

**Quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema
Ciclofosfamida, Doxorrubicina en pacientes con cáncer de mama
localmente avanzado: Informe preliminar**

Dra. Paola Jiménez Vásquez

Especialista en Entrenamiento Oncología Clínica

Instituto Nacional de Cancerología

Universidad El Bosque

2010

**Quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema
Ciclofosfamida, Doxorrubicina en pacientes con cáncer de mama
localmente avanzado: Informe preliminar**

Dra. Paola Jiménez Vásquez

Asesor Temático: Dr. Jesús Oswaldo Sánchez

Asesor Metodológico: Dra. Mónica Ballesteros

Universidad El Bosque

Instituto Nacional de Cancerología

Servicio de Oncología Clínica

2010



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA E.S.E.

INVESTIGACIÓN

ACTA DE INICIO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

CÓDIGO:

M-INV-F-09

VERSIÓN:

01

VIGENCIA:

30-10-2008

Página 1 de 2

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE BASADA EN EL ESQUEMA CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

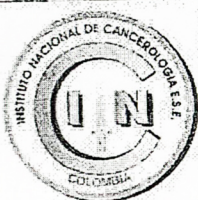
El día **Jueves 21 Ene 2010** se formaliza el inicio de la ejecución del proyecto en referencia, el cual fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología en su sesión del día **27 May 2009**, tal como consta en el acta N° **013** del año 2009.

El tiempo de duración del proyecto es de 26 meses, de manera que la fecha planeada de culminación es: **21 Feb 2012**.

Los investigadores han definido que realizarán las reuniones operativas de todo el equipo de investigación cada semana.

Según previa revisión realizada por parte del grupo de monitoría, se verificó que el equipo de investigación cumple con los siguientes requerimientos que fueron solicitados para dar inicio a la fase de ejecución del estudio:

REQUERIMIENTOS	OBSERVACIONES
Aprobación científica y técnica del protocolo por parte del Comité de Ética e Investigaciones.	Proyecto aprobado el día 27 May 2009, según acta 013
Conocimiento del protocolo por parte del Investigador y los Co-Investigadores.	Realizada el día 10 de Sep 2009
Concepto favorable de coherencia y factibilidad financiera de la Oficina Asesora de Planeación	Aval financiero otorgado el día 28 Sep 2009 según INT-OFI-011012-2009
Aprobación por parte del Comité de Ética e Investigaciones los siguientes documentos: Consentimiento Informado (si aplica) Material que vaya a ser entregado a los sujetos del estudio (si aplica)	No aplica
Documentación del sitio (Archivo del Investigador).	Completa organización del archivo del Investigador
Manuales de Procedimientos y Funciones.	Se encuentra en el archivo del investigador
Manual de Reporte de Eventos Adversos (si aplica).	No aplica
Manual de Muestras Biológicas (si aplica)	No aplica
Manual de Gestión de Datos (certificado por el Administrador de Datos de la Subdirección de Investigaciones).	Pendiente Prueba Piloto de Formatos
Sitio de investigación adecuado.	Aceptable
Entrenamiento Básico en Buenas Prácticas Clínicas al equipo del estudio.	Realizado el 15 Oct 2009.
*Formatos de recolección de datos / Instructivos	Cuenta con el formato e



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA E.S.E.

CÓDIGO:

M-INV-F-09

INVESTIGACIÓN

VERSIÓN:

01

ACTA DE INICIO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

VIGENCIA:

30-10-2008


Página 2 de 2


Instructivo, se encuentran en el archivo del Investigador.


*Si el diseño, validación o prueba de las herramientas o estrategias para la recolección de información están incluidas como parte de la fase inicial de la ejecución, puede firmarse el Acta de Inicio con el compromiso de revisar con Monitoría la versión final y comunicarlo al Comité de Ética


Observaciones: En el trascurso del estudio se tendrá que ajustar el cronograma de actividades ya que en el cronograma inicial no se encuentra contemplada la elaboración de artículos del estudio. Tal como consta en el oficio de aprobación del protocolo del CEI.

En constancia de lo anterior firman:


JESUS OSWALDO SANCHEZ
Investigador Principal
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.


SANDRA DÍAZ CASAS
Investigadora Principal
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.


MARTHA LUCIA SERRATO
Coordinador Grupo Área de Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.


DIANA PATRICIA CÁRDENAS
Monitora de Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Agradecimiento

No puedo dejar pasar esta oportunidad sin expresar mi agradecimiento de gratitud y respeto hacia el Instituto Nacional de Cancerología, la Universidad del Bosque, mis profesores y mi familia, por la confianza que todos ellos han depositado en mí.

Quiero agradecer especialmente al personal de apoyo administrativo con el

"La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

que me ha permitido cumplir con el proceso de investigación. Espero siempre poder realizar nuevos proyectos de investigación y contribuir al conocimiento científico.

Agradecimiento

No puedo dejar pasar esta oportunidad sin expresar mi sentimiento de gratitud y respeto hacia El Instituto Nacional de Cancerología, la Universidad del Bosque, mis profesores y mi familia, por la confianza que todos ellos han depositado en mí.

Tuve la oportunidad de desarrollar el proyecto de mayor significancia para mi carrera profesional hasta el día de hoy y puedo sentir que he alcanzado un nivel de competencia, conocimiento, experiencia y desarrollo que me permite tener unas bases firmes para poder enfrentar los retos de la práctica en la Oncología Clínica y tener las herramientas que me permitan iniciar un camino continuo de mejoramiento y aprendizaje esperando siempre poder realizar nuevos aportes y superar los retos venideros.

CONTENIDO

	Página
1 LISTA DE TABLAS.....	3
2 RESUMEN	4
3 ABSTRACT	5
4 ESTRUCTURA GENERAL DEL TRABAJO	6

LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1: Características de las Pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado incluidas en el estudio de quimioterapia neoadyuvante de Marzo a julio del 2010.

Tabla 2.1: Toxicidad relacionada con el uso de Quimioterapia Neoadyuvante con ciclofosfamida y doxorubicina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Pacientes que completaron 2 ciclos de Quimioterapia neoadyuvante

Tabla 2.2: Pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante

RESUMEN

A nivel mundial la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado es una práctica de uso rutinario. La información disponible sugiere mejoría en supervivencia libre de enfermedad y global cuando se alcanza respuesta patológica completa. En el Instituto Nacional de Cancerología (I.N.C.) 48.6% de los pacientes que consultan por enfermedades malignas de la mama se encuentran en estadios clínicos localmente avanzados y su tratamiento inicial es quimioterapia neoadyuvante con protocolo AC (Doxorrubicina/Ciclofosfamida). Sin embargo carecemos de información local que nos permita establecer cuál es la eficiencia real de este tipo de tratamiento en relación a su impacto en la respuesta clínica y patológica, porcentaje de cirugía conservadora y su relación con factores pronósticos descritos como los receptores hormonales y estado erb-2/neu.

Para Julio de 2010 se han incluido 20 pacientes con edad media de 50 años, 10 de las mismas fueron estadificadas como Estadio IIIB, con mayor tendencia a la presencia de receptores hormonales positivos (12/16 pacientes) y oncogén erb-2 negativo (7/14 pacientes), solo 3 de las 20 pacientes evaluadas al momento de este reporte completaron 4 ciclos de quimioterapia. Respecto a la toxicidad asociada al uso de quimioterapia, en la mayoría de los casos fueron efectos secundarios grado 1 y 2, ninguna paciente requirió ingreso a urgencias u hospitalización y no hubo reporte de muertes relacionada con quimioterapia

Palabras Claves: Neoplasias de mama, quimioterapia, terapia neoadyuvante, Doxorrubicina, Ciclofosfamida.

ABSTRACT

Neoadjuvant chemotherapy against locally advanced breast cancer is a routine practice worldwide. Neoadjuvant chemotherapy has been associated with improvements of disease free survival and overall survival. Of patients with breast cancer diagnosed and treated at the National Cancer Institute 48.6% of patients presented with locally advanced disease. These patients were initially treated with neoadjuvant chemotherapy with a combination of cyclophosphamide and doxorubicine (AC) protocol.

We lack of institutional information to establish the clinical benefits of AC protocol in this protocol in relationship with the tissue response, conservative surgery, estrogen and progesterone receptors and erb-2neu.

Twenty patients were included in this study. The median age was 50 years. 16 patients had stage III disease; hormone receptors were found in 12 of these patients. Thirteen patients were evaluated for erb-2 oncogen expression. Seven of these patients were negative. Only 3 of the 20 patients completed 4 cycles of chemotherapy. The toxicity associated with chemotherapy was grade 1 and 2. No patients required hospitalization. There were no deaths related to chemotherapy.

Key words: Breast neoplasm, Chemotherapy, Doxorubicine, Cyclophosphamide.

ESTRUCTURA GENERAL DEL TRABAJO

Quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema Ciclofosfamida, Doxorrubicina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado: Informe preliminar

Introducción:

A nivel mundial el empleo de esquemas de quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada de la mama es una práctica de uso rutinario, con la cual se pretende como objetivo principal hacer operable la lesión neoplásica, evaluar sensibilidad al tratamiento, realizar tratamiento sistémico de posibles micro metástasis y mejorar supervivencia libre de enfermedad (1). La información disponible en estudios sugiere mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y global cuando se alcanza una respuesta patológica completa (2). En el Instituto Nacional de Cancerología el esquema de quimioterapia neoadyuvante que se emplea de forma rutinaria es el AC (adriamicina/ciclofosfamida), sin embargo carecemos de información Institucional que nos permita establecer cuál es la eficiencia real de este tipo de tratamiento en la enfermedad localmente avanzada.

El cáncer de mama localmente avanzado representa cerca del 48% (3) de la consulta por cáncer en esta localización en el INC, entendiéndose claro que el Instituto es un centro de remisión por lo que la mayoría de los pacientes ingresan con enfermedad localmente avanzada. El conocer el impacto de esta estrategia de quimioterapia neoadyuvante puede permitir el realizar estudios analíticos posteriores y analizar de forma descriptiva la evolución

de las pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, a través del seguimiento de la cohorte de pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante con protocolo AC en el Instituto Nacional de Cancerología .

Adicionalmente, se podrá obtener información sobre el curso clínico de esta enfermedad (localmente avanzada) en relación a algunas características de importancia tales como: respuesta clínica y patológica, porcentaje de cirugía conservadora y descripción de factores pronósticos tales como los receptores hormonales y estado del oncogén erb-2 y su relación con la respuesta clínica.

Materiales y métodos:

Este es un informe preliminar enmarcado en un estudio observacional tipo cohorte prospectiva, en el cual se uso un muestreo por conveniencia secuencial, que se inicio en el mes de marzo de 2010 y en el que se planeaban reclutar 8 pacientes por mes con un total calculado de 200 pacientes al finalizar el protocolo, las pacientes incluidas fueron pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que cumplieron los siguientes criterios de elegibilidad: Pacientes con cáncer de mama epitelial invasor confirmado por histología, mayores de 18 años con estadios clínicos IIB, IIIA, IIIB y IIIC (localmente avanzados), con ECOG (Escala Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group) menor o igual a 2, estudios de extensión negativos (Gammagrafía ósea, radiografía de tórax y ecografía hepática (no mayores a 2 meses), y que no presentaron las siguientes características: imposibilidad de seguimiento, tratamiento con quimioterapia previa, contraindicación para recibir Antraciclinas (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, enfermedad pulmonar preexistente, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad coronaria sintomática o con medicación, miocarditis o pericarditis aguda, enfermedad coronaria aguda o en tratamiento médico, infarto agudo de miocardio en los últimos seis meses) (4), disfunción hepática severa o disfunción renal severa o alteraciones en los valores de las pruebas bioquímicas (función de la médula ósea: plaquetas $<100000 / \text{mm}^3$, hemoglobina $<9 \text{ g / dl}$, recuento absoluto de neutrofilos $< 1500/\text{mm}^3$, función renal alterada (Creatinina $>1,5 \text{ mg / dl}$ ó depuración de creatinina en orina de 24 horas menor de 60 ml /min, o filtración glomerular isotópica menor de 50 ml/min), función hepática

alterada (AST y ALT mas de dos veces elevadas del límite normal; fosfatasa alcalina más de dos veces el límite superior normal; bilirrubinas totales mayores de 1.5), antecedentes de otros cánceres (excepto cáncer de piel que no correspondan a melanomas o carcinoma del cuello uterino *in situ*), pacientes en primer trimestre del embarazo, pacientes en edad fértil que no acepten métodos de planificación convencionalmente aceptados dentro del manejo del paciente con cáncer de mama.

La muestra por conveniencia de este trabajo se está realizando con la selección de las pacientes durante un periodo de 2 años de enero del 2010 a diciembre del 2011. Este informe incluye las pacientes reclutadas de durante el primer trimestre del 2010, por lo tanto solo se incluyen las variables epidemiológicas y clínicas del inicio y finalización de la quimioterapia neo adyuvante, también la evaluación de la respuesta clínica de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (W.H.O.), la toxicidad de acuerdo a los criterios de NCI versión 3.0. (4) y por último el porcentaje de cumplimiento del protocolo de neoadyuvancia mediante el cálculo de intensidad de dosis.

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y de proporciones para las variables categóricas.

Evaluación clínica:

Las pacientes fueron evaluadas mediante examen físico al ingreso del estudio y durante la aplicación de cada ciclo de quimioterapia (número total de 4) por el grupo investigador, que incluye la escala funcional ECOG, tensión arterial, peso, talla, tamaño tumoral (cm), evaluación paraclínica con

mamografía y ecografía, etc. De otra parte, se realizaron exámenes de laboratorio al ingreso del estudio para asegurar una adecuada función de la médula ósea, función renal, función hepática y función ventricular como se describió previamente.

Las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con el esquema AC (Doxorrubicina 60 mg/m² más Ciclofosfamida 600 mg/m²) cada 21 días por 4 ciclos, previo a la realización de firma de consentimiento informado. Al inicio de cada ciclo de quimioterapia se realizó una evaluación que incluía el examen clínico, y los exámenes de laboratorio.

Si la paciente presentaba toxicidad hepática o renal Grado III, o IV por criterios de la NCI versión 3,0, (5) se definía por parte del grupo tratante el ajuste de los fármacos quimioterapéuticos o la suspensión temporal o definitiva de los mismos de acuerdo a las guías de manejo propuestas por Cancer Care Ontario. La evaluación de la respuesta clínica fue realizada posterior al finalizar los 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con el fin de decidir la realización de cirugía radical o conservadora siempre incluyendo vaciamiento ganglionar por parte del grupo de seno y tejidos blandos.

Receptores hormonales:

La determinación de los receptores hormonales y el oncogén erb-2 se realizó por medio del análisis inmunohistoquímico de la muestra de patología, en el caso de oncogén erb-2, si el resultado era reportado como + se consideraba negativo, si era reportado como ++ era considerado equivoco y se requería la realización de su comprobación por medio del método de FISH (Hibridación In situ con Fluorescencia), el cual era positivo

con un radio de 1:2; si el erb-2 era reportado como +++ se consideraba positivo (6).

En total se recibieron 20 pacientes con cáncer de mama izquierdo avanzado que tuvieron una mediana de edad de 50 años, 9 pacientes pertenecían al régimen quimioterápico 5 al subtipo 1 y 3 al virulento. De las 20 pacientes, 12 eran procedentes de Bogotá, 5 del departamento de Boyacá y 3 del departamento de Cundinamarca. Las características clínicas de grupo de riesgo se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características de los Pacientes con Cáncer de mama izquierdo avanzado, en el Hospital General de Bogotá, durante los meses de Marzo y Abril del 2016.

Resultados:

A continuación presentamos un informe preliminar de los datos obtenidos durante los meses de marzo a julio de 2010.

En total se reclutaron 20 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, que tuvieron una mediana de edad de 50 años, 9 pacientes pertenecía al régimen contributivo, 8 al subsidiado y 3 al vinculado. De las 20 pacientes, 12 eran procedentes de Bogotá, 6 del departamento de Boyacá y 2 del departamento del Meta. Las características clínicas del grupo de mujeres incluidas se describen en la siguiente tabla.

Tabla 1: Características de las Pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado incluidas en el estudio de quimioterapia neoadyuvante de Marzo a julio del 2010.

VARIABLE	N
ECOG	
0	19
1	1
Mediana de peso corporal (Kg)	66
Mediana de índice de superficie corporal (m2)	1.69
TNM	
IIB	4
IIIA	5
IIIB	10
IIIC	1
Tipo Histológico	
Carcinoma Ductal	19
Lobulillar	1
Grado Histológico	
Grado I	4
Grado II	10
Grado III	6
Estado de receptores hormonales (este dato corresponde a 16 pacientes de las cuales tenemos disponible el resultado)*	
Receptores para estrógenos (+)	12
Receptores para estrógenos (-)	4
Receptores para progesterona (+)	12
Receptores para progesterona (-)	4
Oncogén erb-2 (este dato corresponde a 13 pacientes de las cuales tenemos el resultado)*	
Positivo	6

Negativo	7
----------	---

* 4 Pacientes están a la espera de la realización de receptores hormonales y erb-2 por método de inmunohistoquímica y 3 pacientes tienen pendiente el resultado de FISH confirmatorio.

La mediana de dosis de doxorrubicina fue de 100 mg por cada ciclo y la dosis promedio de ciclofosfamida fue de 1000 mg por cada ciclo. El total de las pacientes completo al menos dos ciclos de quimioterapia y solo 3 pacientes completaron 4 ciclos de quimioterapia, hasta el momento ninguna ha abandonado el protocolo y se encuentran en tratamiento activo.

Los efectos secundarios de la quimioterapia (toxicidad) se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 2: Toxicidad relacionada con el uso de Quimioterapia Neoadyuvante con ciclofosfamida y doxorrubicina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Tabla 2.1: Pacientes que completaron 2 ciclos de Quimioterapia neoadyuvante:

TOXICIDAD	GRADO				
	1(n)	2(n)	3(n)	4 (n)	5 (n)
Gastrointestinal					
Náuseas	3	3	0	0	0
Vómito	2	3	0	0	0
Diarrea	0	1	0	0	0
Epigastralgia	2	0	0	0	0
Estreñimiento	1	0	0	0	0
Mucositis	1	0	0	0	0
Hematológica					
Neutropenia	0	1	0	0	0
General					
Astenia	3	0	0	0	0
Alopecia	1	3	0	0	0
Otros					
Cefalea	2	1	0	0	0
Pigmentación ungueal	1	1	0	0	0
Equimosis subconjuntival	1	0	0	0	0
Infecciones cutáneas (Herpes Zoster)	0	1	0	0	0

Tabla 2.2: Pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante:

TOXICIDAD	GRADO				
	I (n)	II (n)	III (n)	IV (n)	V (n)
Gastrointestinal					
Náuseas	1	0	0	0	0
Hematológica					
Neutropenia	0	2	0	0	0
General					
Astenia	1	1	0	0	0
Alopecia	0	2	0	0	0
Anorexia	1	0	0	0	0
Otros					
Cefalea	0	1	0	0	0
Pigmentación ungueal	1 2	1 0	0 0	0 0	0 0
Flebitis					

No se requirió ajuste de dos dosis por toxicidad secundaria.

Dado que este es un informe preliminar, solo se ha evaluado la respuesta clínica en las 3 pacientes que completaron los 4 ciclos de AC, encontrando respuesta parcial en 2 pacientes y enfermedad estable en 1 paciente.

Discusión:

Como debilidades de este primer reporte de nuestro estudio se encuentra el escaso número de pacientes reclutado hasta el momento del mismo, teniendo en cuenta problemas administrativos con los diferentes regímenes de seguridad social que retardan el inicio del tratamiento y la toma de paraclínicos lo que denota debe de agilizar el trámite administrativo a nivel de nuestro sistema de salud con el fin de ofrecer atención más rápida y eficaz en este tipo de pacientes. Adicionalmente algunos tumores son diagnosticados en el I.N.C pero reciben el tratamiento en otras instituciones.

En este primer informe hasta la fecha se han recolectado un total de 20 pacientes con una mediana de edad de 50 años, la mayoría de las pacientes correspondió a un régimen de seguridad social subsidiado (9 pacientes) y 19 de las pacientes tuvieron un ECOG de 0 lo que refleja el buen estado funcional de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado diagnosticadas en nuestra institución, a diferencia de lo que se puede observar en algunas otras patologías neoplásicas, lo que permite un abordaje inicial con la posibilidad de administrar quimioterapia neoadyuvante. La mayoría de las pacientes (10 pacientes) fueron clasificadas como Estadio IIIB lo que va de la mano con el reporte del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología del año 2008 (3) en donde se mostró que el cáncer de mama en mujeres se encontraba con una distribución por estadios clínicos así: in situ: 4,7%; I: 4,8 %; IIA: 14,1%; IIB: 9,8 %; IIIA: 7,3 %; IIIB: 28,8%; IIIC: 2,7%; IV: 8,6%; sin datos 19,2 % (pacientes remitidas de otra institución) lo que indica que el cáncer de mama es diagnosticado en nuestra institución en estadios más tardíos, si se comparan éstos con centros privados nacionales como es el caso del estudio

publicado por Robledo y cols. llevado a cabo en la Clínica del Country en el cual se describió la siguiente distribución: carcinoma in situ (8,4%); I y IIA (50,8%); IIB, IIIA, IIIB y IV (40,7%) (7) y con las estrategias de salud pública de países desarrollados; lo que se traduce en desenlaces no eficaces en el ámbito clínico y económico. (8) En un meta-análisis de 13 estudios prospectivos aleatorizados, una reducción del 26% en el riesgo relativo de mortalidad relacionada con cáncer de mama fue encontrada con el uso del tamizaje con mamografía en las pacientes con edades entre los 50 a 74 años, sin embargo la eficacia del tamizaje con mamografía para las mujeres entre 40 y 49 años es más controversial (9, 10, 11), el beneficio potencial de la mamografía para mujeres en sus cuarenta años incluye el diagnóstico más temprano y la posibilidad de cirugía conservadora de la mama en este tipo de pacientes; las recomendaciones del I.N.C en relación con la detección temprana son la identificación oportuna en toda mujer que presente síntomas o signos, la realización del examen clínico de la mama en la consulta y la tamización de oportunidad mediante mamografía a mujeres entre 50 y 69 años (12).

Con respecto los factores pronósticos que fueron analizados en este reporte, la mayoría de las pacientes tuvieron como tipo histológico carcinoma ductal, lo que está directamente relacionado con los reportes de la literatura médica en que la mayoría de los cánceres invasivos de la mama son ductales. Una proporción significativa es una combinación de carcinomas ductales y lobulillares. De acuerdo con los datos del SEER (Surveillance Epidemiology and end Results) la tasa de supervivencia global a 3 años es del 70% y a 5 años del 55% en pacientes con estos estadios clínicos localmente

avanzados. (13). Algunos tipos histológicos menos comunes como los subtipos tubulares puros, mucinosos o coloides y cánceres papilares tienen pronóstico más favorable y algunos otros tienen pronóstico desfavorable como es el caso de los carcinosarcomas y el carcinoma metaplásico (13). Estos tumores usualmente son pequeños y se encuentran en estadios nodales negativos.

Con respecto a la biología tumoral, esta pudo ser determinada en 16 pacientes, siendo evidente la mayor tendencia a la presencia de receptores hormonales positivos (12/16 pacientes) tanto de estrógenos como progesterona, ambos han sido ampliamente estudiados en pacientes con cáncer de mama (14), el valor primario de ambos es la predicción de la eficacia de la terapia endocrina. Las pacientes con receptores de estrógenos positivos tienden a tener mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que las pacientes que tienen receptores estrogénicos negativos (15). Análisis derivados de estudios prospectivos sugieren que la expresión de receptores hormonales debe ser interpretada como un dato positivo, teniendo en cuenta que constituyen factores predictivos intensos del beneficio de la hormonoterapia. En estudios meta-analíticos se ha demostrado la disminución de la posibilidad de recurrencia en las pacientes que reciben tamoxifen versus aquellos que no cuando se documentan receptores hormonales positivos después de 15 años de seguimiento es del 11.8% (45% de recurrencia para quienes no lo reciben vs. 33.2% para quienes sí). De manera similar, la reducción en la mortalidad durante el mismo período de tiempo es del 9.2%, pasando del 34.8% para quienes no lo reciben al 25.6% para quienes sí (resultados globales para pre y posmenopáusicas).

Cuando se analiza el papel del tratamiento con quimioterapia seguida de tamoxifen en secuencia en menores de 50 años, la reducción en la proporción de recurrencias pasa del 21.6% al 17% en el grupo manejado con las dos intervenciones (diferencia absoluta de 7.6% a los 5 años) (16).

El mismo meta-análisis anterior encontró una diferencia proporcional entre la quimioterapia seguida de tamoxifen versus el no uso de quimioterapia pero si de tamoxifen en sujetos mayores de 50 años a favor de la primera del 4.9% (porcentaje de recaída del 28.9% a 5 años para el grupo tratado con quimioterapia más tamoxifen vs. 24% para aquellas mujeres intervenidas solo con tamoxifen; $P < 0.00001$).

Con respecto a la expresión del oncogén erb-2, fue negativo en 7 de 13 pacientes en las que tuvimos resultado de inmuno-histoquímica o FISH confirmatorio, la amplificación del gen ha sido considerado como un factor pronóstico negativo en este tipo de pacientes (17), sobre el cual se han venido desarrollando terapias blanco moleculares. En el estudio HERA (18, 19) se demostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad respecto del no tratamiento con trastuzumab (Hazard ratio (HR) 0.54, Intervalo de confianza (95% CI) 0.43 a 0.67), en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia (HR 0.50, 95% CI 0.40 a 0.63) y en la supervivencia libre de enfermedad a distancia (HR 0.40, 95% CI 0.40 a 0.66). El análisis agrupado de los estudios B-31 y N9831 (20) determino que el uso concurrente del trastuzumab más paclitaxel durante la adyuvancia fue superior a la quimioterapia respecto de la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.48, $p < 3 \times 10^{-12}$), el tiempo a la recurrencia a distancia (HR 0.47, $p < 8 \times 10^{-10}$) y en la supervivencia global (HR 0.67, $p < 0.015$).

Adicionalmente algunos estudios sugieren que la sobre-expresión de HER2 es un marcador de resistencia relativa a tamoxifen, aunque esto es aun controversial (21,22, 23).

En el momento no es posible hacer un análisis claro del cumplimiento de la quimioterapia ya que solo el 3 de las pacientes han completado los 4 ciclos de quimioterapia AC teniendo en cuenta que en la actualidad el proyecto se encuentra en la fase de recolección de datos, sin embargo con respecto a la toxicidad asociada al uso de quimioterapia, podemos afirmar que ha sido adecuadamente tolerada con efectos secundarios clasificados como grado 1 y 2 en la mayoría de los casos, se reporto de forma importante neutropenia grado 2 en el 66% de los casos, sin embargo ninguna paciente curso con neutropenia febril, no se reportaron ingresos a urgencias u hospitalización por los efectos secundarios descritos y sin reporte de muertes toxicas por dicha causa.

Con respecto a los reportes de toxicidad encontrados en la literatura médica, la toxicidad grado 2 con el esquema AC reportada en el estudio NSABP-B18 (24) fue de: 55.9% para quimioterapia neoadyuvante y 53.8% para quimioterapia adyuvante. La toxicidad no hematológica reportada en el estudio NSABP-B18 consistió en nauseas en el 50% de las pacientes, vomito en el 11,2% de las pacientes y alopecia completa en el 65.6% de las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y para las pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante presentaron nauseas en el 53% de los casos, vomito en el 10.3% y alopecia completa en el 65.1%, sin encontrarse diferencias entre estos dos grupos.

La toxicidad grado 4 y 5 reportada en el estudio NSABP-B27. (25) en las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (AC/Taxano) fue reportada como granulocitopenia en el 7.3% de los casos, neutropenia febril en el 1.3% de las pacientes, vomito en el 0.8% y flebitis en el 0.5%, pero este grado de toxicidad no ha sido reportada aún en nuestras pacientes.

Se presentaron dos casos de enfermedades infecciosas que correspondieron a un caso de Herpes Zoster cutáneo el cual requirió manejo medico con antivirales y un caso de vulvovaginitis que requirió manejo sistémico y local con antiparasitarios y antimicóticos, adicionalmente llama la atención el reporte de dos casos de reacción en el sitio de inyección que pueden denotar la necesidad de mejorar las medidas realizadas en el momento de administración de quimioterapéuticos, sin embargo todos estos efectos secundarios que hemos reportado son esperados y han sido descritos en los estudios de la literatura médica que hemos mencionado previamente de neoadyuvancia en cáncer de mama localmente avanzados.

Sin embargo estos resultados son preliminares de una población de pacientes y quedamos a la espera de seguir recolectando datos de pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado durante el segundo semestre del 2010 y el año 2011 para poder realizar análisis de las variables antes descritas y las variables obtenidas posterior a la realización del procedimiento quirúrgico como son tasa de respuesta patológica completa, tasa de cirugías radicales vs conservadoras y complicaciones POP, además de factores pronósticos obtenidos por el resultado de patología del espécimen quirúrgico y así poder establecer conclusiones.

Con los resultados de estudio además se podría tener la base para realizar otros estudios analíticos que traten de establecer cuál es la evolución clínica de las pacientes con determinados factores pronósticos como tamaño tumoral, positividad o no de ganglios linfáticos, comportamiento biológico del tumor y hallazgos histopatológicos propios del tumor y tal vez lo más importante como es el comportamiento de las pacientes en las que se obtenga respuesta patológica completa, en nuestra institución teniendo en cuenta que la respuesta más importante de medir después de la quimioterapia neoadyuvante es la patológica ya que sólo dos terceras partes de las pacientes que presentan una respuesta clínica completa durante el tratamiento serán confirmadas patológicamente, mientras que aproximadamente el 5% de las que son consideradas como respuestas clínicas parciales tendrán una respuesta patológica completa (con anomalías residuales atribuibles principalmente a la cicatrización). Por lo tanto, la tasa global de respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado operable oscila entre el 3,5 y el 30%.(26, 27)

Referencias:

1. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary Systemic Therapy of Breast Cancer. *The Oncologist* 2006.11; 574-589.
2. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):778-85. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008 Jun 1;26(16):2793
3. (Instituto Nacional de Cancerología Anuario Estadístico 2008 Volumen 6 ISSN: 1909-8995
4. Mauri, D, Pavlidis, N, Ioannidis, JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:188.
5. Fda.gov.toxicity criterios. Preferred toxicity scale is National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3 Disponible en: <http://accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/toxicity.cfm>.
6. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of clinical Oncology/College of American Pathologist guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (1): 118-145.

7. Robledo JF., Caicedo JJ., Deantonio R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. *Revista Colombiana de Cirugía* 2005; 20: No.1
8. Shenkier, T, Weir, L, Levine, M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983.
9. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Int Monogr.* 1997; (22): 79 – 86.
10. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet.* 2002; 359 (9310): 909 – 919.
11. Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W. Breast cancer screening for women aged 40 – 49 years: screening may not be the begin process usually thought. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (20): 1572.
12. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de mama en Colombia. Bogotá: INC; 2007.
13. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF . SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.

14. Osborne CK, Steroid hormone receptors in breast cancer management, *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 51 (3): 227 – 238.
15. Hess KR, Puztai L, Buzdar AU, et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 78 (1): 105 – 108.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
17. Silvestrini R, Daidone MG, Valagussa P, Salvadori B, Rovini D, Bonadonna G. Cell kinetics as a prognostic marker in locally advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1987 Apr;71(4):375-9.
18. Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter, M.Sci., Brian Leyland-Jones, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
19. Ian Smith, Marion Procter, Richard D Gelber, Sébastien Guillaume, Andrea Feyereislova, Mitch Dowsett, Aron Goldhirsch, Michael Untch. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29–36
20. Edward H. Romond, M.D., Edith A. Perez, M.D., John Bryant, Ph.D., Vera J. Suman, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Nancy E. Davidson, M.D., Elizabeth Tan-Chiu, M.D., Silvana Martino, D.O., Soonmyung Paik, M.D. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

21. Pietras RJ. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor-associated vasculature. *Breast J.* 2003 Sep-Oct;9(5):361-73.
22. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs . Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19(18):3808-16.
23. Berry DA, Muss HB, Thor AD, Dressler L, Liu ET, Broadwater G, Budman DR, Henderson IC, Barcos M, Hayes D, Norton L. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15;18(20):3471-9.
24. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):778-85. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008 Jun 1;26(16):2793.
25. Harry D. Bear. Stewart Anderson, Ann Brown , Roy Smith, Eleftherios Mamounas, Bernard Fisher, Richard Margolese et al. The effect on Tumor Response of adding sequential Preoperative Docetaxel to preoperative doxorubicin and Cyclofosfamida: Preliminary Results from

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27.
Journal of Clinical Oncology. Vol 21, No 22 (November) 2003. 4165-
4174.

26. Touboul, E, Buffat, L, Lefranc, JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1019.
27. Van Nes, Putte et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 May 18.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002300