

I/498/07

**ESTUDIO COMPARATIVO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE vs.  
HORMONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE AROMATASA EN PACIENTES  
POSMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL  
POSITIVO**

**DR GILBERTO BENITEZ ESPAÑA**  
Especialista en Entrenamiento  
Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos  
Instituto Nacional de Cancerología

**Investigador Principal: Dr. ALEJANDRO OROZCO PLAZAS**  
**Tutor Metodológico: Dra. MONICA BALLESTEROS SILVA**

**GRUPO DE CIRUGIA DE MAMA Y TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS**

QUIMIOTERAPIA  
NEOPLASIAS DE LA MAMA  
AROMATASA

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
BOGOTA COLOMBIA**

**Santafé de Bogotá, Abril 9 de 2007**

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen	3
2.	Planteamiento del problema	4
3.	Pregunta de investigación	5
4.	Justificación	5
5.	Objetivos	5
6.	Marco teórico	6
	Terapia Hormonal Neoadyuvante	6
	Perspectiva Histórica	6
	Estudios con tamoxifeno como Terapia Hormonal Primaria	8
	Estudios no aleatorizados con Inhibidores de Aromatasa en Neoadyuvancia	9
	Estudios aleatorizados con Inhibidores de Aromatasa en Neoadyuvancia	10
	Estudios con Letrozol	10
	Estudios con Anastrozol	10
	Estudios con Exemestano	11
	Quimioterapia Neoadyuvante en cáncer de mama	12
	Terapia Endocrina Neoadyuvante vs. Quimioterapia	13
	Tolerancia a la Terapia Sistémica Neoadyuvante	14
7.	Hipótesis	14
8.	Variables	15
9.	Diseño metodológico	19
	Tipo de Estudio	19
	Población y Muestra	
	Criterios de Inclusión y Exclusión	19
	Criterios de Inclusión	19
	Criterios de Exclusión	19
	Procedimientos	20

<b>10. Consideraciones Éticas</b>	<b>22</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>24</b>
<b>Anexo 1 TNM</b>	<b>28</b>
<b>Anexo 2 Consentimiento Informado</b>	<b>31</b>

# **ESTUDIO COMPARATIVO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE vs. HORMONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE AROMATASA EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL POSITIVO**

## **1. RESUMEN**

Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado son frecuentemente tratadas con terapia sistémica prequirúrgica (neoadyuvante) con el fin de disminuir el estado tumoral y mejorar el resultado quirúrgico. Hasta el momento, el enfoque convencional ha sido administrar quimioterapia, pero para tumores con positividad para receptores hormonales, la terapia endocrina es una alternativa lógica. La terapia endocrina neoadyuvante fue investigada inicialmente en pacientes ancianas o con trastornos médicos que las hacía pobres candidatas para drogas citotóxicas. Comparaciones indirectas han sugerido que la terapia endocrina preoperatoria con un inhibidor de aromatasa promueve la conservación de la mama probablemente tan frecuentemente como la quimioterapia. Como resultado, la terapia sistémica primaria con inhibidores de aromatasa está siendo ahora explorada en poblaciones más jóvenes y saludables.

El uso de terapia endocrina neoadyuvante en lugar de quimioterapia neoadyuvante puede ser justificado en base a que este tipo de pacientes están recibiendo una forma de terapia sistémica que en el escenario de adyuvancia es más efectivo que la quimioterapia en proveer protección a largo plazo para recaídas y muerte por cáncer de mama.

Ventajas probadas de la terapia endocrina neoadyuvante incluyen un perfil de toxicidad bien tolerado, incremento de la probabilidad de cirugías conservadoras de mama y la evaluación in vivo de dependencia estrogénica tumoral. Desde el punto de vista teórico la terapia endocrina tiene ventaja sobre la quimioterapia porque el tratamiento puede ser extendido a través del periodo perioperatorio lo que podría inhibir la angiogénesis inducida por la cirugía en metástasis distantes quiescentes. Por otro lado, la demora en la cirugía podría tener un efecto adverso en algunos pacientes.

A la fecha no se han publicado en la literatura médica estudios comparado la efectividad y toxicidad del tratamiento neoadyuvante con inhibidor de aromatasa vs. quimioterapia AC (doxorubicina – ciclofosfamida) en pacientes con receptor hormonal positivo.

Se propone entonces un estudio comparativo en efectividad y toxicidad con el uso de neoadyuvancia con inhibidores de aromatasa versus quimioterapia con AC en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con cáncer de mama localmente avanzado con receptor hormonal positivo. Sus resultados permitirían soportar la implementación de los inhibidores de aromatasa como terapia inicial en pacientes

posmenopáusicas con tumores hormonosensibles, con el fin de brindar un tratamiento igual de efectivo a la quimioterapia pero menos tóxico.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de mama permanece como uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. La incidencia de esta patología se ha incrementado constantemente en los Estados Unidos en las últimas décadas, pero la mortalidad por cáncer de mama parece estar declinando (1). Las razones para esta disminución en las tasas de mortalidad son posiblemente su detección en estados más tempranos por la implementación de la mamografía de tamización y al uso de mejores tratamientos para estados más avanzados. (2)

En Colombia, el cáncer de mama es el segundo tumor maligno más frecuente en mujeres, después del cáncer de cuello uterino y es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de 15 a 54 años. (3)

En nuestro medio, el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) se presenta en un 40-60% de los casos, contrario a lo que sucede en países desarrollados donde este tipo de presentación ocurre en un 5 al 15%. El diagnóstico de CMLA incluye tumores clasificados según el TNM como estados IIB, IIIA, IIIB y IIIC de acuerdo al manual de clasificación de la American Joint Comitee for Cancer Staging. (4)

En los casos de CMLA, generalmente se inicia su manejo con terapia neoadyuvante con el objetivo de conservar la mama o volver operable los casos que se presentan como inoperables.

El tratamiento neoadyuvante ha sido dominado por la quimioterapia, pero hasta la fecha no se ha demostrado beneficio en la supervivencia sobre la quimioterapia adyuvante estándar. (5) Con los recientes avances en la terapia endocrina, y una rápida y rutinaria valoración de factores predictivos de respuesta tales como los receptores de estrógeno y progesterona y el estado del receptor Her 2-neu, la terapia endocrina ha llegado a estar a la vanguardia de estudios que investigan alternativas neoadyuvantes a la quimioterapia.

Recientes estudios con inhibidores de aromatasa en tratamiento neoadyuvante han mostrado tasas de respuesta comparables a los observados con quimioterapia en pacientes posmenopáusicas con receptor hormonal positivo. Esto es importante ya que estos tumores muestran menores tasas de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante comparado con las respuestas de tumores con receptores de estrógeno negativos. (6)

A la fecha no se ha comparado la efectividad y toxicidad del tratamiento neoadyuvante con inhibidor de aromatasa vs. quimioterapia AC (doxorrubicina – ciclofosfamida) en pacientes con receptor hormonal positivo.

En nuestro país observamos aún un gran número de pacientes que se presentan con enfermedad localmente avanzada y que requieren manejo inicial con terapia neoadyuvante. En el INC representan el 60% de aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Un subgrupo importante de ellas presenta tumores receptor hormonal positivo y se pueden incluir en el estudio favoreciéndose de la efectividad en cuanto a respuesta tumoral de la terapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasa beneficiándose además de cirugías menos extensas y de su menor toxicidad.

El resultado del estudio propuesto tendrá entonces importancia capital soportando la implementación de los inhibidores de aromatasa como terapia inicial en pacientes posmenopáusicas con tumores hormonosensibles, con el fin de brindar un tratamiento igual de efectivo a la quimioterapia pero menos toxico.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

La respuesta tumoral al manejo neoadyuvante con inhibidores de aromatasa es igual o mejor con toxicidad significativamente menor que la obtenida con el manejo neoadyuvante con quimioterapia en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible?

### **4. JUSTIFICACION**

Los resultados que se obtengan de la comparación del tratamiento neoadyuvante con inhibidores de aromatasa frente a quimioterapia con esquema AC en pacientes posmenopáusicas receptor hormonal positivo, aclararán el papel de ambos tratamientos neoadyuvantes en cuanto a efectividad y toxicidad y abre la posibilidad de un tratamiento con menor toxicidad y probablemente con respuestas similares a las obtenidas con quimioterapia en este tipo específico de pacientes.

### **5. OBJETIVOS**

#### **Principales**

Determinar el beneficio clínico del tratamiento neoadyuvante con agentes antiaromatasa (Letrozol) comparado con quimioterapia AC en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo que requieran tratamiento neoadyuvante.

## Secundarios

- Comparar la **respuesta clínica** después de tratamiento neoadyuvante con agentes antiaromatasa vs. quimioterapia AC en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo que requieran tratamiento neoadyuvante.
- Comparar el grado de **respuesta imagenológica** (mamográfica y ecográfica) después de tratamiento neoadyuvante con agentes antiaromatasa vs. quimioterapia AC en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo que requieran tratamiento neoadyuvante.
- Comparar la **respuesta patológica** después de tratamiento neoadyuvante con agentes antiaromatasa vs. quimioterapia AC en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo que requieran tratamiento neoadyuvante.
- Comparar la relación de cirugía conservadora vs. mastectomía antes y después del manejo neoadyuvante
- Comparar la **toxicidad y los eventos adversos** del tratamiento neoadyuvante con agentes antiaromatasa vs. quimioterapia AC en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo que requieran tratamiento neoadyuvante.

## 6. MARCO TEORICO

### TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE

#### Perspectiva Histórica

A finales del siglo XIX, Halsted describió la mastectomía radical para el tratamiento del cáncer de mama basado en su convicción de que la enfermedad generalmente se diseminaba lentamente, metastatizando bajo la piel, a lo largo de planos faciales y por linfáticos, pero no por vía hematogena. Pensaba que el cáncer permanecía localizado y confinado por un tiempo en el seno y en los ganglios linfáticos regionales los que servían como barrera a la migración a distancia. La remoción en bloque de todos estos tejidos (mastectomía radical) debería entonces incrementar la curabilidad de la enfermedad. Solo el 12% de las pacientes tratadas por Halsted sobrevivió 10 años, y posteriores intentos para realizar cirugías aún más radicales fallaron en mejorar la supervivencia, llevando a la conclusión de que las metástasis distantes estaban presentes en muchas pacientes al momento del diagnóstico inicial. (7)

El análisis de las pacientes tratadas por Halsted reconoció que las pacientes con cáncer de mama avanzado tienen un relativo pobre pronóstico a pesar de la cirugía radical, lo cual tuvo dos grandes implicaciones clínicas. Primero, se hipotetizó que procedimientos quirúrgicos menos desfigurantes podrían mejorar la cosmética y la calidad de vida sin poner en riesgo la supervivencia,

la que está predeterminada por la presencia o ausencia de metástasis. Segundo, la supervivencia en cáncer de seno requeriría mejores métodos para diagnosticar la enfermedad en su etapa premetastásica o métodos de terapia sistémica efectiva para erradicar las micrometástasis al momento del diagnóstico del tumor primario cuando el número de focos metastáticos es menor. (8)

En los cincuentas, la terapia sistémica adyuvante se estableció basada en estudios de modelos preclínicos animales demostrando persistencia del cáncer con un enfoque de tratamiento combinado de resección quirúrgica y quimioterapia. Posteriormente, los investigadores establecieron que la administración temprana de quimioterapia en modelos animales cuando la carga tumoral era baja y la cinética de crecimiento era más favorable, podría erradicar el cáncer que llegaría a ser incurable cuando el tratamiento era retrasado. (9)

Históricamente el primer estudio aleatorizado de terapia adyuvante en cáncer de seno se inició en 1948, involucrando ablación ovárica por irradiación basado en la regresión de cáncer de mama avanzado en pacientes premenopáusicas mediante ooforectomía.(10) El primer estudio de quimioterapia adyuvante comenzó en 1958, basado en la premisa que las metástasis por cáncer de seno eran causadas por la manipulación quirúrgica del tumor, lo que originaría la diseminación hematogena, una hipótesis soportada por observaciones experimentales. (11,12)

A finales de los sesenta y comienzos de los setenta, se iniciaron los estudios contemporáneos de quimioterapia adyuvante para inhibir las micrometástasis y se enfocaron en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos axilares en el espécimen de la mastectomía; tales pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad, justificando el uso de terapia potencialmente tóxica. Los estudios utilizando una nueva terapia endocrina, el antiestrógeno Tamoxifén se iniciaron a mediados de los años setenta. La década de los años ochenta trajo estudios de regimenes de quimioterapia basados en Doxorubicina, estudios de terapia adyuvante en pacientes sin compromiso ganglionar axilar, estudios de terapia quimioendocrina combinada y un renovado interés en la ablación ovárica usando el nuevo agonista de la hormona liberadora de LH. Los noventa fue la década de los estudios de quimioterapia basados en intensidad de la dosis, incluyendo dosis altas extremas con trasplante de médula ósea autóloga, estudios de quimioterapia prequirúrgica (neoadyuvante) y estudios evaluando la introducción de Taxanos en programas de adyuvancia.(8)

La Terapia Hormonal en el escenario prequirúrgico en cáncer primario de mama es un área de interés renovado. La experiencia temprana con terapia hormonal como terapia de primera línea antes de cirugía ha sido denominada *terapia hormonal primaria*, opuesta a *terapia neoadyuvante*. Esta distinción es apropiada porque, históricamente, la terapia hormonal primaria fue diseñada

para reemplazar, no preceder, la terapia local estándar. En general, este tratamiento se usó en ancianas, pacientes con comorbilidades quienes no eran buenas candidatas para cirugía. En contraste, el manejo neoadyuvante es diseñado para preceder una cirugía planeada con la finalidad de mejorar la resecabilidad y en últimas, el resultado clínico. (13).

### **Estudios con tamoxifeno como Terapia Hormonal Primaria**

Con la introducción del Tamoxifeno como terapia hormonal estándar. Se realizaron varios estudios con éste agente para tratar el cáncer primario de mama en un intento para evitar la cirugía y la terapia de radiación en pacientes ancianas. En estudios de fase II con pacientes ancianas, las tasas de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial) con tamoxifeno podían ser alcanzadas en el 33 – 76%, sin embargo el tiempo para lograr una respuesta podía ser tan largo como 9 meses.

Dos grandes estudios aleatorizados conducidos por el Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly (GRETA) y por el Cancer Research Campaign (CRC) compararon tratamiento primario con tamoxifeno sin cirugía inmediata, contra cirugía inmediata seguida por tamoxifeno. (14, 15) Ambos estudios demostraron que la mayoría de pacientes tratados con tamoxifén primario requirieron cirugía. Sin embargo en los dos estudios los pacientes terminaron teniendo una tasa incrementada de recurrencia local lo cual sugiere una posible desventaja con la terapia hormonal primaria.

Un meta-análisis de esos estudios encontró que el brazo de la cirugía inicial del estudio tenía una tendencia hacia mejorar la supervivencia comparado con el brazo de tamoxifén primario. (16). Adicionalmente, los pacientes tratados con cirugía inicial tuvieron menor riesgo de muerte por cáncer de seno. Desafortunadamente, ambos estudios involucraron pacientes con tumores con receptores hormonales negativos o desconocidos, haciendo más difícil su interpretación. Dados los problemas con las tasas de control local a largo plazo en estos estudios, la terapia primaria con tamoxifén ha sido tradicionalmente usada en pocas ocasiones solo para pacientes que no podían tolerar otras terapias.

El Intergroup trial 0101 norteamericano evaluó en forma prospectiva el valor de adicionar un agonista de la hormona liberadora de LH a un curso adyuvante de Ciclofosfamida, Adriamicina y 5 FU en pacientes premenopáusicas receptor-positivo con ganglios positivos. Las pacientes fueron aleatorizadas a quimioterapia sola, quimioterapia más cinco años de goserelín o quimioterapia más cinco años de goserelín y cinco años de tamoxifén. La adición de goserelín y tamoxifén resultó en una mejoría de supervivencia libre de recurrencias a cinco años de 67 a 78%, una diferencia que es probablemente atribuible al tamoxifén. La adición de goserelín solo resultó en una mejoría de supervivencia libre de recaídas más pequeña que no fue estadísticamente significativa. El análisis de subgrupos sugiere gran beneficio con goserelín en

mujeres menores de 40 años en quienes podría ser menos probable experimentar menopausia inducida por quimioterapia. (17)

### **Estudios no aleatorizados con Inhibidores de Aromatasa en Neoadyuvancia**

Mientras los resultados a largo plazo con tamoxifeno primario fueron subóptimos, el manejo neoadyuvante ha experimentado renovado interés con el uso de nuevas drogas, mejor diseño de estudios, y las altas tasas de respuesta. El surgimiento de los inhibidores de aromatasa en los noventa originó investigaciones para revalorar la terapia hormonal neoadyuvante. Estudios en pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos demostraron reducción sustancial en el volumen tumoral en un periodo de tratamiento de 3 – 4 meses usando una variedad de agentes endocrinos comparando tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa de tercera generación letrozol, anastrozol y exemestano.

En Edimburgo se han realizado pequeños estudios comparando tamoxifeno neoadyuvante con inhibidores de aromatasa, aunque las pacientes no fueron aleatorizadas y su número fue pequeño, se obtuvieron resultados importantes, 46% de pacientes tratadas con tamoxifeno, 88% tratadas con letrozol y 78% tratadas con anastrozol tuvieron una reducción de más del 50% en el volumen tumoral. Del grupo total, solo 2 pacientes progresaron durante el tratamiento. En el estudio fue posible ofrecerles cirugía conservadora a todas las pacientes. (18)

En el estudio con anastrozol se trataron 24 pacientes durante 3 meses a dos dosis: 1mg y 10 mg. (19) Los resultados de este estudio evidenciaron una mayor tasa de respuesta de casi 80% y una reducción media del volumen tumoral de 75,5%. Adicionalmente, de las 17 pacientes que habrían requerido mastectomía antes del tratamiento, 15 fueron candidatas para manejo con cirugía conservadora después del uso de anastrozol. (20)

En el estudio de Tubiana-Hulin, se evalúa la efectividad de 25 mg diarios de exemestano en 38 pacientes con tumores T2-4 en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos durante 4 a 5 meses obteniendo una respuesta completa de 5,9% y parcial de 64,7% y fue posible realizar cirugía conservadora en el 45,2% de las pacientes. (21)

En un estudio multicéntrico Español fase II se evaluó la respuesta clínica de 25 mg de exemestano durante 6 meses en 55 pacientes con tumores mayores de 3 cm. Obteniendo beneficio clínico del 50%, ofreciendo cirugía conservadora al 42% de sus pacientes. (22)

Milla-Santos evalúa la efectividad de 1 mg diario de Anastrozol en 112 pacientes con tumores localmente avanzados (IIIA-IIIB), receptor hormonal positivo durante 3 meses, obteniendo respuesta clínica completa en el 54,5% y

parcial en el 28,6% de sus pacientes, y respuestas patológicas completas en el 16,1% y parcial en el 67%. (23)

En el Instituto Nacional de Cancerología se evaluó la respuesta clínica e imagenológica de la combinación de anastrozol y tamoxifeno con supresión ovárica con Goserelín en 25 mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos administrados durante 84 días, obteniendo una respuesta clínica en el 76%, con respuesta radiológica completa en el 9% y parcial en el 43%. El 75% de las pacientes se beneficiaron con cirugía conservadora. (24).

Esos promisorios estudios fase II originaron grandes estudios fase III comparando anastrozol o letrozol con tamoxifén como terapia neoadyuvante. Un problema potencial usando tamoxifén como terapia neoadyuvante es el largo tiempo requerido para alcanzar niveles plasmáticos estables (más de 5 semanas), en contraste, los nuevos inhibidores de aromatasa alcanzan concentraciones terapéuticas en días. (20)

## **Estudios aleatorizados con Inhibidores de Aromatasa en Neoadyuvancia**

### **Estudios con Letrozol**

El estudio PO24 comparó 4 meses de letrozol neoadyuvante con tamoxifén en 337 mujeres posmenopáusicas con grandes tumores que requerían mastectomía o eran localmente avanzados e inoperables y eran Receptor de Estrógenos (RE) o Receptor de Progesterona (RP) positivos. Este estudio demostró que letrozol alcanzó una mayor respuesta clínica que tamoxifén (55% vs. 36%), además, se realizó un mayor número de cirugía conservadoras en el grupo de letrozol (45% vs. 35%). El tiempo medio de respuesta fue de 66 días en el grupo de letrozol y de 70 días en el grupo manejado con tamoxifén. En este estudio, letrozol fue al menos tan bien tolerado como el tamoxifeno. (25) Estos resultados indican que el letrozol es más activo que tamoxifén en el escenario de la neoadyuvancia y puede ser una opción antes de la cirugía. Parece haber una diferencia particular en las tasas de respuesta en tumores que eran RE positivo y también sobre expresaban erbB1 y/o erbB2 con un 88% de respuesta para el grupo manejado con letrozol versus 21% de respuesta para el tamoxifén. (26)

### **Estudios con Anastrozol**

El primer estudio aleatorizado comparando anastrozol y tamoxifén en neoadyuvancia es el IMPACT (immediate preoperative arimidex, tamoxifen or combined with tamoxifen). Es un estudio aleatorizado, doble ciego, comparando anastrozol, tamoxifén y la combinación de los dos en mujeres posmenopáusicas con grandes tumores operables o localmente avanzados, con RE y/o RP positivos. Estudió un total de 330 mujeres con promedio de edad de 73 años durante un periodo de tratamiento neoadyuvante de 3 meses.

El objetivo primario fue evaluar la respuesta clínica objetiva a los tres meses, como objetivos secundarios la medición de marcadores biológicos entre los brazos de tratamiento, tasas de conversión de mastectomía a cirugía conservadora, cambios estrogénicos, lipídicos y marcadores óseos, así como seguridad y toxicidad de las terapias. La eficacia clínica fue similar en los tres brazos, con respuestas objetivas de 37% con anastrozol, 36% con tamoxifén y 39% con la combinación. Anastrozol mostró mayores tasas de conversión a cirugía conservadora que tamoxifén (46% vs. 22%) y en pacientes erbB2 positivo el anastrozol mostró una tasa de respuesta más alta (58% vs. 22%). El grupo manejado con anastrozol evidenció mayores cambios en sus objetivos biológicos como el ki67 a las 2 y 12 semanas de tratamiento (27).

Otro estudio realizado por Semigazov en Rusia comparando anastrozol con tamoxifén o la combinación, en 87 mujeres receptores hormonales positivos, mostró que después de tres meses de terapia, la respuesta clínica fue significativamente mejor con el anastrozol (70%) que la respuesta con tamoxifén (44.4 %) o la combinación (44.9%). (28)

### **Estudios con Exemestano**

Se estudiaron 73 mujeres posmenopáusicas con RE positivos en cáncer de mama localmente avanzado, 36 en el brazo de exemestano y 37 con tamoxifén, después de tres meses de tratamiento no hubo diferencias en las tasas de respuesta clínica ni radiológica, sin embargo fue mayor la tasa de conversión a cirugía conservadora en el grupo tratado con exemestano. (29)

Aunque los resultados iniciales con inhibidores de aromatasa de tercera generación son prometedores, el seguimiento a largo plazo de estos estudios será de importancia crítica. En contraste a los datos de estudios disponibles con quimioterapia neoadyuvante, aún no se ha realizado un estudio bien diseñado comparando la moderna terapia hormonal neoadyuvante con cirugía inmediata. Los estudios del NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-18 y B-27 aportaron datos convincentes mostrando que la quimioterapia neoadyuvante no afecta la supervivencia cuando se compara con la quimioterapia adyuvante, pero aún no están disponibles los datos de terapia endocrina neoadyuvante vs. adyuvante. (30) Sin embargo, hay razones teóricas para pensar que la terapia quirúrgica podría ser benéfica. Uno de tales argumentos es que la terapia hormonal inmediata podría reducir el potencial metastásico de células cancerosas que podrían ser liberadas durante la cirugía.

De otro lado hay algunos argumentos que la terapia neoadyuvante podría producir resistencia hormonal por exposición de un gran número de células a la presión selectiva de agentes hormonales. (31) De todas maneras, este interrogante permanecerá, sin un estudio clínico comparando terapia hormonal neoadyuvante con la terapia estándar.

En un estudio realizado por Semiglazov, se comparó la eficacia de tratamiento neoadyuvante con Doxorubicina y Paclitaxel cada 3 semanas por 4 ciclos (60 pacientes) con tres meses de tratamiento con los inhibidores de aromatasa anastrozol y exemestano (59 pacientes) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de seno y mayores de 70 años. Este estudio demostró similares respuestas clínicas (76% vs. 75% vs. 81%) y similar respuesta patológica (7,4% vs. 3,3% vs. 6,8%) en cada grupo respectivamente. Se evidenció una tendencia hacia más cirugías conservadoras en el grupo manejado con inhibidores de aromatasa con marcadas diferencias de toxicidad entre los dos grupos. (32)

La terapia endocrina neoadyuvante con inhibidores de aromatasa de tercera generación provee una importante alternativa para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con RE y/o RP positivos y debería ser considerado como el estándar de tratamiento para mujeres que no son candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante y como una alternativa a la quimioterapia neoadyuvante para las mujeres con cáncer de mama localmente avanzado y receptores hormonales positivos a las que no se les puede ofrecer o son candidatas marginales para cirugía conservadora.

## **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE MAMA**

La quimioterapia previa a cirugía definitiva ha sido evaluada en varios estudios desde que se estableció su beneficio en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, que la extensión de la cirugía no mejora el resultado y que la terapia sistémica después del tratamiento local mejora la supervivencia (33).

También conocida como quimioterapia primaria, la quimioterapia neoadyuvante se define como el uso de terapia sistémica previa al tratamiento locorregional definitivo, generalmente quirúrgico.

Existen tres razones principales para el uso de quimioterapia neoadyuvante: 1. Permite el tratamiento temprano de enfermedad micrometastásica distante, 2. permite la valoración de la respuesta del tumor primario a la quimioterapia, y 3. puede reducir el tamaño del tumor primario permitiendo la conservación de la mama. (34)

La racionalización biológica del uso de quimioterapia perioperatoria se basó en los resultados de los estudios de Fisher quien mostró que la remoción del tumor primario en ratones conlleva a la proliferación de células metastásicas, y que la administración de ciclofosfamida perioperatoria prevenía el incremento en el índice de proliferación y producía supervivencia prolongada y fue más efectiva cuando se administró en forma preoperatorio. (35)

El primer gran estudio aleatorizado prospectivo comparando quimioterapia neoadyuvante con adyuvante fue realizado por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18. 1500 mujeres con cáncer de mama

en estadios I a III fueron aleatorizadas para recibir cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) pre o postquirúrgicamente. Este estudio mostró que la terapia preoperatoria era tan segura y efectiva como la terapia posquirúrgica y permitía mayor número de cirugías conservadoras de seno. Sin embargo, no se demostró ninguna diferencia en supervivencia entre los dos grupos siendo aproximadamente del 70% a 9 años para ambos. (5)

Se ha mostrado en varios estudios que una alta respuesta patológica se correlaciona con mejoría en la supervivencia. La quimioterapia basada en antraciclinas produce un modesto aumento en la respuesta patológica completa (12 – 13 %), por tanto se han estudiado otros regimenes de quimioterapia. Los Taxanos son agentes antimicrotubulares efectivos como agente único en el tratamiento de cáncer de seno metastático en pacientes con tumores resistentes a las antraciclinas. El estudio NSABP B-27 comparó el uso de AC con docetaxel pre o postoperatorio con AC solo. No se demostró incremento significativo en el número de cirugías conservadoras entre los tres grupos (60% para los tres grupos). La respuesta patológica completa en el grupo que recibió AC más docetaxel en forma secuencial previo a la cirugía fue de 26,1% comparado con 13,7% en promedio en los dos grupos restantes. (36).

El uso de terapia neoadyuvante ha sido el estándar de cuidado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado por más de diez años, y es un tratamiento potencial para pacientes con enfermedad T1 – T2. Este tipo de terapia permite la disminución clínica del tamaño tumoral y el uso de cirugía conservadora de seno; y ha mostrado mejoría en la supervivencia en pacientes con la mejor respuesta clínica. Un tratamiento combinado de un régimen de antraciclina / ciclofosfamida / taxano es la terapia neoadyuvante recomendada para pacientes con cáncer de mama. (32)

## **TERAPIA ENDOCRINA NEOADYUVANTE VS. QUIMIOTERAPIA**

En ASCO 2004 (American Society of Clinical Oncology), VF Semiglazov presentó los resultados de un estudio neoadyuvante en 120 pacientes posmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos que fueron asignadas aleatoriamente a recibir doxorubicina / paclitaxel o inhibidores de aromataasa, anastrozol o exemestano (Tabla 1). La tasa de respuesta fue del 80% y no hubo diferencias significativas en los pacientes que recibieron terapia endocrina o quimioterapia. (32).

El estudio reveló que la tasa de conservación del seno, cirugía conservadora, fue mayor en aquellas pacientes que habían recibido terapia endocrina. El análisis estadístico muestra que aunque no se alcanzó una diferencia estadística significativamente por el bajo número de pacientes, tuvo un valor de  $p= 0.054$ . (32) La razón de esto es la forma en que el tumor responde a la terapia neoadyuvante. Mientras que con la quimioterapia neoadyuvante el tumor disminuye dejando islas de tumor diseminadas a lo largo del área del

tamaño del tumor inicial, en la paciente que recibe terapia endocrina el tumor se contrae e involuciona (*shrinks and implodes*)

**Tabla 1 TRATAMIENTO ENDOCRINO NEO ADYUVANTE vs QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS CON RE + (6). (Datos en %)**

<b>Variables</b>	<b>QT</b>	<b>Anastrozole</b>	<b>Exemestano</b>	<b>valor p</b>
<b>C objetiva</b>	76	75.6	81.5	NR
<b>Resp mamogr</b>	61.9	62.1	71	NR
<b>RPC</b>	7.4	3.3	6.8	NR
<b>Cirug conserv</b>	23.9	33.3	34	0.054
<b>Recurr local</b>	3.2	3.3	3.4	mayor 0.5

QT: Quimioterapia ( doxorubicina+paclitaxel)  
 RC: respuesta clinica objetiva  
 Resp mamograf: respuesta mamografica objetiva  
 RCP: Respuesta patológica completa  
 Cirug conserv: Cirugía conservadora  
 Recurr local: recurrencia local

Semiglazov VF, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004; 23 (Abstract 519).

## **TOLERANCIA DE LA TERAPIA SISTEMICA NEOADYUVANTE**

Un aspecto interesante de la investigacion de Semiglazov son los efectos secundarios de los tratamientos. En las pacientes asignadas aleatoriamente a quimioterapia, estas experimentaron: alopecia (79%), neutropenia (43%), neuropatía II III (32%), fatiga (8.1%), cardiotoxicidad (7%), estomatitis (6.5%), neutropenia febril(5%), calores (1.6%), artralgias I-II (1.6%). Por otro lado las que recibieron terapia endocrina presentaron: fatiga (15.2%), calores (23.3%), artralgia (6.7%), mialgia (5%), sangrado vaginal (6.7%). Las pacientes de edad avanzada toleran la terapia endocrina mucho mejor que la quimioterapia. (32)

## **7. HIPOTESIS**

La respuesta clínica a la hormonoterapia neoadyuvante con agentes antiaromatasa, en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama receptor

hormonal positivo, es similar a la de la quimioterapia con doxorubicina ciclofosfamida, con una diferencia en efectos adversos del 80%.

## 8. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	NIVEL OPERATIVO
Edad	Tiempo en años desde el nacimiento	Fecha primera consulta-Fecha de nacimiento	Numérica, Continua	Años
Régimen de seguridad social en salud	Régimen de afiliación del paciente al momento de la atención	Régimen de afiliación del paciente al momento de la atención	Nominal	1. Contributivo 2. Vinculado 3. Subsidiado 4. Particular 5. Régimen especial
Fecha de Diagnostico Patología	Fecha en la cual se confirmo el diagnostico mediante patología		Razón	
Residencia	Lugar de residencia	Departamento en donde ha vivido la paciente los últimos 6 meses	Nominal	
Área de Residencia		Área en donde ha vivido la paciente los últimos 6 meses	Binomial	1. Urbana 2. Rural
Fecha de Ingreso al estudio	Fecha en la cual la paciente ingresa al estudio		Razon	
Peso	Peso en Kg al ingreso al estudio	Peso en Kg al ingreso al estudio	Numerica Continua	
Receptor Hormonal de estrógeno	Proteína en la membrana nuclear encargada de unirse con los estrógenos sericos para iniciar señales de transducción	Resultado según inmunohistoquímica del receptor de estrógeno en membrana	Nominal, Dicotomica	1. positivo 2. negativo
Porcentaje de positividad del	Porcentaje de positividad en		Numérica Discreta	Porcentaje

Receptor Hormonal deestrógeno	estudio de inmunohistoquímica			
Receptor Hormonal de progesterona	Proteína en la membrana nuclear encargada de unirse con la progesterona serica para iniciar señales de transducción	Resultado según inmunohistoquímica del receptor de progesterona en membrana	Nominal, Dicotomica	1. positivo 2. negativo
Receptor Hormonal progesterona	Porcentaje de positividad en estudio de inmunohistoquímica		Numérica Discreta	Porcentaje
Clasificación TNM	Tamaño tumoral, Ganglios Linfáticos axilares y metastasis según definiciones de la AJCC2002	Agrupación por estadio caracterizado por TNM	Ordinal	1. T2N0M0 2. T2N1M0 3. T3N0M0 4. T1N2M0 5. T2N2M0 6. T3N1M0 7. T3N2M0 8. T4N0M0 9. T4N1M0 10. T4N2M0 11. CTN3M0 (cualquier T N3)
Estadio Clínico	Clasificación tumoral de acuerdo al TNM	Clasificación tumoral de acuerdo al TNM	Ordinal	1. IIA 2. IIB 3. IIIA 4. IIIB 5. IIIC
Tamaño tumor inicial (clínico)	Diámetro mayor en centímetros del tumor al momento de iniciar tratamiento.	Medición en centímetros con calipper realizada en consulta por los investigadores para prescripción del tratamiento en la primera consulta	Numérica	centímetros
Tamaño tumoral postratamiento (clínico)	Diámetro mayor en centímetros del tumor inmediatamente después de terminado el	Medición en centímetros con calipper realizada en consulta por los investigadores inmediatamente	Numérica	centímetros

	tratamiento	después de terminado el tratamiento		
Tamaño tumoral mamográfico inicial	Diámetro mayor mamografico en centímetros del tumor al momento de iniciar tratamiento.	Medición en centímetros realizada por radiólogo experto del tamaño tumoral en la mamografía tomada al inicio del tratamiento	Numérica	centímetros
Tamaño tumoral mamográfico final	Diámetro mayor mamografico en centímetros del tumor inmediatamente después de terminado el tratamiento.	Medición en centímetros realizada por radiólogo experto del tamaño tumoral en la mamografía tomada inmediatamente después de terminar el tratamiento	Numérica	centímetros
Tamaño tumoral ecográfico inicial	Diámetro mayor ecografico en centímetros del tumor al momento de iniciar tratamiento.	Medición en centímetros realizada por radiólogo experto del tamaño tumoral en la ecografía tomada al inicio del tratamiento	Numérica	centímetros
Tamaño tumoral eco gráfico final	Diámetro mayor ecográfico en centímetros del tumor inmediatamente después de terminado el tratamiento.	Medición en centímetros realizada por radiólogo experto del tamaño tumoral en la ecografía tomada inmediatamente después de terminar el tratamiento	Numérica	centímetros
Respuesta tumoral clínica	Porcentaje de cambio en el tamaño tumoral postratamiento	Porcentaje de cambio en el tamaño tumoral postratamiento	Ordinal	1. Respuesta completa (desaparición clínica del tumor)

				<ul style="list-style-type: none"> <li>2. Respuesta parcial (disminución de más del 50% del volumen tumoral)</li> <li>3. Enfermedad estable (cambios entre el 25-50% del volumen tumoral)</li> <li>4. Progresión (aumento mayor del 25% de volumen tumoral)</li> </ul>
Indicación de neoadyuvancia	Propósito con el que se administra neoadyuvancia	Propósito con el que se administra neoadyuvancia	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. disminución del tamaño tumoral para realizar cirugía conservadora</li> <li>2. Convertir caso inoperable en operable</li> </ul>
Tipo de Cirugía	Procedimiento quirúrgico realizado como control local de la enfermedad		nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Mastectomía</li> <li>2. Cirugía conservadora</li> </ul>
Dosis administrada	Dosis del fármaco administrada en mg		Continua	
Efectos Adversos /grado	Presencia de efectos adversos durante la terapia y el grado de severidad del mismo		Ordinal	Ver Anexo 2 (Criterios de toxicidad común del NCI)

Abandono estudio				1. si 2. no
Causa de abandono				1. eventos adversos 2. decisión propia 3. razones personal 4. otro
Cumplimiento esquema terapeutico			Binomial	1. si 2. no
Estado final				1. vivo 2. muerto

## 9. DISEÑO METODOLOGICO

### a. Tipo de Estudio:

Ensayo clínico aleatorio abierto tipo II, multicéntrico.

### b. Población y Muestra:

**Población de Referencia:** Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo con indicación de tratamiento neoadyuvante.

**Tamaño de la muestra:**

### c. Criterios de Inclusión y Exclusión:

#### Criterios de Inclusión:

1. Diagnóstico confirmado de cáncer de mama receptor hormonal positivo de estrógeno y/o de progesterona mayor del 10% por inmunohistoquímica.
2. Paciente posmenopáusica definida como: ooforectomía bilateral previa; edad mayor o igual a 60 años; menores de 60 años y amenorrea por 12 meses o más en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y FSH y estradiol en el rango de posmenopausia; si toma tamoxifeno o toremifeno y es menor de 60 años, entonces la FSH y estradiol plasmáticos en el rango de posmenopausia.

3. Tener Indicación de tratamiento neoadyuvante.
4. Mamografía y ecografía previas a la biopsia.

#### **Criterios de Exclusión:**

1. Haber recibido previamente algún otro tratamiento oncológico sistémico de quimioterapia u hormonoterapia.
2. Que se le haya practicado biopsia incisional abierta o escisional.
3. Pacientes con inconvenientes para el seguimiento y cumplimiento de citas, paciente con historia de poca adherencia a tratamientos (retardo mental, alcoholismo).
4. Historia de enfermedades malignas distintas a cáncer de piel tipo basocelular.
5. Tener una supervivencia estimada inferior a tres meses.
6. Tener contraindicaciones para recibir tratamiento sistémico con quimioterapia a base de doxorubicina ciclofosfamida.

#### **d. Procedimientos:**

1. Consulta primera vez  
Confirmación de los criterios de inclusión y exclusión.  
Firma del consentimiento informado.  
Aleatorización por medio de tabla de números aleatorios.

#### **Pacientes aleatorizados para Hormonoterapia**

- a. Durante consulta primera vez  
Medición clínica de tamaño tumoral  
Solicitud de exámenes paraclínicos:  
Cuadro hemático, plaquetas  
Creatinina, nitrógeno ureico  
Transaminasas, bilirrubinas  
Gammagrafía ósea  
Ecografía hepática  
Ecografía mamaria bilateral, medición tamaño tumoral  
Mamografía bilateral, medición tamaño tumoral

Prescripción Letrozol 2,5 mg/día por cuatro meses  
Llenar registro de investigación clínica

- b. Consulta primer mes  
Cuadro hemático  
Examen clínico

Llenar registro de investigación clínica

- c. Consulta segundo mes
  - Cuadro hemático
  - Examen clínico
  - Llenar registro de investigación clínica
- d. Consulta tercer mes
  - Cuadro hemático
  - Examen clínico
  - Llenar registro de investigación clínica
- e. Consulta cuarto mes
  - Examen clínico
  - Cuadro hemático, plaquetas
  - Creatinina, nitrógeno ureico
  - Tiempos de coagulación
  - Ecografía mamaria bilateral, medición tamaño tumoral
  - Mamografía bilateral, medición tamaño tumoral
  - Electrocardiograma
  - Llenar registro de investigación clínica

Definición de tratamiento quirúrgico adecuado a cada caso

### **Pacientes aleatorizados para Quimioterapia**

- a. Durante consulta primera vez
  - Medición clínica de tamaño tumoral
  - Solicitud de exámenes paraclínicos:
    - Cuadro hemático, plaquetas
    - Creatinina, nitrógeno ureico
    - Transaminasas, bilirrubinas
    - Gammagrafía ósea
    - Ecografía hepática
    - Ecografía mamaria bilateral, medición tamaño tumoral
    - Mamografía bilateral, medición tamaño tumoral
    - Ventriculografía
  - Prescripción y administración de quimioterapia cada 21 días por tres ciclos
  - Llenar registro de investigación clínica
- b. Consulta primer mes
  - Cuadro hemático, plaquetas, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubinas, fosfatasas alcalinas
  - Examen clínico
  - Llenar registro de investigación clínica

- c. Consulta segundo mes
  - Cuadro hemático, plaquetas, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubinas, fosfatasas alcalinas
  - Examen clínico
  - Llenar registro de investigación clínica
  
- d. Consulta tercer mes
  - Cuadro hemático, plaquetas, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubinas, fosfatasas alcalinas
  - Examen clínico
  - Llenar registro de investigación clínica
  
- e. Consulta cuarto mes
  - Examen clínico
  - Cuadro hemático, plaquetas
  - Creatinina, nitrógeno ureico
  - Tiempos de coagulación
  - Ecografía mamaria bilateral, medición tamaño tumoral
  - Mamografía bilateral, medición tamaño tumoral
  - Electrocardiograma

Llenar registro de investigación clínica

Definición de tratamiento quirúrgico adecuado a cada caso

2. Tratamiento quirúrgico

3. Evaluación de patología

4. Sale paciente del estudio

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La realización del presente trabajo se adecua a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y se acoge a la reglamentación planteada en la Resolución No. 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993) del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, clasificada según esta resolución, como de "riesgo mayor que el mínimo". Los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente

competente. No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores. La asignación de las intervenciones no implica erogaciones económicas extras para los pacientes.

Para que un paciente sea incluido en el presente estudio, es indispensable que lo haga de manera voluntaria y formalice su aceptación con la firma de un documento escrito de consentimiento informado (ver anexo 2), previa información y aclaración de dudas sobre las características de la investigación, proceso que será realizado por el investigador principal.

En todo momento de la investigación se tomarán las medidas necesarias para respetar la privacidad del paciente (los datos del trabajo se mantendrán custodiados a través del acceso restringido y el uso de códigos para respetar privacidad).

Cualquier condición médica adicional detectada durante la evaluación será tratada conforme a los protocolos establecidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

Este proyecto de investigación será presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Jamal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54(1): 8-29
2. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. J Natl Cancer Ins 2004; 96: 1311 – 21.
3. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas INC 2001.
4. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Sistema de clasificación de la etapa del cáncer de mama: revisión de la sexta edición del AJCC Cancer Staging Manual. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 2003; 4: 783 - 800
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local – regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15: 2483-93.
6. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al: Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer 91: 2012-2017, 2004
7. Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. Semin Oncol 1978; 5: 385.
8. Osborne CK, Ravdin PM. Adjuvant systemic therapy of primary breast cancer. Disease of the breast, 2nd edition. Lippincot Williams and Wilkins Publishers. 2000.
9. Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. Cancer 1971; 28: 1479.
10. Cole MP. A clinical trial o fan artificial menopause in carcinoma of the breast. INSERM 1975; 55: 143.

11. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168: 337.
12. Jonasson O, Long L, Roberts S, et al. Cancer cells in the circulating blood during operative management of genitourinary tumors. *J Urol* 1961; 85:1.
13. Lebowitz PF, Zujewski J. Hormonal therapy in breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 2003; 27 (6): 311-14.
14. Mustacchi G, Miliani S, Pluchinotta A, et al. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 1994; 14: 2197-200
15. Bates T, Riley DL, Houghton J, et al. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg*. 1991; 78: 591-4.
16. Ellis MJ. Preoperative endocrine therapy for older woman with breast cancer: renewed interest in an old idea. *Cancer control* 2000; 7: 557-62.
17. Davidson N, O'Neil A, Habermann T, et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal node (+), receptor (+) breast cancer: an Eastern Cooperative Group Phase III Intergroup Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18 (abstract 249).
18. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Apr;66(3):191-9.
19. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin cancer Res* 2000; 6: 2229-35.
20. Dixon JM, Jackson J, Renshaw L, Miller WR. Neoadjuvant tamoxifen and aromatase inhibitors: comparisons and clinical outcomes. *J Steroid Bio*. 2003; 86: 295-99.
21. Tubiana-Hulin M, Spyrtos f, Becette V, et al. Phase II study of neoadjuvant exemestane in posmenopausal patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 Suppl 1 (Abstract 443)
22. Gil MJ, Bernadas L, Cirerra I, et al. Primary hormonal therapy with exemestane in patients with breast tumors > 3 cm in diameter: results of a

Spanish multicenter phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23. (Abstract 603)

23. Milla-Santos A, Milla I, Calvo N, et al. Anastrozole is an effective neoadjuvant therapy for patients with hormonal dependent, locally advanced breast cancer irrespective of cerB2. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22. (Abstract 154)

24. Sanchez R, Duarte C, Perry F, et al. Open study evaluation of neoadjuvant hormonal therapy in premenopausal patients with advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21 (2). (Abstract 2034).

25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12: 1527-32.

26. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2 positive, estrogen receptor positive, primary breast cancer: evidency from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3808-16).

27. Smith IE, Dowsett M, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen or both in combination: The IMPACT Trial. Breast Cancer Res Treta 2003; 83 suppl 1 (abstract 1).

28. Semiglazov V, Semiglazov W, Ivanov VG, Ziltzova EK, Dashyan GA, et al. Anastrozole vs. tamoxifen vs. combination as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 880 (Abstract 3538).

29. Semiglazov V, Semiglazov W, Ivanov VG, Ziltzova EK, Dashyan GA, et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane vs. tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4 N1-2 M0). Breast Cancer Res Treta 2003; 82 suppl 1 (Abstract 111).

30. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2672-85.

31. Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: medical perspectives. Clin cancer Res. 2001; 7: 4388s- 91s, discussion 4411-12s.

32. Semiglazov VF, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004; 23 (Abstract 519).

33. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1992;52: 2127-37.
34. Garces CA, Cance WG. Neoadjuvant chemotherapy of Breast Cancer. *The American Surgeon*, 2004; 70, 7: 565-69.
35. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983; 43: 1488-92.
36. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.

## Anexo 1 TNM

Sistema de Estadificación TNM para Cáncer de Mama, American Joint Committee on Cancer	
Tumor Primario (T)	
<p>Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y para la clasificación patológica. Si la medición es efectuada por examen físico, el examinador usará el diámetro mayor ( headings) (T1, T2, o T3). Si se usan otras mediciones, tales como mediciones mamográficas o ecográficas, pueden utilizarse las subclasificaciones de T1. Los tumores deberían ser medidos en incrementos de cerca de 0.1-cm.</p>	
TX	El tumor primario no puede ser valorado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinoma Lobulillar <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
<p>Nota: La Enfermedad de Paget asociada con tumor es clasificada de acuerdo con el tamaño del tumor</p>	
T1	Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
T1mic	Microinvasión 0.1 cm o menos en su diámetro mayor
T1a	Tumor de más de 0.1 cm pero no más de 0.5 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor de más de 0.5 cm pero no más de 1 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor de más de 1 cm pero no más de 2 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor de más de 5 cm en su diámetro mayor

T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) pared torácica o (b) piel, como se describe abajo
T4a	Extensión pared torácica, no incluye músculo pectoral
T4b	Edema (incluye piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos dérmicos satélites confinados al mismo seno
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma Inflamatorio
<b>Ganglios Linfáticos Regionales (N)</b>	
<b>Clínica</b>	
NX	Ganglios Linfáticos Regionales no pueden ser evaluados (e.g., removidos previamente)
N0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o conglomerados, o en clínicamente aparente ganglios linfáticos de la mamaria interna en la ausencia de metástasis a ganglios axilares clínicamente evidente
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos uno a otro o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en clínicamente aparente ganglios linfáticos de la mamaria interna en la ausencia de metástasis a ganglios axilares clínicamente evidente
N3	Metástasis ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso axilar, o en ganglios de la mamaria interna ipsilaterales clínicamente aparentes y en la presencia de metástasis clínicamente evidente a ganglios linfáticos axilares; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de ganglios linfáticos axilares o

	de la mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios de la mamaria interna y ganglios axilares
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
<b>Metástasis a Distancia (M)</b>	
MX	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia presentes

<b>Agrupación por Estadios</b>			
<b>Estadio</b>	<b>Tumor (T)</b>	<b>Ganglios (N)</b>	<b>Metástasis (M)</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1 <sup>a</sup>	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 <sup>a</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup>T1 incluye T1mic.

## Anexo 2

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO Y AUTORIZACION PARA ESTUDIO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE vs. HORMONOTERAPIA EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL POSITIVO**

**Título:** ESTUDIO COMPARATIVO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE vs. HORMONOTERAPIA CON AGENTES ANTIAROMATASA EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL POSITIVO

Usted ha sido seleccionado para entrar en un estudio de investigación, este se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología y su investigador principal es el Dr. Alejandro Orozco.

En este formato encontrara información sobre los beneficios y posibles riesgos de entrar en el estudio, por favor lea de forma lenta todo su contenido y haga las preguntas que considere necesario, si accede debe firmar en la última hoja dando su consentimiento.

#### **¿Por que se realiza este estudio?**

El cáncer de mama en sus estadios avanzados es manejado inicialmente con quimioterapia neoadyuvante para realizar procedimientos quirúrgicos menos radicales como cuadrantectomía y vaciamiento de los ganglios axilares o en aquellas pacientes con enfermedad local extensa como edema de la piel, ulceración y conglomerados ganglionares axilares lo que permitiría realizar mastectomía radical modificada

El uso de terapia neoadyuvante ha sido el estándar de cuidado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado por más de diez años, y es un tratamiento potencial para pacientes con enfermedad T1 – T2. Este tipo de terapia permite la disminución clínica del tamaño tumoral y el uso de terapia conservadora de seno. El tratamiento neoadyuvante ha sido dominado por la quimioterapia, pero hasta la fecha no se ha demostrado beneficio en la supervivencia sobre la quimioterapia

adyuvante estándar. La quimioterapia neoadyuvante es el uso de terapia sistémica previa al tratamiento quirúrgico definitivo

Recientes estudios con inhibidores de aromatasa en tratamiento neoadyuvante han mostrado tasas de respuesta comparables a los observados con quimioterapia en pacientes posmenopáusicas con receptor hormonal positivo.

El presente estudio trata de demostrar que la respuesta clínica a la hormonoterapia neoadyuvante con agentes antiaromatasa, en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo, es similar a la de la quimioterapia con doxorubicina ciclofosfamida, con una diferencia en efectos adversos del 80%.

De comprobarse esta hipótesis, nos daría una base sólida para recomendar su uso de forma rutinaria para los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología que se presenten con cáncer de mama localmente avanzado en quienes se desea una terapia neoadyuvante efectiva pero con menos efectos adversos que la quimioterapia neoadyuvante estándar.

### **¿Quiénes no deberían participar en este estudio?**

Quiénes hallan recibido previamente algún otro tratamiento oncológico sistémico de quimioterapia u hormonoterapia.

Quiénes se les haya practicado biopsia incisional abierta o escisional.

Pacientes con inconvenientes para el seguimiento y cumplimiento de citas, paciente con historia de poca adherencia a tratamientos (retardo mental, alcoholismo).

Historia de enfermedades malignas distintas a cáncer de piel tipo basocelular.

Quiénes tengan una supervivencia estimada inferior a tres meses.

Quiénes tengan contraindicaciones para recibir tratamiento sistémico con quimioterapia a base de doxorubicina ciclofosfamida.

Pacientes que no deseen participar en el estudio

### **¿Qué se me pedirá que haga?**

Inicialmente se hará una historia clínica completa, se le explicará el estudio y su propósito, de estar de acuerdo firmara este consentimiento.

### **¿Cuánto tiempo durara mi participación en el estudio?**

A partir del proceso de aleatorización el tiempo durante el que se administrará neoadyuvancia es de 4 meses posterior a esto se determinará el manejo quirúrgico definitivo previa medición de resultados. Se esperará el resultado definitivo de patología después de esto saldrá del estudio pero permanecerá en seguimiento y continuará en adyuvancia según el caso.

### **¿Cuántas personas más participaran en el estudio?**

### **¿Qué efectos malos puede tener para mí entrar en este estudio?**

Los siguientes efectos adversos son los más comúnmente informados después de quimioterapia neoadyuvante: alopecia, neutropenia, neuropatía, fatiga, cardiotoxicidad, estomatitis, neutropenia febril.

Los siguientes efectos adversos son los más comúnmente informados después de hormonoterapia neoadyuvante: calores, fatiga, artralgias, mialgias, sangrado vaginal.

### **¿Qué beneficio puedo esperar por participar en este estudio?**

Al participar en este estudio usted nos permitirá ampliar nuestros conocimientos respecto a la eficacia y tolerabilidad de la hormonoterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con receptores hormonales positivos y de esta forma poder ayudar de una manera mas efectiva a futuras pacientes que se presenten con la misma enfermedad que usted.

### **¿Existen otras alternativas disponibles?**

Actualmente, hay solo dos amplias alternativas para el manejo del cáncer de mama por fuera de estudios clínicos, ya sea operar inmediatamente o administrar quimioterapia neoadyuvante.

### **¿Se me informara el resultado del estudio?**

Al terminar el estudio los pacientes interesados en conocer los resultados se pueden acercar a la consulta de Seno y tejidos Blandos donde se les informara sobre los avances y los resultados cuando se encuentren disponibles.

### **¿Cómo se protegerá mi privacidad?**

Los datos se tomaran con base en números de historia clínica y solo los investigadores podrán revisar la historia clínica para tomar la información que sea necesaria.

### **¿A dónde debo acudir si tengo preguntas?**

En el momento del control post operatorio o en la cita para ver el resultado de patología es libre de preguntar lo que considere necesario, en cualquier momento se puede acercar a la consulta de seno donde se responderán sus dudas o llamar al investigador principal Dr. Alejandro Orozco al teléfono 315 3490915.

### **¿Me puedo negar a participar en el estudio?**

Si, su participación es completamente voluntaria, esto no afectará su tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología, no perderá ningún beneficio o derecho legal.

**¿Se me puede pedir que abandone el estudio?**

Si, existen causas para excluir a un paciente del estudio, si este es el caso se le informará, pero eso no afectará su tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología, no perderá ningún beneficio o derecho legal.

**¿Puedo participar en el estudio si no firmo este consentimiento?**

No, si usted decide no firmar el presente formato no podrá participar en el estudio.

HE LEIDO Y ENTIENDO ESTE FOPRMATO DE CONSENTIMIENTO. TODAS MIS PREGUNTAS HAN SIDO CONTESTADAS. ME OFREZCO VOLUNTARIAMENTE PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

---

NOMBRE DE LA PACIENTE

---

FIRMA DE LA PACIENTE

---

NOMBRE DEL TESTIGO

---

FIRMA DEL TESTIGO

---

NOMBRE DEL TESTIGO

---

FIRMA DEL TESTIGO

---

FECHA Y HORA

Instituto Nacional de Cancerología



INC002788