

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

MASTER UNIVERSITARIO EN TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CUIDADOS
PALIATIVOS EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO



ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA
ALOPECIA EN LAS CEJAS MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE
GEL FRÍO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

ALUMNA: *ELVIRA LIVIER ORTIZ CORONADO*

TUTOR: *CÉSAR A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ*

15 DE JUNIO 2015

D. César A. Rodríguez Sánchez, Especialista en Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Profesor asociado de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA

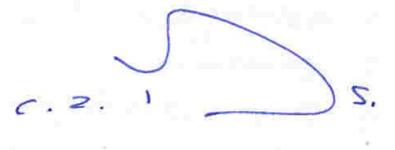
Que el presente trabajo que lleva por título:

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS
CEJAS MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE /
NEOADYUVANTE

Realizado por la alumna: Elvira Livier Ortiz Coronado bajo mi supervisión para optar al Título de: *Máster en Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Enfermo Oncológico* en su edición del curso académico 2014/2015 reúne todos los requisitos exigidos para poder ser defendido en sesión pública.

Para que conste y surta efecto donde proceda, firmo la presente en Salamanca, a 15 de Junio del año 2015.

Firma



Dedicado a las personas que creyeron en este proyecto y en mí, incluso cuando ni yo creía que podría lograrlo; a las pacientes “*mis guerreras*” por dejarme ser parte de sus vidas durante estos meses.

A mis padres, los mejores ejemplos de superación y fuerza.

A Helena por leer y corregir este trabajo tantas veces, y finalmente a mi tutor por confiar en mí para realizar este proyecto, sin ti no hubiera sido posible.

“Los grandes espíritus siempre encontrarán la violenta oposición de las mentes mediocres”.

Albert Einstein

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	PÁG. 8
1.1	PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE MAMA	PÁG. 9
1.2	BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	PÁG. 11
1.3	CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA	PÁG. 12
1.4	DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA	PÁG. 13
1.5	TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	PÁG. 15
1.5.1	QUIMIOTERAPIA	PÁG. 16
1.5.2	HORMONOTERAPIA	PÁG. 19
1.5.3	AGENTES BIOLÓGICOS	PÁG. 20
2.	ALOPECIA COMO EFECTO ADVERSO DE LA QUIMIOTERAPIA	PÁG. 21
2.1	MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA ALOPECIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA	PÁG. 22
2.2	PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA	PÁG. 24
2.3	MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS QUE INDUCEN ALOPECIA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA	PÁG. 27
2.4	CARACTERÍSTICAS DEL ENFRIAMIENTO	PÁG. 28
2.5	EVALUACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PELO	PÁG. 29
2.6	EFFECTOS ADVERSOS DEL ENFRIAMIENTO	PÁG. 30
3.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	PÁG. 31
4.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	PÁG. 33
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	PÁG. 35
6.	RESULTADOS	PÁG. 40
6.1	CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES	PÁG. 41

6.2	RESULTADOS POR GRUPO	PÁG. 44
6.3	EXPOSICIÓN DE CASOS	PÁG. 47
6.4	SENSACIONES PERCIBIDAS DURANTE EL ENFRIAMIENTO	PÁG. 52
6.5	COMODIDAD Y ACEPTACIÓN DEL MÉTODO	PÁG. 53
7.	DISCUSIÓN	PÁG. 54
8.	CONCLUSIONES	PÁG. 57
9.	BIBLIOGRAFÍA	PÁG. 58
10.	ANEXOS	PÁG. 62
	• ANEXO 1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS COHORTE A	
	• ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO COHORTE A	
	• ANEXO 3 CONSENTIMIENTO PARA UTILIZACION DE DATOS COHORTE A.	
	• ANEXO 4 EVALUACIÓN SOBRE TRATAMIENTO COHORTE A.	
	• ANEXO 5 CONSENTIMIENTO INFORMADO COHORTE B.	
	• ANEXO 6 EVALUACIÓN PERSONAL SOBRE LA PÉRDIDA DE LAS CEJAS COHORTE B.	

RESUMEN

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

Introducción y objetivos

La alopecia inducida por quimioterapia constituye uno de los efectos adversos más frecuentemente inducidos por el tratamiento en pacientes con Cáncer de Mama (CM). La alopecia de las cejas, produce un importante impacto en la autoimagen, no existiendo en la actualidad tratamientos eficaces que eviten su aparición. Basándonos en la evidencia sobre la prevención de la alopecia en cuero cabelludo mediante la administración de frío, se diseñó un estudio piloto de prevención de la alopecia en cejas en pacientes en tratamiento con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con antraciclinas (FEC) y paclitaxel semanal.

Material y Métodos

Se aplicaron gafas de gel líquido aptas para su congelación sobre las cejas, durante un período de exposición al frío de 15 minutos previo al tratamiento y durante el tiempo completo de infusión de FEC o paclitaxel. El grado de alopecia se clasificó según grados de la OMS (0 = sin alopecia; 1 = alopecia mínima; 2 = alopecia moderada; 3 = alopecia completa reversible; 4 = alopecia completa irreversible).

Se consideró éxito terapéutico la obtención de grados 0 a 2. Se evaluó tolerabilidad y grado de satisfacción de las pacientes.

Resultados

n=11. Edad (mediana): 45 años (33-66). Tipo de QT: FEC → Paclitaxel: 7 pacientes; Paclitaxel → FEC: 4 pacientes. Alopecia en cejas: Grado-0: 5 pacientes; Grado-1: 2 pacientes; Grado-2: 2 pacientes; Grado-3: 2 pacientes; Grado-4: 0 pacientes. Tasa de éxito: 82%. Efectos adversos: Quemazón leve (3 pacientes), Dolor leve (3 pacientes), lagrimeo (1 pacientes). 10 de las pacientes consideraron la aplicación tolerable y satisfactoria. El análisis retrospectivo de una cohorte emparejada de 11 pacientes con edad y tratamiento similar, sin aplicación de frío, reportó una tasa de alopecia grado-3 del 64%.

Conclusión

Los resultados preliminares de nuestro estudio muestran que la aplicación de gel frío como prevención de la alopecia de las cejas durante la quimioterapia con antraciclinas y taxanos en pacientes con CM es eficaz y tolerable, garantizando su evaluación en estudios más amplios. En nuestro conocimiento, ésta es la primera experiencia comunicada con esta estrategia terapéutica.

1. INTRODUCCIÓN

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE /
NEOADYUVANTE

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino en nuestro medio. A lo largo de la vida lo padecerán una de cada 8 a 10 mujeres. Es la enfermedad más frecuente en países desarrollados, con mayor incidencia en Estados Unidos, Australia, norte de Europa y Argentina. En España se diagnostican más de 25.000 casos nuevos al año y fallecen más de 6.000 mujeres por esta causa. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con una máxima incidencia entre los 45 y 65 años (1).

Mientras el número de casos y las tasas de incidencia aumentan lentamente, las tasas de mortalidad se encuentran en descenso, debido esencialmente a un diagnóstico más precoz y a la incorporación de nuevos tratamientos más eficaces para la enfermedad (2).

1.1 PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE MAMA

La patogénesis molecular del cáncer de mama involucra una serie de alteraciones genéticas de la célula epitelial de la mama que resulta de células somáticas malignas agresivas. El proceso puede ser iniciado por una variedad de carcinógenos (químicos, radiaciones, etc.), y puede ser promovido por varios factores ambientales y fisiológicos.

El cáncer de mama se desarrolla en las células genéticamente alteradas de la unidad lobular ductal. Algunas de estas alteraciones pueden ser heredadas. Los genes más importantes involucrados en este proceso son el BRCA1 y la

p53 que se localizan en el cromosoma 17, el gen BRCA2 que se localiza en el cromosoma 13 y el gen HER-2/neu.

Las alteraciones genéticas vienen dadas por mutaciones, delecciones, amplificaciones o pérdida de delecciones. El gen BRCA1 actúa como un gen supresor y tiene herencia autosómica dominante y se identifica en los casos familiares de cáncer de mama y ovario. El BRCA2 también es un gen supresor y aparece fundamentalmente en casos familiares de cáncer de mama.

El gen p53 es un gen supresor que actúa en la replicación y transcripción del ADN. Su mutación parece estar relacionada con la carcinogénesis química como causa del cáncer de mama (2).

La mayoría de las neoplasias mamarias se originan en el interior de los conductos como consecuencia de la transformación clonal de una célula epitelial con infiltración posterior y extensión localmente a través de los vasos linfáticos y a distancia por vía sanguínea (1).

Etiopatogenia:

- a) La etiología del cáncer de mama es desconocida y probablemente multifactorial.
- b) Es un tumor cien veces más frecuente en mujeres que en hombres y aumenta exponencialmente con la edad hasta los 50 años.
- c) Haber padecido cáncer de mama aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer en la mama contralateral.
- d) Tan solo el 10% de los casos tiene historia familiar. Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo. Se estima que el 5-10% de los casos se deben a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2. Ambos son genes supresores de tumor localizados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente. Otros genes de alta penetrancia que suponen mayor riesgo son p53 (Síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden) y ATM (ataxia telangiectasia).

- e) La exposición prolongada a altas concentraciones de estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama. Se consideran factores de riesgo: menarquia precoz (antes de los 12 años), menopausia tardía, nuliparidad, tratamiento hormonal sustitutivo. Entre los factores protectores podemos destacar: lactancia materna prolongada, primer parto a edades tempranas y un elevado número de embarazos.
- f) Radiaciones ionizantes, fundamentalmente en la infancia y la adolescencia.

1.2 BIOLOGIA DEL CÁNCER DE MAMA

1. ONCOGENES Y FACTORES DE CRECIMIENTO

En el cáncer de mama existe amplificación de los oncogenes c-myc⁹³ y HER-2neu. También puede estar asociado con mutaciones en el protooncogen H-ras-1. Otros factores de crecimiento incluyen el TGF- α y el TGF- β , EGF, receptores de somatostatina y de ácido retinoico y factor de crecimiento insulina-like.

2. RECEPTORES HORMONALES

Los receptores hormonales son proteínas que se localizan en el núcleo de las células del epitelio glandular de la mama y en las células tumorales. Las hormonas se unen a este receptor formando un complejo que desencadena la acción del ADN con la síntesis de proteínas, produciéndose la estimulación y proliferación celular. Existen dos tipos fundamentales de receptores, los de estrógenos y los de progesterona.

La presencia de receptores se asocia a tumores bien diferenciados con bajo índice de proliferación y con buen pronóstico.

Suelen estar presentes en el 40-50% de los tumores de mama en mujeres premenopáusicas y en el 60-80% en mujeres postmenopáusicas. El 75% de los

tumores con receptores de estrógeno positivos suelen ir asociados a la presencia de receptores de progesterona. La presencia de receptores se asocia a un patrón de recidiva de mejor pronóstico y es indicativo de sensibilidad tumoral a los tratamientos hormonales.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

La unidad ducto-lobulillar es la estructura básica de la glándula mamaria, y en su epitelio se originan la mayoría de las neoplasias. La clasificación más usada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El carcinoma ductal supone el 85% del total y el carcinoma lobular un 15%.

El cáncer de mama se origina en el epitelio glandular, atravesando posteriormente la membrana basal e infiltrando el estroma desde donde puede invadir los vasos linfáticos y/o sanguíneos. Los ganglios axilares son la principal área de drenaje de la mama, sobre todo en los tumores que se localizan en el cuadrante supero-externo; en los tumores situados en los cuadrantes internos la cadena ganglionar mamaria interna puede verse afectada. Al infiltrar los vasos sanguíneos de la glándula mamaria pueden desplazarse células tumorales al torrente sanguíneo y colonizar órganos a distancia, dando lugar a metástasis.

Los órganos en los que con más frecuencia metastatiza el cáncer de mama son el hueso, el pulmón y el hígado, y con menor frecuencia la piel, el cerebro, las meninges, el peritoneo y los órganos genitales.

1.3 CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA

La forma de presentación más habitual es como masa/nódulo indoloro, detectado por la propia paciente o el clínico en una revisión rutinaria. Los signos que nos han de hacer sospechar un cáncer de mama son: masa dura y fija a planos profundos o a la piel con o sin retracción de la misma, retracción del pezón, edema cutáneo en “piel de naranja” y adenopatías axilares.

1.4 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

a) MAMOGRAFÍA

Alta sensibilidad (detecta hasta el 90% de las neoplasias mamarias), sobre todo en mamas de baja densidad, pero baja especificidad. Los hallazgos se clasifican según seis categorías establecidas por el ACR (American College of Radiology) que definen el sistema BI-RADS (Breast Imaging – Reporting And Data System) (Figura 1).

Categorías mamográficas: BI-RADS (<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>)		
Categoría	Recomendación	Probabilidad de malignidad
0: incompleta	Necesidad de más estudio	No aplicable
1: normal	Seguimiento normal	0%
2: benigna	Seguimiento normal	0%
3: probablemente benigna	Seguimiento de intervalo corto	< 2%
4: anomalía sospechosa	Considerar biopsia	2-95% Bajo riesgo Riesgo intermedio Moderado-alto riesgo
5: altamente sugestivo de malignidad	Realizar biopsia o cirugía	> 95%
6: carcinoma comprobado con biopsia	Tratamiento indicado	

Figura 1. Clasificación BI-RADS para Cáncer de mama. Obtenido de: Martín Angulo M, et.al (2013) ⁽¹⁾

b) ECOGRAFÍA

Técnica complementaria a la mamografía, útil para diferenciar las masas sólidas de las quísticas, y como guía para procedimientos diagnósticos y la colocación de marcadores radio-opacos al mismo tiempo que la biopsia en las

pacientes candidatas a tratamiento sistémico primario (TSP) y posterior cirugía conservadora. Tiene mayor especificidad que la mamografía. Es de especial interés en mujeres jóvenes con mamas muy densas.

c) RESONANCIA MAGNÉTICA

Alta sensibilidad, del 91% pero una especificidad limitada. Útil en la detección de multifocalidad.

d) BIOPSIA

Imprescindible para planificar el tratamiento y evaluar el pronóstico. Debe realizarse una biopsia incisional (core needle breast o tru-cut), ya que la PAAF frecuentemente no proporciona tejido suficiente para determinar si el carcinoma es invasivo, el estado de los receptores hormonales o la amplificación o no del *herbB2*.

e) ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En el momento actual, en pacientes con estadios precoces (p ej.: tumores con pequeño tamaño y ausencia de afectación axilar) no se recomienda la realización de estudios radiológicos complementarios adicionales si no existen datos clínicos o bioquímicos de sospecha, reservándose los estudios de imagen para pacientes con criterios de riesgo (2).

ESTADIFICACIÓN

Para clasificar a las pacientes con cáncer de mama en función de la extensión de su enfermedad se utiliza el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) que evalúa el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M) (Figura 2).

Clasificación TNM y estadificación del cáncer de mama			
Tumor primario (T)			
Tx	No puede evaluarse el tumor primario		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ		
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar in situ		
Tis (Paget's)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS y/o LCIS) en el parénquima mamario subyacente. Si existe carcinoma en el parénquima mamario asociado a la enfermedad de Paget, se categoriza en función del tamaño del tumor del parénquima		
T1	Tumor ≤ 20 mm de diámetro mayor		
T1mic	Tumor ≤ 1 mm de diámetro mayor		
T1a	Tumor > 1 mm pero < 5 mm de diámetro mayor		
T1b	Tumor > 5 mm pero < 10 mm de diámetro mayor		
T1c	Tumor > 10 mm pero < 20 mm de diámetro mayor		
T2	Tumor > 20 mm pero < 50 mm de diámetro mayor		
T3	Tumor > 50 mm de diámetro mayor		
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)		
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluye invasión única del músculo pectoral		
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites y/o edema (incluido piel de naranja) de la piel, que no cumpla criterios de carcinoma inflamatorio		
T4c	T4a y T4b		
T4d	Carcinoma inflamatorio		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
Clasificación clínica (cN)			
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales		
N0	Sin evidencia de afectación de ganglios linfáticos regionales		
N1	Adenopatías ipsilaterales móviles en los niveles I y II de la axila		
N2	Adenopatías ipsilaterales en los niveles I y II de la axila fijas o formando un conglomerado; afectación de mama interna en ausencia de adenopatías axilares		
N2a	Adenopatías ipsilaterales en los niveles I y II de la axila fijas o formando un conglomerado		
N2b	Afectación de mama interna en ausencia de adenopatías axilares		
N2c	Metástasis en región infraclavicular (nivel III axilar) ipsilateral con o sin afectación de niveles I y II; o afectación de mama interna con adenopatías en nivel I, II axilar; o metástasis en región supraclavicular ipsilateral con o sin afectación de axila o mama interna		
N3a	Metástasis en región infraclavicular (nivel III axilar) ipsilateral		
N3b	Afectación de mama interna con adenopatías en nivel I, II axilar		
N3c	Metástasis en región supraclavicular ipsilateral con o sin afectación de axila o mama interna		
Clasificación patológica (pN)			
pNx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales		
pN0	Sin evidencia de afectación de ganglios linfáticos regionales		
pN0(-)	Sin afectación histológica, inmunohistoquímica (IHC) negativa		
pN0(+)	Células tumorales ≤ 0,2 mm (detectadas por H-E o IHC)		
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares; y/o en mama interna con metástasis en BSGC no detectadas clínicamente		
pN1mi	Micrometástasis (> 0,2 mm y/o más de 200 células pero < 2,0 mm)		
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios (al menos una > 2,0 mm)		
pN1b	Metástasis en mama interna con micro o macrometástasis detectada en BSGC pero no clínicamente		
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y en mama interna con micro o macrometástasis detectada en BSGC pero no clínicamente		
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios axilares; o afectación de mama interna detectada clínicamente en ausencia de afectación axilar		
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos una > 2,0 mm)		
pN2b	Afectación de mama interna detectada clínicamente en ausencia de afectación axilar		
pN3	Metástasis en más de 10 ganglios axilares; o afectación infraclavicular (nivel III axilar); o afectación de mama interna ipsilateral clínicamente evidente en presencia de uno o más ganglios axilares de niveles I o II afectados; o 3 o más ganglios axilares y sin mama interna con micro o macrometástasis detectadas en el ganglio centinela pero no clínicamente		
pN3a	Metástasis en más de 10 ganglios axilares (al menos una > 2,0 mm); o afectación infraclavicular (nivel III axilar)		
pN3b	Afectación de mama interna ipsilateral clínicamente evidente en presencia de uno o más ganglios axilares de niveles I o II afectados; o 3 o más ganglios axilares y sin mama interna con micro o macrometástasis detectadas en el ganglio centinela pero no clínicamente; o afectación supraclavicular ipsilateral		
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares		
Metástasis a distancia			
Mx	Metástasis a distancia no evaluadas		
M0	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia		
cM0(i+)	Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia pero con detección de células tumorales circulantes, en médula ósea o en otro tejido no ganglionar regional, menores de 0,2 mm		
M1	Metástasis a distancia detectable clínica o radiológicamente y/o mayores de 0,2 mm histológicamente confirmadas		
Estadios			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 2. Clasificación TNM para Cáncer de Mama. Obtenido de: Martín Angulo M, et. al.(2013) ⁽¹⁾

1.5 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

De manera global, el tratamiento del cáncer de mama se basa en una combinación de tratamientos locorregionales (cirugía y radioterapia) y tratamientos sistémicos (hormonoterapia, quimioterapia y terapias biológicas)

adaptadas a los factores clínico patológicos de riesgo de la enfermedad (1,2), como son la edad de la paciente, tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado histológico o el estado de los receptores hormonales y de Her2-neu.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

1.5.1 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es uno de los pilares del tratamiento sistémico del cáncer de mama. Su uso se considera en tres escenarios: adyuvante a cirugía, neoadyuvante o prequirúrgica y en la enfermedad metastásica.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Tras la cirugía siempre hay que valorar el tratamiento adyuvante sistémico (1).

Los beneficios en supervivencia de la quimioterapia adyuvante en las pacientes con estadios precoces de cáncer de mama han sido bien establecidos. Los primeros esquemas que ofrecieron beneficios reduciendo la tasa de recaídas y aumentando la supervivencia fueron los basados en combinaciones de ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF), posteriormente confirmados en los metaanálisis del Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) (3,4).

Posteriormente, la incorporación de las antraciclinas mostro incrementar los beneficios de CMF (3). Estudios aleatorizados más recientes y los mencionados metaanálisis han demostrado que el agregar taxanos a la quimioterapia adyuvante con antraciclinas reduce aún más el riesgo de recurrencia y mejora la sobrevida en las pacientes con cáncer de mama con afectación axilar y sin afectación de la misma pero con criterios de alto riesgo (3, 5, 6, 7, 8, 9).

Los dos taxanos incorporados al tratamiento adyuvante del cáncer de mama, son docetaxel y paclitaxel, demostrando un beneficio significativo en la

Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Global (SG) al añadirse a un esquema con antraciclinas. Desde la publicación del estudio ECOG 1199, las pautas de administración recomendadas para ambos taxanos son: semanal para el paclitaxel y cada tres semanas para docetaxel (5).

Uno de los esquemas más empleados en nuestro medio es la combinación de cuatro ciclos de FEC (5- fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) o CAF (ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo) seguidos de paclitaxel semanal, que mostró beneficios en dos estudios aleatorizados con ganglios positivos y negativos (6, 8).

Por lo tanto, cuando existe indicación de quimioterapia adyuvante (pacientes con ganglios positivos o pacientes con ganglios negativos pero con criterios de alto riesgo), el tratamiento estándar es, en la actualidad, la administración de un esquema que contenga antraciclinas y taxanos (2).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Es el que se administra antes del tratamiento local, habitualmente antes de la cirugía. Su objetivo fundamental es reducir el tamaño tumoral, teniendo su principal indicación en los carcinomas localmente avanzados (CLAM) e inflamatorios y también en las pacientes no candidatas de inicio a tratamiento conservador locorregional (1).

El objetivo del tratamiento neoadyuvante es lograr una respuesta patológica completa (RCp) entendida como ausencia de células tumorales en la mama (y axila, dependiendo de los estudios), ya que se correlaciona con mejores tasas de SLE y SG. Los esquemas de quimioterapia utilizados son básicamente los mismos que los empleados en adyuvancia, combinando antraciclinas y taxanos (1)(2).

Su uso puede considerarse de elección en tumores localmente avanzados y especialmente en el carcinoma inflamatorio. En términos globales la quimioterapia neoadyuvante obtiene respuestas objetivas en más de dos tercios de las pacientes con cáncer de mama operable (2).

En lo que se refiere a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, la quimioterapia adyuvante y la neoadyuvante ofrecen resultados comparables (2).

QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

La supervivencia media es de 2-3 años, y el objetivo del tratamiento en el Cáncer de Mama Metastásico (CMM) es prolongar la supervivencia y mejorar los síntomas y la calidad de vida de las enfermas, ya que, en general, no es una enfermedad curable. Por ello, a la hora de decidir el tratamiento es importante conocer: la extensión de la enfermedad, el estado de los receptores hormonales y la expresión del HER2, así como el estado general y los síntomas del paciente (1).

En tumores con sobreexpresión de HER2 debe asociarse siempre un fármaco anti-HER2.

Habitualmente se utilizan fármacos en monoterapia, de forma secuencial, lo que minimiza los efectos secundarios, reservando el tratamiento con poliquimioterapia para situaciones en las que es preciso obtener una respuesta rápida de la enfermedad (10).

Las antraciclinas fueron los fármacos de referencia hasta la llegada de los taxanos a finales de los años noventa. Pueden utilizarse tanto en monoterapia (adriamicina 60mg/m² cada 3 semanas o epirrubicina 100mg/m² cada 3 semanas) como en combinación (AC/CE, FAC/FEC) (1).

Actualmente, los taxanos (paclitaxel, docetaxel) se consideran igualmente fármacos útiles en la primera línea de tratamiento para el cáncer de mama avanzado (1,9).

Otros citostáticos activos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico son la vinorelbina, capecitabina, gemcitabina y eribulina, entre los más empleados (2).

1.5.2 HORMONOTERAPIA

Hasta un 75% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama presentan receptores hormonales positivos, lo que hace de la hormonoterapia, el tratamiento con mayor mejoría en la supervivencia global y supervivencia de larga evolución en todos los subgrupos de enfermas. Los mecanismos de actuación de estos tratamientos son: a) eliminación de la fuente estrogénica mediante la supresión ovárica en las pacientes premenopáusicas y con los inhibidores de la aromatasa en las mujeres postmenopáusicas; b) con el bloqueo de la unión de los estrógenos al receptor con los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) como el TAM y c) con agentes antiestrogénicos puros o degradadores selectivos del RE (SERD) como fulvestrant (1).

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

- **Premenopáusicas.** Tamoxifeno (20 mg diarios durante 5 años) es el tratamiento estándar en pacientes premenopausicas con receptores estrogénicos positivos, consiguiendo una reducción del riesgo relativo de recidiva del 45% y de muerte del 32% en mujeres menores de 50 años. También reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral (1).
- **Postmenopáusicas.** Existen dos opciones de tratamiento hormonal adyuvante: Tamoxifeno e Inhibidores de Aromatasa (1). Sin embargo, varios estudios aleatorizados y metaanálisis han demostrado que en este grupo de pacientes el uso de inhibidores de la aromatasa incrementa la SLE y SG tanto si se emplean de inicio, como si se incorporan de forma secuencial tras un periodo de tratamiento con Tamoxifeno (11).

1.5.3 AGENTES BIOLÓGICOS

Trastuzumab. Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al dominio extracelular del receptor HER2 que bloquea las vías de señalización mediadas por dicho receptor. Su actividad antitumoral se relaciona con: a) infrarregulación de expresión de HER2 en la superficie celular, b) bloqueo parcial de la activación de los heterodímeros HER2/HER3, c) sensibilización de las células tumorales frente al factor de necrosis tumoral, d) inhibición de la angiogénesis, e) papel en la respuesta inmune vía células natural killer, y f) sensibilización de células neoplásicas a la quimioterapia (1).

La adición de Trastuzumab a quimioterapia estándar en pacientes con ganglios positivos y ganglios negativos de alto riesgo permite disminuir el riesgo de recaída e incrementar significativamente la supervivencia, por lo que en la actualidad, Trastuzumab se ha incorporado como tratamiento estándar en estas pacientes. La duración del tratamiento es de un año y se precisa una especial monitorización de la cardiotoxicidad (2).

2 ALOPECIA COMO EFECTO ADVERSO DE LA QUIMIOTERAPIA

ALOPECIA COMO EFECTO ADVERSO DE LA QUIMIOTERAPIA

La alopecia inducida por quimioterapia causa un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (12) y es un efecto que, aunque reversible, ocurre en el 65% de los pacientes (6,7). El 47% de las pacientes femeninas consideran la caída del pelo como el aspecto más traumático por sobrellevar durante su quimioterapia y el 8% rehúsan a recibir quimioterapia debido al miedo por la caída del pelo (6 -9).

La pérdida del pelo causa un impacto negativo en la percepción individual de la apariencia, la imagen corporal, sexualidad y autoestima; así como disminuye la privacidad de las pacientes ya que este efecto adverso relacionado al tratamiento es asociado a “tener cáncer” cuando se es visto por lo demás (14); es la evidencia de tener una enfermedad frente al mundo (16). Está establecido que en algunas circunstancias la reducción de la pérdida del pelo contribuye a mejorar la autoestima de la paciente y su imagen corporal, factores que influyen en los resultados del tratamiento quimioterápico (17), ya que las pacientes se ven afectadas por diversos problemas psicológicos como; incomodidad causada por el uso de una peluca, irritabilidad al ver la pérdida de pelo, ansiedad por los tratamientos, etc. (16).

2.1 MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA ALOPECIA INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA.

La pérdida del pelo producida por la quimioterapia es consecuencia del daño directo de los medicamentos hacia las células del folículo piloso que se encuentra en división (fase anágena). Alrededor del 85-90% de los folículos pilosos humanos se encuentran en fase de rápido crecimiento (18), que dura de 3-7 años, durante la fase transicional (catágena) el pelo se atrofia y migra hacia un periodo de latencia (fase telógena) en la cual el pelo no crece más pero se mantiene dentro del folículo piloso (Figura 3). La fase telógena finaliza

cuando el folículo viejo crece y nuevo pelo se regenera en la fase anágena (6,8). Cuando la actividad mitótica del folículo piloso se detiene, ocurre su caída (14). Una característica particular del folículo piloso en fase anágena, es que el compartimiento epitelial continúa en proliferación, con las células del bulbo en constante actividad proliferativa para construir la base del pelo. La abrupta interrupción de la actividad mitótica conlleva a un debilitamiento de la parcialmente queratinizada porción proximal del pelo, resultando en un estrechamiento y rotura dentro del canal del folículo (14) por lo que ambos procesos están relacionados, en parte a la capacidad de la terapia citotóxica de dañar la actividad mitótica e inducir apoptosis.

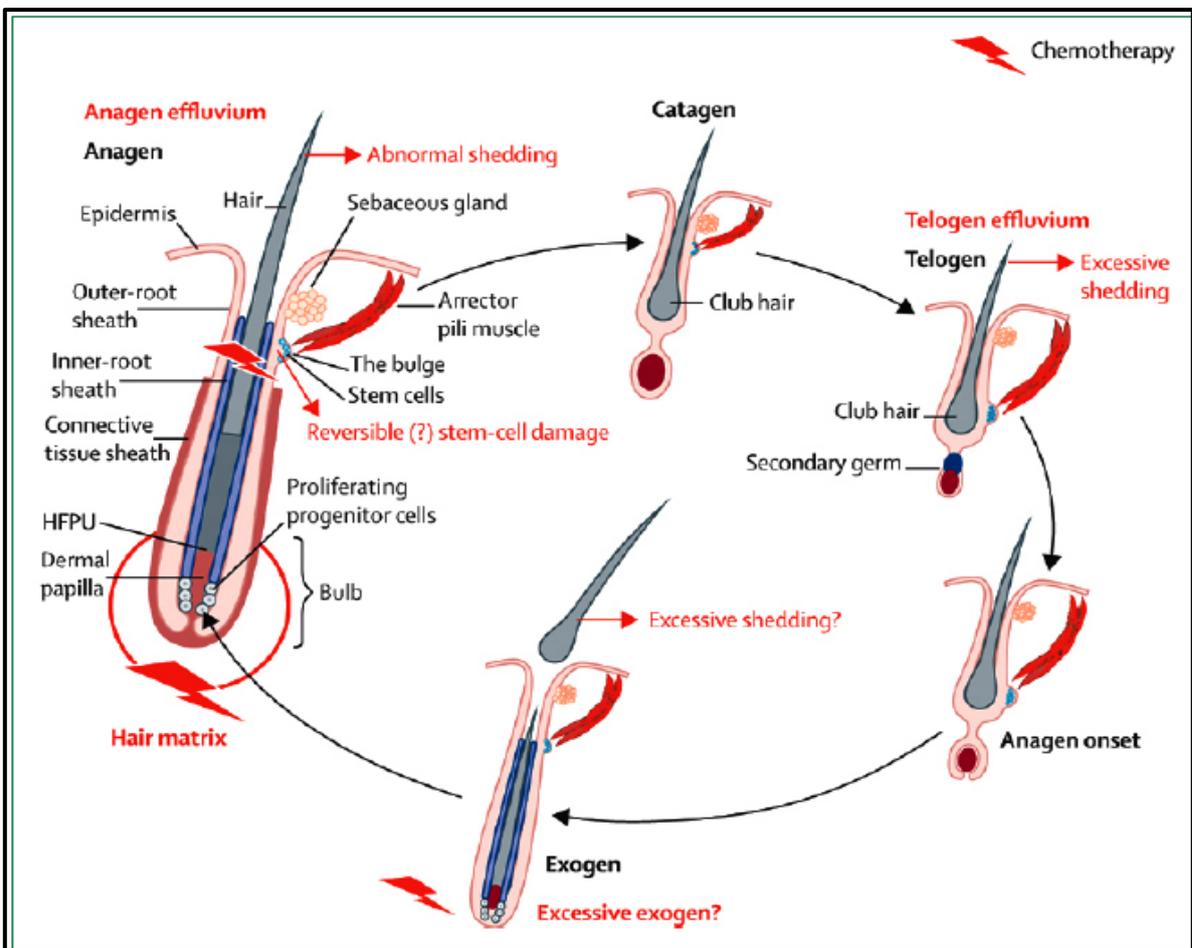


Figura 3. Fases de crecimiento del pelo y efecto de la quimioterapia sobre el mismo. Obtenido de: Paus R, et.al (2013) ⁽¹⁹⁾

Los mecanismos moleculares de la apoptosis inducida por quimioterapia continúan por aclararse, y la activación de p53 juega un papel crítico en la aparición de la alopecia inducida por quimioterapia (15). De hecho, la quimioterapia dada a dosis altas por un tiempo prolongado y tras múltiples exposiciones a la misma, conlleva a la pérdida del pelo de la barba, cejas y pestañas, así como de la región axilar y púbica (13). La alopecia irreversible depende de la magnitud del daño que se aplique sobre las células del pelo, a mayor daño, mayor probabilidad de alopecia irreversible (19).

La alopecia es un efecto que comienza a notarse aproximadamente a las 2-4 semanas después de la primera sesión de quimioterapia, y se evidencia una alopecia completa a los 2 meses posteriores al inicio de la quimioterapia (12), y el crecimiento del pelo nuevamente se puede observar desde los tres a los seis meses después de que ha terminado la quimioterapia (15).

2.2 PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Desde 1970, se han implementado diversas medidas para intentar reducir o prevenir la alopecia inducida por quimioterapia, entre ellas se cuentan: el torniquete, medicamentos y el enfriamiento (8,10,13). Los torniquetes en cuero cabelludo y la hipotermia local durante la infusión de los medicamentos quimioterápicos fueron medidas utilizadas para reducir la incidencia y severidad de la alopecia (21). Actualmente las medidas preventivas de la alopecia se enfocan hacia el enfriamiento del cuero cabelludo) (20). Se han realizado alrededor de 50 estudios no aleatorizados y 7 aleatorizados para evaluar la eficacia de la crioterapia como prevención de la alopecia en diversas poblaciones, y las pacientes con cáncer de mama continúan siendo el grupo más estudiado (15).

La crioterapia utiliza el principio básico de que el frío induce vasoconstricción lo que limita el efecto local de ciertos citotóxicos (15).

El enfriamiento se lleva a cabo mediante procedimientos en los cuales (hielo o gel fríos) deben ser cambiados varias veces o ser enfriados continuamente con aire o líquidos fríos (10, 13). Es importante que el pelo se mantenga frío durante el tiempo que el medicamento causante de la alopecia, se encuentre en su máxima concentración (10,11).

Existen dos razonamientos científicos que justifican el enfriamiento para evitar la alopecia:

- El primero es la *vasoconstricción*: que reduce el flujo sanguíneo de los vasos superficiales del cuero cabelludo hacia los folículos pilosos durante los picos de concentraciones plasmáticas de los agentes terapéuticos (13,14); dicha vasoconstricción reduce la absorción celular de dichos agentes. El transporte y la captación del agente quimioterápico pueden ser sensibles a la temperatura (9,11).
- Reducción de la *actividad bioquímica*: la cual hace al folículo piloso menos susceptible al daño causado por los agentes quimioterápicos. Dicha teoría ha demostrado un nivel inferior de glucosa/lactato en la célula al causar hipotermia (7,13). La reducción local del metabolismo en el folículo piloso reduce la eficacia del agente quimioterápico (18), ya que existen medicamentos temperatura-dependientes como la doxorubicina (10,14).

El tiempo de enfriamiento parece influir también en la tasa de éxito de los estudios. La media de éxitos ha sido del 76% si antes de la infusión de los agentes quimioterápicos se enfriaba el folículo piloso durante 90 minutos previos o más, si en cambio se reducía dicho tiempo, la tasa disminuía al 71% (20).

Los datos sugieren un tiempo de enfriamiento de al menos 15 minutos previos a la administración de quimioterapia (21).

El enfriamiento postinfusión de los agentes quimioterápicos parece influir también en el éxito del procedimiento. Teóricamente el tiempo de enfriamiento después de la aplicación del quimioterápico está relacionado con la vida media del citostático empleado y sus metabolitos circulantes (20). Por ejemplo: monoterapias como doxorrubicina a una dosis de $40\text{mg}/\text{m}^2$ o inferiores, tienen un periodo de enfriamiento postinfusión sugerido de 90 minutos, así como la epirubicina a una dosis de $50\text{mg}/\text{m}^2$ o dosis inferior (18).

Los tratamientos que incluyen doxorrubicina en combinación con ciclofosfamida tienen un tiempo de enfriamiento postinfusión recomendado de 180 minutos. Por lo tanto, el tiempo de enfriamiento oscila entre los 90-180 minutos postinfusión cuando se tienen las siguientes consideraciones:

- ❖ El grado de protección contra la caída del pelo es inversamente proporcional a la dosis del medicamento que induce la alopecia (21). Por lo tanto altas dosis de un solo medicamento o en combinación con otros deberían tener un tiempo de enfriamiento postinfusión superior a los medicamentos administrados en monoterapia (18).

El tiempo de enfriamiento postinfusión es igualmente efectivo si dura 45 o 90 minutos (15).

El perfil farmacocinético de un medicamento en particular puede alterarse al añadir otro fármaco en un régimen de combinación (18).

En general, el grado de alopecia depende del tipo y la dosis del fármaco administrado (21). Por lo que el éxito del enfriamiento depende de muchos factores como: el tipo de citostáticos, la dosis, el número de sesiones de quimioterapia y el apego al método (20).

Existen muchos medicamentos para el tratamiento del cáncer que inducen alopecia: agentes antimicrotúbulo en un 80% (paclitaxel, docetaxel), antraciclinas 60-100% (doxorrubicina, epirubicina), agentes alquilantes (ciclofosfamida) 60%, y los anti-metabolitos 10-50% (ej.: 5 fluorouracilo), entre otros. (19).

2.3 MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS QUE INDUCEN ALOPECIA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA

Tabla 1. Medicamentos citotóxicos causantes de alopecia. Adaptado de: Unit ME, Studies HP. Oncologist. (2007) ⁽¹³⁾

<u>ALOPECIA LEVE</u> (0.1% - 1%) DE LOS PACIENTES EXPERIMENTAN ALOPECIA	<u>ALOPECIA MODERADA</u> (1% - 10%) DE LOS PACIENTES EXPERIMENTAN ALOPECIA	<u>ALOPECIA SEVERA</u> (>10%) DE LOS PACIENTES EXPERIMENTAN ALOPECIAN
Bortezomib	Bleomicina	Busulfan
Cabazitaxel	Ciclofosfamida	Docetaxel
Carboplatino	Epirubicina	Doxorrubicina
Catumaxomab	Trastuzumab	Etopósido
Cisplatino	Panitumumab	Gemcitabina
Citarabina		Idarrubicina
Dactinomicina		Ifosfamida
Ixabepilone		Irinotecan
Lomustine		Mitomicina
Metotrexate		Oxaliplatino
Pemetrexed		Paclitaxel
		Topotecan
		Vinorelbina
		Procarbazina

La quimioterapia combinada consiste en utilizar dos o más agentes, lo cual produce una mayor incidencia de alopecia severa, cuando se compara con la monoterapia (14).

Particularmente cuando se usan antraciclinas o taxanos, el efecto positivo del enfriamiento para reducir la alopecia en cuero cabelludo ha sido demostrado, los cuales son potentes depiladores (18), pero si se utiliza una combinación de antraciclinas y taxanos el efecto preventivo de alopecia es menor (12). Además la alopecia inducida por paclitaxel está considerablemente aumentada si los pacientes han sido sometidos a quimioterapia previa con otros agentes (20).

La alopecia grado III/IV ha sido reportada particularmente cuando se usan antraciclinas (epirrubicina, adriamicina). Aunque la intensidad de la toxicidad hacia el folículo piloso ha sido más notoria al usar antraciclinas con taxanos, éstos son los medicamentos más frecuentemente usados para el tratamiento de cáncer de mama (12).

Los estudios sobre enfriamiento del cuero cabelludo para prevenir la alopecia han fallado en la mayoría de los pacientes que han sido tratados con una combinación de fármacos como: docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida; tratamiento utilizado también para cáncer de mama (13).

2.4 CARACTERÍSTICAS DEL ENFRIAMIENTO.

a) Temperatura. Un estudio realizado en 1982, mostró la relación que había entre la disminución de la temperatura de la piel del cuero cabelludo y el efecto protector del enfriamiento frente a la alopecia en pacientes tratados con doxorubicina, el cual concluyó que el tejido celular subcutáneo del cuero cabelludo debería enfriarse hasta una temperatura inferior a los 22°C para causar la prevención de alopecia, y que la temperatura epicutánea debería oscilar entre los 19°C (6,11).

Bulow y colegas (21) demostraron que el flujo sanguíneo se reduce a un nivel constante cuando la temperatura del cuero cabelludo permanecía por debajo de 30°C. También se reportó que el efecto de prevención de la alopecia sólo se obtenía cuando la temperatura del cuero cabelludo se mantenía en 22°C y permanecía así durante al menos 20 minutos. Estos

hallazgos sugieren que la reducción local del metabolismo tisular, en respuesta a la disminución de la temperatura que reduce el flujo sanguíneo, es el factor más significativo en la prevención de la alopecia mediante el enfriamiento (21).

2.5 EVALUACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PELO

La literatura científica ofrece varias escalas para evaluar la pérdida del pelo durante la quimioterapia (Tabla 2). Muchos autores utilizan la escala de la OMS (tabla 3), aunque esta escala tiene la desventaja de que la pérdida de pelo no puede ser expresada cuantitativamente lo que obstaculiza análisis estadísticos, por lo que algunos autores prefieren la escala de Dean's para la cuantificación (12).

GRADOS DE ALOPECIA

Tabla 2. Grados de Alopecia de acuerdo a diferentes autores. Adaptada de: Friedrichs K, et.al. (2014) ⁽¹²⁾

	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<i>OMS (1979)</i>	Sin cambios	Pérdida de pelo mínima	Pérdida de pelo moderada (en parches)	Alopecia completa pero reversible	Alopecia completa e irreversible
<i>Massey (2004)</i>	Pérdida de pelo no significativa	Pérdida de pelo mínima	Pérdida de pelo moderada	Pérdida de pelo significativa	Pérdida de pelo total
<i>Dean (1979)</i>	0-25%	25-50%	50-75%	75-100%	-----
<i>Rugo (2013)</i>	0%	<25%	25-50%	50-75%	>75%

De acuerdo a la escala de Rugo et al (12), el enfriamiento se considera exitoso cuando se tiene una pérdida de pelo menor al 50% (Grados 0, 1 y 2), y de acuerdo a la escala de OMS, el éxito del enfriamiento se plantea en pacientes cuya pérdida se encuentra entre los grados 0,1 y 2 (18).

Tabla 3. Grados de alopecia utilizados en la evaluación de este estudio

• <i>GRADO 0</i> : Sin pérdida de pelo
• <i>GRADO 1</i> : Pérdida mínima de pelo
• <i>GRADO 2</i> : Pérdida moderada de pelo
• <i>GRADO 3</i> : Alopecia completa pero reversible
• <i>GRADO 4</i> : Alopecia completa e irreversible

2.6 EFECTOS ADVERSOS DEL ENFRIAMIENTO.

La mayoría de los pacientes refieren tolerar adecuadamente el frío en el cuero cabelludo, sin embargo, algunos encuentran el enfriamiento bastante molesto, extenso e intolerable. Algunos efectos adversos reportados incluyen dolor de cabeza, sensación de frío extremo, o sensación de pesadez. En casos raros se reportan náuseas, mareo y ansiedad (15).

3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Se han encontrado numerosos trabajos que utilizan el mecanismo del enfriamiento, antes explicado, para evitar la alopecia en el cuero cabelludo de la cabeza.

En nuestro medio, en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, se considera la alopecia en las cejas como un importante factor de deterioro de la imagen corporal y la autoestima y con frecuencia así lo manifiestan en las consultas durante el tratamiento.

Tras realizar una completa búsqueda de información, no se han encontrado estudios que hayan evaluado la eficacia de la crioterapia para evitar la alopecia en cejas.

Se hace necesaria la realización de estudios que evalúen la eficacia de la crioterapia para prevenir la pérdida de las cejas como forma de mejorar la imagen estética y con ello la autoestima de las pacientes sometidas a quimioterapia.

De forma empírica, durante el año 2013, una paciente de 44 años optó, de forma personal por la aplicación de gel frío en las cejas durante la administración de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y paclitaxel semanal, tras conocer la eficacia de la crioterapia en cuero cabelludo y ante su deseo de no perder las cejas. La paciente conservó intactas las cejas y una segunda paciente, con idéntico esquema en adyuvancia realizó también exitosamente el procedimiento.

Todas las razones anteriormente expuestas justifican la realización de un estudio piloto sobre el potencial beneficio de la aplicación de crioterapia en las cejas como prevención de la alopecia en esta localización en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia adyuvante o neoadyuvante con antraciclinas y taxanos.

4 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia del enfriamiento como medida para prevenir la alopecia en cejas en mujeres con cáncer de mama bajo tratamiento quimioterápico basado en antraciclinas y taxanos.
- Valorar la tolerabilidad y el nivel de satisfacción de las pacientes con la intervención realizada.
- Proveer información sobre la eficacia del frío en la prevención de la alopecia en cejas que permita servir de base para estudios prospectivos y controlados en poblaciones más amplias de pacientes.

5 MATERIALY MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio ambispectivo con dos cohortes de pacientes:

- **Cohorte A:** Pacientes reclutadas de forma Prospectiva y sobre las que se realizó la intervención (crioterapia para la prevención de la alopecia en cejas).

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Inicio de Quimioterapia Adyuvante o Neoadyuvante para Cáncer de Mama basada en Antraciclinas (EC, AC, FEC, CAF) y Paclitaxel semanal.
- Firma de Consentimiento Informado

- **Cohorte B:** Pacientes reclutadas de forma Prospectiva con edad y tratamiento similar a las pacientes de la cohorte A, que ya finalizaron su tratamiento con quimioterapia, y que rellenaron un cuestionario de forma Retrospectiva sobre el impacto que la quimioterapia tuvo en la alopecia de las cejas.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Quimioterapia Adyuvante o Neoadyuvante para Cáncer de Mama basada en Antraciclinas (EC, AC, FEC, CAF) y Paclitaxel semanal finalizada como máximo 24 meses antes de la consulta de recogida de datos.
- Firma de Consentimiento Informado

INCLUSION DE PACIENTES

➤ Cohorte A.

Todas las pacientes fueron atendidas en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, a las cuales se les explicó el objetivo del estudio, y la posibilidad de prevenir la alopecia en cejas.

Se formuló una hoja de datos para su llenado de cada paciente, con el número de ciclos pautados a administrar (Anexo 1), así como el respectivo consentimiento informado al inicio del tratamiento con la posibilidad de revocación (Anexo 2).

En nuestro estudio, se emplea la escala de la OMS modificada para Alopecia Inducida por Quimioterapia, ya que no se cuenta con alguna escala validada para la medición de la alopecia específicamente en cejas.

Durante el transcurso del tratamiento, el cual conlleva una duración aproximada de 5 a 6 meses, se les tomaron diversas fotografías de las cejas para valorar la pérdida o el mantenimiento de las mismas en cada paciente, previa firma de consentimiento informado para la utilización de fotografías de acuerdo a la ley de protección de datos vigente en España (Anexo 3), así como al terminar los ciclos de quimioterapia se les proporcionó una encuesta de satisfacción donde las pacientes valoraban el nivel de satisfacción durante la utilización del dispositivo así como nos describían las sensaciones percibidas durante el uso de frío en las cejas y los comentarios que quisieran realizar de forma abierta (Anexo 4).

➤ Cohorte B.

Todas las pacientes fueron atendidas en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, a las cuales se les explicó el objetivo del estudio.

Cada paciente presentaba características de edad al inicio del tratamiento y pauta de quimioterapia recibida comparable a una paciente emparejada de la cohorte A.

Se formuló el respectivo consentimiento para la recogida de datos (Anexo 5) y una hoja de datos para su llenado de cada paciente (Anexo 6).

EXPOSICIÓN AL FRÍO

Se utilizaron gafas de gel líquido, aptas para su congelación, durante la administración de los quimioterápicos (Figura 4).



Figura 4. Gafas de gel utilizadas durante la quimioterapia

Se aplicaron las gafas de gel líquido sobre la zona supraciliar cubriendo aproximadamente 3 cm por arriba del borde ciliar, durante un período de exposición al frío aproximado de 15 minutos previo a la infusión de quimioterápico; 90 minutos durante la infusión de FEC (5 fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida); 60 minutos durante la administración de Paclitaxel y 30 minutos durante la administración de Nab paclitaxel *Abraxane*[®] (Tabla 4).

<u>MEDICAMENTO</u>		<u>TIEMPO</u>
FEC	(5 FLUOROURACILO, EPIRRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA)	90 MINUTOS
PACLITAXEL		60 MINUTOS
NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE) [®]		30 MINUTOS

Tabla 4. Tiempo de exposición al frío con cada medicamento empleado

Las gafas de gel líquido se enfriaron hasta llegar al punto de congelación, y se administraron a cada paciente durante la infusión de dichos quimioterápicos. Los cambios de gafas se hicieron cada 15 minutos cuando el gel regresaba a su fase líquida, manteniendo así una temperatura fría y la vasoconstricción capilar buscada, aunque debemos mencionar que no contamos con el dispositivo para medir la temperatura de las cejas y mantenerlas a la temperatura óptima deseada durante todo el tiempo de la infusión.

Se tomaron fotografías de las cejas de las pacientes durante los diferentes estadios de los ciclos de quimioterapia, al inicio de la misma y al finalizar cada régimen, ya fuera de FEC (5 fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), Paclitaxel o Nab paclitaxel; con el objetivo de valorar los resultados de la intervención.

6 RESULTADOS

RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

➤ Cohorte A (Grupo de Tratamiento)

Número de pacientes: 11. Se incluyeron pacientes femeninas en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico, que no habían recibido quimioterapia previa, el período de reclutamiento comenzó en noviembre 2014.

Las características de las pacientes (edad, estado menstrual, estadificación del tumor de acuerdo a la escala TNM (figura 2), receptores hormonales a estrógenos y progesterona, HER2, índice proliferativo y régimen de quimioterapia utilizado ya sea adyuvante o neoadyuvante) se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos y características de las pacientes a evaluar

EDAD	ESTADO MENSTRUAL	TAMAÑO TUMOR	GANGLIOS	METASTASIS	RE	RP	HER2	MIB1%	QUIMIOTERAPIA
44	PREMENOPAUSIA	T2	N3	M0	+	+	-	20%	ADYUVANCIA
42	PREMENOPAUSIA	T1	N0	M0	+	-	+	40%	ADYUVANCIA
66	POSTMENOPAUSIA	T2	N0	M0	+	-	-	15%	ADYUVANCIA
47	PREMENOPAUSIA	T2	N0	M0	+	+	-	15%	NEOADYUVANCIA
33	PREMENOPAUSIA	T2	N0	M0	+	+	-	20%	NEOADYUVANCIA
50	POSTMENOPAUSIA	T2	N3	M0	+	+	-	5%	ADYUVANCIA
35	PREMENOPAUSIA	T2	N1	M0	-	-	-	40%	NEOADYUVANCIA
57	POSTMENOPAUSIA	T2	N1	M0	+	+	+	20%	ADYUVANCIA
37	PREMENOPAUSIA	T2	N1	M0	-	-	-	80%	NEOADYUVANCIA
48	PREMENOPAUSIA	T2	N1	M0	-	-	-	75%	ADYUVANCIA
35	PREMENOPAUSIA	T1	N0	M0	+	+	-	30%	ADYUVANCIA

- El rango de edad de las pacientes incluidas fue de 33 a 66 años, con una mediana de edad de 44 años, un estado menstrual de postmenopausia en 3 pacientes, y premenopausia en 8.
- De acuerdo a la clasificación TNM para cáncer de mama, las pacientes se encontraron en un T1-T2, N0-N3, y sin metástasis. Con receptores hormonales a estrógenos (3 negativas, 8 positivas), a progesterona (6 positivas y 5 negativas), HER2 (2 positivas y 9 negativas), se especificó el Índice Proliferativo (MIB1%) de acuerdo al mismo todas las pacientes eran merecedoras de quimioterapia, y finalmente 4 pacientes en tratamiento de Neoadyuvancia y 7 en Adyuvancia.

El régimen de tratamiento quimioterápico utilizado y los fármacos empleados ya sea en adyuvancia o neoadyuvancia, se estandarizó de acuerdo a los protocolos recomendados por el Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Salamanca. La dosis farmacológica de cada medicamento se calculó de acuerdo a los metros cuadrados de superficie corporal de cada paciente y la dosificación empleada habitualmente para cáncer de mama, sólo una paciente utilizó como taxano el Nab-paclitaxel *Abraxane*[®].

Las pacientes recibieron múltiples ciclos de tratamiento quimioterápico bajo el siguiente régimen: FEC (5 fluorouracilo a dosis de 600mg/m² IV, Epirubicina 90mg/m² IV, Ciclofosfamida 600 mg/m²/IV) cada 21 días durante cuatro sesiones cada una; así como la administración de taxanos; Paclitaxel (100 mg/m²/ IV durante 8 semanas u 80mg/m²/IV durante 12 semanas) y Nab paclitaxel *Abraxane*[®] a dosis de 125 mg/m² durante sesiones de 8-12 ciclos semanales. Además, a las pacientes HER2 positivo (dos pacientes) se les administró Trastuzumab *Herceptin*[®] cada 21 días vía subcutánea (pautado para un año de duración) que coincidió en algunas semanas, con el periodo de tratamiento con taxano.

Tabla 6. Dosis de fármacos utilizados durante el régimen de quimioterapia, ya sea adyuvante o neoadyuvante.

	5 FLUOROURACILO	EPIRRUBICINA	CICLOFOSFAMIDA	PACLITAXEL	NAB PACLITAXEL ABRAXANE®	TRASTUZUMAB HERCEPTIN®
DOSIS	600mg/m ² IV 4 ciclos cada 21 días	90mg/m ² IV 4 ciclos cada 21 días	600mg/m ² IV 4 ciclos cada 21 días	100mg/m ² IV 8 sesiones cada 8 días	125mg/m ² IV 8 sesiones cada 8 días	1 dosis subcutánea cada 21 días durante un año
				80mg/m ² IV 12 sesiones cada 8 días		

➤ Cohorte B (Grupo Control)

Número de pacientes: 11. Se incluyeron 11 pacientes femeninas consecutivas que reunieran las características predefinidas entre el 2 de febrero de 2015 y 15 de marzo de 2015.

Tabla 7. Datos y características de las pacientes del grupo control

EDAD	ESTADO MENSTRUAL (prequimioterapia)	TAMAÑO TUMOR	GANGLIOS	METÁSTASIS	RE	RP	HER2	MIB1%	QUIMIOTERAPIA
46	PREMENOPAUSIA	T2	N1	M0	+	+	neg	15%	ADYUVANCIA
40	PREMENOPAUSIA	T1	N0	M0	+	-	neg	20%	ADYUVANCIA
63	POSTMENOPAUSIA	T1	N0	M0	-	-	neg	25%	ADYUVANCIA
44	PREMENOPAUSIA	T2	N1	M0	+	+	neg	10%	ADYUVANCIA
36	PREMENOPAUSIA	T2	N1	M0	+	+	neg	25%	ADYUVANCIA
53	POSTMENOPAUSIA	T1	N1	M0	+	+	neg	15%	ADYUVANCIA
39	PREMENOPAUSIA	T1	N1	M0	-	-	neg	15%	ADYUVANCIA
61	POSTMENOPAUSIA	T2	N0	M0	+	+	neg	5%	ADYUVANCIA
31	PREMENOPAUSIA	T2	N2	M0	-	-	pos	25%	ADYUVANCIA
50	PREMENOPAUSIA	T1	N1	M0	-	-	neg	<5%	ADYUVANCIA
39	PREMENOPAUSIA	T2	N0	M0	+	+	pos	5%	ADYUVANCIA

Las características de las pacientes (edad, estado menstrual, estaficación del tumor de acuerdo a la escala TNM (figura 2), receptores hormonales a

estrógenos y progesterona, HER2, índice proliferativo y régimen de quimioterapia utilizado ya sea adyuvante o neoadyuvante) se recogen en la Tabla 7.

6.2 RESULTADOS POR GRUPO

- **ALOPECIA EN CEJAS EN AUSENCIA DE APLICACIÓN DE FRÍO (COHORTE B)**

Tras trasladar a su equivalencia, de acuerdo a la escala y grados de la OMS, y al recabar las respuestas obtenidas de los cuestionarios (Anexo 6) las pacientes incluidas en la Cohorte B mostraron los siguientes resultados (Tabla 8).

Tabla 8. Grados de alopecia en las pacientes no tratadas (Cohorte B)

• <u>Grado = 0:</u> 1 paciente (9.1 %).
• <u>Grado= 1:</u> 1 pacientes (9.1%).
• <u>Grado =2:</u> 2 pacientes (18.2%).
• <u>Grado =3:</u> 7 pacientes (63.6%).
• <u>Grado =4:</u> 0 pacientes (0 %).

- **EFICACIA DEL TRATAMIENTO (COHORTE A)**

Los resultados del enfriamiento de las cejas mediante la administración de gel frío fueron evaluados en cada paciente al final de la quimioterapia y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 9. Grados de alopecia en las pacientes del estudio.

• <u>Grado = 0:</u> 5 pacientes (45.5%).
• <u>Grados = 1:</u> 2 pacientes (18.2%).
• <u>Grados = 2:</u> 2 pacientes (18.2%).
• <u>Grado = 3:</u> 2 pacientes (18.2%).
• <u>Grado =4:</u> 0 pacientes (0%).

Para una mejor interpretación de los resultados, se agruparon los grados 1 y 2 como “pérdida leve/moderada” y se consideró éxito terapéutico la obtención de un grado 0, 1 o 2. De modo que, un total de 9 pacientes presentaron ausencia completa de alopecia o pérdida leve/moderada lo que constituye un porcentaje de éxito del procedimiento del 81.8%; produciéndose alopecia completa únicamente en dos pacientes (Figura 5).

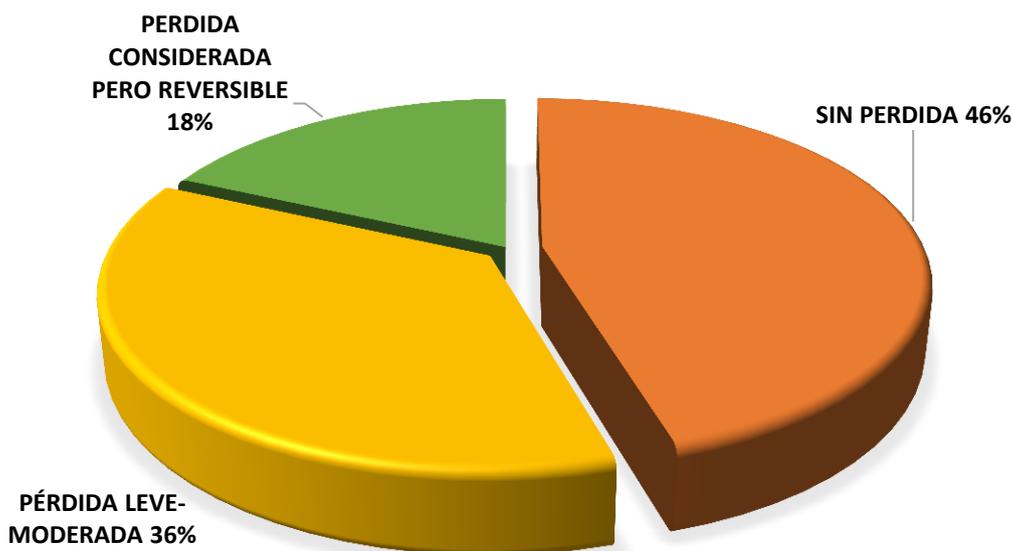


Figura 5. % de acuerdo a los grados de alopecia de las pacientes.

Una de las pacientes sufrió una pérdida considerable de cejas a la segunda administración de FEC (5 fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), volviendo a salir el pelo a los 2 días (Caso 1).

La otra paciente cuya pérdida se considera total pero reversible, se encontraba en tratamiento neoadyuvante bajo esquema de Nab paclitaxel *Abraxane*[®], y a la novena administración del mismo se considera necesaria la realización de cirugía conservadora de la mama, por lo que la crioterapia se interrumpe, y a

las dos semanas posteriores de la cirugía la paciente debuta con alopecia considerada de las cejas. La crioterapia se reinicia cuando los ciclos de Nab Paclitaxel *Abraxane*[®] restantes, en este caso 3, se continúan.

6.3 CASOS ILUSTRATIVOS

- **Caso 1.**

Mujer de 33 años en tratamiento quimioterápico neoadyuvante cuya pérdida fue considerada pero reversible, administrándose el siguiente esquema de medicamentos: Paclitaxel 8 sesiones semanales y posteriormente FEC (5 Fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) administrándose 4 ciclos cada 21 días, posterior al segundo ciclo de FEC cuando ya se habían administrado los 8 ciclos de paclitaxel, la paciente sufrió una alopecia grado 3 reversible a los dos días de haberse administrado el fármaco, volviendo a nacer el pelo con igual volumen y consistencia.

- Figura 6, se observa a la paciente con una alopecia completa bilateral.
- Figura 7 y 8. Alopecia completa de ceja derecha e izquierda
- Figura 9, 10 y 11. Cejas con pelo en la misma paciente, en ceja derecha e izquierda, de igual volumen y consistencia que al inicio de su tratamiento.



Figura 6. Alopecia bilateral. Alopecia considerada pero reversible a la segunda sesión de administración de FEC. 31/MARZO/2015



Figura 7. Alopecia de ceja derecha



Figura 8. Alopecia de ceja izquierda



Figura 9. Paciente 1, con cejas, alopecia remitida a los dos días de haberse administrado su tercer ciclo de FEC 21 abril 2015.



Figura 10. Paciente 1, ceja derecha, sin alopecia



Figura 11. Ceja izquierda, sin alopecia.

- **Caso 2.**

Mujer de 42 años, en tratamiento adyuvante para cáncer de mama, cuyo tratamiento a seguir fue: FEC (5 fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) durante 4 ciclos cada 21 días, seguido de Paclitaxel 12 ciclos semanales, sin evidencia de alopecia en cejas durante el tratamiento y al finalizar el mismo.

- Figura 12. Paciente en su primer día de tratamiento quimioterápico, se inicia con FEC (5 Fluorouracilo, ciclofosfamida y epirrubicina).
- Figura 13. Misma paciente al terminar los 4 ciclos de FEC, cada 21 días.
- Figura 14. Paciente al inicio del régimen de taxanos, se emplea esquema de Paclitaxel semanal durante 12 sesiones.
- Figura 15. Paclitaxel a la sexta administración, sin deterioro del volumen de las cejas.
- Figura 16. Paciente al finalizar sus 12 sesiones de quimioterápico en régimen taxanos, sin evidencia de alopecia de acuerdo a la clasificación utilizada en nuestro estudio.



Figura 12. Paciente al inicio de quimioterapia, sin evidencia de pérdida de pelo. Inicia con régimen de antraciclinas (FEC).



Figura 13. Paciente al terminar régimen de antraciclinas (FEC 4 sesiones cada 21 días) 23 enero 2015



Figura 14. Paciente al inicio del régimen con taxanos, en su caso se emplea paclitaxel semanal, 12 sesiones. Transcurridos 21 días de haber terminado la administración de cuatro ciclos de FEC, se inicia paclitaxel (taxol) 13 febrero 2014.



Figura 15. Paciente a la sexta administración de paclitaxel semanal, aún conserva mismo volumen y forma de las cejas.



Figura 16. Paciente al finalizar las 12 sesiones de paclitaxel, no hay evidencia de pérdida de volumen, consistencia ni forma de ambas cejas.

6.4 SENSACIONES PERCIBIDAS DURANTE EL ENFRIAMIENTO.

Los efectos adversos comúnmente reportados han sido, cefaleas, malestar por la sensación de frío y sensación de incomodidad (20).

En nuestro estudio al finalizar el mismo se realizó la encuesta de satisfacción por las pacientes (Anexo 4), en la cual las pacientes nos informaron sobre las sensaciones percibidas durante el tratamiento de enfriamiento de cejas.

La percepción de frío intenso fue predominante, con un 36.4% referida por 4 de las pacientes del estudio, sensación de quemazón percibida por 3 pacientes equivaliendo al 27.3%, así como con el mismo porcentaje la sensación de dolor leve también siendo predominante en 3 pacientes. El lagrimeo al momento de aplicar el frío significó el 9.1%, ya que sólo fue percibido por una paciente.



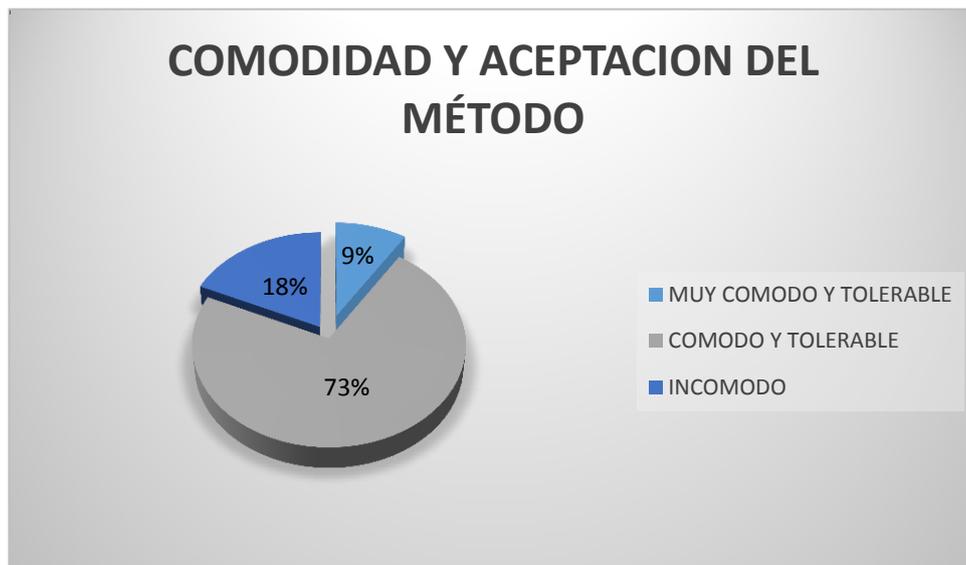
Figura 17. % de sensaciones percibidas por las pacientes al ser evaluadas sobre el uso del dispositivo de enfriamiento

6.5 COMODIDAD Y ACEPTACIÓN DEL MÉTODO.

En los estudios realizados para evaluar la técnica de enfriamiento de cuero cabelludo, las pacientes han sido interrogadas para evaluar sus niveles de comodidad y aceptación frente a los dispositivos utilizados para evitar la alopecia.

Los resultados dicen que el 85% de las pacientes comentan que es cómodo y aceptable al 100% el uso del enfriamiento (18).

En nuestro estudio al finalizar las sesiones de quimioterapia ya sea en tratamiento adyuvante o neoadyuvante, se proporcionó una encuesta de satisfacción a las pacientes donde ellas evaluaban que tan cómodo había sido el método del enfriamiento en cejas así como alguna sugerencia que quisieran hacernos, las opciones iban desde muy cómodo y tolerable hasta incómodo e intolerable (Anexo 4). El 100% de las pacientes aceptaron el método, el 72.7%, 8 de las pacientes lo considera cómodo y tolerable, así como mencionan que lo recomendarían, dos pacientes lo consideran incómodo equivaliendo al 18.2% y sólo una paciente (9.1%) lo considera muy cómodo y tolerable.



. Figura 18. % de comodidad y aceptación del método de acuerdo a la evaluación tomada del Anexo 4

7 DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue probar la eficacia del enfriamiento de las cejas para prevenir la alopecia de las mismas, durante la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

De todos los métodos estudiados para la prevención de la alopecia, sea en cuero cabelludo o este estudio en cejas, la hipotermia (usada desde 1978) se ha convertido en el método más usado (16).

Existen varios puntos de discusión referentes a la temperatura que se debe obtener para preservar el pelo, así como la duración del enfriamiento. En varios estudios se refiere que cuando el cuero cabelludo se encuentra a temperatura de 22 °C es cuando se logra la preservación del folículo piloso, aunque exista quien diga que sólo se logra a los 24°C o menos (16).

De acuerdo con Tollonear et al. (21), los tiempos de enfriamiento deben de ser de al menos 15 minutos previos y 30 minutos posteriores a la administración de la infusión de quimioterápicos, cuando se utilizan antraciclinas como único quimioterápico causante de alopecia. Claro está que cuando se utiliza una terapia de dos o más medicamentos con el mismo efecto, el tiempo pre y post infusión de enfriamiento, debe ser mayor.

La tolerancia al enfriamiento de las cejas varía en cada paciente, yendo desde la intolerancia completa al inicio hasta un nivel de tolerancia que permitió la aplicación de las gafas durante todo el ciclo de quimioterapia, con sus recambios necesarios.

La monitorización continua y los recambios de gafas efectuados en cada paciente durante cada ciclo de quimioterapia dado, nos ayudó a valorar el grado de pérdida de cejas que cada paciente iba teniendo.

El descubrimiento de estrategias más satisfactorias para el manejo de la alopecia inducida por quimioterapia, continúa siendo un gran reto para los

oncólogos y para las personas que tienen que enfrentarse a este efecto adverso.

La preservación de las cejas durante la quimioterapia en nuestro estudio se logró, con una tasa de éxito del 81.8% ya que la mayor parte de las pacientes conservaron las cejas, aunque en grado variable, a pesar de no contar con un dispositivo diseñado específicamente para dicho estudio, así como no contar con un material necesario para medir la temperatura ni personal capacitado para poder ampliar la muestra y proveer el beneficio a más pacientes.

La respuesta al tratamiento y la actitud frente al mismo fue muy favorable, al no verse afectada la imagen física, en este caso facial, de las mujeres bajo tratamiento por cáncer de mama; lo cual nos lleva a confirmar que la percepción física y la autoestima tienen una gran influencia durante la administración de tratamiento ya que a mejor actitud mayor es la tasa de éxito así como más llevadero el tratamiento.

El pequeño tamaño muestral no permite establecer comparaciones con el grupo control, pero existe una clara diferencia en la proporción de pacientes que sufren alopecia en las cejas (con las limitaciones de una encuesta retrospectiva) que garantizan el estudio prospectivo y con mayor tamaño muestral del método empleado.

8 CONCLUSIONES

1. La técnica de enfriamiento de las cejas es útil para prevenir la alopecia de las mismas en pacientes bajo tratamiento quimioterápico por cáncer de mama.
2. El método es bien tolerado y aceptado por las pacientes.
3. El nivel de satisfacción reportado por las pacientes es notoriamente aceptable.
4. En nuestro conocimiento este estudio es el primero en comunicar resultados satisfactorios mediante esta técnica, debiendo ser confirmados mediante estudios prospectivos con mayor tamaño muestral.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Angulo M, Arroyo Yustos M, Villalobos León ML, Álvarez de Mon Soto M. Cáncer de mama. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 23];11(27):1629–40. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213705171>
2. Rodríguez Sánchez C, Gómez A. Cáncer de mama. En: Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez CA, Barco Morillo E del, editores. Oncología clínica. 5a ed. Madrid: Aula Médica; 2012. p. 365–97.
3. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials [Internet]. 2012 [cited 2015 May 15];379(9814):432–44. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3273723&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study [Internet]. 2005 [cited 2015 May 12];330(7485):217. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=546063&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med [Internet]. 2008 [cited 2015 Jun 8];358(16):1663–71. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2743943&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

6. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2008 [cited 2015 Jun 8];100(11):805–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505968>
7. Martín M, Ruiz A, Ruiz Borrego M, Barnadas A, González S, Calvo L, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus FAC followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk, node-negative breast cancer: results from the GEICAM/2003-02 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jun 8];31(20):2593–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733779>
8. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:2200–10.
9. Martín M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2302–13.
10. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) *Breast* [Internet]. 2014 [cited 2015 May 27];23(5):489–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244983>
11. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687–717.
12. Friedrichs K, Carstensen MH. Successful reduction of alopecia induced by anthracycline and taxane containing adjuvant chemotherapy in breast cancer – clinical evaluation of sensor-controlled scalp cooling. *Springer Plus*. 2014;3:500.

13. Komen MMC, Smorenburg CH, Van Den Hurk CJG, Nortier JWR. Factors Influencing the Effectiveness of Scalp Cooling in the Prevention of Chemotherapy- Induced Alopecia. *Oncologist*. 2013;18:885–91.
14. Trueb R. Chemotherapy -induced Hair Loss. *Ski Ther lett*. 2010;15:5–7.
15. Kadakia KC, Rozell SA, Butala AA, Loprinzi CL. Supportive cryotherapy: a review from head to toe. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 7];47(6):1100–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210702>
16. Protière C, Evans K, Camerlo J, d’Ingrado M-P, Macquart-Moulin G, Viens P, et al. Efficacy and tolerance of a scalp-cooling system for prevention of hair loss and the experience of breast cancer patients treated by adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2002;10(7):529–37.
17. Peck HJ, Mitchell H, Stewart A. Evaluating the efficacy of scalp cooling using the Penguin cold cap system to reduce alopecia in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. 2000 Dec [cited 2014 Nov 25];4(4):246–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849021>
18. Massey CS. A multicentre study to determine the efficacy and patient acceptability of the Paxman Scalp Cooler to prevent hair loss in patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8(2):121–30.
19. Paus R, Haslam IS, Sharov AA., Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol* 2013;14(2):e50–9.
20. Grevelman EG, Breed WPM. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol*. 2005;16(January):352–8.

21. Tollenaar RA, Liefers GJ, Van Driel OJR, Van De Velde CJH. Scalp cooling has no place in the prevention of alopecia in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 1994 Jan (cited 2014 Nov 22);30 (10):1448–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0959804994002801>

10 ANEXOS

ANEXO 1

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

CASO N° _____

NHC

FECHA DE INCLUSIÓN

EDAD

ESTADO MENSTRUAL: prem postm

T _____ N _____ M _____

RE _____ RP _____ HER2 _____ MIB1 _____%

ALOPECIA (CEJAS) Grados

0 1 2 3 4

FECHA DE 1er ciclo (FEC 1): _____

FECHA DE 2º ciclo (FEC 2): _____

FECHA DE 3er ciclo (FEC 3): _____

FECHA DE 4º ciclo (FEC 4): _____

FECHA DE 1er Paclitaxel: _____

FECHA DE 2º Paclitaxel: _____

FECHA DE 3er Paclitaxel: _____

FECHA DE 4º Paclitaxel: _____

FECHA DE 5º Paclitaxel: _____

FECHA DE 6º Paclitaxel: _____

FECHA DE 7º Paclitaxel: _____

FECHA DE 8º Paclitaxel: _____

FECHA DE 9º Paclitaxel: _____

FECHA DE 10º Paclitaxel: _____

FECHA DE 11º Paclitaxel: _____

FECHA DE 12º Paclitaxel: _____

OBSERVACIONES _____

ANEXO 2

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dña.: _____

He sido informada por D/Dña.

Sobre la aplicación de frío en forma de gel en las cejas durante la administración del tratamiento con quimioterapia en hospital de día como procedimiento que puede prevenir potencialmente la alopecia en dicha localización y consiento mediante este documento la realización del mencionado procedimiento.

Fecha _____

Firma de la paciente

Firma del Facultativo

Revocación de consentimiento

Fecha _____

Firma de la paciente

ANEXO 3

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DÑA. _____

He sido informada por D/Dña.:

Sobre el uso de mis fotografías durante el proceso de investigación y redacción del estudio para la administración de frío en forma de gel en las cejas durante mi tratamiento de quimioterapia para prevenir la alopecia de las mismas, dicho tratamiento que se lleva a cabo en el Hospital de Día del Hospital Universitario de Salamanca.

Consiento mediante este documento la utilización de las fotografías necesarias sobre mis cejas, para el desarrollo del proyecto, su publicación y presentación en foros académicos públicos, respetando el anonimato de las mismas y el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos actualmente en vigor.

Fecha: _____

Firma del paciente: _____

Firma del facultativo: _____

Revocación de consentimiento

Fecha: _____

Firma del paciente: _____

ANEXO 4

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

CUESTIONARIO DE EVALUACION SOBRE EL TRATAMIENTO

Mediante el estudio en el que ha estado usted participando, se le ha aplicado frio en forma de gel, sobre sus cejas, con el objetivo de prevenir la alopecia de las mismas durante sus ciclos de tratamiento de quimioterapia.

A continuación, se le pide colabore con la evaluación de dicho tratamiento.

Describa, de forma breve, las sensaciones que usted ha experimentado durante la aplicación del gel frio en sus sesiones de quimioterapia.

Califique el método aplicado para prevenir la alopecia de sus cejas (elijá una opción):

- a) *Muy Cómodo y Totalmente Tolerable*
- b) *Cómodo y Tolerable*
- c) *Incómodo*
- d) *Intolerable*

Comentarios y Observaciones.

Tiene usted algún comentario o sugerencia sobre el tratamiento, el dispositivo utilizado o alguna aportación para mejorar el mismo.

ANEXO 5

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS
MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA
SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

COHORTE B

Dña.: _____

He sido informada por D/Dña.

Sobre la recogida de datos personales obtenidos de mi historia clínica para la realización del trabajo anteriormente citado y la utilización de los mismos para los fines de investigación necesarios.

Fecha _____

Firma de la paciente

Firma del Facultativo

Revocación de consentimiento

Fecha _____

Firma de la paciente

ANEXO 6

ESTUDIO PRELIMINAR DE PREVENCIÓN DE LA ALOPECIA EN LAS CEJAS MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN DE GEL FRIO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

EVALUACIÓN PERSONAL SOBRE LA PÉRDIDA DE CEJAS

COHORTE B

CASO Nº _____

NHC

FECHA DE INCLUSIÓN

EDAD

DURANTE EL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA PARA SU ENFERMEDAD, ¿CÓMO CLASIFICARÍA LA PÉRDIDA DE PELO SUFRIDO EN LAS CEJAS?

- a) NO SE PRODUJO PÉRDIDA DE PELO EN LAS CEJAS
- b) LA PÉRDIDA DE PELO FUE ESCASA
- c) LA PÉRDIDA FUE IMPORTANTE PERO NO COMPLETA
- d) LA PÉRDIDA FUE COMPLETA PERO SE RECUPERÓ AL FINALIZAR LA QUIMIOTERAPIA
- e) LA PÉRDIDA FUE COMPLETA E IRREVERSIBLE

OBSERVACIONES _____