

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS**

MEI – LING EGIDIA ALDINA PEREIRA GARCÍA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica**

Septiembre 2015



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Mei-Ling Egidia Aldina Pereira García

Carné Universitario No.: 100016305

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología Oncológica, el trabajo de tesis **“TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS”**

Que fue asesorado: Dr. Eduardo Naufal Gharzouzi Bassila MSc.

Y revisado por: Dr. Enrique Benjamin Jacobs Suasnávar

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para septiembre 2015.

Guatemala, 18 de agosto de 2015



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs



LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.
PBX: 2417-2100 DIRECCION MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.org



Guatemala, 02 de Junio de 2015

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Dr. Ruiz:

Reciba un caluroso saludo deseándole éxitos en sus actividades cotidianas. El motivo de la presente es informarle que la Dra. Mei-Ling Egidia Aldina Pereira García (Carnet No.100016305) presentó el informe final de su trabajo de graduación para la Maestría en Ginecología Oncológica, titulada:

**TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE
MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON RECEPTORES HORMONALES
POSITIVOS**

Como ASESOR de dicho trabajo de tesis, y Coordinador de la Maestría de Cirugía Oncológica, le informo que lo he revisado completamente y me responsabilizo por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las recomendaciones y conclusiones propuestas.

Sin otro particular y agradeciendo su atención a la presente, me suscribo.

Atentamente,


Dr. Eduardo Gharzouzi
Coordinador Maestría
Cirugía Oncológica
INCAN





LIGA NACIONAL CONTRA EL CANCER
INSTITUTO DE CANCEROLOGIA Y HOSPITAL DR. BERNARDO DEL VALLE S.
6a. Avenida 6-58, Zona 11, Guatemala, C. A.
PBX: 2417-2100 DIRECCION MEDICA Telefax: 2471-3136 www.ligacancerguate.org



Guatemala, 30 de Junio de 2015

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Dr. Ruiz:

Reciba un caluroso saludo deseándole éxitos en sus actividades cotidianas. El motivo de la presente es informarle que la Dra. Mei-Ling Egidia Aldina Pereira García (Carnet No.100016305) presentó el informe final de su trabajo de graduación para la Maestría en Ginecología Oncológica, titulada

**TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE
MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON RECEPTORES HORMONALES
POSITIVOS**

Como REVISOR de dicho trabajo de tesis, le informo que lo he revisado completamente y me responsabilizo por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las recomendaciones y conclusiones propuestas.

Sin otro particular y agradeciendo su atención a la presente, me suscribo.

Atentamente,



Dr. Benjamin Jacobs
Docente de Investigación
USAC-Escuela Estudios de Postgrado

AGRADECIMIENTOS

A DIOS Y A MI VIRGENCITA DE GUADALUPE

Dador de vida, sabiduría e innumerables bendiciones que me han permitido alcanzar este sueño, y a Mi madre Santa por siempre cubrirme con Tú manto celestial.

A MIS PADRES

Dr. Walter Pereira Soto y Profa. Lisdeht García de Pereira, por su gran amor, paciencia, apoyo, dedicación y valores que me han brindado siempre. Gracias por ser el mayor regalo que Dios ha puesto en mi vida.

A MI HERMANO

Ing. Walter Pereira García por formar parte importante en mi vida y su apoyo incondicional

A MI ESPOSO

Dr. Efrain Mazariegos por su amor y apoyo incondicional, consejos y ayuda idónea, por convertir de mi mundo en un lugar hermoso lleno de felicidad, alegría e ilusión.

A TODA MI FAMILIA

Por su apoyo que de una u otra forma han contribuido al logro de esta meta tan importante en mi vida.

A MI ASESOR Y REVISOR DE TESIS

Dr. Eduardo Gharzouzi y Dr. Benjamín Jacobs: Gracias por su valiosa ayuda, consejo y amistad brindándome sus conocimientos y tiempo.

A INSTITUTO DE CANCEROLOGIA DE GUATEMALA Y A SUS DISTINGUIDOS MEDICOS Y MAESTROS

Cuna de sabiduría y conocimiento. Casa de estudios, trabajo y juicio clínico, importante en mi formación profesional.

A MIS AMIGOS Y AMIGAS

Por todos esos momentos inolvidables que compartimos.

INDICE

RESUMEN	V
I. INTRODUCCIÓN	01
II. ANTECEDENTES	
2.1 Cáncer de mama	02
2.2 Factores pronósticos	02
2.3 Procedimientos quirúrgicos.	10
2.4 Hormonoterapia	11
2.5 Información de Medicamentos	15
III. OBJETIVOS	
3.1 Objetivo General	19
3.2 Objetivos Específicos	19
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	
4.1 Criterios de Inclusión	20
4.2 Criterios de Exclusión	20
4.3 Operacionabilidad de Variables	20
4.4 Técnicas, Procedimientos e Instrumentos de Investigación	22
4.5 Descripción de Instrumento Recolector de Datos	24
4.6 Aspectos Éticos	24
4.7 Recursos Materiales y Humanos	24
4.8 Costos aproximados de la Investigación	25
4.9 Cronograma de la Investigación	26
V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	
6.1 Discusión y Análisis de Resultados	36
6.2 Conclusiones	40
6.3 Recomendaciones	41

VII. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	42
VIII. ANEXOS	
8.1 Consentimiento Informado	46
8.2 Boletas recolectoras de datos	53
PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO	64

INDICE DE TABLAS

Tablas generales

Tabla No. 1	Edad	26
Tabla No.2	Procedencia	26
Tabla No. 3	Histología	27
Tabla No. 4	Tamaño inicial del Tumor Calibrador o Cinta Métrica (cm)	27
Tabla No. 5	Tamaño inicial del Tumor MMG o USG (cm)	28
Tabla No .6	Estado Ganglionar Inicial (N)	28
Tabla No. 7	Etapas Clínicas	29
Tabla No. 8	Receptores Hormonales	29
Tabla No.9	Her 2	30
Tabla No. 10	Permeación linfovascular	30
Tabla No. 11	Scarff Bloom Richardson	30

Evaluación de la respuesta a Tamoxifeno a las 4-6 semanas

Tabla No. 12	Seguimiento	31
Tabla No. 13	Control de KI 67	31
Tabla No.14	Respuesta a TMX 4-6 semanas.	32

Evaluación de la respuesta a Tamoxifeno a los 4 meses de tratamiento

Tabla No. 15	Respuesta a Tamoxifeno de las pacientes a quienes se les efectuó MRM Tamaño Tumoral Clínico-MMG/USG-Patológico	33
Tabla No. 16	Respuesta a Tamoxifeno de las pacientes a quienes se les efectuó MRM Ganglionar Clínico-Patológico	34
Tabla No. 17	Efectos secundarios a Tamoxifeno	34
Tabla No. 18	Tratamiento Adyuvante	35

RESUMEN

Antecedentes: La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Los objetivos de este tratamiento son mejorar las opciones quirúrgicas, determinar la respuesta a la quimioterapia (respuesta patológica) y aumentar la supervivencia libre de enfermedad. La terapia hormonal neoadyuvante (THN) está emergiendo como un tratamiento más aceptable y mejor tolerado para mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con receptores hormonales positivos. Otra ventaja de esta modalidad es que se puede medir la respuesta al tratamiento en apenas 4-6 semanas, midiendo un índice de proliferación celular (KI 67) en una nueva biopsia de tejido.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, piloto fase II utilizando Terapia Hormonal Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con Receptores Hormonales Positivos, durante el periodo de enero 2013 a junio 2014 en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” Se midió KI 67 a las 4-6 semanas. Las pacientes con buena respuesta continuaron tratamiento por 4 meses y luego fueron sometidas a tratamiento local con cirugía.

Resultados: Se incluyeron un total de 35 pacientes, de las cuales 32 (91.43%) acudieron al control de KI 67. Quince pacientes (46.87%) presentaron buena respuesta ($KI67 \leq 10\%$) y continuaron 4 meses de tratamiento. Al finalizar este tratamiento, 77% eran candidatas a cirugía conservadora, pero ninguna optó por la misma, prefiriendo una Mastectomía Radical. Se obtuvo sólo una respuesta patológica completa (7%). Factores asociados a una buena respuesta fueron 1) mayor edad (56.6% en > 50 años vs 22.2% en < 50 años), y 2) tumores pequeños (63.6% en < 5 cm vs 38.1% en > 5 cm). Las 17 pacientes con pobre respuesta ($KI\ 67 > 10\%$ o progresión clínica) fueron referidas inmediatamente a quimioterapia (“retraso” de tratamiento de solo 6 semanas). Los efectos adversos fueron mínimos (8.57%) y manejables. El ahorro en costos fue significativo (aprox. Q 6,550), permitiendo al 93% de estas pacientes, someterse a cirugía. En comparación, solo el 76.5% de las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante convencional pudieron pagar su cirugía.

Conclusiones: La hormonoterapia neoadyuvante es una alternativa efectiva, fácil de administrar (oral), muy tolerable (poco efectos adversos) y barata que puede beneficiar a 1 de cada 2 pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos, por lo que debe ofrecerse a pacientes que no pueden cubrir los costos de quimioterapia convencional.

I. INTRODUCCION

En el sexo femenino, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar de incidencia, después del cáncer de cérvix en el Instituto de Cancerología (INCAN) de Guatemala. En el 2013, se detectaron 413 casos nuevos de cáncer de mama, de los cuales el 68% se presentaron en etapas localmente avanzadas. ⁽¹⁾ Por lo general, a estas pacientes se les ofrece quimioterapia neoadyuvante (QT Neo) antes de la cirugía.

La QT Neo es una inmensa carga para nuestras pacientes debido a su 1) alto costo, 2) toxicidad asociada, 3) frecuencia de administración (usualmente cada 3 semanas), 4) método de administración intravenosa, que usualmente requiere de la movilización de los pacientes desde sus pueblos a grandes distancias en el interior del país para llegar al INCAN, lo que significa costos adicionales de pasaje y alojamiento. El costo de 6 ciclos de QT Neo con FAC (5-FU, adriamicina, y ciclofosfamida) es en promedio Q.8,000. El ingreso anual promedio para una familia guatemalteca de escasos recursos es de aproximadamente Q 20 a 25 mil. La toxicidad asociada al tratamiento y la necesidad de administrarla en el INCAN en la ciudad capital, coloca a estas mujeres en una situación muy difícil que ya no les permite contribuir económicamente al hogar, y se ven en la necesidad de retirar gran parte de los ingresos para cumplir su tratamiento. Todos estos obstáculos hacen difícil que una mujer guatemalteca de escasos recursos complete (o siquiera inicie) el tratamiento neoadyuvante. Se estima que más del 50% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado del INCAN nunca empiezan o no terminan su QT Neo. Por lo tanto, el tratamiento llamado “estándar” no es aplicable en nuestros países sub-desarrollados, y no puede considerarse estándar.

La terapia hormonal neoadyuvante (THN) está emergiendo como un tratamiento más aceptable y mejor tolerado para mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con receptores hormonales positivos (CMLARH+). La THN se ha utilizado en pacientes afeadas, o en pacientes con comorbilidad significativa, con muy buenos resultados. Estudios más recientes han demostrado que la THN puede también ser una opción para pacientes premenopáusicas jóvenes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos ⁽²⁾

Buscando una alternativa barata y efectiva para nuestras pacientes con CMLARH+, en el INCAN, se realizó un estudio piloto fase II, prospectivo descriptivo utilizando Terapia Hormonal Neoadyuvante y evaluar su respuesta objetiva (proliferativa, clínica e imagenológica).y determinar el ahorro en costos para estas pacientes.

II. ANTECEDENTES

2.1 CANCER DE MAMA

El cáncer de mama, es la neoplasia más frecuente en mujeres y se estima que 1 de cada 9 mujeres lo desarrollará.⁽³⁾ Es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en los países industrializados.⁽⁴⁾ Se estima que a nivel mundial anualmente se diagnostican 1 millón de nuevos cánceres de mama. En el 80% de las mujeres con cáncer de mama no se conoce la causa; sin embargo, existen varios factores de riesgos identificables. ⁽⁵⁾

En Guatemala de acuerdo a datos del Instituto de Cancerología, el número de casos de cáncer de mama ha aumentado gradualmente desde 200 casos en 1998 hasta 462 en el 2012, lo que representa un aumento de 110% en 14 años. El grupo etario más afectado se encuentra entre los 40 y 60 años, con una edad promedio de presentación a los 52 años. Actualmente, es el segundo tumor maligno más frecuente en mujeres guatemaltecas (18% de todos los cánceres en mujeres), después de cáncer del cuello uterino. Desafortunadamente, más del 70% de los casos, son diagnosticados en estadios clínicos avanzados. ^(1,6,,7)

El cáncer de mama precisa un tratamiento multidisciplinario, que incluye cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, y radioterapia.^(7,8)

2.2 FACTORES PRONOSTICOS

Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante.

Varios estudios han relacionado numerosos factores con un valor pronóstico. Estos factores incluyen la Catepsina D, p53, Her2/ Neu (erb-B2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor alfa de transformación, las *Heat-Shock Proteins*, el antígeno nuclear de proliferación celular, PS2, proteína relacionada con la haptoglobina, activación del plasminógeno, nm23, las concentraciones tisulares de ferritina, la expresión del receptor laminina, la proteína capturadora de adenosinmonofosfato cíclica y el anticuerpo monoclonal NCRC11. ^(7,8)

Existen acuerdos en considerar validados como factores pronósticos los siguientes; En la categoría de características de la enfermedad:

- a) Edad
- b) El estado de los ganglios axilares,

- c) El tamaño tumoral y
- d) Grado histológico, entre otros.

Entre las características del paciente independientes de la enfermedad y la edad:

- a) Biomarcadores, medibles en tejidos, células y fluidos,
- b) El estado de los receptores esteroideos (RERP),
- c) La sobreexpresión del c-erbB-2, (Her2/Neu)
- d) Catepsina D
- e) El estado del p53.^(7,8)

2.2.1 EDAD:

La edad es un factor pronóstico importante. Se considera que las pacientes con cáncer de mama menores de 35 años, en comparación con mujeres mayores, tienen peor pronóstico. Se ha descrito riesgo relativo para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, 1.7 para mujeres de 30 a 34 años, y de 1.8 para mujeres menores de 30 años. ⁽⁹⁾

2.2.2 ESTADO GANGLIONAR:

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar. El pronóstico guarda relación directa con el número de ganglios afectados y la extensión extracapsular. El número de ganglios positivos se relaciona directamente con la supervivencia a 5 años, que es de 85% sin ganglios metastásicos y de 64, 57, y 40% cuando se presentan 1,2 a 3 y 4 ganglios positivos, respectivamente. ⁽¹⁰⁾

2.2.3 TAMAÑO TUMORAL

Los pacientes con tumores de mayor tamaño tienen mayor probabilidad de afectación histológica ganglionar pero, dentro de cada categoría ganglionar, el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente.

Los pacientes con un estadio IIIB (piel de naranja, cáncer de mama inflamatorio, nódulos cutáneos, ulceraciones o fijaciones a la pared torácica) registran un mal pronóstico, a los 10 o más años tras el diagnóstico. Generalmente, el pronóstico de los pacientes a quienes se les detecta una enfermedad metastásica importante es mucho peor (media de supervivencia de 2.3 años).^(7,8)

2.2.4 TIPO HISTOLOGICO

Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos de pronóstico: Favorable y Desfavorable. El tipo de tumor no influye en la clasificación. Ciertos tipos de carcinoma de mama medular, tubular, mucinoso (coloide) y el carcinoma adenoideo quísticos son de bajo grado con mínima frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con relativo buen pronóstico. Los carcinomas poco diferenciados (anillo de sello, carcinoma inflamatorio) así como los comedocarcinomas son considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio, con una supervivencia a 5 años solo de un 11%.^(7,8)

2.2.5 GRADO TUMORAL

El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante, aunque no sea utilizado como parámetro en la clasificación del tumor. *Bloom* y *Richardson* propusieron un método que valoraba tres factores:

- a) El grado de formación de túbulos,
- b) Regularidad en el tamaño, forma, carácter de tinción del núcleo
- c) Hiperchromasia nuclear y actividad mitótica.

A cada uno de los tres factores antes señalados se les asignó una valoración de uno a tres, los tumores fueron clasificados como:

- a) Grado I (bien diferenciado)
- b) Grado II (moderadamente diferenciado)
- c) Grado III (poco diferenciado)

Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los de alto grado. Los tumores indiferenciados recidivan con mayor probabilidad que los tumores bien diferenciados, aunque sean pequeños y con ganglios negativos.^(7,8)

2.2.6 INVASION LINFATICA Y VASCULAR

La invasión linfática y vascular peri tumoral tiene valor predictivo sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes e indica una mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Para disminuir la variación y confirmar este hallazgo, se han utilizado técnicas de inmuno tinción para antígeno relacionado con el factor VIII, *Ulex europeus*, CD 31 o CD 34, que tiñen las paredes vasculares.^(7,8)

2.2.7 RECEPTORES HORMONALES

Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) son proteínas diméricas, cuya unión al sustrato les permite intervenir en la regulación de genes que favorecen el desarrollo celular por diferentes vías. .(7,8)

Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrogénicos positivos (RE+). El 45% al 60% de los cánceres contiene receptores de progesterona (RP). La presencia de RE y RP en el mismo tumor aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales desde un 55% a 80%. La determinación de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) en las biopsias de carcinomas infiltrantes, se ha hecho una práctica habitual en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama. Sólo el 8% de las mujeres con receptores estrogénicos negativos (RE-) pueden responder a tratamiento hormonal. Además, los tumores RE- muestran una mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas. .(7,8)

Los tumores que son mejor diferenciados son más probablemente RE+ y tienen un pronóstico relativamente mejor.(6,11), También se ha observado una fuerte correlación entre el grado histológico y los receptores hormonales, por tanto en la actualidad, la determinación de RE y RP se considera uno de los más importantes datos del tumor para ser valorados; sus resultados se utilizan para tomar decisiones terapéuticas y son considerados como indicadores pronósticos independientes.(7,8)

La positividad de los Receptores Hormonales (RH) es diferente en algunos grupos poblacionales. En las mujeres austriacas se ha reportado positividad en el 80.6%, las norteamericanas blancas no hispanas tienen una expresión de 63,9% y las negras de 48.3%. Por otro lado las tailandesas presentan 53.4% positividad (35) y las chinas tienen un rango de expresión entre 53% y 61.6%, según el estado pre y post menopáusico. En algunos países la expresión de los RH está por debajo del 50%, como en el Medio Oriente. El Líbano reporta un 43%, en Iraq 34.2%, en Arabia Saudita 33.3% y en Nigeria (África) se reporta 24%. (12)

En cuanto a la positividad de Receptores hormonales en latinas cabe mencionar que en las mujeres cubanas según estudios tiene receptores hormonales positivos en un 53%(12). En un estudio realizado en Barranquilla Colombia reportan una positividad para estrógenos de 88%, progesterona 81% y Her 2 neu 1% (13). En Costa Rica reportan positividad para estrógenos y progesterona en un 55%(14). En Sinaloa, México se informa la frecuencia de receptores hormonales positivos en un 67.04%, Her-2/neu (3+) en 20.5%; el triple negativo 28.57%.(15). También se observa la positividad de los receptores hormonales en la Onco

Guía del INCAN de México donde reportan dicha positividad entre 50 a 70% de los pacientes con cáncer de mama y aproximadamente 15 a 25% de los cánceres de mama tendrá sobreexpresión del gen HER2/neu. ⁽¹⁶⁾.

En el INCAN de Guatemala, se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, cuantitativo, sobre “Lesiones Endometriales Asociadas Con El Uso De Tamoxifeno” Se incluyeron 2,470 expedientes clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 2001 al 2010. Se les realizaron receptores hormonales y Her 2 neu a 783 de 2470 pacientes (32%). De las 783 pacientes que se realizaron receptores, 490 (63%) pacientes tuvieron receptores hormonales positivos.⁽¹⁷⁾

Alrededor del 60% de las mujeres con RE+ responden a la terapia hormonal. La determinación de este receptor resulta indispensable, no solamente por su valor pronóstico, sino por su indiscutible valor predictivo de respuesta a la terapia oncoespecífica, mantenido a través del tiempo ⁽¹⁸⁾

2.2.7.1 Escala ALLRED para Tinción de Receptores Estrogénicos y Progestágenos

Este sistema de puntuación se conoce así por el nombre del médico que lo diseñó llamado Dr. Craig Allred. El sistema analiza el porcentaje de células que contienen receptores de hormonas positivos y, a la vez, qué tan definidos se ven los receptores después de la tinción (intensidad). Luego, esta información se combina para determinar la puntuación de la muestra en una escala de 0 a 8. ⁽¹⁹⁾

La escala de ALLRED presenta alta sensibilidad y especificidad ya que en varios estudios ha demostrado que cuando el resultado es positivo lo es en casi todas las células (99% de los casos) y cuando es negativo también lo demuestra en la mayoría de las células (score 0) ⁽¹⁹⁾

Escala % de Tinción	Proporción de Células Teñidas (Positivas)	Escala Intensidad de Tinción	Intensidad Promedio de Células Teñidas (Positivas)
0	Ninguna	0	Ninguna
1	< 1/100	1	Leve Intensidad
2	1/100 to 10/100	2	Intensidad Intermedia
3	10/100 to 1/3	3	Fuerte Intensidad
4	1/3 - 2/3		
5	> 2/3		

Allred Score: % Staining Score + Intensity Score ⁽¹⁹⁾

2.2.8 ONCOGEN C-ERB-2 (HER-2/NEU O HER 2)

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de cuatro miembros, designados de c-erbB-1 a c-erbB-4. De éstos, el c-erbB-2 ó Her2-neu ha sido extensamente estudiado como biomarcador en el cáncer de mama. (6)

El C-erbB-2 es un oncogén del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD. Se ha observado que está amplificada en alrededor del 20-30% de los carcinomas de mama y se ha llegado a la conclusión de que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos. (20)

La expresión de esta proteína ha sido asociada con un pobre grado histológico, extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectados; además, la amplificación del oncogén HER-2 se correlaciona con la ausencia de receptores de estrógeno y progesterona. (7)

Otros de los hallazgos, es que les confiere a las células tumorales cierta resistencia, a las drogas citotóxicas utilizadas normalmente en los esquemas de quimioterapia del cáncer de mama, lo que ha producido que se haya creado un medicamento capaz de bloquear la información de este gen, como es el Trastuzumab, que hoy día debe formar parte de todo protocolo terapéutico de los pacientes con mutación del gen, ya que se comprobó que mejora la supervivencia, siendo éste último, el cambio más importante en el tratamiento del cáncer de mama en el mundo oncológico. (20)

2.2.9 Ki 67

El KI-67 es un marcador de proliferación celular que puede ser medido en el tejido tumoral. Se ha demostrado la importancia de la supresión de la proliferación celular como índice de respuesta a diversos tratamientos administrados. En el caso de Terapia hormonal neoadyuvante, se ha medido la supresión del KI-67 tan temprano como 2 a 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento. Un KI-67 < 10 % indica una buena supresión de la proliferación celular y una buena respuesta al tratamiento. Cualquier valor mayor a 10% indica una pobre respuesta y la paciente debería de recibir un tratamiento diferente. (21)

2.2.10 Clasificación TNM para cáncer de mama (7,8)

2.2.10.1 Tumor primario (T)

Tx: No determinado

T0: Sin evidencia de Tumor primario (no palpable)

Tis: Carcinoma *in situ*

Tis (DCIS) Carcinoma ductal *in situ*

Tis (LCIS) Carcinoma lobulillar *in situ*

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.

Nota: La enfermedad de Paget asociada con tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor.

T 1: Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor

T1 mic: Microinvasión, tumor mide 0.1 cm en su diámetro mayor

T1a Tumor > 0.1 cm, pero no > 0.5 cm en su diámetro mayor

T1b Tumor > 0.5 cm, pero no > 1.0 cm en su diámetro mayor

T1c Tumor > 1.0 cm, pero no > 2.0 cm en su diámetro mayor

T 2: Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor

T 3: Tumor > 5 cm en su diámetro mayor

T 4: Tumor de cualquier tamaño:

- a) Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).
- b) Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).
- c) a + b.
- d) Carcinoma Inflamatorio.

Nota.- La retracción de la piel, del pezón u otro cambio que ocurra en T1, T2 o T3 no cambia la clasificación.

2.2.10.2 Compromiso linfonodos regionales (N)

N x: no evaluados.

N 0: ausencia de adenopatías palpables.

N 1: metástasis axilares homolaterales móviles palpables.

N 2: metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes (menos linfocintigrafía) o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares.

N2a: metástasis en linfonodos axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

N2b: metástasis en mamaria interna homolateral detectables por estudios de imágenes ó examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de linfonodos metastásicos axilares.

N 3: metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales o metástasis en linfonodos de mamaria interna homolaterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en linfonodos axilares; o metástasis en linfonodos supraclaviculares homolaterales, con o sin compromiso de linfonodos axilares o de mamaria interna.

N3a: metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y linfonodos axilares.

N3b: metástasis en linfonodos homolaterales de mamaria interna y linfonodos axilares.

N3c: metástasis en linfonodos supraclaviculares.

2.2.10.3 Metástasis a distancia (M)

M x: no evaluadas

M 0: sin metástasis demostrables

M 1: metástasis presentes

2.2.10.4 ESTADIOS CLINICOS

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0

	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

2.3 PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario. En términos generales, la cirugía es la primera modalidad de tratamiento en etapas tempranas. En etapas avanzadas, la cirugía sigue al tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante. Prácticamente, ningún paciente escapa de un procedimiento quirúrgico, por conservador que este pueda ser. (22)

Los procedimientos aceptados para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama:

- Mastectomía Radical Clásica: incluye la extirpación de: Glándula Mamaria, ambos músculos pectorales, vaciamiento axilar de los 3 niveles linfonodales, sacrificio del Nervio torácico largo (Bell) y paquete neurovascular subescapular.
- Mastectomía Radical Extendida: además de lo descrito en la mastectomía radical tipo Halsted, ésta incluye: disección de ganglios de la cadena Mamaria interna, resecando arcos costales +/- disección ganglionar supraclavicular. (8,21,22),
- Mastectomia Radical Modificada (MRM):
 - o *MRM Tipo Patey*: Preserva: el músculo pectoral mayor, nervio torácico largo y paquete neurovascular subescapular. El vaciamiento ganglionar axilar incluye los 3 niveles.
 - o *MRM Tipo Madden*: Al igual que Patey, excepto por: preservación de ambos músculos pectorales.
 - o *MRM Tipo Aunchincloss*: Al igual que Madden excepto por: vaciamiento axilar que sólo incluye niveles I y II. (8,,22)
- Cirugía Conservadora De Mama: Se denomina así a cualquier procedimiento que no extirpa el tejido mamario por completo, tales como la excisión amplia, lumpectomía o segmentectomía y la cuadrantectomía.(8,,18). Entre las Indicaciones de cirugía conservadora de mama se mencionan: Etapas 0, I y II, Tumores menores de 3 cms, N0, N1, Post Quimioterapia neo-adyuvante. Entre las Contraindicaciones de Cirugía Conservadora se consideran: primer y segundo trimestre del embarazo, dos ó más

tumores macroscópicos en diferentes cuadrantes, microcalcificaciones difusas de apariencia maligna, Historia de radioterapia previa en el hemitorax. (8,22,23).

El tratamiento standard en cáncer de mama en etapas tempranas es cirugía y luego QT adyuvante. En etapas avanzadas: QT Neo y luego cirugía y RT. La QT Neo es lo más frecuente en el INCAN ya que la mayoría de pacientes que consultan a este centro hospitalario consultan en etapas avanzadas. Muchas veces los costos altos que implica la QT neo obligan a muchas mujeres a no recibir su tratamiento (33%) o no terminarlo (33%) (1).

2.4 HORMONOTERAPIA

2.4.1 Historia

La historia de la hormonoterapia en cáncer de mama se remonta hasta hace algo más de un siglo, cuando el cirujano Sir George Beatson (24), obtuvo una importante respuesta tras practicar una ooforectomía a una paciente diagnosticada de cáncer de mama avanzado. No fue hasta 1973 cuando Engelsman describió la presencia de receptores de estrógenos en tumores de mama (6) Inicialmente el tratamiento hormonal se encaminaba a la ablación de fuentes de estrógenos mediante cirugía o radioterapia. Así mismo se realizaron suprarrenalectomías e hipofisectomías, técnicas hoy en día obsoletas. Es poco frecuente, pero se continúan realizando ooforectomías y radioterapia ovárica con éste fin, ya que se trata de técnicas relativamente sencillas aunque irreversibles. Actualmente la introducción de agentes farmacológicos permite un bloqueo reversible y eficaz de la función ovárica. (7)

En 1971 se introdujo en la práctica clínica el Tamoxifeno, que se ha considerado el tratamiento estándar en la hormonoterapia en cáncer de mama, siendo recomendado como primera línea de tratamiento hormonal para cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas. Como se comentará más adelante, se están desarrollando nuevos agentes con resultados que los convierten en claros competidores con éste agente. (24)

El tratamiento hormonal tiene diversas aplicaciones en la historia natural del cáncer de mama, ya que es útil en el manejo del cáncer de mama metastásico como tratamiento sistémico, así como abordaje inicial en pacientes ancianas o clínicamente inoperables. Tiene un destacado papel como tratamiento adyuvante en los estadios más precoces y se está estudiando en neoadyuvancia así como tratamiento preventivo. (24)

2.4.2 Terapia Hormonal Adyuvante

El tratamiento hormonal, como parte de los tratamientos sistémicos en el manejo del cáncer de mama, tiene un papel establecido al demostrar incremento en la supervivencia y descenso en las recaídas. En el momento de establecer su indicación es indispensable conocer la expresión de RE. Existen estudios en los que se equipara su beneficio al de la quimioterapia, aplicados como tratamientos únicos. (25)

En adyuvancia varios estudios han apoyado su uso. El estudio NATO (Nolvadex Ajuvant Trial Organization) randomizó a 1.285 mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama estadios I y II a recibir Tamoxifeno o placebo. A 6 años había un incremento significativo en intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. (25)

La última actualización del EBCTCG demuestra que Tamoxifeno durante 5 años duplica el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global que si se administra durante 1 ó 2 años. A 15 años se aprecia una reducción de un tercio en las recurrencias y un 9 % en la mortalidad. (25)

2.4.3 Terapia Hormonal Neoadyuvante

La terapia hormonal neoadyuvante (THN) está emergiendo como un tratamiento más aceptable y mejor tolerado para mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con receptores hormonales positivos (CMLARH+). Convencionalmente, a estas pacientes se les ofrece quimioterapia neoadyuvante (QT Neo) para evaluar la respuesta tumoral y para mejorar los resultados quirúrgicos. Sin embargo, se ha demostrado que el beneficio de la QT Neo es menor en pacientes con receptores hormonales positivos y en pacientes de mayor edad. La THN se ha utilizado en pacientes afeadas, o en pacientes con comorbilidad significativa, con muy buenos resultados. Estudios más recientes han demostrado que la THN puede también ser una opción para pacientes post-menopáusicas jóvenes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. (2)

Los inhibidores de aromatasa (IA) han surgido como la nueva alternativa de THN en pacientes post-menopáusicas. En estudios recientes se ha comparado el anastrozol vrs tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos en estadios clínicos operables. En un estudio compararon a 228 pacientes que recibieron anastrozol y 223 pacientes recibieron tamoxifeno por 12 semanas antes de la cirugía primaria. Reportaron respuestas objetivas en disminución de tamaño tumoral por ultrasonido y calibrador, de 39,5% y 50% respectivamente, en pacientes en el grupo de

anastrozol 35,4% y 46,2% en el grupo de tamoxifeno. Estas respuestas permiten intervenciones quirúrgicas conservadoras de mama en las pacientes consideradas inicialmente para mastectomía y permiten la mastectomía en pacientes con tumores inoperables previamente. Anastrozol parece ser al menos tan eficaz como el tamoxifeno en este contexto. Se informaron eventos adversos similares relacionados con las drogas: 20,2 % para anastrozol y el 18,1% para tamoxifen.⁽²⁶⁾

El estudio IMPACT (Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen) randomizó a 330 pacientes a recibir Anastrozole, Anastrozole + Tamoxifen, o Tamoxifen por 12 semanas previo a cirugía, documentándose respuestas clínicas (medidas con calibrador) de 37%, 39%, y 36% respectivamente ⁽²⁷⁾. En este estudio se obtuvieron respuestas completas medidas clínicamente de un 3%, 4% y 3% respectivamente. El 44% de las pacientes que recibieron Anastrozol se les efectuó cirugía conservadora de mama en comparación de 31 % de los pacientes que recibieron Tamoxifeno (P 0,23). Todos los tratamientos fueron bien tolerados. Entre sus principales conclusiones el Anastrozol neoadyuvante es tan eficaz y bien tolerada como el tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos. La combinación de ambos no ofrece mayor ventaja. ⁽²⁷⁾

El estudio ACOSOG Z1031 realizó un ensayo de fase II aleatorizado neoadyuvante diseñado para seleccionar agentes para la fase Investigaciones III. Se estudiaron 377 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, estadio clínico II a III, receptores hormonales positivos (Allred puntuación 6-8). Las pacientes fueron asignadas al azar para recibir Exemestano, Letrozol o Anastrozol neoadyuvantes. El objetivo final primario fue la respuesta clínica. Las respuestas clínicas objetivas fueron de 60.5% con Exemestane, 66.7% con Anastrozole, y 70.9% utilizando Letrozole ⁽²⁸⁾

Se han realizado estudios comparando la quimioterapia neoadyuvante (QT neo) vs hormonoterapia neoadyuvante (HT neo). Semiglazov, en un estudio aleatorio fase II estudió el efecto de la QT neo (Doxorrubicina y Paclitaxel) versus hormonoterapia (Anastrozol o Exemestane) neoadyuvante en 239 pacientes posmenopáusicas RE y/o RP+. Luego de 3 meses de tratamiento la respuesta clínica, la respuesta patológica y la sobrevida libre de progresión no fueron diferentes entre ambas ramas. ⁽²⁹⁾

En el estudio GEICAM/2006-03 Fase II, Randomizado, Multicéntrico, se evaluó Quimioterapia (QT) versus Hormonoterapia (HT) como tratamiento Neoadyuvante en Cáncer de Mama Luminal. En el brazo A 47 pacientes recibieron QT neo (Epirubicina 90mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m² (cada 21 días x 4 ciclos).seguido de Docetaxel 100mg/m² cada

21 días x 4 ciclos). En el brazo B 48 pacientes recibieron HT (Exemestano 25 mg PO diaria (mas Goserelina 3.6 mg SC cada 28 días si es premenopáusica) x 24 semanas) con el principal objetivo de evaluar la respuesta clínica medida por Resonancia Magnética. La respuesta La respuesta global para las pacientes con Qt neo fue de 66%(13% respuesta completa, 53% respuesta parcial) vrs 48% de las pacientes que recibieron HT neo (42% respuesta parcial, 6% respuesta completa) obteniendo valor estadístico p: 0.07 lo cual no es estadísticamente significativa por lo que la HT neo parece tener una eficacia similar a la QT neo. (30)

Saigal y cols analizaron una cohorte de 145 pacientes postmenopáusicas con tumores RE+. La HT neo logró niveles de respuesta patológica completa similares a la QT neo (5% en promedio para ambas ramas), sin diferencias en el nivel de recurrencias a 49 meses.(31) Así, la evidencia clínica sugiere que la HT neo no es inferior a la QT neo en pacientes seleccionadas y ofrece menor toxicidad. (31)

Tabla No.1

Estudios randomizados de neoadyuvancia comparativos entre distintas terapias hormonales y quimioterapia

	Comparación	Respuesta Objetiva	Conservacion de Mama
IMPACT N=330	ANA vs TMX	37% vs 36% P = 0.87	44% vs 31% P = 0.23
PROACT N=451	ANA vs TMX (+ quimioterapia)	39.5% vs 35.4% P = 0.29	38.1% vs 29.9% P = 0.11
P024 N=337	LET vs TMX	55% vs 36% P < 0.001	45% vs 35% P = 0.22
Semiglasov	EXE vs TMX	76.3% vs 40% p=0.05	36.8% vs 20% p = 0.05
Semiglasov	ANA vs TMX	70% vs 40% p=0.048	42% vs 20% p=0.056
ACOSOG Z1031 N=377	LET vs ANA vs EXE	70.9% vs 66.7% vs 60.5%	60.8%-76.9%
Semiglasov N=118	ANA/EXE vs Quimio	No diferencia	33% vs 24% P = 0.058
GEICAM	EXE vs Quimio	48% vs 66%	65% vs 51%

N=95 (Luminal)		P = 0.07	P = 0.18
Tan SM et al. N-108	HT vs Quimio	No diferencia en período libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG) Seguimiento a 53 meses	69% para HT
Willsher PC et al. N=107	HT vs Quimio	68% vs 57% No Diferencia en PLE y SG A 30 meses	

(27,28,29,30,31)

2.5 INFORMACION DE MEDICAMENTOS

2.5.1 SERM Moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Su mecanismo de acción es complejo, bloquean el receptor específico de estrógeno, al acoplarse a éste y tienen efecto agonista o antagonista, dependiendo de la célula blanco. El modulador ideal debiera ser antagonista en el seno y el endometrio, y agonista a nivel óseo y hepático; sin embargo, los que tenemos en el armamentario terapéutico son antagonistas en el seno y agonistas en el endometrio, hígado y hueso, razón por la cual pueden desarrollar neoplasias en el endometrio ⁽²⁷⁾

A nivel celular su efecto es citostático, bloqueando el ciclo celular en la fase G1; además se ha mencionado un mecanismo de apoptosis el cual no se ha podido demostrar ⁽²⁸⁾

En la actualidad existen varias moléculas tales como el tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno

2.4.1.1 TAMOXIFEN

a. Descripción

Tamoxifeno se une al receptor de estrógeno y actúa tanto como agonista o antagonista estrogénico, dependiendo del órgano que se trate. En útero, huesos e hígado es agonista estrogénico mientras que en la mama bloquea el efecto del estrógeno endógeno. Específicamente en la mama, tamoxifeno disminuye la

proliferación celular por los siguientes mecanismos: reducción de factores de crecimiento como el “transformante alfa” y el “insulina like”, estimulación de otros factores de crecimiento como el “transformante beta” e inhibición de la actividad proteínquinasa ⁽³²⁾

Por estas propiedades, tamoxifeno ha sido extensamente empleado en el tratamiento del cáncer de mama endocrino respondedor ya sea como adyuvante o como hormonoterapia en el cáncer metastático. El 30 de diciembre de 1977 fue aprobado por la FDAs para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. La disminución de la incidencia de cáncer de mama contralateral en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno llevó al concepto de que podría ser empleado en la prevención del cáncer de mama ⁽³³⁾

b. Efectos Adversos

La toxicidad atribuible al tamoxifen es mínima y se compone principalmente de sofocos (20%) y menstruaciones irregulares; náuseas transitoria (10%); secreciones vaginales o sequedad (9%). Hemorragia vaginal, hipercalcemia, depresión, mareos, alopecia, dolor de cabeza, edema y erupción cutánea ocurren raramente (3%). Hasta el 20% de los pacientes desarrollará una leve leucopenia o trombocitopenia, generalmente durante la segunda semana de terapia, que resuelve espontáneamente en una semana y no requiere la interrupción de la droga. Ocho por ciento de los pacientes en el estudio combinado de Tormey y Morgan desarrolló una reacción de destello característico dentro del mes de haber iniciado la droga. Estos destellos generalmente consistían en un aumento en dolores óseos o un aumento en eritema y el tamaño de las lesiones cutáneas. El desarrollo destellos no fue predictivo de falla en tratamiento del cáncer de mama; 3/7 pacientes con destellos demostraron mejora o respuesta. Aproximadamente el 1% de los pacientes desarrollan hipercalcemia. Se han observado pruebas de función hepática anormales incluyendo raros casos de hígado graso, colestasis, hepatitis y necrosis hepática. Se han reportado cambios oculares, como cataratas, en pacientes tratados durante períodos prolongados con varias dosis, la máxima dosis diaria recomendada de 40 mg. Estos cambios consistieron en retinopatías, cambios corneales, cataratas y una disminución de la agudeza visual. El estudio NSABP P-1E encontró que, aunque la tasa general de cataratas fue similar en los grupos de placebo y tamoxifeno (en un estudio con una dosis

menor de tamoxifeno), más mujeres con tamoxifeno tuvieron opacidades subcapsulares posteriores (92%) que las mujeres tomando placebo (2,5%).⁽³⁴⁾

También se han observado amenorrea, dismenorrea, irregularidades menstruales, hemorragias vaginales, flujo vaginal e irritación, aunque por lo general no se necesita reducir la dosis o discontinuar el tratamiento. ⁽³⁴⁾

Se ha observado un aumento de la incidencia de cáncer de útero en las mujeres tratadas durante 5 años con tamoxifen, aunque este aumento es pequeño en relación con los controles. La posibilidad de un cáncer de útero es mayor en mujeres de más de 50 años y con dosis de 20-40 mg/día durante más de 2 años. Aunque en un estudio con dosis de tamoxifen de 40 mg/día durante 2 a 5 años se observaron tres casos de cáncer de hígado⁽³⁰⁾, es incierto que el uso de este fármaco pueda aumentar el riesgo para este u otros tipos de cáncer⁽³⁴⁾.

El tamoxifen puede ocasionar trombosis, embolia pulmonar o ictus al disminuir la actividad de la antitrombina III en un 10% y aumentar las cantidades de globulina. Se han comunicado algunos casos de trombosis venosas profundas em el estudio NSABP P-1, eventos que se produjeron al cabo de una media de 25 meses de tratamiento (rango 1 a 63 meses). ⁽³⁴⁾

No es frecuente observar la supresión de la médula ósea, pero sí se han descrito anemia, leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia durante el tratamiento con tamoxifen. En algunos casos de han observado recuentos de plaquetas entre 50,000 a 100,000/mm³, o incluso menos en mujeres tratadas de cáncer de mama con tamoxifen. También se ha descrito algún caso de pancitopenia y neutropenia severas. ⁽³⁴⁾

Puede ocurrir un aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubinemia y se han comunicado casos de colestasis, hepatitis, necrosis hepática y otras alteraciones hepáticas que, aunque muy raras, pueden ser fatales. La hiperlipidemia, manifestada como hipertrigliceridemia, ocurre muy rara vez, siendo muy raros los casos de pancreatitis. ⁽³⁵⁾

Las reacciones de tipo anafiláctico son extremadamente raras. Sin embargo, se han comunicado casos de angioedema, eritema multiforme, síndrome de

Stevens-Johnson y rash penfigoide. La alopecia, en caso de ocurrir, es reversible y desaparece al interrumpir el tratamiento ⁽³⁶⁾

Para las mujeres en edad fértil: las mujeres no deben quedar embarazadas mientras toman tamoxifeno y deben usar métodos de barrera o medidas anticonceptivas no hormonales si sexualmente activas y en riesgo de embarazarse. Aunque no hay evidencia clínica disponible que demuestre que tamoxifeno causa daño fetal en mujeres embarazadas, se puede asumir que existen efectos sobre la función reproductora por sus propiedades antiestrogenicas. Estudios realizados en ratones han demostrado algunas deformidades fetales, abortos, defectos congénitos y efectos a largo plazo sobre el desarrollo sexual. ⁽³⁶⁾

III. OBJETIVOS

3.1 GENERALES:

3.1.1 Evaluar el número de pacientes que finalizaron el tratamiento neoadyuvante y que llegaron a su tratamiento quirúrgico definitivo

3.1.2 Evaluar la respuesta a la terapia hormonal neoadyuvante en Cáncer de Mama Localmente Avanzado ER/PR Positivo

- Clínica
- Imagenológica
- Supresiva (KI-67)

3.2 ESPECIFICOS:

3.2.1 Correlacionar la respuesta al tratamiento según

- Grado de positividad de los receptores ER/PR (Escala Allred)
- Estatus de HER2 neu
- Presencia de Permeación linfática vascular
- Grado de Diferenciación (según Escala de Scarff Bloom Richardson (SBR))

3.2.2 Evaluar las respuestas clínicas y patológicas al tratamiento con hormonoterapia neoadyuvante.

3.2.3 Evaluar la necesidad de tratamientos adyuvantes en estas pacientes.

3.2.4 Evaluar los efectos adversos de tamoxifeno

IV. MATERIAL Y METODOS

En la presente investigación se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, piloto fase II sobre Terapia Hormonal Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con Receptores Hormonales Positivos, realizado en el Instituto de Cancerología (INCAN) “Dr. Bernardo del Valle S.”, durante el período de enero 2013 a junio 2014

La Población o Universo fueron todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado con receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona) positivos escala de ALLRED mayor o igual a 4 puntos y que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado del estudio, durante el período de enero 2013 a junio 2014 quedando una muestra de 35 pacientes

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION:

- 4.1.1** Femenina
- 4.1.2** Cáncer de mama confirmado por histología
- 4.1.3** Consentimiento informado firmado
- 4.1.4** Localmente Avanzada (T2-4c,N0-3, M0)
- 4.1.5** Sin Tratamiento previo para cáncer de mama durante los últimos 5 años
- 4.1.6** ECOG de 0–2
- 4.1.7** RE y/o RP Positivos, Escala de ALLRED ≥ 4

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 4.2.1** Sin histología
- 4.2.2** Sin IHQ (RE/RP)
- 4.2.3** Embarazadas o Lactantes
- 4.2.4** Sin firma de consentimiento informado
- 4.2.5** Receptores hormonales negativos

4.3 OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES

- 4.3.1** Edad
- 4.3.2.** Etapa Clínica
- 4.3.3** Tipo de Cirugía
- 4.3.4** Numero de ganglios disecados

4.3.5 Hormonoterapia neoadyuvante

4.3.6 Receptores Hormonales

4.3.7 Histología

4.3.8 Her 2 neu

4.3.9 Permeación linfovascular

4.3.10 SBR

4.3.11 Ki 67

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Edad calculada a partir de la fecha del nacimiento y la fecha actual.	< de 40 años De 41 a 50 años De 51 a 60 años De 61 a 70 años >de 70	Cuantitativa	Razón	Años
Etapa Clínica	Estadificación clínica basada en el Tumor primario, compromiso ganglionar regional y metástasis.	0 I A, B II A, B III A, B, C IV	Cualitativa	Razón	TNM
Tipo de cirugía	Tipo de Mastectomía practicada para el tratamiento del cáncer de mama, ablación de la totalidad de la mama, o cirugía conservadora de mama	Madden Patey Aunchincloss Cirugía conservadora de mama	Cualitativa	Nominal	Tipo
No. de ganglios disecados	Número de ganglios resecados en la disección ganglionar axilar ipsilateral a la mama con Ca.	1-3 4-9 >10	Cuantitativa	Razón	pNM
Hormonoterapia Neoadyuvante	Terapia que se inicia antes del tratamiento quirúrgico	Tamoxifeno	Cualitativa	Nominal	Toma de 20 mg PO cada 24 horas
Receptores hormonales	Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) son proteínas dimericas, cuya unión al sustrato les permite intervenir en la regulación de genes que favorecen el desarrollo celular por diferentes vías	Receptor de progesterona Receptor de estrógeno	Cuantitativa	Razón	ALLRED > 4
Histología	es la disciplina que estudia todo lo relacionado con los tejidos orgánicos: su estructura microscópica, su desarrollo y sus funciones	Ductal Lobulillar Micropapilar Otros	Cualitativa	Nominal	Tipo
HER 2	El C-erbB-2 es un oncogén del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD. Se ha observado que está amplificada en alrededor del 20-30% de los carcinomas de mama	Positivo negativo	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

Permeación linfovascular	La invasión linfática y vascular peri tumoral tiene valor predictivo sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes e indica una mayor probabilidad de fracaso terapéutico	Ausente Presente	Cualitativa	Nominal	Ausente Presente
SBR	Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria, evalúa formación de túbulos, grado nuclear	3-5 bien diferenciado 6-7 moderadamente diferenciado 8-9 pobremente diferenciado	Cuantitativa	Razón	3-5 6-7 8-9
Ki 67	Marcador de proliferación celular que puede ser medido en el tejido tumoral. Se ha demostrado la importancia de la supresión de la proliferación celular como índice de respuesta a diversos tratamientos administrados.	Porcentaje de Ki inicial Porcentaje de Ki a las 4 – 6 semanas Buena respuesta <10% Pobre respuesta > 10%	Cuantitativa	Razón	Porcentaje de Ki inicial Porcentaje a las 4-6 semanas

4.4 TECNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION

- * Se identificaron a las pacientes en la Clínica de Evaluación de la Unidad II del INCAN con resultado de biopsia y estudio inmunohistoquímico
- * Se realizó el Formulario de Registro
- * Se determinó la elegibilidad (Criterios de Inclusión y Exclusión)
- * Entrevista y Consentimiento Informado
- * Medidas iniciales del tumor:
 - o Clínicamente: utilizando calibrador o cinta métrica
 - o Radiológicamente: por mamografía o ultrasonido
 - o El tamaño se determinó por el mayor diámetro de dos medidas perpendiculares efectuadas.
- * Tratamiento
 - o Tamoxifen (Nolvadex) 20 mg PO diarios
 - o 4-6 semanas luego de iniciar Tamoxifen, se efectuó una nueva biopsia Trucut para evaluar KI-67
 - o Si KI-67 $\leq$ 10%, la paciente continuó con tamoxifen hasta cumplir 4 meses con el tratamiento
 - Al completar 4 meses de Tamoxifen se evalúa respuesta tumoral, clínicamente y radiológicamente (MMG y/o USG)

- Adherencia al tratamiento: se concretó una cita o, en su defecto, se efectuó una llamada telefónica a los 2 meses.
 - o Si KI-67 >10% o había progresión clínica de la enfermedad, se refirió a la paciente a Oncología Médica para iniciar quimioterapia convencional
 - o Al finalizar 4 meses con hormonoterapia
 - Se citaron a las pacientes en la clínica de evaluación unidad II para su respectiva evaluación
 - Se aplicaron los criterios de RECIST
 - **Respuesta Completa (RC):** Desaparición de toda(s) la(s) lesión(es) blanco conocida(s).
 - **Respuesta Parcial (RP):** Disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros de la(s) lesión(es), tomando como referencia la suma inicial de los diámetros.
 - **Enfermedad Progresiva (EP):** Aumento de al menos un 20% en la suma de la(s) lesión(es), tomando como referencia la menor suma de los diámetros durante el estudio (esto incluye la suma inicial, si ésta es la menor suma durante el estudio). Además a este aumento relativo del 20%, la suma debe también demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión de la enfermedad)
 - **Enfermedad Estable (EE):** Ni suficiente disminución para calificar como RP, ni suficiente aumento para calificar como EP, tomando como referencia la menor suma de los diámetros durante el estudio.
 - Pacientes con respuesta objetiva clínica fueron llevados a cirugía.
 - Los pacientes continuaron con tratamiento hormonal hasta ser llevados a cirugía.
 - Mastectomía radical modificada vs cirugía conservadora, a discreción del cirujano tratante y el deseo de la paciente. Sin embargo, se documentó si pudo haber sido candidata a cirugía conservadora
- * Criterios de retiro del protocolo
- o KI-67 > 10% luego de 4-6 semanas de Tamoxifen
 - o No-adherencia con el tratamiento

- o Retiro voluntario
- o Progresión Clínica
- * Se tabularon los datos obtenidos y estratificación de variables, con lo que se realizaron tablas y gráficas de resultados.
- * Se realizó discusión de resultados y se elaboraron las conclusiones y recomendaciones.

4.5 DESCRIPCION DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizaron diferentes boletas de recolección de datos entre ellas: consentimiento informado, formulario pre-estudio, formulario de registro de paciente, formulario de seguimiento, formulario de tratamiento, formulario de eventos adversos, formulario de retiro del estudio, formulario de defunción (Ver anexos)

4.6 ASPECTOS ETICOS

Se realizó Consentimiento Informado, el cual explica el procedimiento que se realizó, las ventajas y desventajas del mismo, además, toma la autorización de la paciente para ser incluida en el estudio el cual es descriptivo, prospectivo, piloto fase II sobre Terapia Hormonal Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con Receptores Hormonales Positivos, realizado en el Instituto de Cancerología (INCAN) “Dr. Bernardo del Valle S.”, durante el período de enero 2013 a junio 2014 Las conclusiones obtenidas en el presente estudio determinarán las mejoras en la terapéutica de dichos pacientes. (Ver anexos)

4.7 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

- * Instalaciones del Instituto de Cancerología: clínica de evaluación de Unidad II, sala de operaciones, servicios de encamamiento de la Unidad II de Ginecología Oncológica, servicios de patología y radiología.
- * Historiales clínicos de cada paciente.
- * Medicamento: Tamoxifen 20mg PO cada 24 horas
- * Computadora e impresora
- * Insumos básicos (papel, lapiceros, fotocopias)
- * Población y sujetos de estudio.
- * Personal Médico y paramédico comprometido con el tratamiento de cada paciente.

4.8 COSTOS APROXIMADOS DE LA INVESTIGACION

4.8.1 Costos para el investigador

Investigación (internet)	Q 100.00
Impresiones	Q 150.00
Fotocopias	Q 250.00
Hojas de papel Bond	Q 50.00
Encuadernado y Empastado	Q 200.00
TOTAL	Q 750.00

El costo total aproximado de la investigación para el investigador asciende a Q.750.00

4.8.2 Costos para la paciente

	Tratamiento Convencional con Quimioterapia*	Tratamiento con respuesta a tamoxifeno	Tratamiento sin respuesta a tamoxifeno
Biopsia Inicial + IHQ	Q1,200	Q1,200	Q1,200
Tamoxifeno		Q600	Q600
Biopsia 2 + KI 67 de control		Q250	Q250
Tamoxifeno		Q600	
Quimioterapia	Q8,000		Q8,000
Total	Q9,200	Q2,650	Q10,500
Ahorro/Gasto vrs tratamiento convencional		+/-Q6550	+/-Q850

* FAC x 6: 5-Fluoracilo 500mg/m² + doxorubicina 600mg/m² + Ciclofosfamida 500mg/m² cada 21 días por 6 ciclos

V. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 35 pacientes. Setenta y cuatro por ciento (74.28%) fueron mayores de 50 años (post-menopáusicas).

5.1 Tablas Generales

Tabla No. 1

Edad

EDAD	n	%
< 40	1	2.85
41-50	8	22.85
51-60	10	28.57
61-70	6	17.14
>70	10	28.57
Total	35	100
Rango	35-78 años	
Media	59 años	

FUENTE: Boleta recolectora de datos.

TABLA No. 2

Procedencia

Departamento	n	%
Guatemala	15	42.85%
Izabal	4	11.43%
Jutiapa	3	8.57%
Chimaltenango	3	8.57%
Sacatepéquez	2	5.71%
Quiche	2	5.71%
Otros	6	17.2%
TOTAL	35	100%

FUENTE: Boleta recolectora de datos.

Tabla No. 3

Histología

Histología	n	%
Ductal	31	85.71
Lobulillar	3	8.57
Micropapilar	1	2.85
Total	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos.

TABLA No. 4

Tamaño inicial del Tumor
Calibrador o Cinta Métrica
(cm)

Tamaño del tumor (cm)	n	%
<2	0	0
2.1 a 5	12	34.29
5.1 a 10	22	60
>10	1	2.85
TOTAL	35	100
Rango	2.5-10 cms	
Media	5.88 cms	

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 5
Tamaño inicial del Tumor
MMG o USG
(cm)

Tamaño del Tumor (cm)	n	%
≤ 5	28	80
5.1 a 10	7	20
TOTAL	35	100
Rango	1 x 6.4 cms	
Media	5.81 cms	

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 6
Estado Ganglionar Inicial (N)

Estado ganglionar	n	%
N0	5	14.29
N1	13	37.14
N2	16	45.71
N3C	1	2.86
TOTAL	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 7

Etapas Clínicas

Etapas Clínicas	n	%
IIB	5	14.29
IIIA	22	62.86
IIIB	7	20
IIIC	1	2.86
TOTAL	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 8

Receptores Hormonales

Allred	ER	%	PR	%	ER/PR	%
3	0	0	3	8.57	0	0
4-5	3	8.57	3	8.57	3	8.57
6-8	32	91.4	14	40	32	91.4
Neg	0	0	6	17.14	0	0
TOTAL	35	100	35	100	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 9

HER 2 neu

HER 2	n	%
<i>negativo</i>	33	94.3
neg	32	91.4
2+*	1	2.9
<i>Positivo</i>	2	5.71
TOTAL	35	100

* No se pudo confirmar por FISH

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 10

Permeación Linfovascular

PLV	N	%
Ausente	21	60
Presente	9	25.7
No reportado	5	14.3
Total	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 11

Scarff Bloom Richardson

SBR	N	%
No reportado	7	20
3—5	1	2.85
6—7	20	57.14
8—9	7	20
Total	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos

5.2 Evaluación de la respuesta a Tamoxifeno a las 4-6 semanas

TABLA No. 12

Seguimiento

Seguimiento	N	%
Acudieron a control	32	91.4
Perdidas	3	8.57

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 13

Control de Ki 67

Respuesta	n	%	Conducta
Ki 67 $\leq$ 10%	15	46.9	Continuaron TMX
Ki 67 > 10%	8	25	Referidos
Progresión clínica	9	28.1	a Quimio
Total	32	100	

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 14
Respuesta a TMX a 4-6 semanas

Factor Evaluado	Ki ≤ 10%		Ki > 10% o progresión clínica		p
	n=15		n=17		
Edad	N	%	N	%	
≤ 50	2	13.33	7	41.17	0.0804
> 50	13	86.67	10	58.82	
Tamaño Tumoral					
≤ 5	7	46.67	4	23.53	0.1690
> 5	8	53.33	13	76.47	
N					
N0-1	6	40	10	58.82	0.9459
N2-3	9	60	7	41.17	
Estadio Clínico					
IIB	2	13.33	2	11.76	0.8941
IIIA-C	13	86.67	15	88.23	
RH+					
Estrógenos					
<6	1	6.67	1	5.88	0.9180
≥6	14	93.33	16	94.21	
Progesterona					
<6	6	40	6	35.29	0.7836
≥6	9	60	11	64.71	
Her 2 neu					
Positivo	1	6.67	1	5.88	0.9180
Negativo	14	93.33	16	94.21	
SBR					
3-5	4	26.67	2	11.76	0.3145
6-7	1	6.67	0	0	
8-9	8	53.33	12	70.58	
No reportado	2	13.33	3	17.65	
Ki 67 inicial					
≤10%	10	66.67	10	58.82	0.6476
>10%	5	33.33	7	41.17	
PLV					
Presente	3	20	5	29.41	0.5396
Ausente	9	60	11	64.71	
No reportado	3	20	1	5.88	

FUENTE: Boleta recolectora de datos

5.3 Evaluación de la respuesta a Tamoxifeno a los 4 meses de tratamiento

De las 15 pacientes con KI < 10% que continuaron tratamiento con TMX, finalmente se efectuaron 13 Mastectomías Radicales Modificadas (MRM). Una paciente no cumplió su cita. La otra paciente aún tenía un tumor de 5 cm (inicial de 9 cm) y fue referida a quimioterapia. Diez pacientes (77%) pudieron ser candidatas a cirugía conservadora, sin embargo ninguna aceptó el procedimiento.

TABLA No. 15
Respuesta en Tamaño del Tumor a 4 meses de uso de TMX
en pacientes a quienes se les efectuó MRM
Respuesta Clínica vs MMG/USG vs Patológica

Respuesta a TMX Tamaño Tumoral (T)			
	Clínica	MMG/USG	Patológica
Respuesta completa	6 (46.2%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)
Respuesta parcial	7 (53.8%)	6 (46.2%)	7 (53.9%)
Enfermedad estable	0	4 (30.7%)	4 (30.7%)
Total	13 (100%)	13 (100%)	13 (100%)

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 16
Respuesta Axilar a 4 meses de uso de TMX
en pacientes a quienes se les efectuó MRM

Respuesta a TMX Axila (N)		
	Clínica	Patológica
Respuesta completa	6 (46.1%)	3 (23.1%)
Respuesta parcial	5 (38.5%)	1 (7.7%)
Enfermedad estable	2 (15.4%)	9 (69.2%)
Total	13 (100%)	13 (100%)

FUENTE: Boleta recolectora de datos

En el presente estudio solo se obtuvo una respuesta patológica completa tanto en el primario como en la axila(7.7%). Esta paciente tuvo un tumor inicial de 5 x 5 cms, N2, etapa clínica IIIA, receptores de estrógeno 6 y progesterona 8 en escala de Allred, Her 2 neu negativo, SBR: 7 puntos, permeación linfovascular presente.

TABLA No. 17
Efectos secundarios a Tamoxifeno

	n	%
Calores, insomnio	1	2.86
Calores, sudoración nocturna	1	2.86
Disminución agudeza visual	1	2.86
Ninguno	32	91.44
TOTAL	35	100

FUENTE: Boleta recolectora de datos

TABLA No. 18
Tratamiento Adyuvante

	n:13	%
Pacientes con Indicación de Quimioterapia y Radioterapia Adyuvantes *	12	92.31
Pacientes que no recibieron Quimioterapia	6/12	50%
Pacientes que no recibieron Radioterapia	5/12	41.7%

* Solo a una paciente de 72 años, no se le indicó tratamiento adyuvante, por haber tenido una respuesta patológica completa,

FUENTE: Boleta recolectora de datos

VI. DISCUSION Y ANALISIS

6.1 DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

En la presente investigación se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, piloto fase II sobre Terapia Hormonal Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con Receptores Hormonales Positivos, realizado en el Instituto de Cancerología (INCAN) “Dr. Bernardo del Valle S.”, durante el periodo de enero 2013 a junio 2014.

Tres de las 35 pacientes no regresaron a su evaluación luego de 4 a 6 semanas de tamoxifeno, por lo que nos quedaron 32 pacientes evaluables. Quince pacientes (46.9%) presentaron buena respuesta ($Ki\ 67 \leq 10\%$) y continuaron hasta completar 4 meses de tratamiento. La literatura describe respuestas objetivas a TMX de un 30 a 40% (26,27,28,29,30). Las otras 17 pacientes con $Ki\ 67 > 10\%$ fueron referidas a quimioterapia

Ninguna característica estudiada (tamaño tumoral, estado ganglionar, Índice de Allred para ER o PR, estatus de Her 2 neu, grado de diferenciación (SBR), $Ki\ 67$ inicial, o la presencia de permeación linfovascular) fue estadísticamente significativa, como determinante de respuesta a TMX. (Tabla 14). Sin embargo, el 56.5% de las pacientes mayores de 50 años respondieron al tratamiento, comparado con solo 22.2% de pacientes menores de 50 años. En cuanto al tamaño tumoral, el 63.6% de las pacientes con tumores menores de 5 cm respondieron, vs solo el 38.1% de las pacientes con tumores mayores de 5 cm. Por el tamaño de la muestra, estas diferencias no demostraron significancia estadística, pero sí una tendencia a ser un factor determinante de respuesta al TMX.

Quince pacientes continuaron con tamoxifeno por 4 meses, ninguna abandonó el tratamiento. A todas se les indicó tratamiento local definitivo; solo una paciente no asistió al procedimiento por razones económicas. Teóricamente, 77% eran candidatas a cirugía conservadora, pero ninguna de ellas aceptó el procedimiento, prefiriendo una mastectomía. En la literatura, diferentes estudios demostraron tasas de cirugía conservadora de mama en desde 20% a 76.9% con el uso de terapia hormonal neoadyuvante (26,27,28,29,30). La principal razón de no aceptar una cirugía conservadora fue no tener recursos económicos ni disponibilidad de tiempo para la radioterapia que seguiría al tratamiento conservador.

Una paciente se presentó a su cita de cirugía con un tamaño tumoral de 6 x 6 cms (tamaño inicial de 9 x 9 cm) por lo que se decidió enviar a quimioterapia a pesar de la respuesta favorable. En este caso en particular, queda la duda si pudo haberse beneficiado

de mayor tiempo de uso de tamoxifeno. Hay estudios que reportan tratamientos de hasta 12 meses de hormonoterapia neoadyuvante (7,8)

Respuestas patológicas completas son raras con hormonoterapia neoadyuvante (3-4% en la literatura)^(26,27,28,29,30). En este estudio sólo 1 paciente (7.7%) logró respuesta patológica completa. Ninguna paciente que finalizó el tratamiento a 4 meses y luego se sometió a cirugía (MRM), tuvo progresión de la enfermedad. La enfermedad estable no debe considerarse falla del tratamiento.

En cuanto a la respuesta al tratamiento en el tumor primario, observamos mejor correlación de respuesta Imagenológica - Patológica que la correlación de respuesta Clínica -Patológica. La explicación de esto, es que probablemente el edema peritumoral es sensible a la palpación clínica como parte del tumor. En las imágenes de MMG y USG solo se mide la lesión como tal. Ningún caso fue interpretado como enfermedad estable por clínica, mientras que por imágenes casi 1/3 de los casos (30.7%) se documentaron como enfermedad estable. De nuevo, la enfermedad estable no debe considerarse como falla del tratamiento

Efectos adversos del tamoxifeno son escasos y manejables. Únicamente 8.57% de las pacientes presentó efectos adversos. Según la literatura, la toxicidad atribuible al tamoxifen es mínima y se compone principalmente de sofocos (20%) y menstruaciones irregulares; náuseas transitoria (10%); secreciones vaginales o sequedad (9%). Hemorragia vaginal, hipercalcemia, depresión, mareos, alopecia, dolor de cabeza, edema y erupción cutánea ocurren raramente (3%).

En cuanto a los costos, la rutina inicial para todas la pacientes con cáncer de mama es biopsia del tumor con aguja Tru-cut y estudio patológico convencional y con técnicas de Inmunohistoquímica para determinar el estado de los receptores hormonales, HER 2 neu, y KI 67. Al reclutar a las pacientes al estudio, se les indicó el uso de tamoxifen por 4-6 semanas, luego de lo cual se sometieron a una nueva biopsia por tru-cut para estudio de KI 67. Para el 53% de las pacientes que no respondieron (KI 67 > 10% en la segunda biopsia) y que fueron referidas a quimioterapia de inmediato, el costo adicional fue de apenas Q850 (Q600 de TMX + Q250 de la biopsia adicional), y significó un “retraso” en tratamiento con quimioterapia de apenas 6 semanas. Consideramos este riesgo como aceptable, para los beneficios que pueden obtenerse en una paciente que presentara respuesta favorable al TMX.

Estos beneficios son varios y no se perjudica en absoluto el manejo oncológico de estos casos. El beneficio económico es muy significativo. El tratamiento convencional de la paciente que atiende el INCAN con quimioterapia neoadyuvante tiene un costo aproximado

de Q8,000 para 6 ciclos de FAC (5-Fluoracilo, Antraciclinas y Ciclofosfamida). Si se utilizan taxanos los gastos son aun mayores (ver sección 4.8,2). Para las pacientes que responden a la hormonoterapia, este costo de terapia neoadyuvante, se reduce a Q1,450 (costo de, tamoxifeno: Q1,200 por 4 meses + costo de segunda biopsia para estudio de Ki 67: Q250). Esto significa, finalmente, un ahorro para la paciente que responde al tratamiento hormonal de Q6,550; y de no responder al tratamiento hormonal, el costo adicional para una paciente es de apenas Q850.

Entre otros beneficios igualmente importantes está la comodidad de ser un tratamiento que se administra por vía oral (no intravenosa como la quimioterapia convencional), y se puede administrar en casa, sin necesidad de visitas al hospital para las aplicaciones del medicamento, lo cual se traduce en menores costos de transporte para el paciente. Es un tratamiento con mejor tolerancia y menores efectos adversos que la quimioterapia convencional.

El objetivo principal del estudio era evaluar el número de pacientes que finalizaron el tratamiento neoadyuvante y que llegaron a su tratamiento quirúrgico definitivo. Todas las pacientes que continuaron tratamiento con TMX (15), terminaron el tratamiento de 4 meses. Esto es en gran contraste al abandono de tratamiento de la quimioterapia convencional. Se estima que el 50% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado del INCAN con indicación de quimioterapia neoadyuvante, nunca empiezan o no terminan su tratamiento previo a cirugía (datos no publicados). En nuestro estudio, a 93.3% (14/15) se les indicó tratamiento local con mastectomía. Sólo una paciente no tuvo dinero para operarse. La otra paciente fue referida a quimioterapia con un tumor residual de 6 cm post TMX, ya mencionada previamente. En contraste, de las 17 pacientes que no respondieron a la hormonoterapia y se refirieron directamente a quimioterapia, 4 (23.5%) no recibieron tratamiento por razones económicas.

A todas las pacientes que llegaron a efectuarse su mastectomía (13), se les indicó tratamiento con quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) adyuvantes, excepto a una. Esta paciente de 72 años, originaria de Izabal, fue la única que logró una respuesta patológica completa, por lo que se decidió dejarla únicamente con TMX. Seis de las 12 restantes (50%) no recibieron QT, y 5 (41.7%) no recibieron RT, por razones económicas.

No se puede predecir cuál será la evolución de los pacientes que no recibieron su tratamiento adyuvante y solo se quedaron con tratamiento con TMX. El estándar de oro es que estos pacientes debieron recibir QT adyuvante. En la literatura, no existen estudios que evalúen la posibilidad de que los pacientes que responden a hormonoterapia neoadyuvante,

podrían continuar con el mismo, después de la cirugía, como único tratamiento adyuvante. Seguiremos estos casos a largo plazo en busca de recurrencias. También podremos comparar estas pacientes con las que si recibieron adyuvancia con QT y RT.

6.2 CONCLUSIONES

- 6.2.1 Se obtuvo una buena respuesta en índice de proliferación ($Ki\ 67 \leq 10\%$) y respuesta clínica objetiva en 46.9% de las pacientes evaluables (15/32), comparable con otros estudios.
- 6.2.2 No se demostró ningún factor como determinante de respuesta a TMX. Sin embargo pacientes de mayor edad y con tumores pequeños responden mejor (56.6% en > 50 años vs 22.2% en ≤ 50 años), (63.6% en < 5 cm vs 38.1% en ≥ 5 cm)
- 6.2.3 El abandono de tratamiento de 4 meses con TMX fue 0%. En comparación, el 23.5% de las pacientes enviadas a quimioterapia abandonaron su tratamiento.
- 6.2.4 Al 93.3% (14/15) se les indicó tratamiento local con cirugía. Sólo una paciente no se operó por razones económicas
- 6.2.5 77% eran candidatas a cirugía conservadora de mama, lo cual se relaciona a las mejores respuestas reportadas en la literatura. Desafortunadamente, por razones económicas y de logística, las pacientes prefieren mastectomía.
- 6.2.6 La medición del tumor primario debe efectuarse con MMG/USG, pues se demostró que es mejor que la medición clínica en cuanto al tamaño inicial y a la respuesta al tratamiento.
- 6.2.7 Las respuestas patológicas completas son raras con hormonoterapia neoadyuvante. Solo una paciente de nuestro estudio logró respuesta patológica en tumor primario y axila (7,7%)
- 6.2.8 Los efectos adversos del tratamiento con TMX neoadyuvante son escasos y muy manejables. Sólo el 8.57% de nuestras pacientes presentó efectos adversos leves.
- 6.2.9 La hormonoterapia neoadyuvante es una alternativa efectiva y barata para pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos. Significa ahorros significativos en costos de tratamiento y transporte, además que ofrece comodidad por su administración por vía oral.

6.3 RECOMENDACIONES

- 6.3.1 La Hormonoterapia Neoadyuvante es una opción válida y barata que pudiera beneficiar a 1 de cada 2 pacientes con receptores hormonales positivos por lo que debe ofrecerse a pacientes que no pueden cubrir los costos de quimioterapia convencional.
- 6.3.2 Continuar estudios comparando HT Neo con QT neo.
- 6.3.3 Seguir a los pacientes de este estudio a largo plazo para evaluar período libre de enfermedad y supervivencia.

VII. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Registro Hospitalario del Instituto de Cancerología, 2013. Guatemala.
<http://regcangua.zzl.org>
2. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):244-54.
3. Mariángel P. y Pérez J A “Cirugía del Cáncer Mamario y Seromas”, *Cuad. Cir.* 2004; 18: 76-82.
4. Throckmorton AD, Askegard-Giesmann J, Hoskin TL. et al. “Sclerotherapy for the treatment of postmastectomy seroma.” Department of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. *Am J Surg*. 2008 Oct; 196 (4):541-4
5. Montes A., Cabrera A., Tejeda E., Sosa H. “Cáncer de Mama, Actualización”, *Cirugía Oncológica*, 2006;67(3):1-15.
6. American Cancer Society, National Comprehensive Cancer Network “Breast Cancer, Treatment Guidelines for patients” 2014
<http://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx#breast>
7. DeVita, Hellman & Rosenberg's “Cancer of the Breast” Williams & Wilkins Lippincott, *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition, Chapter 43.
8. DISAIA – CREASMAN, “Enfermedades de la Mama” Ediciones Harcourt, S. A. *Oncología Ginecológica Clínica*, 6ta. Edición, 2002 versión en español, Elsevier Science. Madrid, España, Capítulo 14
9. Robles CJ, Ruvalcaba LE, Maffuz A et al. Breast cancer in Mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
10. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9):1551-1557.
11. Sandoval Guerrero F/Dr. “Compendio de Patología Mamaria”, Primera Edición 2002, México D. F. Hospital General de México
12. Álvarez R, Escobar X, Camacho ., et al “Receptores Hormonales y otros Factores Pronósticos en Cáncer de Mama en Cuba”, *Cancerología* 2008: 19-27
13. Silvera- Arenas LA, et al. “Análisis de los factores inmunohistopatológicos receptores hormonales, estrógenos, progesterona y ERB -2) asociados al pronóstico del cáncer

- de mama en la población de Barranquilla, Colombia, Salud Uninorte, 2007;23(2):150-161
14. Quirós-Alpízar JL, et al. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas Acta méd. costarric. 2010;52(2):90-95
 15. Muñoz–Duran L. et al. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/ Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa, , A S Sin, 2008;2(4):126-131
 16. Arce et al, “Onco Guía Cáncer de Mama”, Instituto de Cancerología de México DF, 2011(6): 77 – 86
 17. Quezada J, Montejo G, Tesis de Pregrado “LESIONES ENDOMETRIALES ASOCIADAS CON EL USO DE TAMOXIFENO” Estudio de casos y controles realizado en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología “Dr. Bernardo del Valle S.” -INCAN- 2001-2010
 18. Maynard P.V., Davis C.J., Blamey R.W., et al. Relationship between estrogen receptor content and histological grade in human primary breast tumors. Br J Cancer 1978; 38: 745-748
 19. Allred C, Issues and updates: evaluating estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer, Modern Pathology (2010) 23, S52–S59
 20. Cevallos- Barrera E. Fundamentos de Oncología, primera edición, 2006, Aval Académico Hospital Militar HG1, Quito, Ecuador, capítulo 10:142-163
 21. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Prognostic Value of Ki67 Expression After Short-Term Presurgical Endocrine Therapy for Primary Breast Cancer” J Natl Cancer Inst. 2007;99:167–70.
 22. Skandalakis JE, et. al. Surgical Anatomy, 2004, Breast, Chapter 3:149-164
 23. Bland KI, Klimberg VS. CIRUGIA DE LA MAMA, Wolters Kluwer Health España, S.A. Lippincott, Williams & Wilkins, Primera edición en español, 2012, capítulos 10, 12, 18, 19, 20
 24. Espinós J, Reyna C, de la Cruz S, et al. Tratamiento hormonal del cáncer de mama. REV MED UNIV NAVARRA 2008;52(1):40-48
 25. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717

26. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. 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;15;106(10):2095-103.
27. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. 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; 23:5108-5116.
28. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;31:6950
29. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007; 110 (2): 244-54
30. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy versus hormone therapy as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s (abstr 500).
31. Saigal K, Saeed AM, Hurley J, et al. Pathologic response and locoregional outcome in postmenopausal ER positive breast cancer patients receiving neoadjuvant endocrine therapy vs cytotoxic chemotherapy. *ASTRO* 2011.
32. Friedman ZY. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of tamoxifen action. *Cancer invest* 1998; 16:391.
33. 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 randomized trials.. *Lancet* 2005;365:1687-717
34. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
35. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1543-9

36. Jordan VC. Tamoxifen: toxicities and drug resistance during the treatment and prevention of breast cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 195-2

VIII. ANEXOS

8.1 Consentimiento Informado

TERAPIA HORMONAL NEOADYUVANTE EN UN PAIS EN DESARROLLO

Este es el formulario de consentimiento informado para los pacientes con cáncer de mama que acuden a recibir tratamiento en el Instituto de Cancerología (INCAN) y a quienes estamos invitando a participar en la investigación sobre la terapia hormonal neoadyuvante (THN) en cáncer de mama.

Investigadores:

Dra. Mei-Ling Pereira García
Cel 56339182

Este Documento de Consentimiento Informado consta de dos partes:

- **Hoja de Información (proporciona información sobre la investigación)**
- **Formulario de Consentimiento (para su firma, si está de acuerdo en participar)**

Se le entregará una copia del formulario de este consentimiento informado

PARTE I: Hoja de Información

Introducción

Yo soy un Médico Investigador para el Instituto de Cancerología (INCAN) de Guatemala. Estamos haciendo una investigación sobre el cáncer de mama, que es el segundo cáncer más común en las mujeres tratadas en el INCAN. Voy a darle la información y le invitamos a ser parte de esta investigación.

Usted no tiene que decidir hoy si desea participar, o no, en la investigación. Antes de decidir, usted puede hablar con cualquier persona, con quien se sienta cómoda, sobre la investigación. Si desea que otra persona esté presente aquí con usted cuando le dé estas explicaciones, por favor hágamelo saber.

Es posible que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, hágamelo saber, a medida que avanzamos, y me tomaré el tiempo para explicarle(s). Si usted tiene preguntas después, también puede hacérmelas a mí, o a cualquiera de los doctores del estudio.

Propósito de la investigación

El cáncer de mama es uno de los tipos más comunes de cáncer en las mujeres en el mundo y en Guatemala. En Guatemala, la mayoría de los cánceres de mama se diagnostican en una etapa avanzada, cuando son más difíciles de tratar. Parte del tratamiento implica generalmente la quimioterapia antes de la cirugía. Muchas mujeres en Guatemala no son

capaces de terminar el tratamiento recomendado por muchas razones. Estamos haciendo esta investigación para ver si con una terapia hormonal, podemos ayudar a más mujeres finalizar el tratamiento y recibir la cirugía que puede salvar sus vidas. La terapia hormonal se puede dar en su propia casa, tiene menos efectos secundarios y es mucho más barata que la quimioterapia. En la actualidad, el estándar de tratamiento es la quimioterapia. La terapia hormonal **no** es el estándar de tratamiento. Sin embargo, se han hecho estudios que muestran que las mujeres con cánceres como el suyo, pueden ser tratadas con terapia hormonal y los tumores pueden responder.

Tipo de intervención de la investigación

Esta investigación implica tomar un medicamento, llamado tamoxifeno, que es un tipo de medicamento hormonal. Si el cáncer progresa, se le ofrecerá otro tipo de tratamiento quimioterapia.

El estudio también incluirá una biopsia. La primera biopsia es parte del tratamiento general del cáncer de mama y se hará al inicio. Habrá una segunda biopsia después de 4-6 semanas de la medicación, y esto sólo será para el estudio. Podrá ser necesaria una tercera biopsia, pero en la mayoría de casos, dos biopsias serán suficientes.

Selección de los participantes

Le estamos invitando a participar en este estudio debido a que fue diagnosticada con un cáncer de mama en una etapa localmente avanzada. La investigación está tratando de ayudar a las mujeres como usted.

La participación voluntaria

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede optar por participar en el estudio, o por no participar en el estudio. Se le ofrecerá tratamiento de igual manera si usted decide participar en el estudio o no. Si usted decide no participar en el estudio, igualmente se le ofrecerá todo el tratamiento habitual en el INCAN. Usted puede cambiar de opinión más tarde y dejar de participar, incluso si está de acuerdo ahora. El tratamiento que Ud. reciba, ya sea participando en el estudio, o no, usted lo debe pagar. No se dará de manera gratuita.

Ø **Ejemplos de preguntas para aclarar la comprensión:** Si usted decide no tomar parte en este estudio de investigación, ¿sabe usted cuáles son sus opciones? ¿Usted sabe que usted no tiene que participar en esta investigación, si usted no desea? ¿Tiene alguna pregunta?

Información sobre el Tamoxifeno

Este es un estudio piloto de fase II. Fase II significa que la seguridad y la toxicidad de los medicamentos ya se han establecido, y que estamos haciendo el estudio para ver si ayuda a los pacientes en esta situación. Un estudio piloto significa que este es un pequeño estudio para ver si el diseño del estudio funciona, y si un estudio más amplio se puede hacer más adelante.

El medicamento que se usa es llamado **tamoxifeno**. El tamoxifeno es un medicamento que bloquea los receptores de estrógeno en el cuerpo. El estrógeno es una hormona producida por los ovarios y las células de grasa. Algunos tipos de cáncer de mama, como el suyo, tienen receptores de estrógeno aumentados. Se ha demostrado que el bloqueo de los receptores de estrógeno con tamoxifeno, en este tipo de cáncer, puede reducir de tamaño los tumores.

Usted debe saber que el tamoxifeno tiene algunos efectos secundarios. El efecto secundario más común son los «incendios» u oleadas de calor, que ocurren en el 20% de los pacientes. Otros efectos secundarios son menstruaciones irregulares, náusea transitoria (10%), flujo vaginal o sequedad vaginal (9%). Raramente pueden ocurrir sangrado vaginal, los niveles altos de calcio en la sangre, depresión, mareos, dolor de cabeza, o alergia de la piel (3%). Si alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, usted debe discutirlo con su médico antes de comenzar el tamoxifeno. El tamoxifeno no debe tomarse si está embarazada. Durante el uso de tamoxifen, usted debe utilizar un método anticonceptivo de barrera o anticonceptivos no hormonales, si es sexualmente activa.

Si usted está participando en el estudio y el cáncer no responde al tratamiento con tamoxifeno, se le ofrecerá la quimioterapia. Este es el mismo tratamiento que se le ofrecería si no participara en el estudio. Por lo general, la quimioterapia tiene más efectos secundarios que el tamoxifeno.

Procedimientos y Protocolo

A. Procedimientos

Antes de iniciar en el estudio, usted será sometido a los siguientes exámenes para determinar si Ud. puede ser parte del estudio. Estos exámenes son parte rutinaria del estudio del cáncer, y deben efectuarse aún cuando Ud. no participe en el estudio. Si Ud. ya se ha efectuado algunos de estos exámenes, puede ser no necesario repetirlos. Esto lo decidirá su médico.

- Historia clínica y examen físico para determinar su habilidad de llevar a cabo sus actividades diarias
- exámenes de sangre para determinar el estado de su sangre y el funcionamiento de sus riñones y su hígado
- Estudios de imágenes como mamografías, ultrasonidos, rayos X, tomografías y centellogramas óseos. Puede ser que no sea necesario efectuar todos los estudios.
- Una biopsia (muestra) inicial de su tumor para efectuar exámenes que se relacionan a este estudio

Una vez usted acceda a participar en el estudio, en la primera visita se le prescribirá el **tamoxifeno**. Usted irá a su casa y tomará el medicamento todos los días. Después de dos semanas, se le citará o contactará por teléfono para preguntarle cómo va todo, si usted está tomando el medicamento adecuadamente, y si ha presentado algún efecto secundario.

Después de cuatro a seis semanas, se le pedirá que regrese al INCAN para una segunda biopsia. La razón de esta biopsia es comprobar si el tratamiento está funcionando. Si la

biopsia muestra que el tratamiento está funcionando, entonces usted seguirá tomando las píldoras de **tamoxifeno** diariamente durante cuatro meses.

Si la biopsia muestra que el medicamento no está funcionando entonces se le referirá para recibir quimioterapia. Después de haber completado el tratamiento durante cuatro meses de tamoxifen, volverá al INCAN para su cirugía.

B. Descripción del Proceso

Otra forma de observar lo que ocurrirá durante el estudio es seguir el esquema siguiente, siguiendo las flechas.

Ø **Ejemplos de preguntas para aclarar la comprensión:** *¿Me puede decir si usted recuerda el número de veces que se le pide que venga al hospital para completar el tratamiento? ¿Cuántas inyecciones (biopsias) se le deben efectuar? La cantidad de tabletas? ¿Durante cuántas semanas? Etc. ¿Tiene usted alguna otra pregunta? ¿Quiere que repasemos los procedimientos de nuevo?*

Riesgos

Puede ser que su tumor no responda al tratamiento. Los estudios han demostrado que los tumores como el suyo pueden responder un 30-40% con tamoxifeno. Afortunadamente, podemos ver si el tumor está respondiendo en solo 4 a 6 semanas de hacerlo comenzado, a través de una biopsia. Si su cáncer empeora, se suspenderán los tratamientos y se le referirá para que reciba quimioterapia.

Ya hemos descrito los efectos secundarios de los medicamentos anteriores. Si usted tiene alguna duda los podemos repasar una vez más. Nosotros le llamaremos para preguntar si usted está teniendo efectos secundarios relacionados con el medicamento. Si usted tiene un efecto secundario grave, se le indicará que deje de tomar el medicamento. En general, los medicamentos que estará tomando provocan menos efectos secundarios que la quimioterapia convencional.

Ø **Ejemplos de preguntas para aclarar la comprensión:** *¿Entiende que usted puede tener algunos efectos secundarios no deseados de los medicamentos? ¿Entiende usted que estos efectos secundarios pueden ocurrir si usted está o no en el estudio de investigación? Etc. ¿Tiene usted alguna otra pregunta?*

Beneficios

El participar en este estudio puede o no mejorar su estado de salud actual. Aunque los médicos esperan que este tratamiento hormonal sea beneficioso para Ud., no existen garantías absolutas de que vaya a funcionar.

El beneficio de participar en esta investigación es que nos ayudará a encontrar una solución a este importante problema que estamos investigando. Muchas mujeres en Guatemala con cáncer de mama no reciben el tratamiento adecuado porque es demasiado costoso. Nos ayudará a averiguar si este tipo de tratamiento, lo que significa tomar las píldoras en casa con menor costo, permitirá que más mujeres completen su tratamiento contra el cáncer.

Reembolsos

Ud. debe pagar por lo estudios que se realizaran (exámenes de laboratorio, estudios de imágenes, y las biopsias). No se dará ningún reembolso durante este estudio.

Ø **Ejemplos de preguntas para aclarar la comprensión:** *¿Puede decirme si he entendido bien los beneficios que usted tendrá si usted participa en el estudio? ¿Entiende usted que el estudio no pagará por el tratamiento? ¿Tiene alguna otra pregunta?*

Confidencialidad

No compartiremos la identidad de ninguna persona que participe en la investigación. La información que recolectemos durante la investigación se mantendrá confidencial. La información que se recolectará quedará archivada y nadie, excepto los investigadores, tendrá acceso a ella. A cada expediente se la asignará un número en lugar de su nombre. Sólo los investigadores tendrán la lista de nombres y números, y esta lista se mantendrá bajo llave.

Ø **Ejemplo de pregunta para aclarar la comprensión:** *¿Entiende los procedimientos que vamos a utilizar para asegurarse de que cualquier información que nosotros obtengamos, como investigadores, acerca de usted se mantendrá confidencial? ¿Tiene alguna pregunta acerca de ellos?*

Compartir los resultados

Después de la investigación se hace, vamos a publicar los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Futuras Investigaciones

En ocasiones pueden existir otros estudios que se relacionan con los sujetos de otras investigaciones. Si está de acuerdo, sus muestras se podrán utilizar en el futuro para otras investigaciones. Si usted no está de acuerdo que sus muestras sean utilizadas para otras investigaciones, entonces sólo serán utilizadas para esta investigación.

Derecho a rehusar a participar o retirarse del estudio

Usted no tiene que tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Si usted se niega, de todos modos se le ofrecerá tratamiento convencional en el INCAN. Usted puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento sin perder otros servicios que se pueden ofrecer el INCAN.

Alternativas si no desea participar

Si usted no desea tomar parte en la investigación, se le ofrecerá el tratamiento estándar en el INCAN, que es la quimioterapia y la cirugía.

¿A quién dirigirse?

Usted puede comunicarse con el Dra. Mei-Ling Pereira (56339182) para cualquier pregunta.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética del INCAN que es un comité cuya tarea es asegurarse que los participantes en la investigación estén protegidos de cualquier daño. Si desea conocer algo más acerca del Comité de Ética póngase en contacto conmigo para mayor información

Ø **Ejemplo de pregunta para aclarar la comprensión:** *¿Sabe usted que no tiene que tomar parte en este estudio si no desea? Usted puede decir que NO, si no desea participar? ¿Sabe que me puede hacer preguntas después, si usted desea? ¿Le he dado los datos de contacto de la persona que le puede dar más información sobre el estudio? etc.)*

Usted me puede hacer más preguntas sobre cualquier parte del estudio de investigación, si así lo desea. ¿Tiene alguna pregunta?

CERTIFICADO DE CONSENTIMIENTO

He leído la información anterior, o la han leído en mi presencia. He tenido la oportunidad de hacer preguntas al respecto y las preguntas que me he tenido han sido contestadas a mi satisfacción. Doy mi consentimiento para participar voluntariamente como participante en esta investigación.

Escriba _____ el _____ nombre _____ del
Participante _____

Firma del Participante _____ Huella Digital _____

Fecha _____

Si el participante es analfabeta

Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar este documento (si es posible, esta persona debe ser seleccionada por el participante y no debería tener conexión con el equipo de investigación). Los participantes analfabetas deben incluir su huella digital.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento al participante potencial, y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Escriba el nombre del Testigo _____

Firma del Testigo _____

Fecha _____

Declaración del investigador

He leído con exactitud la hoja de información para los participantes potenciales, a lo mejor de mi capacidad y aseguro que el participante comprendió que lo siguiente se llevará a cabo:

1. El estudio es totalmente voluntario y el paciente puede retirarse en cualquier momento. Si decide no participar, se les ofrecerá la atención habitual.
2. El paciente será tratado con tamoxifeno.
3. Al paciente se le pedirá que se efectue una nueva biopsia.

Confirmando que al participante se le dio la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio, y todas las preguntas formuladas por los participantes fueron contestadas correctamente a lo mejor de mi capacidad. Confirmando que el individuo no ha sido obligado a dar su consentimiento y el consentimiento ha sido libre y voluntario.

Una copia de este Formulario de Consentimiento Informado se ha proporcionado a los participantes.

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

8.2 FORMULARIO DE REGISTRO DE PACIENTE

**Estudio Piloto Fase II: Terapia Hormonal
Neoadyuvante en Cáncer de Mama
Localmente Avanzado ER/PR Positivo**

Fecha de Activación / /

INSTRUCCIONES: Toda la información en este Formulario de Registro de Paciente y la Sección de Elegibilidad al Protocolo deben contestarse apropiadamente para que el paciente sea considerado elegible para ingresar al estudio. Este Formulario de Registro de Paciente debe llenarse completamente.

NUMERO DE IDENTIFICACION:

DEMOGRAFIA DEL PACIENTE

APELLIDOS _____

NOMBRES _____
INFORMACION

Fecha que firmó el Consentimiento Informado: / /

Fecha Proyectada del Inicio del Tratamiento: / /

Indique cómo el paciente contestó las siguientes preguntas en el consentimiento informado

Mi especimen puede guardarse para utilizarse para investigación sobre la prevención, tratamiento y cura del cáncer Si No

Puedo ser contactada en el futuro para preguntarme si aprobaría otros usos de mi espécimen para investigación. Si No

Acepto que mi médico de protocolo, o una persona con aval de mi médico de protocolo, que me contacte referente a investigaciones futuras que se relacionan a mi participación en este estudio Si No

ELIGIBILIDAD DEL PACIENTE

¿Se ha completado en su totalidad el Formulario de Registro de Paciente y corroborado que el paciente es elegible para ingresar al estudio? Si No

8.3 FORMULARIO PRE-ESTUDIO

NUMERO DE IDENTIFICACION:

PROTOCOLO _____

Iniciales del paciente (A,N)

Médico: _____

VERIFICACION DE ELIGIBILIDAD

Cada uno de los incisos de abajo corresponden a un criterio (de inclusión o exclusión) en la Sección 5 y deben ser completados para que sea eligible la participación de la paciente.

CARACTERISTICAS DE LA PACIENTE:

1. ESTATUS MENOPAUSICO:

☐

Premenopausica: < 6 meses desde la última menstruación, sin ooforectomía bilateral previa, y sin estar bajo terapia de reemplazo hormonal

☐

Postmenopausica: Ooforectomía bilateral previa o > 12 meses desde la última menstruación sin histerectomía previa

☐

Premenopausica: Lo anterior no aplica y la paciente es < 50 años

☐

Postmenopausal: Lo anterior no aplica y la paciente es > 50 años

2. ESTATUS PERFORMANCE: ESCALA DE ECOG

PUNTOS

DESCRIPCION

☐

0 Completamente activo. Capaz de llevar a cabo todas sus actividades (pre-enfermedad) sin restricción alguna

☐

1 Actividad Física limitada pero ambulatorio. Capaz de llevar a cabo actividades leves o sedentarias (ej., oficio casero leve, actividades de oficina)

☐

2 Ambulatorio y capaz de cuidarse por si mismo, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral; se moviliza hasta 50% o más del tiempo correspondiente a horas despierto

☐

3 Capaz de cuidado personal limitado. Confinado a silla o cama por más de 50% de horas despierto

☐

4 Completamente incapacitado; no es capaz de efectuar su cuidado personal; totalmente confinado a silla o cama.

NUMERO DE IDENTIFICACION:

PROTOCOLO_____

Iniciales del paciente (A,N)

Médico: _____

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

Fecha del Diagnóstico Inicial del Tumor Primario:

 / /

1. T: TUMOR PRIMARIO

			CALIPER/RULER	USG / MMG
☐	T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su mayor dimension.		
☐	T3	Tumor >50 mm en su mayor dimension.		
	T4			
☐	T4a	Extensión a pared torácica, sin incluir músculos pectorales		
☐	T4b	Edema (incluyendo peau d'orange (piel de naranja)) o ulceración de la piel o nódulos satélites confinados a la misma mama		
☐	T4c	Ambos T4a y T4b.		

2. N: NODULOS LINFATICOS REGIONALES

☐	N0	Sin metástasis a Ganglios Linfáticos Regionales
☐	N1	Metástasis a Ganglios Linfáticos de la axila ipsilateral movibles.
	N2	
☐	N2a	Metástasis a Ganglios Linfáticos de la axila ipsilateral fijos entre si o fijos a estructuras vecinas.
☐	N2b	Metástasis a ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes y en <i>ausencia</i> de Ganglios Linfáticos clínicamente evidentes de la axila ipsilateral.
	N3	
☐	N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular(es) ipsilaterales (Nivel III) con o sin involucro de ganglios axilares de Niveles I o II
☐	N3b	Metástasis detectados clínicamente de ganglios de la cadena mamaria interna con ganglios axilares clínicamente evidentes de Niveles I y II
☐	N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclavicular(es) ipsilaterales con o sin ganglios axilares o de la cadena mamaria interna.

NUMERO DE IDENTIFICACION:

PROTOCOLO _____

Iniciales del paciente (A,N)

Médico: _____

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD (continúa)

3. ESTATUS RECEPTORES HORMONALES (PUNTAJE ALLRED):

Receptor Estrogénico	PROPORCION de Células Teñidas Positivamente		Puntos Intensidad	INTENSIDAD Promedio de Células Teñidas Positivamente	
Puntos % Tinción					
0	Ninguna	☐	0	Ninguna	☐
1	<1/100	☐	1	Leve	☐
2	1/100 to 10/100	☐	2	Intermedia	☐
3	10/100 to 1/3	☐	3	Alta/Fuerte	☐
4	1/3-2/3	☐			
5	>2/3	☐			

PUNTAJE ALLRED: _____ puntos

Receptor Progestínico	PROPORCION de Células Teñidas Positivamente		Puntos Intensidad	INTENSIDAD Promedio de Células Teñidas Positivamente	
Puntos % Tinción					
0	Ninguna	☐	0	Ninguna	☐
1	<1/100	☐	1	Leve	☐
2	1/100 to 10/100	☐	2	Intermedia	☐
3	10/100 to 1/3	☐	3	Alta/Fuerte	☐
4	1/3-2/3	☐			
5	>2/3	☐			

PUNTAJE ALLRED: _____ puntos

ESTATUS HER-2-neu:

☐

Positivo

☐

Negativo

KI-67: Base: _____ %

p53:

_____ %

☐

Puntaje SBR: 3-5

☐

6-7

☐

8-9

Invasión Linfo-vascular:

☐

Presente

☐

Ausente

Histología:

☐

Ductal

☐

Lobulillar

☐

Otro _____

NUMERO DE IDENTIFICACION:
 Iniciales del paciente (A,N) PROTOCOLO _____
 Medico: _____

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD (continua)

4. Tratamiento Previo para esta enfermedad: ☐ SI ☐ No
 Explique: _____

5. Historia de Neoplasias Previas: ☐ SI ☐ No
 Explique: _____

VALORES DE LABORATORIO

		Fecha de Recolección
1. Hematología		
Glóbulos Blancos	/ mL	/ /
Hemoglobina	g/dL	/ /
Rec. Plaquetario	/ mL	/ /
2. Pruebas Hepáticas		
Bilirubina Total	mg/dL	/ /
SGOT	U/L	/ /
SGPT	U/L	/ /
Fosfatasa Alcalina	g/dL	/ /
3. Pruebas Renales		
Creatinina Sérica	mg/dL	/ /
4. Glucosa (en ayuno)	mg/dL	/ /

ESTUDIOS POR IMAGEN DE ENFERMEDAD SISTEMICA

	Positivo para Metástasis	Fecha Efectuado
Rayos X Tórax	☐ SI ☐ NO	/ /
1. USG Hepático*	☐ SI ☐ NO	/ /
2. Centellograma Oseo*	☐ SI ☐ NO	/ /
3. Otro _____	☐ SI ☐ NO	/ /

*si indicado (Etapa III)

8.4 FORMULARIO DE TRATAMIENTO

NUMERO DE IDENTIFICACION: PROTOCOLO _____

Iniciales del paciente (A,N) Médico: _____

1. TRATAMIENTO

☐ TAMOXIFEN 20 MG/DIA

☐ FECHA INICIO DE TRATAMIENTO: / /

☐ KI-67 (4-6 semanas Post-Tratamiento): ≤ 10% >10% Fecha Efectuado / /

2. RESPUESTA CLINICA DESPUES DE 4 MESES DE TRATAMIENTO

	Inicial	Post-Tratamiento	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Enfermedad Estable	Progresión
Tamaño Tumoral (cm) (Calibrador/Regla)			☐	☐	☐	☐
Tamaño Tumoral (cm) (USG/MMG)			☐	☐	☐	☐
Estado Ganglionar (N)			☐	☐	☐	☐
ETAPA			☐	☐	☐	☐

3. CIRUGIA

☐ MASTECTOMIA

☐ CIRUGIA CONSERVADORA*

*Si la paciente es candidata a Cirugía Conservadora pero se optó por una mastectomía (por decisión del médico o de la paciente), MARQUE la opción de Cirugía Conservadora, y explique la razón de la decisión de mastectomía:

NUMERO DE IDENTIFICACION:

PROTOCOLO _____

Iniciales del paciente (A,N)

Médico _____

4. PATOLOGIA FINAL

pT: TUMOR PRIMARIO

☐		Sin Tumor Residual	
☐	T1	Tumor < 20 mm	
☐	T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm	
☐	T3	Tumor > 50 mm	

pN STAGE: ganglios patológicos

☐	pN0	No se encontró presencia de cáncer en los ganglios linfáticos.
	pN1	
☐	pN1mi	Micrometástasis (>0,2 mm o >200 células, pero ninguna >2,0 mm).
☐	pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm.
☐	pN1b	Metástasis en los ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
☐	pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica..
	pN2	
☐	pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
☐	pN2b	Metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos detectada clínicamente ^d en <i>ausencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
	pN3	
☐	pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral >2,0 mm).
		o
☐	pN3b	Metástasis en los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
☐		Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectada clínicamente ^d en <i>presencia</i> de metástasis en los ganglios linfáticos axilares de ≥1 ganglio linfático axilar positivo.
		O

☐		Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica
☐	pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

PATOLOGIA FINAL (continúa)

ESTATUS RECEPTORES HORMONALES (PUNTAJE ALLRED):

Receptor Estrogénico	PROPORCION de Células Teñidas Positivamente		Puntos Intensidad	INTENSIDAD Promedio de Células Teñidas Positivamente	
Puntos % Tinción					
0	Ninguna	☐	0	Ninguna	☐
1	<1/100	☐	1	Leve	☐
2	1/100 to 10/100	☐	2	Intermedia	☐
3	10/100 to 1/3	☐	3	Alta/Fuerte	☐
4	1/3-2/3	☐			
5	>2/3	☐			

PUNTAJE ALLRED: _____ puntos

Receptor Progestínico	PROPORCION de Células Teñidas Positivamente		Puntos Intensidad	INTENSIDAD Promedio de Células Teñidas Positivamente	
Puntos % Tinción					
0	Ninguna	☐	0	Ninguna	☐
1	<1/100	☐	1	Leve	☐
2	1/100 to 10/100	☐	2	Intermedia	☐
3	10/100 to 1/3	☐	3	Alta/Fuerte	☐
4	1/3-2/3	☐			
5	>2/3	☐			

PUNTAJE ALLRED: _____ puntos

ESTATUS HER-2-neu: ☐ Positivo ☐ Negativo KI-67 Base: ____% p53: ____%

Puntaje SBR: ☐ 3-5 ☐ 6-7 ☐ 8-9 ILV: ☐ Presente ☐ Ausente

Histología: ☐ Ductal ☐ Lobulillar ☐ Otro _____

8.5 FORMULARIO DE SEGUIMIENTO

NUMERO DE IDENTIFICACION:
Iniciales del paciente (A,N) PROTOCOLO _____
Médico _____

Instrucciones: Esta información debe obtenerse a través de una consulta de seguimiento o una llamada telefónica de seguimiento, DOS meses luego de haber iniciado el tratamiento hormonal.

1. ¿Qué medicamento está tomando?
Tamoxifen
2. FECHA INICIO DE TRATAMIENTO:
3. FECHA DE LLAMADA:
4. ¿Dejó de tomar alguna dosis del medicamento? SI NO
Número de dosis que no tomó

5. ¿Ha presentado algún efecto secundario/evento adverso?
(use el Formulario de Eventos Adversos si es necesario) SI NO
6. ¿Hubo necesidad de algún tratamiento médico por este efecto secundario/evento adverso? SI NO
7. ¿Ha crecido el tumor aún tomando el medicamento? SI NO
8. ¿Siente Ud. que está creciendo OTRO tumor? SI NO

8.6 FORMULARIO DE EVENTOS ADVERSOS

NUMERO DE IDENTIFICACION:

PROTOCOLO _____

Iniciales del paciente (A,N)

Médico _____

Fecha del Evento:

Medicamento:

TAMOXIFEN

Evento Adverso	Grado
Incendios/Calores	
Sudoración Nocturna	
Dolores Musculoesqueléticos (dolor de huesos, pecho, espalda, pelvis)	
Cefalea	
Nausea o vómitos	
Edema de piernas	
Alergia/Rash	
Fatiga	
Insomnio	
Cansancio	
Pérdida de Peso	
Tos	
Mareos/Desmayos	
Falta de memoria	

¿Causó el evento problemas con el cumplimiento del tratamiento?

SI

NO

Explique:

8.7 NOTIFICACION DE DEFUNCION

NUMERO DE IDENTIFICACION:

PROTOCOLO _____

Iniciales del paciente (A,N)

Médico _____

Fecha de Defunción:

CAUSA DE MUERTE

1. Cáncer actual (seleccione uno):

☐ No ☐ Causa Principal ☐ Contribuyente ☐ Posible ☐ Desconocido

2. Toxicidad del tratamiento relacionado al cáncer actual (seleccione uno):

☐ No ☐ Causa Principal ☐ Contribuyente ☐ Posible ☐ Desconocido

Si la toxicidad es la causa primaria, contribuyente o posible, especifique el tratamiento y la toxicidad:

3. Causas no relacionadas al cáncer actual o el tratamiento actual (seleccione uno):

☐ No ☐ Causa Principal ☐ Contribuyente ☐ Posible ☐ Desconocido

Especifique:

Autopsia? ☐ SI ☐ NO ☐ Desconocido

Fuente(s) de información sobre la defunción:

☐ Informe de la Autopsia
☐ Certificado de Defunción
☐ Expediente Clínico
☐ Médico
☐ Pariente(s) o amigo(s)
☐ Otro, especifique:

Comentarios:

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Terapia Hormonal Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama Localmente Avanzado con Receptores Hormonales Positivos" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que de confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.