidados paliativos en Uruguay

DR. ROBERTO LEVIN

Oncólogo, especialista en Cuidados paliativos

Quisiera comenzar con un agradecimiento al Comité Editor de la Revista de Oncología Médica, que nos otorga este espacio. Editar una revista médica periódica en nuestro medio significa ponerse al hombro una tarea diría titánica; conociendo al Comité Editor y al Servicio de Oncología Clínica auguramos, qué duda cabe, que tendrán el mejor de los éxitos.

En cuanto a nosotros, desde los Cuidados Paliativos en Oncología, estamos prontos a colaborar de ahora en más con esta iniciativa.

Debemos recordar que los cuidados paliativos nacen como idea, en la década de los '40, con Ciceley Saunders, desde la Oncología; más precisamente para cubrir las necesidades de los pacientes con cáncer avanzado.

Desde un punto de vista histórico y conceptual, a lo largo del siglo XX, los éxitos de la medicina en prevención y curación han cambiado el perfil epidemiológico en gran parte del mundo, determinando un marcado aumento de la incidencia de diversas enfermedades crónicas progresivas e incurables, y entre ellas el cáncer.

Es precisamente ante esta situación que surge en Gran Bretaña, en la década de los '60, lo que se dio en llamar el Movimiento Hospice. En 1967, en Londres, se funda el Saint Christopher's Hospice, primera institución en el mundo que se dedica al cuidado de los enfermos con cáncer avanzado y que incluye la docencia e investigación en esta rama de la Medicina.

En 1974, en Estados Unidos, se funda el Connecticut Hospice que basa su accionar no en la internación de estos enfermos, sino en su asistencia domiciliaria.

En 1975, en el Royal Victoria Hospital, de Montréal, Canadá, se abre el primer servicio de cuidados paliativos que da nombre formal a lo que luego será

reconocido por la OMS como la mejor manera posible, tanto técnica como humana, de afrontar una enfermedad terminal.

En Europa, a fines de la década de los '70 se crea la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) que promovió los primeros programas nacionales de cuidados paliativos.

En 1982, la OMS da inicio a su Programa del Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos.

En 1987, la medicina paliativa fue reconocida como especialidad en el Reino Unido. En ese mismo año, la OMS publica su primer monografía sobre el control del dolor en el cáncer, dando a conocer su hoy reconocida "escalera analgésica".

Desde 1996, los cuidados paliativos son uno de los tres programas prioritarios de la OMS.

Actualmente los cuidados paliativos concebidos como una disciplina médica más, que combina en su accionar la asistencia, la docencia y la investigación se han desarrollado en todo el mundo. Hoy existen quince organizaciones internacionales de cuidados paliativos, que abarcan más de 100 países que cuentan con servicios de cuidados paliativos y más de 8.000 distintos programas que brindan asistencia hospitalaria, domiciliaria y/o de base comunitaria.

Cuidados paliativos en Uruguay

Nuestro país no escapa al perfil epidemiológico mencionado y ello ha llevado a que una gran parte de la población pase por una fase de enfermedad terminal, más o menos prolongada, con una gran demanda en recursos humanos y económicos. Esta situación constituye un verdadero desafío para nuestra práctica clínica diaria en particular, y para todo el sistema de salud en general.

Estos pacientes presentan múltiples síntomas que son multifactoriales, cambiantes y progresivos y de gran impacto sobre el propio paciente, su familia y el equipo asistencial. Ello se debe al deterioro progresivo del paciente, a la alteración de la relación familiar y en gran parte a la angustia generada por el enfrentamiento a la muerte.

La constante demanda de mejorar la calidad de vida del paciente obliga a optimizar la calidad profesional y humana sobre todo en la fase final de la enfermedad ya que es la situación más difícil de manejar y de mayor conflicto para el paciente, su familia y el personal de salud.

Actualmente la Medicina Paliativa ofrece los recursos técnicos y humanos capaces de resolver de la mejor manera posible estas situaciones.

De acuerdo con la OMS que desde 1996 ha incorporado los cuidados paliativos como uno de sus programas prioritarios, sostenemos que los cuidados paliativos son la única opción ética, humana y económica para los pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas, progresivas e irreversibles.

Concebimos a los cuidados paliativos como **una actividad esencial** dentro de la estrategia de la atención primaria de salud, pero no sólo limitada al primer nivel de atención sino que los cuidados paliativos deben formar parte del segundo y tercer nivel de atención conformando una verdadera red que ofrezca una cobertura permanente al paciente oncológico independientemente de su lugar de atención.

Por estas razones afirmamos que los cuidados paliativos deben constituirse dentro del Sistema Nacional Integrado de Salud en un servicio equitativo, disponible y accesible para toda persona que lo necesite.

En Uruguay, desde los años '90 son varios los grupos que trabajan en estos temas. En el Hospital de Clínicas, en el Servicio de Oncología Clínica se crea la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) en 1994 habiendo desarrollado una amplia actividad académico-asistencial en esta disciplina.

Si bien se comenzó la actividad asistencial a nivel intrahospitalario, se optó rápidamente por priorizar el apoyo al paciente y su familia a nivel domiciliario, constituyendo la primera unidad de cuidados paliativos domiciliarios del país.

Otros dos aspectos que merecen destacarse son:

- a) Convencidos de que la **educación en cuidados paliativos** constituye el método más efectivo para cambiar la situación de atención deficitaria a los pacientes oncológicos avanzados, se diseñaron una serie de actividades dirigidas a los estudiantes de Medicina. Es así que desde 1998, se dictan dos clases teóricas y se realizan dos talleres anua-

les sobre cuidados paliativos. Como material de apoyo docente se realizó la primera edición del Manual de Cuidados Paliativos en el paciente oncológico, en agosto de 2001, reeditada y ampliada en octubre de 2008.

- b) Por otra parte, frente a la necesidad de lograr un impacto rápido y amplio, valoramos la posibilidad de **extender los cuidados paliativos al interior del país**. Se consideró que sería más fácil implementar los cuidados paliativos en ciudades relativamente pequeñas cuyo sistema de salud se basa en general en un hospital y una sola mutualista y atendidos ambos por el mismo personal. Se realizaron cursos y talleres en 12 capitales departamentales, dirigidos a personal de salud interesado en el tema y en el ámbito de instituciones que contaran con recursos para llevar adelante esta propuesta. A partir de estas jornadas, se constituyeron servicios de cuidados paliativos en 9 ciudades.

Mientras tanto, en Montevideo se han desarrollado múltiples servicios de cuidados paliativos en los ámbitos público y privado.

Todo este proceso desembocó en la fundación de la Sociedad Uruguaya de Medicina y Cuidados Paliativos en 2001, y luego en la organización del 2^{do}. Congreso Latinoamericano de Cuidados Paliativos que se realizó en Montevideo, en el año 2004.

Merecen destacarse dos instancias: en primer lugar, la presentación de la Diplomatura en Cuidados Paliativos del Adulto, aprobada por la Escuela de Graduados, el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina y el Consejo Directivo Central de la Universidad de la República, en octubre del 2008.

En segundo lugar, en el marco del PRONACCAN, se elaboró una propuesta de Programa Nacional de Cuidados Paliativos, cuyo objetivo es la instrumentación de un Sistema Nacional de Cuidados Paliativos que cubra todo el país en un lapso de tres años.

Como se sabe, uno de los parámetros que evalúa la OMS para medir la calidad asistencial de los servicios de cuidados paliativos a nivel mundial es el consumo anual de morfina, expresado en mg per cápita. En el año 1998, nuestro país ocupaba el 8^o lugar en América Latina con un consumo de morfina de 2.44 mg/per cápita. En el año 2002 ocupó el primer lugar con 3.98 mg/per cápita. Las últimas cifras publicadas en 2005, ubican al Uruguay en el 3^{er}. puesto con 3.25 mg/per cápita.

Finalmente, debe señalarse la importancia de que el Ministerio de Salud Pública en el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud establece que los

Cuidados Paliativos son una prestación obligatoria, ya sea a nivel público o privado, y que deben dispensarse en domicilio, en policlínicas y en internación.

Como se desprende de estas líneas, hemos recorrido un largo y arduo camino para ser reconocidos

como una rama más de la Medicina, no sólo igual a las ya existentes sino esencial para asegurar la mejor calidad de vida posible para el paciente con una enfermedad crónica e incurable, dentro de su entorno sociofamiliar.

Envío de trabajos a publicar:

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya
Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598 2) 487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

Contactos para publicar o patrocinar la Revista:

Administración: Ediciones del Trébol.
Sra. Ana Tomeo
Tel. (598 2) 411 3890
Email: lhvignolo@adinet.com.uy
Edición: Daniel Pereira.
Email: dpereira.uy@gmail.com

Normas de publicación

Generalidades

Los artículos entregados para su publicación en **Revista de Oncología Médica** deberán adecuarse a las siguientes normas. Recuerde respetar y atenerse a las mismas para evitar retrasos en la edición de sus trabajos.

Los trabajos serán inéditos y originales. Una vez entregados no podrán ser presentados en otra publicación, salvo que hayan sido rechazados por el Consejo Editorial. Tampoco se aceptarán trabajos con modificaciones parciales que no cambien sustancialmente el contenido del mismo, ya presentados o publicados en otra revista.

El manuscrito, redactado en español, se presentará escrito en computadora PC compatible, usando MS Word® o un programa compatible de procesamiento de textos, en papel de formato estándar A4, **impresas de un solo lado, a doble interlineado**, con un margen lateral de 4 cm, un original y dos copias impresas además de un CD conteniendo toda la información por separado (textos por un lado, tablas y cuadros por otro, gráficos por otro y figuras, fotos e ilustraciones por otro lado).

Las tablas y las figuras se presentarán en archivos separados del texto, en procesadores adecuados a su fin, en el soporte electromagnético preferido, debidamente identificados y ordenados. Las tablas se pueden presentar en archivos de extensión original .xls o .doc, sin tramas ni texturas de fondo, en blanco y negro. Los archivos de **las figuras, fotos e ilustraciones** —siempre aparte de los archivos de textos y tablas; **nunca insertadas entre los textos o copiadas de publicaciones electrónicas alojadas en la web**—, se deben presentar en extensiones .tif, en blanco y negro o escala de grises, a una resolución de salida de **300 dpi**.

El manuscrito debe ir acompañado con una carta de presentación y la firma y autorización de todos los autores, aprobando los resultados del trabajo, declarando la no presentación simultánea o la publicación previa del trabajo en otros libros o revistas nacionales o internacionales.

Los artículos serán vistos por el Consejo Editorial quienes valorarán la forma y el contenido y someterán los artículos al arbitraje por pares, de lo que pueden surgir las siguientes posibilidades: 1) aceptados sin modificaciones; 2) publicados previas modificaciones aceptadas por los autores y 3) no aceptados. Los motivos de la no aceptación y de las correcciones propuestas serán notificadas a los autores.

Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente arriba y a la derecha. Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referirse a la tabla o a la figura. (No incluir ni tablas ni figuras en el texto). Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el CD en un archivo separado.

Página del título. Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos.

Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un resumen **en español, portugués e inglés**, de no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera: Introducción, Material y Método, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones. Palabras clave: se utilizará un máximo de 10, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descriptores *MeSH*.

Texto.

Comenzará en la página 3. En general, aunque no necesariamente, constará de las siguientes secciones: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Método – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia, así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible, que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación directa y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, sometiéndolas previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados, de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, de manera de permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos es-

tablecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. No deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

Normas éticas.

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos, se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996,

Estadística.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado, el acceso a los datos originales que verifique los resultados que se presentan. Cuantificar los hallazgos, siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza). Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de *p*, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante. Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización. Se han de describir los métodos, y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Informar sobre complicaciones del tratamiento. Precisar el número de observaciones. Mencionar los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados. Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

Resultados.

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

Discusión.

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos, se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

Conclusiones.

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

Agradecimientos.

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras, deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas se abreviarán, de acuerdo con el estilo adoptado por el Index Medicus, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente, en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas, se utilizarán las abreviaturas del Index Medicus Latinoamericano. Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas. El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

Artículos de publicaciones periódicas.

Autor o autores del artículo. Título. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas. Se mencionarán hasta seis autores. Cuando el artículo tenga siete o más, se mencionarán los seis primeros, seguidos de la expresión latina *et al.*

Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

Autor personal.

Se menciona el apellido del autor y la inicial del nombre, todo en mayúsculas. En caso de varios autores, se mencionan todos separados por una coma. La inicial del nombre no lleva punto.

Autor corporativo.

Es la entidad responsable del trabajo. Se la menciona en su idioma original, en forma desarrollada.

Título y subtítulo.

Se anotan tal como aparecen en la publicación.

Edición.

Se indica en números arábigos, seguida de la abreviatura ed. Ejemplos: 5ª ed. 6ª ed. 5ª ed. Si es primera edición, no debe anotarse.

Pie de imprenta.

Lugar de publicación (ciudad): editor (se menciona el principal, eliminando palabras como Compañía, Limitada, e Hijos, etc.) y año de publicación. Ejemplo: México: Interamericana, 1976.

Páginas.

Se menciona con números arábigos y puede comprender: número total de páginas: 729 p., Páginas consultadas: 724–729 (724–9). Volumen: v.5.

Parte o capítulo de un libro.

La ordenación de los datos bibliográficos es la siguiente: Autor. Título. Edición. (Si es la primera edición, no debe anotarse). Lugar de publicación: editor, fecha: páginas. La entrada principal se hace por el autor del capítulo, seguido del título y a continuación la referencia completa del libro, precedida de la expresión latina *in*. Congresos, Conferencias, Reuniones.

Se entran por el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

Tablas

Deben hacerse en hoja aparte, respetando el doble espacio, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la página, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada tabla. Las tablas se citarán en el texto en orden consecutivo. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

Fotografías

Serán bien nítidas, impresas en blanco y negro o escalas de grises, adjuntando un archivo correspondiente en disquete o CD, con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión **.tif / .jpeg**. Las letras, números o símbolos serán lo suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción. Los títulos y las explicaciones detalladas irán aparte, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar ilustraciones o fotografías en color, los gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a todo color.

Leyendas de las ilustraciones

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

Abreviaturas y siglas

Utilizar sólo la abreviatura estándar. Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.