

**CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y RESPUESTA CLINICO- PATOLOGICA EN PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE PROTOCOLO CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE MARZO 2010 A ENERO 2011**

**Isabel Cristina Durango**

**Universidad el Bosque  
Facultad de Medicina  
División de Postgrado  
Postgrado de Oncología Clínica  
Bogotá 2011**

**CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y RESPUESTA CLINICO- PATOLOGICA EN PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE PROTOCOLO CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE MARZO 2010 A ENERO 2011**

**Isabel Cristina Durango**

**Trabajo de investigación:** Para optar al  
título de especialista en Oncología Clínica

**Asesor temático:**

Oswaldo Sánchez  
Instituto Nacional de Cancerología

**Asesor metodológico:**

Sergio E Gascón G  
Universidad el Bosque

**Universidad el Bosque  
Facultad de Medicina  
División de Postgrado  
Postgrado de Oncología Clínica  
Bogotá 2011**

### **Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional:**

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

## **Agradecimiento**

A la Universidad el Bosque y en especial al Doctor Sergio E Gascón G, quien en calidad de asesor metodológico hizo posible la culminación del trabajo.

A la enfermera Jefe Jenny Rendón por su dedicación, empeño y organización durante la ejecución del estudio, lo cual fue pieza fundamental para la ejecución del proyecto de investigación.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRAC .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	
<b>2.1 Objetivo general .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Objetivo específico.....</b>	<b>15</b>
<b>3. JUSTIFICACION Y PROBLEMA .....</b>	<b>17</b>
<b>4. MARCO TEORICO</b>	
<b>4.1 Definición .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2 Epidemiologia .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3 Factores de riesgo y pronostico .....</b>	<b>20</b>
<b>4.4 Manifestaciones clínicas y diagnostico .....</b>	<b>22</b>
<b>4.5 Tratamiento .....</b>	<b>25</b>
<b>4.6Fundamento Legal .....</b>	<b>31</b>
<b>4.7 Riesgos .....</b>	<b>33</b>
<b>5. ENFOQUE Y DISEÑO METODOLOGICO</b>	
<b>5.1 Enfoque metodológico</b>	
<b>5.1.1 Tipo de estudio .....</b>	<b>36</b>

5.1.2	Criterios de inclusión .....	36
5.1.3	Criterios de exclusión .....	36
5.2	<b>Población y muestra</b>	
5.2.1	Población sujeto .....	36
5.2.2	Universo .....	37
5.2.3	Población .....	37
5.2.4	Muestra .....	37
5.3	<b>Instrumento de recolección de datos</b>	
5.3.1	Formato N1 Criterios de elegibilidad, caracterización e información general .....	37
5.3.2	Formato N2 Historia clínica de ingreso.....	38
5.3.3	Formato N3 Inicio de quimioterapia.....	38
5.3.4	Formato N4 Seguimiento de quimioterapia .....	39
5.3.5	Formato N5 Valoración por cirugía de mama después de quimioterapia.....	39
5.3.6	Formato N6 Valoración por cirugía de mama después del tratamiento quirúrgico .....	39
5.3.7	Formato N 7 Respuesta patológica .....	40
5.4	<b>Control de sesgos y errores.....</b>	<b>40</b>
6.	<b>MATERIALES Y METODOS</b>	
6.1	Fujograma de atención y recolección de datos .....	41
6.2	Procedimiento para la administración de quimioterapia .....	42
6.3	Procedimiento para la decisión quirúrgica.....	43
6.4	Medición de la Respuesta al tratamiento .....	44
6.5	Análisis estadístico .....	45

<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
<b>8. DISCUSION.....</b>	<b>56</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>60</b>
<b>10. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>62</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>63</b>
<b>12. ANEXOS</b>	
<b>12.1 Formatos de recolección</b>	
<b>12.1.1 ANEXO 1 Formato N 1. Criterios de elegibilidad, caracterización e información general .....</b>	<b>71</b>
<b>12.1.2 ANEXO 2 Formato N 2. Historia clínica de ingreso .....</b>	<b>72</b>
<b>12.1.3 ANEXO 3 Formato N 3 Inicio de quimioterapia.....</b>	<b>73</b>
<b>12.1.4 ANEXO 4 Formato N 4 Seguimiento de quimioterapia.....</b>	<b>74</b>
<b>12.1.5 ANEXO 5 Formato N 5 Valoración por cirugía de mama después de quimioterapia.....</b>	<b>78</b>
<b>12.1.6 ANEXO 6 Formato N 6 Valoración por cirugía de mama después del tratamiento quirúrgico .....</b>	<b>79</b>
<b>12.1.7 ANEXO 7 Formato N 7 Respuesta patológica.....</b>	<b>80</b>
<b>12.2 ANEXO 8 Consentimiento informado .....</b>	<b>81</b>

## LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

<b>Tabla 1. Características clínicas .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla2. Características tumorales .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabla 3 Respuesta clínica y su relación con estadio clínico, expresión de Her 2, receptores estrogenicos y grado histológico .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 4 Tipo de cirugía y su relación con estadio clínico, expresión de Her 2, receptores estrogenicos y tumores triple negativos .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabla 5. Respuesta patológica y su relación con estadio clínico y Expresión de Her 2, receptores estrogenicos y grado histológico .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabla 6. Incidencia de toxicidad secundaria a quimioterapia .....</b>	<b>55</b>

**Objetivos y métodos:** Primera evaluación prospectiva del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado con esquema doxorubicina, ciclofosfamida en el Instituto Nacional de Cancerología entre marzo de 2010 y enero 2011. Se describen características poblacionales, patológicas, respuesta clínica, patológica, toxicidades, porcentaje de cirugía conservadora. Se realizó un muestreo por conveniencia y para el análisis se empleó el programa stata 10.

**Resultados:** 53 recibieron quimioterapia y 50 completaron los 4 ciclos propuestos, mediana de edad 56 años, estadio IIIB 66%, receptor de estrógeno positivo 54%, HER2 positivo (+++ o FISH) 39.6%. Alcanzaron respuesta clínica completa 10% (5 P), respuesta parcial 32% (16 P), enfermedad estable 58% (29 P), progresión 4.3% (2 P). De 38 pacientes operadas, se practicó cirugía conservadora en 16% (8 P). Se alcanzó respuesta patológica completa en 10.5% (4P). Tres pacientes presentaron neutropenia febril, no se presentaron muertes asociadas al tratamiento.

**Conclusiones** Se concluye que los resultados obtenidos en respuesta clínica y patológica están acordes con los resultados reportados en esquemas de neoadyuvancia donde solo se utilizan antraciclicos, pero por debajo de los resultados de los estudios que incluye antraciclicos más taxanos. Se propone realizar un estudio posterior donde se evalúe ofrecer antraciclicos más taxanos en el tratamiento neoadyuvante en de pacientes her 2 (-) adicionar trastuzumab en pacientes her2 (+)

## **PALABRAS CLAVE**

Cáncer de la mama localmente avanzado, terapia neoadyuvante, Doxorubicina, ciclofosfamida, respuesta clínica global, respuesta patológica.

**Objectives and methods:** First prospective evaluation of neoadjuvant chemotherapy treatment for locally advanced breast cancer, with a doxorubicin, cyclophosphamide regimen, at the National Cancer Institute of Colombia, between March of 2010 and January 2011.

Population characteristics, pathologies, toxicity, and the percentage of breast-conserving surgery are described. A convenience sampling was performed and a stata 10 program was utilized for the analysis.

**Results:** 53 patients received chemotherapy, and 50 completed the proposed 4 cycles, the median age of the subjects was 56, stage IIIB 66%, positive estrogen receptor 54%, HER2 positive (+++ o FISH) 39.6%. 10% of the study group attained a complete clinical response (5 P), partial response 32% (16 P), Stable disease 58% (29 P), and progression disease 4.3%, (2 P). Out 38 patients who underwent surgery, breast-conserving surgery was performed in 16% of the study group (8 P). In 10.5% (4 P) of the cases a pathological complete response was achieved. Three patients presented febrile neutropenia, and no deaths occurred associated with the treatment.

**Conclusions:** The findings obtained in clinical and pathological responses are in line with those reported in neoadjuvant chemotherapy where only anthracyclines were used, but below those that involved the use of anthracyclines plus taxanes.

A posterior study is intended, one that evaluates the use of anthracyclines and taxanes in the neoadjuvant treatment of her2 (-) patients, adding trastuzumab in her2 (+) patients.

**KEY WORDS:** Locally advanced breast cancer, neoadjuvant therapy, doxorubicin, cyclophosphamide, global clinical response, pathological response.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en Colombia ocupa el primer puesto en incidencia, y el primero en mortalidad junto con el cáncer de cuello uterino. En el Instituto Nacional de Cancerología (I.N.C.), (principal centro de referencia público en salud, especializado en el estudio y tratamiento del cáncer en Colombia), el 47% de las pacientes atendidas con diagnóstico de carcinoma mamario se encuentran en estadios clínicos localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC según la clasificación TNM)(1).

En las décadas de 1980 y 1990 se introdujo la quimioterapia neoadyuvante como manejo estándar en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), demostrando a través de múltiples ensayos clínicos, beneficio sobre el control loco regional de la enfermedad, con disminución del tamaño tumoral, convirtiendo en operables lesiones neoplásicas inicialmente clasificadas como inoperables, y aumentando el porcentaje de cirugía conservadora. (2-4).

Debido al tamaño tumoral, afectación de ganglios regionales, la extensión del tumor a la pared torácica o a la piel; la resección primaria es difícil en cáncer de mama localmente avanzado. Además, hay un alto riesgo de recidiva local o metástasis a distancia. En consecuencia, CMLA tienen mal pronóstico (4-5). La quimioterapia preoperatoria reduce el tamaño del tumor primario y el número de ganglios linfáticos positivos en más del 80% de los casos (6). Al momento del diagnóstico, puede haber

metástasis ocultas, la quimioterapia preoperatoria puede prevenir la progresión de estos a focos metastásicos y aumentar las posibilidades de supervivencia (7).

La quimioterapia preoperatoria facilita la monitorización la respuesta del tumor in vivo, por lo que cuando hay resistencia a la quimioterapia específica otro agente citostático puede ser administrado (2, 8, 9).

A pesar de que la efectividad del tratamiento se puede evaluar de acuerdo a la respuesta clínica, radiológica o patológica, la respuesta patológica completa (PCR) es el parámetro más predictivos de la supervivencia (8). La PCR se considera cuando hay erradicación completa de la enfermedad locorregional (9) No hay régimen estándar de quimioterapia neoadyuvante, taxanos o un régimen basado en antraciclina podría ser utilizado como monoterapia o en combinación (8).

Desde hace más de 10 años, se implementó en el INC el uso de quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema DoxorrobicinaCiclofosfamida (AC) como estándar en el manejo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, seguido de cirugía y radiación. A pesar de la evidencia que sustenta el uso no existen datos de los desenlaces en cuanto a respuesta clínica, porcentaje de cirugía conservadora, respuesta patológica y toxicidad asociada al tratamiento en nuestra población. Conocer estos desenlaces en nuestra población permitirá definir conductas futuras, a la vez que se constituye en una cohorte para evaluar supervivencia.

El objetivo general del estudio es describir el perfil clínico, características patológicas, respuesta clínica, respuesta patológica, porcentaje de cirugía conservadora y toxicidad , en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina en el Instituto Nacional de Cancerología entre marzo 2010 a enero 2011.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

Describir el perfil clínico, características patológicas del tumor, respuesta clínica, respuesta patológica, porcentaje de cirugía conservadora y perfil de toxicidad en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratado con quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema ciclofosfamida, doxorubicina en el Instituto Nacional de Cancerología entre Marzo 2010 a Enero 2011.

### **2.2 Objetivos Específicos**

2.2.1 Seleccionar una cohorte de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, de la consulta externa de Oncología Clínica o Cirugía de seno y tejidos blandos del Instituto Nacional Cancerología, que cumplan los criterios de selección previamente definidos, para ser tratadas con terapia neoadyuvante con base en el esquema doxorubicina – ciclofosfamida.

2.2.2 Formular a cada una de las pacientes incluidas en el estudio, 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, con base en el esquema doxorubicina – ciclofosfamida para ser aplicado cada 21 días, cada ciclo se formulara previa evaluación por consulta externa de oncología clínica.

2.2.3 Determinar la respuesta clínica, patológica, el porcentaje de cirugía conservadora y el perfil de toxicidad luego de recibir tratamiento neoadyuvante con

base en el esquema de doxorubicina - ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional Cancerología, por medio de la aplicación de formatos predefinidos.

### 3. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres y es la causa más común de muerte entre los 45 y los 55 años a nivel mundial. La incidencia tiene gran variabilidad en diferentes regiones del mundo, siendo alta en Norte América y Europa y baja en Asia y África. En el 2008 fue estimado que en el mundo, 1.38 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama, dando cuenta de un 10% de todos los canceres y cerca de un 23% de los canceres diagnosticados en mujeres(10).

En el 2010 se estima que 210.000 mujeres Americanas podrían ser diagnosticadas con cáncer de mama y que 40.000 podrían morir de esta enfermedad (11).

Según Globocan 2008 el cáncer de mama en Colombia ocupa el primer puesto en incidencia, y el primero en mortalidad junto con los canceres de cuello uterino(10).

En el reporte del último anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología Colombia 2009 (1), centro de referencia Nacional, mostró que el cáncer de mama en mujeres presento una distribución por estadios clínicos así: in situ: 4%; I: 5,6 %; IIA: 14%; IIB: 11,6%;IIIA: 9,6 %; IIIB: 25,4%; IIIC: 2,5%; IV: 9,6%; sin datos 17,6% (pacientes remitidas de otra institución) lo que indica que el 49.1% de las pacientes atendidas con diagnóstico de carcinoma mamario se encuentran en estadios clínicos localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC según la clasificación TNM). La mortalidad institucional por cancer de mama fue del 15.7%.

Un pilar fundamental en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado es la neoadyuvancia, pese a que en el Instituto Nacional de Cancerología el uso de quimioterapia neoadyuvantese hace de manera rutinaria en tumores de mama locamente avanzados; siendo el esquema más utilizado el AC (Doxorrubicina-Ciclofosfamida) no se conoce en términos reales el porcentaje de respuesta clínica, patológica, ni el promedio de cirugías conservadoras post tratamiento. Estos desenlaces se han asociado a beneficios clínicos, la respuesta patológica completa se ha asociado a mejor sobrevida global y una respuesta clínica parcial o completa a tasas de cirugías conservadoras.

Es importante conocer el porcentaje de respuesta clínica, patológica y cirugías conservadoras como resultado de la aplicación de la poliquimioterapia con el esquema AC en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas en el INC, dado que es el protocolo más utilizado, se espera que los resultados del estudio conduzcan a la generación de información que nos permita conocer el real beneficio de esta terapia oncológica. Con base en esta información se podrán generar conductas futuras (continuar igual esquema, implementar nuevos tratamiento) o tener registro para comparar nuevas intervenciones

## 4. MARCO TEÓRICO

**4.1 Definición:** El cáncer de mama es un tumor originado del tejido mamario, a partir del revestimiento interno de los lóbulos ductales. El término cáncer de mama localmente avanzado se refiere a los estadios clínicos IIB, IIIA, IIIB y IIIC, definidos como tumores mayores de 5cm, compromiso de la piel, de la pared torácica, ganglios axilares fijos, presencia de nódulos satélites, edema, compromiso ganglionar de la cadena mamaria interna o de las regiones infraclavicular y/o supraclavicular (12).

**4.2 Epidemiología:** En la década de 1980, las tasas de cáncer de mama aumentaron considerablemente de un 3,7% anual sobre la incidencia basal. Esto fue probablemente por el resultado del uso de mamografía de tamizaje, ya que la incidencia de carcinoma ductal in situ y carcinomas en estadio I aumentó, mientras que estadios más avanzados han disminuido o permanecido estables. Después del aumento de la incidencia entre 1994 a 1999, la incidencia de cáncer de mama ha disminuido entre 1999 al 2006 un 2% por año (13). Una explicación a este descenso es la utilización menos frecuente de terapia de reemplazo hormonal y la implementación de mamografía de tamizaje (14-16)

La probabilidad de cáncer de seno es de 1 en 6 globalmente (invasivo y no invasivo) y de 1 en 8 para cáncer invasivo.

El cáncer de mama es uno de los pocos cánceres en el que la incidencia es mayor en las mujeres más ricas y hay una clara tendencia a la disminución en los grupos más desfavorecidos. (17)

La tasa de mortalidad por cáncer de mama a disminuido desde 1975 , atribuido al uso incrementado de mamografía de tamizaje y mayor uso y mejores intervenciones en el contexto adyuvante, sin embargo esta tendencia no es igual en todos los grupos y las mujeres de raza negras tiene una tasa de mortalidad mayor (18-19)

**4.3 Factores de riesgo y pronósticos:** Aproximadamente 66% de las mujeres con cáncer de mama no tienen factores de riesgo conocidos. No obstante se han identificado algunos, como menarquía temprana, nuliparidad o primiparidad luego de los treinta años de edad, no haber lactado, menopausia tardía, utilización de terapia de reemplazo hormonal, consumo regular de bebidas alcohólicas, obesidad en la postmenopausia, radiación ionizante sobre la pared anterior del tórax, antecedente de hiperplasia con atipias, antecedente personal de cáncer de mama, historia familiar de cáncer de mama en primer grado de consanguinidad y factores genéticos tales como la expresión de los genes BRCA1 y BRCA2. Solo en 10% están asociados con historia familiar positiva.( 20)

Los factores pronósticos han sido divididos en clínicos, morfológicos, genéticos, y de marcadores tumorales (20-21)

- Factores clínicos adversos: Edad menor de 35 años

- Factores morfológicos adversos: Tamaño tumoral mayor de 2 cm, alto grado histológico, compromiso tumoral axilar, invasión linfocelular presente.
- Factores genéticos adversos: mutación de BCRA1 y BCRA 2
- Marcadores tumorales adversos: Sobreexpresión del Her2 y receptores estrogénicos negativos, índice de proliferación elevado definido como Ki67 mayor de 30%.

En los últimos años, se ha revisado el papel que juegan estos marcadores en el tratamiento neoadyuvante. Un grupo Italiano realizó un estudio prospectivo para evaluar el papel pronóstico del estado hormonal y la presencia del HER1 y HER2. Para esto se evaluaron 485 pacientes diagnosticados de cáncer de mama desde 1994 a 2000, todos ellos llevados a quimioterapia neoadyuvante cada tres semanas. Los objetivos principales fueron la respuesta patológica, el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global. Los resultados mostraron, que los pacientes con ausencia de los receptores hormonales presentaron hasta 12 veces más respuesta completa (95% IC 4.93–29.28,  $p < 0.0001$ ). En otros factores predictores como el periodo libre de enfermedad (PLE) para la sobre expresión del HER1 y Her2; el HR fue de 1.6, 95% IC 1.04 -2.32,  $P = 0.03$ ) y HER2 (HR 1.6, 95% IC 1.08–2.38,  $P = 0.02$ ). La diferencia estadística fue evaluada con un análisis multivariable, sobre todo en pacientes con receptores hormonales negativos (HR 2.1, 95% CI 1.41–2.99,  $P = 0.0002$ )(22)

La ausencia de positividad en los receptores confiere un pobre pronóstico. Un estudio prospectivo con 244 casos, donde 39 (16%) eran de fenotipo triple negativo, los cuales

se compararon con 205 de fenotipo diferentes al triple negativo. Ambos grupos fueron similares con respecto a la edad y al tamaño, los resultados mostraron que el grupo de triple negativo tenía una histología más agresiva que el grupo de control, además que tiene un grado nuclear mayor. (Grado histológico III, TN: 72% vs. 28%  $p < 0.001$ , y el grado nuclear: TN: 92% vs. 47%, con  $p < 0.001$ ) (23)

**4.4 Manifestación clínica y diagnóstico:** Los síntomas y signos más frecuentes son la presencia de una tumoración, dolor, retracción o aplanamiento del pezón, aparición de ganglios axilares o de secreción por el pezón, y con menos frecuencia el agrandamiento de la mama, el enrojecimiento, la erosión y el prurito en el pezón. De todos ellos el más frecuente es la palpación de una tumoración en el 65% de los casos. Y el 15% de los caso es la exploración clínica la que descubre el proceso sin que haya dado alarmaningún síntoma o signo previo.

Las medidas diagnosticas con mayor rendimiento en la evaluación inicial es la mamografía y ecografía mamaria, las cuales pueden ser complementarias en muchos casos. La interpretación y decisión de la conducta de los estudios mamográficos puede ser basada en el BreastImagingReporting and Data System (BI-RADS) desarrollado por el American College of Radiology. El BIRADS está dividido en dos grandes categorías: valoración incompleta (categoría 0) y categoría completa (categoría I, II, III, IV, V, VI). El enfoque de cada una de estas se describe a continuación:

**Categoría 0:** la recomendación consiste en la evaluación de imágenes adicionales que puede incluir proyecciones mamográficas adicionales, magnificación y ecografía mamaria entre otros. Si el resultado no es negativo y no contiene hallazgos típicos de

benignidad la mamografía actual debería ser comparada con estudios previos para redefinir esta categoría en una de las categorías completas.

**Categoría I y II:** Esta categoría corresponde a una mamografía normal o un hallazgo típico benigno por lo cual no requiere estudios adicionales y la paciente debe continuar el tamizaje de acuerdo a lo establecido.

**Categoría III:** Esta categoría corresponde a hallazgos probablemente benignos pero no típicos, el riesgo de malignidad en esta categoría es menor del 2%. Existe evidencia de la seguridad y eficacia de un seguimiento a corto plazo. Es necesario recordar que los estudios excluyen pacientes con lesiones palpables y es necesario una valoración completa de las imágenes diagnósticas. Una mamografía diagnóstica a los 6 meses (mamografía unilateral) y luego cada 6 a 12 meses (mamografía bilateral en mujeres de 40 o más años) por 1 a 2 años es una estrategia apropiada. Si hay resolución o estabilidad mamográfica de la lesión se puede continuar con los intervalos adecuados de tamizaje pero, si existe un incremento en el tamaño o cambios en las características de benignidad la biopsia debería ser realizada al igual que de manera opcional puede realizarse en aquellas pacientes en las que existe incertidumbre diagnóstica, alto grado de ansiedad o una historia familiar de cáncer de mama.

**Categoría IV:** La categoría IV corresponde a hallazgos imaginológicos sospechosos pero no definitivamente malignos. Es una categoría con riesgo intermedio de siendo del 215, se recomienda realizar biopsia con aguja fina.

**Categoría V** corresponde a lesiones imaginológicas altamente sugestivas de malignidad, 81% de posibilidad de malignidad.

Estas 2 últimas categorías requieren estudio histopatológico de preferencia inicialmente el menos invasivo. Si los hallazgos del estudio histopatológico son negativos y concordantes para una lesión benigna la paciente puede continuar seguimiento mamográfico cada 6 a 12 meses, exceptuando algunas histologías como la hiperplasia atípica, la cicatriz o fibrosis radial y el carcinoma lobulillar in situ los cuales requieren biopsia excisional por su fuerte asociación a procesos malignos.

Cuando se decide realizar una biopsia, se recomienda que esta sea realizada por TRUCUT dado que permite realizar estudios complementarios de inmunohistoquímica que guíaran el tratamiento.

Desde el punto de vista patológico, el cáncer de mama puede ser una enfermedad multicéntrica y bilateral. La enfermedad bilateral es, hasta cierto punto, más común en las pacientes con carcinoma lobular infiltrante. Las pacientes de cáncer de mama se deberán someter a una mamografía bilateral en el momento del diagnóstico para descartar la posibilidad de una enfermedad sincrónica. La función de las imágenes por resonancia magnética (IRM) para la detección y el seguimiento de la enfermedad continúan evolucionando. Como con el uso de las IRM se vio un aumento de la tasa de detección de enfermedad mamográficamente oculta, el uso selectivo de la IRM para exámenes adicionales de detección se usa con mayor frecuencia a pesar de la ausencia de datos controlados aleatorizados. Debido a que solo 25% de los hallazgos positivos mediante el IRM son neoplasias malignas, se recomienda confirmación patológica antes de iniciar el tratamiento. Se desconoce si este aumento de la tasa de detección se traducirá en una mejoría del desenlace del tratamiento(24-26).

Una vez realizado el diagnóstico de Ca de mama toda paciente debe ser estadificada según el TNM (12) este sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico, para esta estadificación se requiere Rx de tórax, ecografía hepática y gammagrafía ósea. Las decisiones terapéuticas se formulan, en parte, de acuerdo con categorías de estadificación pero, principalmente, de acuerdo con el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, los índices de los receptores de estrógeno y progesterona en el tejido tumoral, el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2/neu), el estado menopáusico y la salud general de la paciente.

**4.5 Tratamiento:** El tratamiento de cáncer de mama depende del estadio clínico al momento del diagnóstico, la biología tumoral, la condición clínica del paciente y su estado menopáusico. El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, ya que incluye varias opciones terapéuticas: tratamiento quirúrgico, quimioterapia, hormonoterapia, terapias biológicas; y tratamiento con radioterapia. Los cánceres de mama localmente avanzados se consideran inoperables de entrada (porque son técnicamente no resecables) o no candidatos a cirugía conservadora. Una de las estrategias de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado incluye la quimioterapia neoadyuvante que consiste en la administración de quimioterapia antes del procedimiento quirúrgico con el objetivo de disminuir el volumen tumoral para volver lo inoperable operable y aumentar el número de cirugías conservadoras(27). Esta

también puede ofrecer otras ventajas , como mejorar los resultados en la sobrevida, evaluar la respuesta a la quimioterapia en vivo y alcanzar un sobrevida más larga( 28)

Los ensayos clínicos de terapia neoadyuvante miden la eficacia y seguridad de estos esquemas de tratamiento a través de la evaluación de la respuesta clínica, patológica, el número de cirugías conservadoras y la toxicidad de los agentes terapéuticos. Para estandarizar la evaluación de la respuesta clínica a los diversos tratamientos que se ofrecen a los pacientes con cáncer se utilizan unos criterios de medida que se han agrupado en dos clasificaciones, la primera la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) que define respuesta completa como la no evidencia de tumor , respuesta parcial disminución del 50% , progresión como aumento mayor del 25% y enfermedad estable aquella que no cumple ninguna de las definiciones anteriores, y la segunda es la clasificación de RECIST que define respuesta completa como la no evidencia de tumor , respuesta parcial disminución del 30% , progresión como aumento mayor del 20% y enfermedad estable aquella que no cumple ninguna de las definiciones anteriores (29).

Las características del tumor pueden ayudar a predecir si el tumor responderá o no a la quimioterapia y así beneficiarse de la intervención, las características que mejoran la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante incluyen ausencia o baja expresión de receptores de estrógenos, alto índice de proliferación, alto grado histológico (30). Mejor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y alta tasa de respuesta patológica completa es también más probable en mujeres con tumores que sobreexpresan HER2 o tumores con ausencia de receptores estrogénicos , receptores progestagénicos( 31) .

El meta análisis de Mauri D. et al, evaluó el beneficio de la terapia neoadyuvante frente a la terapia adyuvante en 9 ensayos aleatorizados, que sumaban 3946 pacientes con cáncer de mama. No se encontraron diferencias significativas entre la terapia neoadyuvante y adyuvante relacionados con la supervivencia global RR = 1,00 (IC = 0,90 a 1,12), progresión de la enfermedad (RR = 0,99 (IC 95% 0,91 a 1,07), recurrencia de la enfermedad RR = 0,94, (IC 95% 0,83 a 1,06). Sin embargo, la terapia neoadyuvante fue asociada con un mayor riesgo de recurrencia loco-regional de la enfermedad RR = 1.22 (IC 95% 1,04 a 1,43), en comparación con la terapia adyuvante. Se observó heterogeneidad en las tasas de respuesta clínica completa oscilaron entre 7% - 65%,  $p < .001$ , respuesta patológica 4% - 29%,  $p < .001$ , adopción de tratamiento conservador local 28% - 89%,  $p < .001$  con el tratamiento neoadyuvante(32).

Los primeros estudios que compararon la quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante tuvieron como objetivo evaluar la respuesta clínica y patológica así como el impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. Dentro de los estudios más representativos de neoadyuvancia con quimioterapia están el NSABP B18, el EORTC 10902 y el NSABP B27 (33-34)

El estudio EORTC 10902 asignó de manera aleatoria 698 pacientes para recibir 4 ciclos de 5 fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida antes o después de cirugía. Con una mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos de tratamiento para supervivencia global (HR = 1,09, IC 95% 0.83-1.42,  $p = 0,54$ ), supervivencia libre de progresión (HR = 1,12, IC del 95% 0.90-1.39,  $p = 0,30$ ), recurrencia loco regional o recurrencias a distancia (HR = 1,16,

IC 95% 0.77-1.74). La quimioterapia preoperatoria se asoció con un aumento en el número de cirugías conservadoras en un 30 %. Sólo el estado clínico del tumor, el compromiso nodal y el grado histológico fueron factores pronósticos independientes para la supervivencia global. Se reportó una respuesta clínica del 49% y patológica completa del 4% en el grupo de pacientes que recibió la quimioterapia neoadyuvante(33)

El protocolo B-18 fue diseñado para determinar si los cuatro ciclos de AC administrados de forma preoperatoria pueden impactar en el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global, comparado con AC adyuvante. El protocolo B-27 fue diseñado para determinar el efecto adicional del docetaxelneoadyuvante asociado a las antraciclinas (AC), evaluando sobre todo tasas de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. El análisis fue limitado únicamente a los pacientes elegibles, 751 pacientes fueron asignados a recibir AC neoadyuvante, y 742 pacientes fueron asignados a recibir AC adyuvante. En B-27, 784 fueron asignados a recibir AC seguidos de cirugía, 783 pacientes fueron asignados a recibir AC seguido de Docetaxel (T) y cirugía, y 777 pacientes fueron asignados a recibir AC seguido de cirugía y luego docetaxel. Los resultados del protocolo B-18 mostraron no diferencias estadísticas en el período libre de enfermedad y la supervivencia global en los dos grupos, Sin embargo, existió una tendencia en favor de la quimioterapia neoadyuvante para las mujeres con menos de 50 años ([HR] = 0.85,  $P= .09$  para DFS; HR =0.81,  $P =.06$  para OS). La supervivencia libre de enfermedad fue condicionada al grupo de quimioterapia neoadyuvante (HR = 0.81,

$P = .053$ ). El Protocolo B-27 mostró que la adición de docetaxel no impactó en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global. Pero la quimioterapia neoadyuvante mostró un impacto significativo en la respuesta patológica comparado con AC solo (26% vs. 13%, respectivamente;  $P = .0001$ ). En este estudio los pacientes quienes consiguieron una respuesta patológica completa mostraron un beneficio en la supervivencia global y periodo libre de enfermedad la cual se mantuvo por 5 años. DFS (HR= 0.49,  $P = .0001$ ) y OS (HR = 0.36,  $P = .0001$ ) (34)

Existen múltiples agentes utilizados en terapia neoadyuvante, sin embargo un esquema óptimo con baja toxicidad, costos, altas tasas de respuesta clínica y patológica no se ha establecido aun. La eficacia de la adición de taxanos para el régimen neoadyuvante con antraciclicos también fue reportado, los estudios de quimioterapia neoadyuvante en tumores localmente avanzados en su mayoría emplean esquemas con base en antraciclinas, mostrando una respuesta clínica completa entre el 4 % al 62% y una respuesta patológica completa entre el 3 y 46 %.(35)

Cada vez se explora más la posibilidad en pacientes con cáncer de mama Her 2 positivos adicionar a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclicos y taxanosel trastuzumab, conducta por mucho tiempo temida por reportes preliminares de alta tasa de toxicidad cardiaca. Dos de los estudios más representativos en NOAH (36) y el realizado por Buzdar(37) confirma que esta intervención mejora los resultados en respuesta clínica y tasa de respuesta patológica, sin aumentar la toxicidad cardiaca, a pesar del uso de doxorubicina, paclitaxel y trastuzumab , la incidencia de falla cardiaca

sintomática en el NOAH fue baja menor del 2%., en el estudio de Buzdar la rata de falla cardiaca en una actualización a 36 meses de seguimiento fue de cero

Además de la quimioterapia neoadyuvante existe la posibilidad en un grupo seleccionado de pacientes, específicamente mujeres con edad superior a 60 años, que tengan contraindicaciones para recibir quimioterapia o quienes la rechacen de usar hormonoterapia por 4 meses previo al tratamiento quirúrgico. Dentro de los estudios representativos de hormonoterapia neoadyuvante se encuentran el P024 publicado en BreastCance Res Tret 2007 (38) que incluyo 337 pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, en dos grupos; en el primer brazo las pacientes fueron asignadas a recibir letrozol 2,5 mg vía oral día por 4 meses y en el otro tamoxifeno 20 mg día vía oral durante el mismo periodo de tiempo. Este estudio mostró una respuesta clínica con letrozole del 55 % en comparación con un 36% del grupo asignado a recibir tamoxifeno lo cual fue estadísticamente significativo (p 0.001), evidenciando un mayor número de cirugías conservadoras con un 45% para el grupo de pacientes que recibieron letrozole y un 35 % para las pacientes que recibieron Tamoxifeno (p 0.022).

El estudio IMPACT (ImmediatePreoperativeArimidextamoxifenorCombinedwithtamoxifen) publicado Journal of ClinicalOncology comparó el tratamiento con anastrozol frente a tamoxifeno solo o en combinación con el mismo (3 brazos) en 330 pacientes, mostrando una respuesta clínica similar en la intervención con Anastrazol (37%) en comparación con

Tamoxifeno (36 %). De igual manera tampoco encontró diferencias significativas en el número de cirugías conservadoras ( $p = 0.03$ ). (39)

El estudio PROACT (Pre-operative Arimidex compared to tamoxifen) incluyó 314 pacientes y comparó Anastrozol 1 mg vía oral día frente a tamoxifeno 20 mg vía oral día administrados durante un periodo de 3 meses mostrando una respuesta clínica del 49 % para el grupo que recibió anastrozol comparado con un 39 % para el grupo asignado a recibir tratamiento con Tamoxifen sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.08$ ). El número de cirugías conservadoras fue mayor en el grupo de pacientes que recibió anastrozol 43 % frente a un 30% en el grupo que recibió tamoxifeno ( $p = 0.04$ ) (40). En general la neoadyuvancia con hormonoterapia presentó tasas de respuesta patológica completa entre el 2-7 %.

**4.6 Fundamento legal :** El estudio dará cumplimiento a lo estipulado en la resolución N° 008430 de 1993 de la República de Colombia Ministerio de Salud Dirección de desarrollo científico y tecnológico, capítulo 1 y que hace referencia a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, en particular a los consignados en los artículos 5, 6 y 8:

*ARTICULO 5. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar.*

*ARTICULO 6. La investigación que se realice en seres humanos se deberá desarrollar conforme a los siguientes criterios:*

- a) Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.*
- b) Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.*
- c) Se realizará solo cuando el conocimiento que se pretende producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.*
- d) Deberá prevalecer la seguridad de los beneficiarios y expresar claramente los riesgos (mínimos), los cuales no deben, en ningún momento, contradecir el artículo 11 de esta resolución.*
- e) Contará con el Consentimiento Informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal con las excepciones dispuestas en la presente resolución.*
- f) Deberá ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una entidad de salud, supervisada por las autoridades de salud, siempre y cuando cuenten con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.*
- g) Se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; el Consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.*

*ARTICULO 8. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo, sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.*

También se velara por el cumplimiento de los Principios éticos en la investigación emanados de la Declaración de Helsinki.

**4.7 Riesgos:** El estudio fue una investigación con riesgo mínimo, según las definiciones de riesgo emanadas en la resolución N° 008430 de 1993 de la República de Colombia Ministerio de Salud Dirección de desarrollo científico y tecnológico, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. En su título II, capítulo I, artículo 11 y que reza de la siguiente manera:

*ARTICULO 11. Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:*

- a) Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.*
  
- b) Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el*

*parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volúmen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución.*

*c) Investigaciones con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, estudios con los medicamentos y modalidades que se definen en los títulos III y IV de esta resolución, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.*

## 5. ENFOQUE Y DISEÑO METODOLÓGICO

### 5.1 Enfoque metodológico

**5.1.1. Tipo de estudio:** Es un estudio prospectivo de intervención, reclutando activamente a las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama localmente avanzado.

#### 5.1.2 Criterios de inclusión:

- Cáncer de mama epitelial invasor confirmado por histología
- Pacientes mayores de 18 años
- Estadios clínicos IIB, IIIA, IIIB y IIIC
- ECOG menor o igual a 2
- Estudios de extensión negativos: Gammagrafía ósea, radiografía de tórax y ecografía hepática (no mayores a 2 meses)

#### 5.1.3. Criterios de exclusión:

- Difícil seguimiento (Definido como aquellas pacientes en quienes se dificulte la aplicación de esquemas de quimioterapia en esta institución por pertenecer a otras regiones del país y quienes asisten para un concepto médico con el ánimo de implementar un manejo médico oncológico fuera de la institución pero quienes desean que el procedimiento quirúrgico sea realizado en el Instituto Nacional de Cancerología).

- Que haya recibido tratamiento oncológico previo para cáncer de mama.
- Contraindicación para recibir antraciclinas (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, enfermedad pulmonar preexistente, hipertensión arterial no controlada, arritmia cardíaca sintomática o en tratamiento, 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 )
- Disfunción hepática severa o disfunción renal severa o alteraciones en los valores de las pruebas que se establecieron como parámetros bioquímicos para la selección de pacientes en los rangos anteriormente anotados
- Antecedentes de otros cánceres (excepto aquellos cánceres de piel que no correspondan a melanomas, Carcinoma del cuello uterino in situ).
- Pacientes en primer trimestre del embarazo
- Hombres con diagnóstico de cáncer de mama
- Pacientes en edad fértil que no acepten métodos de planificación convencionalmente aceptados dentro del manejo del paciente con cáncer de mama

## **5.2 Población y muestra**

**5.2.1 Población sujeto:**La población objeto son todas las pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas con terapia neoadyuvante, esquema AC, entre marzo 2010 a enero 2011. El tiempo de observación

va desde el momento del inicio de la quimioterapia neoadyuvante hasta la cita de control posoperatorio temprano de la cirugía de mama en la que se analiza los resultados del reporte de patología.

**5.2.2 Universo:** Pacientes femeninas con cáncer de mama

**5.2.3 Población:** Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que cumplan con los criterios de inclusión y acepten participar en el estudio

**5.2.4 Muestra:** Se realizara un muestreo por conveniencia entre laspacientes con cáncer de mama localmente avanzado que cumplan los criterios de inclusión entre marzo 2010 a enero 2011

### **5.3 Instrumentos de recolección de datos**

El reclutamiento de los pacientes se realizara mediante la captación en la consulta externa de oncología clínica y admisión de seno y tejidos blandos. Los datos se recolectan en 7 formatos, previamente diseñados y validados por los investigadores principales del estudio, se hizo una prueba piloto para evaluar su funcionalidad y pertinencia para el acopio de información de las variables diseñadas para dar cumplimiento a los objetivos del protocolo con un número estimado de 10 pacientes.

A continuación se describe título de cada formato, variables incluidas en cada uno de ellos y responsable de su diligenciamiento:

**5.3.1 Formato No 1** Titulado CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD, CARACTERIZACIÓN E INFORMACIÓN GENERAL. Las variables incluidas son edad, sistema de seguridad

social, número secuencial asignado a cada paciente según el orden en el que sean evaluadas, número de historia clínica, y criterios de inclusión y exclusión. Su diligenciamiento está a cargo del grupo de investigadores de Cirugía de seno y tejidos blandos. (Anexo 1)

**5.3.2 Formato No 2:** Titulado HISTORIA CLINICA DE INGRESO. Las variables incluidas son historia clínica de ingreso, las variables son: tamaño tumoral, clasificación TNM del tumor, clasificación TNM de ganglios axilares, Estadio clínico según TNM, y datos correspondientes a la biopsia como tipo histológico del tumor, grado histológico del tumor, presencia o no de componente intraductal extenso, estado de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y estado del receptor Her 2/neu por inmunohistoquímica y/o FISH. Datos imagenológicos como tamaño tumoral por mamografía, multicentricidad y multifocalidad por mamografía, tamaño tumoral por ecografía, multicentricidad y multifocalidad por ecografía, y conducta quirúrgica propuesta previa al inicio de quimioterapia. Su diligenciamiento está a cargo del grupo de investigadores de Cirugía de seno y tejidos blandos en la primera consulta. (Anexo 2)

**5.3.3 Formato No 3:** Titulado INICIO DE QUIMIOTERAPIA. Las variables incluidas son valoración inicial para inicio quimioterapia. Variables: como valoración ECOG, peso, talla, índice de superficie corporal, dosis calculada Doxorrubicina, dosis calculada Ciclofosfamida, datos paraclínicos (FEVI, hemograma, plaquetas, glicemia, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas) que se tendrán en cuenta para la decisión de inicio de quimioterapia y el cálculo de la dosis. Su diligenciamiento está a

cargo de oncología clínica y se lleva a cabo en la segunda consulta del paciente.(Anexo 3)

**5.3.4.Formato No 4:**Titulado SEGUIMIENTO DE QUIMIOTERAPIA. Las variables incluidas son número del ciclo, valoración ECOG, peso, talla, índice de superficie corporal, dosis calculada Doxorubicina, dosis calculada Ciclofosfamida, ajuste de dosis quimioterapia, datos paraclínicos, toxicidad hematológica, toxicidad gastrointestinal, toxicidad cardíaca, toxicidad hepática, toxicidad renal, toxicidad general y otra toxicidad.Su diligenciamiento está a cargo de oncología clínica y se llenara un formato en la consulta tres, cuatro, cinco y seis.(Anexo 4)

**5.3.5Formato No 5** TituladoVALORACIÓN POR CIRUGIA DE MAMA DESPUÉS DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA. Las variables incluidas son tamaño tumoral, respuesta clínica tumoral, progresión de la enfermedad, tamaño tumoral por mamografía, multicentricidad y multifocalidad por mamografía, tamaño tumoral por ecografía, multicentricidad y multifocalidad por ecografía, cirugía radical propuesta, cirugía conservadora propuesta, tipo de reconstrucción mamaria propuesta.Su diligenciamiento está a cargo del grupo de investigadores de Cirugía de seno y tejidos blandos en la consulta siete.(Anexo 5)

**5.3.6Formato 6**Titulado VALORACIÓN POR CIRUGIA DE MAMA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Las variables incluidas son cirugía radical realizada, cirugía conservadora realizada, tipo de reconstrucción mamaria realizada y complicaciones postquirúrgicas.Su diligenciamiento está a cargo del grupo de

investigadores de Cirugía de seno y tejidos blandos en la consulta número ocho.(Anexo 6)

**5.3.7 Formato No 7** Titulado RESPUESTA PATOLÓGICA. Las variables incluidas son tamaño tumoral, invasión linfovascular, márgenes positivos, número de márgenes positivos, número de ganglios resecados, número de ganglios positivos para enfermedad metastásica, respuesta patológica completa en mama y manejo de márgenes positivos. Su diligenciamiento está a cargo del grupo de investigadores de Cirugía de seno y tejidos blandos en la consulta número nueve.

Los datos obtenidos serán almacenados, en orden de acuerdo con número de cada paciente bajo confidencialidad. Estos serán solo empleados con fines de investigación por el grupo investigador. Una vez obtenida la información será escaneados en teleform.(Anexo 7)

**5.4 Control de sesgos y errores:** Se generó un instructivo de recolección donde se especifica cada una de las variables a tener en cuenta y se trató de reducir la tasa de errores en la grabación de datos utilizando un sistema de captura automatizada (teleform)

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

Este estudio se realizará en el Instituto Nacional de cancerología y será coordinado por los servicios de Oncología Clínica y Cirugía de seno y tejidos blandos. El protocolo tuvo la aprobación del Comité de Investigaciones y Ética de del Instituto Nacional de Cancerología. La investigación fue clasificada como una investigación con riesgomínimo.

Toda paciente que ingrese al Instituto Nacional de Cancerología y sea valorada tanto en los servicios de Oncología clínica, Cirugía de mama y tejidos blandos y se considere que curse con un estadio clínico definido por criterios de la AJCC(12) como IIB, IIIA, IIIB, IIIC, será valorada por el grupo de Investigación se diligenciará el formato N1(Anexo 1)para establecer si cumple o no con los criterios de inclusión contemplados en el protocolo; si los cumple se incluirá en el estudio, previo consentimiento informado (Anexo 8), para aquellas pacientes incluidas en el estudio se llevara a cabo un flujograma de atención y recolección de datos.

### **6.1Flujograma de atención y recolección de datos**

Primera consulta: atención por mastología y oncología clínica. En esta se llenara el formato N2 (Anexo 2) con los datos demográficos, resultados de biopsia, estatificación de la enfermedad

La segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta consulta serán entendidas por el servicio de oncología clínica. En estas se diligenciaran los formatos N3 y N4 (Anexo 3 y 4)

La séptima consulta será realizada por Cirugía de seno y tejidos blandos, y en esta consulta se diligenciará en formato N 5 (Anexo 5)

La octava consulta se realizará por Cirugía de seno y tejidos blandos se diligenciará del formulario N 6.(Anexo 6)

La novena consulta se realizará por Cirugía de seno y tejidos blandos se diligenciará del formulario N 7 (Anexo 7)

**6.2 Procedimientos para la administración de la quimioterapia** El esquema de quimioterapia neoadyuvante se administrará cada 21 días por 4 ciclos la dosis de doxorubicina será de 60 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> intravenoso, serán administrados por el personal de enfermería en hospital día ( sitio dispuesto para la aplicación de quimioterapia ambulatoria en el Instituto Nacional de cancerología ) Antes de cada quimioterapia el paciente debe ser evaluado por oncología clínica, mediante examen físico, incluye escalas funcionales ECOG, tensión arterial, peso, tamaño tumoral, cuadro hemático, fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubinas, creatinina, para definir si se encuentra apto para recibir el correspondiente ciclo de tratamiento. Los cálculos y cambios de dosis a administrar los realiza el médico oncólogo clínico.

Una vez concluida la fase de aplicación de quimioterapia las pacientes serán nuevamente valoradas por cirugía de seno y tejidos blandos y se tomará la decisión de realizar cirugía radical (mastectomía con o sin reconstrucción) o cirugía conservadora (cuadrantectomía). Las pacientes que completen cuatro ciclos de tratamiento, sin respuesta que no puedan ser llevadas a cirugía se presentarán en

junta médica para definir el mejor tratamiento, para el análisis serán tenidas en cuenta en la valoración de datos para el reporte final.

### **6.3 Procedimientos para la decisión quirúrgica**

La decisión quirúrgica de la cirugía a proponer a las pacientes, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante con A.C, la tomará el servicio de seno y tejidos blandos basado en la respuesta clínica del tumor, valoración por imágenes de la mama, mamografía y ecografía, criterios de cirugía conservadora y aceptación de la paciente. Durante esta se tomara la decisión de realizar cirugía radical o cirugía conservadora; siempre incluyendo vaciamiento axilar de los 3 niveles . La evaluación clínica de respuesta a la neoadyuvancia se valorará mediante criterios de WHO (41), la mamografía y ecografía mamaria se tomará al finalizar esquema de neoadyuvancia a los 21 días de finalizado el último ciclo, si se decide realizar cirugía conservadora, como es usual en el servicio de seno y tejidos blandos.

#### **Criterios para Cirugía Conservadora:**

- Que el paciente acepte el procedimiento
- No contraindicación para radioterapia
- Adecuada relación seno – tumor
- No multicentricidad: Dos o más tumores primarios en cuadrantes distintos o calcificaciones difusas aparentemente malignas.
- No edema de piel

Si no cumplen los criterios anteriormente descritos se les realizará cirugía radical.

### **Procedimientos para la cirugía conservadora**

Los pacientes deben tener todos los criterios de inclusión nombrados, paraclínicos pre quirúrgicos, valoración por anestesia.

Se realizara cuadrantectomía de acuerdo a técnicas estandarizadas en el servicio de seno y tejidos blandos.

### **Procedimientos para la cirugía radical (Mastectomía Radical Modificada)**

Se realizara en paciente con contraindicación para cirugía conservadora, se le solicitara exámenes pre quirúrgicos, valoración pre anestesia, valoración por cirugía plástica para posibilidad de reconstrucción inmediata. La mastectomía radical modificada se realizara de acuerdo a técnicas quirúrgicas estandarizadas por el servicio.

### **Procedimientos para el vaciamiento axilar**

Este procedimiento se realizara tanto en cirugía radical como en cirugía conservadora.

### **6.4 Medición de la respuesta al tratamiento**

Se evaluará la respuesta clínica de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (W.H.O) (41) la medición de la respuesta patológica se realizará por los criterios de Fisher(42) y se determinará el porcentaje de cirugía conservadora y de cirugía radical. La toxicidad se determinara por los criterios de NCI versión 3.0.

(43)

## **6.5 Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico está planeado usar herramientas de la estadística descriptiva tales como, medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas; frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas. Se utilizará la prueba estadística t de student, la prueba  $\chi^2$ , test de wilcoxon. El análisis estadístico de los datos se hará con el software STATA 10.

## 7.RESULTADOS

El estudio tiene previsto reclutar pacientes durante dos años. En marzo de 2010 se inició el reclutamiento tras recibir la carta de inicio otorgada por el comité de ética e investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, por lo que en la actualidad el estudio se encuentra en curso.

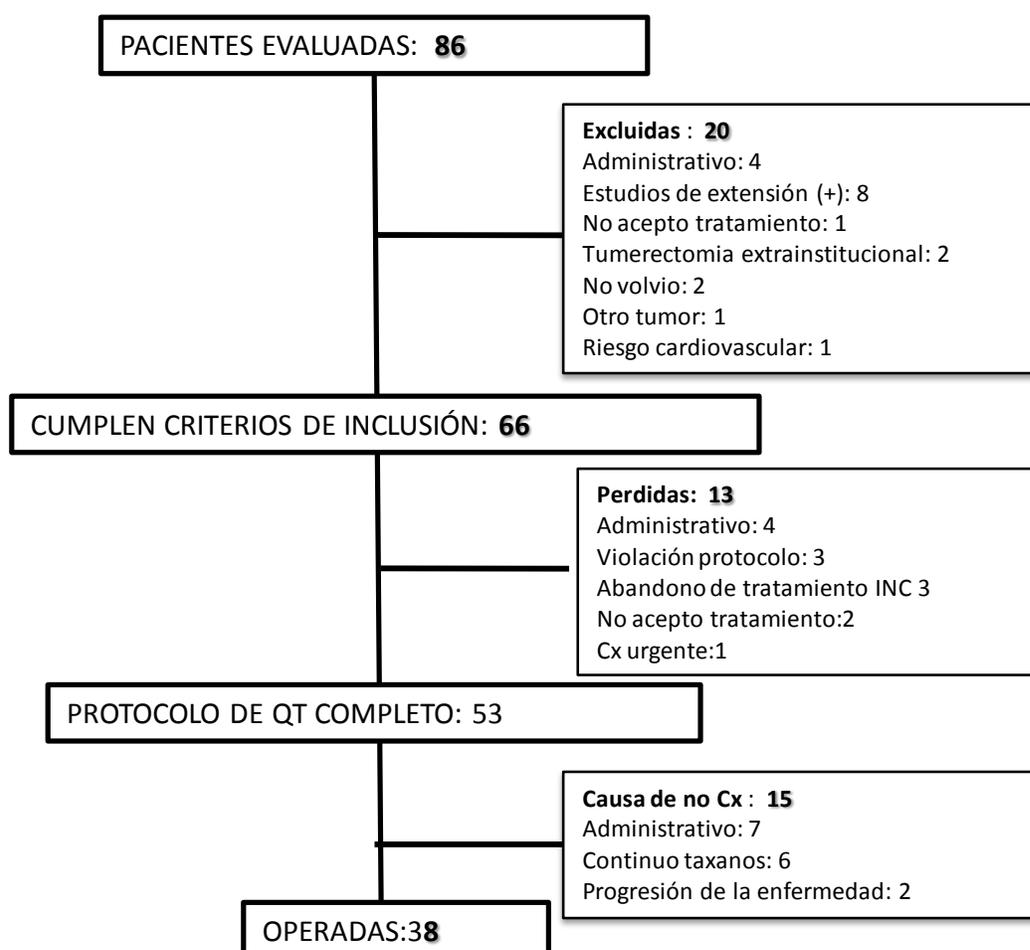
A continuación se presenta un análisis interino de los resultados obtenidos .

### **Características de las pacientes**

Entre Marzo de 2010 y enero 2011 se evaluaron 86 pacientes, de las cuales se incluyeron 66. En la gráfica #1 se muestra el flujograma de las pacientes incluidas y excluidas del estudio.

La media del tamaño tumoral inicial en el examen clínico fue de 5,9 cm (rango de 2,8 cm a 12 cm). El 94.3 % (50) de las pacientes tenían compromiso ganglionar nivel axilar dado por N1 o N2, solo 2 pacientes tuvieron compromiso ganglionar supraclavicular y ninguna infraclavicular, el 69.8% (37) tenían compromiso en piel dado por T4b. La mayoría de las pacientes se encontraban en estado clínico IIIB (66%). Tabla 1

Gráfico #1. Distribución de las pacientes evaluadas en el estudio según la fase de seguimiento en que se encuentran.



**Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado incluidas en el estudio entre de marzo 2010 a enero 2011.**

<b>Tamaño tumoral según TNM</b>	<b>n (%)</b>
T1	0
T2	10 (18.9)
T3	4 (7.6)
T4a	1 (1.9)
T4b	37 (69.8)
T4c	1 (1,8)
<b>Estado Ganglionar según TNM</b>	<b>n (%)</b>
N0	1 (1,9)
N1	36 ( 67.9)
N2	14 (26.4)
N3a	0
N3b	0
N3C	2 ( 3.8)
<b>Estádío clínico según TNM</b>	<b>n (%)</b>
IIB	9 (17)
IIIA	6 ( 11.3)
IIIB	35 (66)
IIIC	3 ( 5.7)

### **Características tumorales**

El 90,5% de los tumores eran carcinomas ductales , el 52,8% (28) fueron tumores moderadamente diferenciados. Ninguna biopsia reporto invasión linfovascular, el 54.7% de las pacientes tenían receptores estrogénicos positivos. La inmunohistoquímica reporto positividad para HER2neu en 35,8%(19) de las pacientes, negatividad en 35,8%(19) y 28,3% (15) pacientes el resultado fue equivoco, en estas

últimas pacientes se realizó una prueba confirmatoria mediante Hibridación in situ por Fluorescencia (FISH) , siendo negativa para el 85,7% de los casos(12), en una paciente la muestra fue insuficiente para realizar el FISH.Tabla 2

**Tabla 2. Características tumorales de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado incluidas en el estudio entre de marzo 2010 a enero 2011**

<b>Tipo histológico</b>	<b>n (%)</b>
Carcinoma Ductal	48(90.5)
Carcinoma Lobuillar	5 (9.5 )
<b>Grado de diferenciación tumoral</b>	<b>n (%)</b>
I	3 ( 5.7)
II	28 (52.8)
III	22 (41.5 )
<b>Receptores de estrógenos</b>	<b>n (%)</b>
Positivos	29 ( 54.7)
Negativos	24 ( 45.3)
<b>Receptores de progesterona *</b>	<b>n (%)</b>
Positivos	27 ( 52)
Negativos	25 ( 48 )
<b>Receptor Her2 neu (IHQ+Fish)</b>	<b>n (%)</b>
Positivo	21 ( 39.6 )
Negativo	31 ( 58.5 )
Equivoco	1 (1.9 )

\*EN UNA DA LAS BIOPSIAS NO SE EVALUO LOS RECEPTORES PROGESTAGENOS

### **Tratamiento administrado**

De las 66 pacientes incluidas en el estudio 53 pacientes recibieron los 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, 1 paciente recibió 2 ciclo y otra 3, hubo 10 pacientes que no iniciaron tratamiento, media del peso fue de 63 kilogramos y la media de la talla de 155 cms . Calculando un índice de superficie corporal medio de 1,6. Estos datos

fueron la base para calcular una dosis media de Doxorubicina de 97mg (rango 93,5 – 102) y de Ciclofosfamida de 965mg (rango 935 – 1020). Globalmente fueron suministrados 217 ciclos de quimioterapia

### **Respuesta clínica**

Se evaluó la respuesta clínica en 50 de las 53 pacientes incluidas inicialmente y que recibieron los 4 ciclos de AC, se excluyeron 3 pacientes porque fueron trasladadas de IPS, 5(10%) pacientes tuvieron una respuesta completa, 16 ( 32%) respuesta parcial y 29 (58%) permanecieron estables. Presentaron progresión de la enfermedad 2 pacientes, ambas recibiendo 4 ciclos de AC, una de ellas murió a causa de diseminación meníngea y la otra tuvo progresión pulmonar. Aunque se insinúa una mayor proporción de casos con respuesta estable entre los diferentes estadios clínicos y llama la atención la baja proporción de pacientes con receptores Her 2 positivos dentro del grupo con respuesta completa (Tabla 3), no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la respuesta clínica con el estadio clínico, el grado de diferenciación ni los receptores estrogénicos o Her<sup>2</sup> Neu (prueba exacta de Fisher,  $p > 0.05$ ).

Se intentó explorar la respuesta imagenológica dada por ecografía y mamografía pero si bien las pacientes tienen ambos estudios imagenológico pre y postneoadyuvancia estos no fueron realizados por el mismo radiólogo ni en la misma institución (sin las mismas características del instrumento de medida) lo que le confiere mucho sesgo a este RECIST indirecto).

**Tabla 3. Respuesta clínica y su relación con estadio clínico, expresión de Her 2, receptores estrogenicos y grado histológico**

	RESPUESTA CLINICA n (%)		
	COMPLETA 5 (10%)	PARCIAL 16 (32%)	ESTABLE 29 (58%)
<b>Estadio clínico</b>			
IIB	2 (22,2%)	1 (11,1%)	6 (67,7%)
IIIA	0	1 (20%)	4 (80%)
IIIB	2 (6%)	13 (39.4%)	18 (54.6%)
IIIC	1 (33,3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
<b>Grado de diferenciación tumoral</b>			
I	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)
II	2 (7,7%)	6(23%)	18 (69,3%)
III	3 (14,3%)	8 (38%)	10 (47,7%)
<b>Receptores de estrógenos</b>			
Positivos	3 (11.1% )	8 (29.6%)	16 (59.3%)
Negativos	2 (8,7%)	8 (34.9%)	13 (56.4%)
<b>Receptor her2 neu(IHQ+FISH)</b>			
Positivo	3 (15%)	8 (40%)	9 (45%)
Negativo	2 (6,9%)	8 (27.6%)	19 (65,5%)
Equivoco	0	0	1 (100%)

## Cirugía

Se llevaron a cirugía 38 pacientes de las 53 incluidas, a 15 pacientes no fue posible realizarles cirugía ( 4 Tenían criterios de inoperabilidad al examen clínico, 2 tenían espacio quirúrgico fuera del rango, cirugía 3-4 semanas después del último ciclo de quimioterapia, 1 presento progresión pulmonar) por lo cual se decidió continuar quimioterapia, con esquema basado en taxanos en este grupo, 1 pacientes murió por progresión a SNC, y las 7 pacientes restantes se trasladaron de IPS por decisión de su aseguradora. La tasa de cirugía conservadora fue del 21% (n:8), cabe aclarar que una paciente a quien se le propuso cirugía conservadora no acepto el procedimiento lo que

correspondería a un 23,6% de tasa de cirugía conservadora real. 17 (44.7%) de las 38 pacientes llevadas a cirugía radical han sido reconstruidas de manera inmediata, 10 con colgajo dorsal ancho y prótesis, y 7 con colgajo TRAM. Se han presentado complicaciones locales secundarias a la cirugía en 4 de las 38 pacientes operadas, 2 presentaron necrosis del colgajo, y en 2 pacientes presentaron infección del sitio operatorio. No se reportó complicación sistémica.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de cirugía practicada y el estadio clínico, expresión de Her 2, receptores estrogénicos o respuesta clínica. (Prueba exacta de Fisher,  $p > 0.05$ ).

**Tabla 4. Tipo de cirugía y su relación con estadio clínico, expresión de Her, receptores estrogénicos y tumores triple negativos**

	<b>CIRUGIA CONSERVADORA n (%)</b>	<b>MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA n(%)</b>
<b>Estadio clínico</b>		
IIB	4 (50)	4 (13,3)
IIIA	1 (12,5)	3 (10)
IIIB	3 (37,5)	21 (70)
IIIC	0	2 (6,7)
<b>Receptores de estrógenos</b>		
Positivos	5 (62,5)	14 (46,7)
Negativos	3 (37,5)	16 (53,3)
<b>Receptor her2 neu(IHQ+Fish)</b>		
Positivo	4 (50)	17 (56,7)
Negativo	4 (50)	13 (43,3)
<b>Triple negativa</b>		
Si	6 (75)	4 (13,3)
No	2 (25)	26 (86,7)

## Respuesta patológica

La respuesta fue evaluada en el tumor primario, en todas 38 pacientes operadas el informe de patología ha reportado márgenes de sección libres de tumor. Se obtuvo una tasa de respuesta patológica completa en 4 (10%) pacientes. La relación entre la respuesta patológica con estadio clínico, expresión de Her 2, receptores estrogénicos y respuesta clínica pueden observarse en la tabla 4. No se encontró relación estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher,  $p > 0.05$ ) entre la respuesta patológica y las variables mencionadas.

**Tabla 5. Respuesta patológica y su relación con estadio clínico y expresión de Her 2, receptores estrogénicos y grado histológico**

	SI	NO
<b>Estadio clínico</b>		
IIA	1 (12,5%)	7 (87,5%)
III	0 (0%)	4 (100%)
II	2 (8,3%)	22 (91,75)
III	1 (50%)	1 (50)
<b>Receptores de estrógenos</b>		
Positivos	2 (50%)	20 (58,9%)
Negativos	2 (50%)	14 (41,1%)
<b>Receptor her2 neu(IHQ+Fish)</b>		
Positivo	2 (50%)	16 (47%)
Negativo	2 (50%)	18 (53%)
<b>Respuesta clínica</b>		
Completa	3(75%)	2(5,9%)
Parcial	1(25%)	12(35,3%)
Estable	0(0%)	20(58,8%)

## Toxicidad:

Se evaluó la toxicidad en las pacientes que al menos recibieron un ciclo de quimioterapia (N: 55) los efectos adversos más frecuentes fueron leves (toxicidad

grado I y II) dados por alopecia grado (100%), astenia (67.3%), nauseas (80%), emesis (43.6%) y mucositis (47,2%), la toxicidad grado III y IV se observo en 25 pacientes(47,2%) y las complicaciones reportadas fueron neutropenia (10.9%), la diarrea (9,1%), la emesis (9,1%). 4 pacientes (7,2%) presentaron neutropenia febril, las cuales fueron hospitalizadas para seguimiento y manejo sin presentar otra complicación asociada. No existe hasta la fecha reporte de ninguna muerte asociada al manejo con quimioterapia.

**Tabla 6. Incidencia de toxicidad secundaria a quimioterapia**

TOXICIDAD	NO TOXICIDAD		GRADO 1-2		GRADO 3-4	
	N	%	n	%	n	%
<b>Hematológica</b>						
Trombocitopenia	57	100	0	0	0	0
Neutropenia	31	56.3	14	25.5	10	18.1
Leucopenia	50	91	4	7.2	1	1.8
Anemia	52	94.5	3	5.5	0	0
<b>Gastrointestinal</b>						
Diarrea	40	72.7	10	18.2	5	9.1
Emesis	26	47.3	24	43.6	5	9.1
Nauseas	11	20	41	74.5	3	5.5
Colitis	55	100	0	0	0	0
Mucositis	28	51	26	47.2	1	1.8
<b>Hepática</b>						
Bilirrubinas	54	98.2	1	1.8	0	0
Transaminasas	40	72.8	15	27.2	0	0
Fosfatasa alcalina	51	92.8	4	7.2	0	0
<b>Neutropenia Fiebre</b>	51	92.8	0	0	4	7.3
<b>Reacción en sitio de inyección</b>	43	78.1	11	20.1	1	1.8
<b>Renal</b>						
Creatinina	55	100	0	0	0	0
<b>General</b>						
Astenia	18	32.7	37	67.2	0	0
Alopecia	0	0	55	100	0	0

## 8. DISCUSIÓN

Este análisis de las pacientes tratadas con neoadyuvancia basada en el protocolo AC demuestra que la respuesta patológica (pRC) y respuesta global (RG) están acordes con los resultados reportados en esquemas de neoadyuvancia donde solo se utilizan antraciclicos, como lo demuestra los reportes de estudios como el NSABP-18 o el NSABP- 27 (34) donde se reportan tasas de respuesta global de 79% y 86% respectivamente y tasas de respuesta patológicas completas de 13% y 14% respectivamente en el grupo que solo recibieron antraciclicos, es de anotar que nuestros resultados no son del todo comparables con estos estudio clásicos dado que la mayoría de pacientes tenían estadios tempranos de la enfermedad (I y II), lo cual no es del todo correspondiente con nuestra población de estudio. Uno de los estudios representativo de QTna en estadios avanzados es el del grupo Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study el cual comparo AC vs AD neoadyuvante, reportando tasas de respuesta clínica completa del 17%, respuesta patológica completa 16% en el grupo de AC Vs 12% en AD ( p 0.043), cirugía conservadora 20%, no diferencia en SG o SLP a un seguimiento de 8,2 años, siendo la respuesta clínica y la tasa de cirugía conservadora similar a la encontrada en nuestro estudio, pero con una tasa de respuesta patológica menor en nuestro estudio fue dado que solo se alcanzó en el 10% de las pacientes (44-45).

Saber cuál es el esquema óptimo de quimioterapia a utilizar es complejo, al igual que en la adyuvancia parece claro que el uso de antraciclinas es mejor que los esquemas

sin antraciclinas, el adicionar taxanos a los regímenes de antraciclicos supone un aumento significativo en la respuesta del tumor a la quimioterapia. Al comparar los resultados de nuestro estudios con estudios que utilizaron esquemas de antraciclicos mas taxanos encontramos que la respuesta patológica, la respuesta global y la tasa de cirugía conservadora están por debajo de lo reportado ,como está demostrado en estudios NSABP-27, el cual aleatorizó pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado en 3 brazos de tratamiento, el primero con 804 pacientes que recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con AC, el segundo con 805 pacientes que recibieron 4 ciclos quimioterapia neoadyuvante con AC seguidos de 4 ciclos de Docetaxel, y el tercer brazo con 802 pacientes que recibieron 4 ciclos de AC neoadyuvante seguidos de cirugía y posterior adyuvancia con 4 ciclos de Docetaxel. Se evidenció un beneficio en la respuesta clínica completa para el grupo de taxanos, siendo del 65% en el grupo que recibió docetaxelneoadyuvante comparado contra 40% en el grupo que recibió solo AC neoadyuvante. Se reportó una respuesta patológica completa en el grupo que recibió taxanos durante la neoadyuvancia del 26,1% , frente al 13,7% en el grupo que solo recibió AC ( $p < .0001$ ). Las pacientes que lograron una respuesta patológica completa persisten en el seguimiento del estudio con mejor supervivencia libre de progresión y global en comparación con las pacientes que no la alcanzaron(34) El estudio ABERDEEN que comparo regímenes de antraciclinas versus antraciclinas mas taxanos en cáncer de mama localmente avanzado, reporto también beneficio con la adición de taxanos al tratamiento neoadyuvante, en este estudio se incrementa la respuesta clínica completa de 34% a

62% y la pCR se incrementó de 16% a 34% en el grupo de antraciclicos con taxanos(46).

La forma de incorporar los taxanos en la neoadyuvancia también ha sido estudiada, el uso secuencial de los taxanos es más efectivo que el concomitante. Parece así mismo que los esquemas semanales son mejores que los trisemanales, no hay beneficio con los esquemas dosis densas, siendo éstos más tóxicos.

En la población de estudio se encontró una sobreexpresión de Her2neu en el 39.6 %, el uso de trastuzumab en neoadyuvancia en pacientes que sobreexpresan HER2Neu supone una mayor tasa de respuesta global, respuesta patológica y sobrevida libre de progresión que cuando no se utiliza, diferentes combinaciones de trastuzumab y quimioterapia evaluadas en estudios fase III lo confirman. Un estudio rdbdomizado realizado por la Universidad de Texas M. D. Anderson Cancer Center se cerró precozmente tras reclutar a 42 mujeres, dados los buenos resultados obtenidos, las pacientes eran randomizadas a recibir quimioterapia neoadyuvante con esquema paclitaxel por 4 ciclos seguido de FEC (fluracilo-ciclofosfamida-epirrubicina) cada 3 semanas por 4 ciclos vs el mismo esquema de quimioterapia y Trastuzumab semanal x 24 semanas, los resultados fueron respuesta patológica completa de 26 vs 60% a favor del brazo de trastuzumab.(37) En otro estudio el GEPARQUATRO las pacientes fueron randomizadas a recibir quimioterapia con epirrubicina mas ciclofosfamida seguida de docetaxel acompañado de trastuzumab el esquema alcanzo respuesta patológica completa de 31,7% .logrando un aumento de la respuesta de 5 veces comparado con los pacientes Her 2 negativos((31.7% v 5.8%)(47). El estudio

“TheNeoadjuvantHerceptin (NOAH)” realizado en 327 pacientes con Ca de mama localmente avanzado tratadas con 3 ciclos de doxorubicina y paclitaxel seguido de 4 ciclos de paclitaxel y 3 ciclos de ciclofosfamida, metotrexate y fluracilo, los pacientes con sobreexpresión del Her2 ( n 228) asignados a recibir el tratamiento concomitante con o sin trastuzumab tiene una pCR de 39% y 20% respectivamente(36).

## 9. CONCLUSIONES

En Colombia el cáncer de mama es un problema de salud pública, dada la alta incidencia de la enfermedad y su alta tasa de muerte secundaria a ella.

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección en las pacientes con cancer de mama localmente avanzado, está ampliamente aceptada en todo el mundo, por la posibilidad de mejorar el control local con cirugías conservadoras de mama.

No se ha identificado el régimen de quimioterapia neoadyuvante óptimo, hay diferentes regímenes. Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación donde se realizó quimioterapia neoadyuvante con protocolo de doxorubicina mas ciclofosfamida, la respuesta clínica y patológica alcanzada, están acordes con los resultados reportados en esquemas de neoadyuvancia donde solo se utilizan antraciclicos, pero por debajo de los resultados de los estudios que incluye antraciclicos más taxanos y de los estudios que adicionan a los pacientes her 2 positivos neoadyuvancia con trastuzumab.

Los taxanos dados en forma secuencial después de quimioterapia de inducción en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ofrecen más ventajas con respecto a respuesta clínica y tasa de respuesta patológica completa, según lo reportan múltiples estudios.

Al parecer existe una alta de sobreexpresión de Her2 neu en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas en el Instituto Nacional de cancerología, siendo cercana al 40% en la población incluida en el presente estudio, sabiendo que esto representa un factor de mal pronóstico, se hace necesario estrategias de tratamiento orientadas a mejorar su pronóstico, modulando la sobreexpresión del Her2 desde etapas temprana del tratamiento con protocolos de quimioterapia neoadyuvante que incluyan trastuzumab.

## 10. RECOMENDACIONES

Consideramos que se debe dar beneficio del tratamiento neoadyuvante con taxanos a todas las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, dado que se logra tasas de respuesta global, cirugías conservadoras de mama y respuesta patológica completa en mayor porcentaje de pacientes, que cuando se utiliza regímenes de quimioterapia con solo antraciclicos,

La sobreexpresión de Her2 en pacientes con cáncer de mama representa un factor de mal pronóstico, y la modulación de esta sobreexpresión con regímenes de quimioterapia neoadyuvante que incluyen trastuzumab, muestra mayor beneficio en cuanto a respuesta global, cirugías conservadoras de mama y respuesta patológica completa. Se recomienda por lo tanto el tratamiento con regímenes de quimioterapia neoadyuvante que incluyan trastuzumab en pacientes Her 2 positivas, el cual fue aprobado para su uso en neoadyuvancia en el año 2011 en el Instituto Nacional de Cancerología.

El cáncer de mama localmente avanzado representa un reto clínico, con un amplio espectro de presentación, que va desde estadios IIB hasta cáncer de mama inflamatorio que es una forma más agresiva de cáncer, por lo que se sugiere para estudios futuros seleccionar la muestra teniendo en cuentas estas diferencias para poder identificar la respuesta de cada grupo de pacientes frente a una determinada intervención.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2009.
2. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007; Oct;94(10):1189–200.
3. Mayer EL, Carey LA, Burstein HJ. Clinical trial update: implications and management of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007; Sep; 9(5):110-13
4. Mathew J, Asgeirsson KS, Agrawal A, Mukherjee A, Ellis IO, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers: the Nottingham experience. *EurJSurgOncol.* 2007; Oct;33(8):972-976
5. Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. *EurJ SurgOncol.* 2009; Feb;35(2):113–122.
6. Taucher S, Steger GG, Jakesz R, Tausch C, Wette V, Schippinger W, et al. The potential risk of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients—results from a prospective randomized trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-07). *Breast Cancer Res Treat.* 2008; Nov;112(2):309–316.
7. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer—a review. *Cancer.* 2007; Dec;110(11):2394–2407

8. Belanger J, Soucy G, Sideris L, Leblanc G, Drolet P, Mitchell A, et al.  
Neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer results in a lower axillary lymph node count. *J Am Coll Surg*. 2008;Apr; 206(4):704–708.
9. Von Minckwitz G. Breakthrough for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2008;Nov; 15(1):27–30.
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide; IARC CancerBase No. 10 [en linea] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. (accesado en feb 2011) Available from: <http://globocan.iarc.fr>
11. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; Sep-oct; 60(5) :277-300
12. AJCC. Cancer Staging Manual. 7th Ed. New York: Springer, 2010.345-376
13. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2011; Mar-Apr; 61(2):133-4
14. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; Agu;99(15):1152-61
15. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; Feb;360(6):573-87

16. Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, et al. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use: the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res* 2010; 12(1):103
17. Rowan, S. Trends in cancer incidence by deprivation, England and Wales, 1999-2002 in *Health Statistics Quarterly* No. 36; Winter 2007
18. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;Oct; 353(17):1784-92
19. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010*. Atlanta: American Cancer Society, 2009
20. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1402-1406
21. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; Feb; 107(3):309–330
22. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;Mar; 19(3):465–472
23. Tohfe M. A., Chamseddine N., Ghandour F., et al. Triple-negative phenotype of breast cancer and its association with poor prognostic factors. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26: 22134

24. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; Mar; 356 (13): 1295-303.
25. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 386-91
26. Morrow M. Magnetic resonance imaging in the breast cancer patient: curb your enthusiasm. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 352-3
27. Lozoridis G, Pentheroudakis G, Poulidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Apr; 66(1):31-41
28. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; Dec; 18(12):1927–1934.
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; Jan; 45(2):228-47.
30. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to

- define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):246-52
31. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:1927–1934
  32. Mauri, D, Pavlidis, N, Ioannidis, JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; Feb;97(3):188
  33. Van Nes JG, Putter H, Julien JP, Tubiana-Hulin M, van de Vijver M, Bogaerts J, 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;115(1):101-13
  34. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy : Up dates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project . Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
  35. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):238-46.
  36. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with T followed by adjuvant T versus

- neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;Jan;375(9712):377–384.
37. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent T in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;Jan;13(1):228–233.
38. Matthew J. Cynthia Ma. Letrozole in the neoadjuvant setting :the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007 ; Oct;105 (1):33-43
39. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al.; IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5108-16
40. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, Dube P, de Oliveira CT .Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative ‘Arimidex’ compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;May; 106(10):2095–103

41. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in soli Tumors. J Natl Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3):205-16.
42. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG 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;Jul; 15(7): 2483-2493
43. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ( en linea) v3.0 March 31, 2003, Publish Date: August 9, 2006 (accesado en feb 2011). Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>
44. Mansi JL, Yellowlees A, Lipscombe J, Earl HM, Cameron DA, Coleman RE et al. Five-year outcome for women randomised in a phase III trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide with doxorubicin and docetaxel as primary medical therapy in early breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. Breast Cancer Res Treat. 2010 Aug;122(3):787-94
45. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. J Clin Oncol. 2005; May ;23(13):2988-95.

46. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002; Mar ;20(6):1456-66.
47. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al . Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010; Apr ;28(12):2024-31.