



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**Evaluación de la eficacia del tratamiento**  
**neoadyuvante en el cáncer de mama**

Autor: Guadalupe Pérez Ayala

Convocatoria: Julio 2019

Tutor: María José Vázquez Castillo

### **Resumen:**

Se pretende realizar un estudio observacional retrospectivo que incluye 35 pacientes con cáncer de mama en estadíos 2 y 3, que vayan a ser tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Se estudiará como variable principal de eficacia la Respuesta Patológica Completa (RCp), con el fin de poder determinar si los resultados obtenidos en el hospital de estudio se ajustan a los obtenidos anteriormente en diversos estudios.

### **Objetivos:**

Evaluar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes tratadas en el Hospital General Universitario de Móstoles, desde enero del año 2016 hasta diciembre del 2018.

### **Introducción:**

El término “cáncer” engloba más de 200 enfermedades que tienen características en común como el hecho de que las células cancerosas tienen la capacidad de multiplicarse y dispersarse por todo el organismo, pero pueden tener características que hagan que cada tipo de cáncer sea completamente diferente a los demás, como por ejemplo las causas de cada tipo, la evolución o el tratamiento, que es específico. Tanto la renovación como la destrucción celular son procesos regulados para asegurar el mantenimiento de la integridad y correcto funcionamiento de los distintos órganos. En ocasiones estos mecanismos de control se ven afectados y se inicia una división incontrolada de las células que es lo que dará lugar al tumor o nódulo. Se hablará de tumores benignos cuando las células no tengan la capacidad de invadir y destruir otros órganos. Por el contrario, se hablará de tumores malignos cuando estas células además de crecer incontroladamente sufran alteraciones que les permitan invadir tejidos (proceso conocido como infiltración) y trasladarse y proliferar en otras zonas (metástasis). Estos tumores malignos son los que dan nombre al cáncer. Entre los múltiples tipos de cáncer está el cáncer de mama, que es la neoplasia más frecuente en las mujeres. Supone la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la primera en España en la población femenina. Según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) en 2019 se diagnosticarán 32.536 casos nuevos de carcinoma de mama invasivo en mujeres en España y se estima que aproximadamente 1 de cada 8 mujeres españolas padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida.

El cáncer de mama es una de las áreas más dramáticas de la oncología en la mujer, no solo por su alta incidencia y mortalidad, sino también por la agresión estética al cuerpo femenino del propio tumor (cuando está avanzado) o por lo que implica la amputación de un órgano tan importante para la mujer como es el seno.

Se cree que existen factores que pueden influir en la incidencia o el riesgo de padecer cáncer de mama, algunos modificables y otros no. Entre los factores de riesgo inherentes están:

- Sexo femenino.
- Edad avanzada.
- Antecedentes familiares.
- Antecedentes personales de lesiones benignas proliferativas de la mama.
- Exposiciones a estrógenos:
  - o Endógenos (por menarquia precoz, menopausia tardía o nuliparidad).
  - o Exógenos (por terapia hormonal sustitutiva durante tiempo prolongado).
- Mutaciones genéticas que afecten a los genes BRCA1, BRCA2, p53 o PTEN.

Pero también se cree que hay otros factores que pueden influir y, que de hecho, deberían ser el primer paso a tomar por parte de la población española en cuanto a la prevención del cáncer de mama se refiere, como son:

- Consumo de alcohol.
- Poco ejercicio físico.
- Dietas con elevado consumo de grasas.
- Índice de masa corporal elevado.

El cáncer de mama es una enfermedad polifacética, que puede clasificarse según distintos subtipos biológicos, diversos rasgos clínicos, patológicos y moleculares con diferente pronóstico e implicaciones terapéuticas. Con el fin de establecer un pronóstico y tomar las decisiones de tratamiento más adecuadas, los tumores suelen agruparse en subtipos definidos por la expresión de los receptores hormonales (HR), es decir, de los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP), y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), así como por distintos perfiles de expresión génica, como el marcador de proliferación celular Ki-67. Según la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), el cáncer de mama puede dividirse en cuatro subtipos, basados principalmente en los perfiles de expresión génica de HR y HER2:

- **Luminal A (HR+/HER2-):** en este subtipo se expresan RE y/o RP pero no HER2. En el estadio temprano de la enfermedad, estos cánceres tienden a tener un crecimiento lento y menos agresivo que otros subtipos, por lo que están asociados a un pronóstico más favorable (niveles de Ki-67 bajo), particularmente a corto plazo, en parte porque la expresión de HR es predictivo de una respuesta favorable a la terapia hormonal.
- **Luminal B (RE+):** este subtipo presenta expresión de RE, mientras que HER2 puede o no expresarse. Tiende a ser más agresivo que los Luminal A (niveles de Ki-67 elevados).
- **Sobreexpresión de HER2 (HR-/HER2+):** sobreexpresan HER2, pero no RE ni RP. Tienden a crecer y diseminarse más agresivamente y se asocian con un pronóstico desfavorable a corto plazo en comparación con los HR (+). No obstante, el uso reciente de terapias dirigidas para HER2 (+) ha revertido el pronóstico negativo que suponía la sobreexpresión de HER2.
- **Triple negativo (HR-/HER2-) o "basal-like":** denominados así porque son RE (-), RP (-), y HER2 (-). Es el subtipo de peor pronóstico, en parte porque no hay terapias dirigidas para estos tumores.

La *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establece un criterio diferente de clasificación para la misma neoplasia. Se basa en el Sistema TNM, según el cual T designa el tamaño de tumor, N la afectación ganglionar y M la presencia de metástasis (Tabla 1).

| Tabla 1. Agrupación por estadio anatómico de la AJCC  |                 |                 |    |
|---|-----------------|-----------------|----|
| Estadio 0   | Tis             | N0              | M0 |
| Estadio IA  | T1*             | N0              | M0 |
| Estadio IB  | T0              | N1mi            | M0 |
|   | T1 <sup>a</sup> | N1mi            | M0 |
| Estadio IIA   | T0              | N1 <sup>b</sup> | M0 |
|   | T1 <sup>a</sup> | N1 <sup>b</sup> | 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 |
| Estadio IIIC  | Cualquier T     | N3              | M0 |
| Estadio IV  | Cualquier T     | Cualquier T     | M1 |
| <sup>a</sup> T1 incluye T1mi.   |                 |                 |    |
| <sup>b</sup> Los tumores T0 y T1 con sólo micrometástasis ganglionares se clasifican como estadio IB. |                 |                 |    |

Curso de Farmacia Oncológica - Cáncer de mama - Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca  
<https://www.aulamayo.com/canal-farmacia.html>

En cuanto al grado histológico se pueden diferenciar 3 subtipos: los de grado 1 son tumores bien diferenciados y tienen mejor pronóstico, los de grado 2 son moderadamente diferenciados y también tienen mejor pronóstico que los de grado 3, que van a estar poco diferenciados. En líneas generales, se va a clasificar el cáncer de mama en cuatro grupos:

- **Carcinomas no invasivos** (estadío 0) que engloba carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS) y carcinoma intraductal *in situ* (DCIS).
- **Carcinomas invasivos operables** (estadío 1): incluyen estadíos IA, IB, IIA, IIB y algunos casos de IIIA.
- **Carcinomas invasivos localmente avanzados o inoperables:** algunos casos de IIIA y estadíos IIIB y IIIC.
- **Carcinomas invasivos metastásicos** que se van a conocer como los de estadío IV.

El tratamiento del cáncer de mama va a depender del estadío de la enfermedad (tamaño del tumor, afectación ganglionar, presencia de metástasis) y de las características histológicas del tumor, como la presencia o ausencia de receptores hormonales o la expresión o no de HER2. En estadíos iniciales el objetivo es curar la enfermedad, mientras que en estadíos avanzados será mejorar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Para el control locorregional de la enfermedad se utilizan tratamientos locales como la cirugía y la radioterapia, que se pueden combinar con tratamientos sistémicos como la quimioterapia, la hormonoterapia y los agentes biológicos, principalmente la terapia antiHER2; que intentan erradicar la enfermedad metastásica (estadíos avanzados) o micrometastásica (estadíos iniciales).

La quimioterapia engloba tres posibles modalidades: adyuvante, neoadyuvante y paliativa.

**Quimioterapia adyuvante:** es la quimioterapia postoperatoria. Está especialmente indicada en pacientes con riesgos de recaída superior al 10% en 10 años a pesar del tratamiento local. Según los últimos estudios se ha visto que reduce el riesgo de recaída en un 33% en 8 años y el riesgo de mortalidad en un 20 – 25%, reducción que parece independiente de la edad,

afectación ganglionar, tamaño de tumor, grado de diferenciación y estado de los receptores hormonales.

**Quimioterapia neoadyuvante:** es la quimioterapia preoperatoria. Supone el tratamiento de elección en pacientes con tumores mamarios localmente avanzados, inflamatorios e inoperables. Este tipo de quimioterapia se desarrollará a continuación, pues es el objetivo del trabajo.

**Quimioterapia paliativa:** es el tratamiento empleado en estadios avanzados y metastásicos, con el único fin de mejorar la calidad de vida del paciente, sin objetivos de curación.

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es el que presenta significativa afectación de la mama o ganglionar sin presencia de metástasis a distancia. Generalmente son tumores técnicamente inoperables de inicio y que requieren otra modalidad terapéutica oncológica. Las primeras estrategias para el manejo del cáncer de mama localmente avanzado eran altamente agresivas, además de mutilantes. Sin embargo, hoy en día se combinan tratamientos sistémicos y terapias locales, y así surgió la quimioterapia neoadyuvante, que puede definirse brevemente como la quimioterapia sistémica que se administra previa a la cirugía. Esta modalidad representa la terapéutica estándar de primera línea y demanda su uso precoz por la posibilidad de eliminar la enfermedad microscópica diseminada y reducir la masa tumoral en aquellos que son quimiosensibles, que permiten en algunos casos la realización de cirugía conservadora y la evaluación pronóstica de distintos grupos de pacientes.

Entre las ventajas que parece estar demostrando la quimioterapia neoadyuvante, se encuentran el incremento de la tasa de las cirugías conservadoras de mama y la disminución de la tasa de recaída ipsilateral, entendiendo como cirugía conservadora la extracción del tumor con márgenes de tejido libre de cáncer que mantiene los resultados oncológicos y estéticos; y teniendo en cuenta que está teniendo mejores resultados de supervivencia que las mastectomías. Facilita además el control y seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, la principal desventaja es que no puede modificar algunos factores pronósticos de la enfermedad como la relación tumor/mama, la enfermedad multicéntrica, las microcalcificaciones o procesos médicos que contraindiquen la radioterapia.

La quimioterapia neoadyuvante mostró diferencias significativas en las respuestas clínicas y patológicas tanto a nivel del tumor primario como de los ganglios axilares, en comparación con la terapia adyuvante. Se determinó, además, que la respuesta patológica positiva era un factor pronóstico independiente de sobrevida global. La eficacia de los tratamientos neoadyuvantes ha sido demostrada por diversos análisis y revisiones sistemáticas, muchos de ellos conducidos por la Universidad de Oxford, que han mostrado un beneficio en las tasas de supervivencia.

Por todo ello, la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en una estrategia cada vez más utilizada en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama, y ha sido incluido en diferentes guías de práctica clínica para el manejo de dicho cáncer, como la del *National Comprehensive Cancer Network*.

Por tanto, la quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento de elección en pacientes de cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio e inoperables (estadios IIIA, IIIB y IIIC) y supone una opción en estadios operables (IIA, IIB y T3N1M0 que cumplen criterios para una cirugía conservadora excepto por el tamaño del tumor). Los objetivos de este tratamiento son conseguir una cirugía conservadora, es decir, extirpar el tumor

manteniendo la mama, controlar de forma temprana la enfermedad micrometastásica, disminuir el tamaño tumoral, pues permite que tumores grandes pasen a ser operables, y testar la quimiosensibilidad del tumor *in vivo*. Dados los buenos resultados obtenidos se comenzó a usar en estadíos iniciales. El marcador más importante de la QTN es la respuesta patológica completa (RCp) ya que ha demostrado un aumento en la supervivencia, tanto libre de enfermedad (SLE) como en la supervivencia global (SG).

Se entiende que se alcanza la respuesta patológica completa cuando, tras el tratamiento, hay ausencia de enfermedad en la mama y en los ganglios axilares.

Como se mencionó líneas arriba, los resultados a largo plazo demostraron que la quimioterapia adyuvante (quimioterapia estándar) y la quimioterapia neoadyuvante tienen beneficios similares respecto a la supervivencia global y libre de recaída, por lo que es importante analizar si existen otras ventajas que justifiquen la utilización de la segunda. La primera de ellas es que la neoadyuvancia permite obtener una tasa más elevada de conservación de la mama, sin un aumento de recidivas tumorales en la mama ipsilateral, es decir, la afectada originalmente. Hay estudios que señalan que los índices de cirugía conservadora de mama eran del 68% entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y del 60% entre las que recibieron quimioterapia adyuvante, además en el 23% de las pacientes que requerían mastectomía al momento del diagnóstico se les pudo realizar una cirugía conservadora tras la quimioterapia neoadyuvante. Asimismo, la evaluación del tratamiento en el propio tumor o la posibilidad de medir la respuesta tumoral, es un beneficio importante de la quimioterapia neoadyuvante; este hecho permite tomar actitudes terapéuticas oportunamente. Por ejemplo, en los casos en que las pacientes presenten resistencia a las drogas, por el progreso del tumor durante la quimioterapia neoadyuvante, se debe interrumpir el tratamiento, para pasar a un rescate quirúrgico o radioterapia o a la segunda línea de quimioterapia. Para la formulación del nuevo esquema terapéutico se debe tener presente la resistencia cruzada (resistencia a los fármacos usados y a otros fármacos a los que el tumor no ha sido expuesto) para evitarla. Por otro lado, la información que brinda la relación entre la respuesta tumoral y el pronóstico son diferentes a los que se utilizan en el tratamiento adyuvante. El pronóstico de las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante depende del grado de enfermedad residual después del tratamiento, y en cambio, los factores pronósticos útiles en la quimioterapia adyuvante son el tamaño tumoral y el número de ganglios linfáticos infiltrados. Varios ensayos clínicos han indicado que la ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos después de la quimioterapia neoadyuvante, se asocia a un excelente pronóstico a largo plazo.

La terapia neoadyuvante permite establecer la correlación entre los marcadores biológicos convencionales obtenidos por punción aspirativa con aguja fina, o biopsia (previa a la administración de este tipo de quimioterapia) y la respuesta tumoral clínica y patológica. Entre estos marcadores se encuentran: el grado histológico, el receptor estrogénico (RE), el receptor de progesterona (RP), el antígeno Ki-67 y el oncogen HER2, entre otros oncogenes. Ello ha permitido diferenciar algunos aspectos. Ahora se sabe que el grado histológico se relaciona con la respuesta patológica completa, los tumores bien diferenciados no suelen alcanzar una RCp, mientras que casi todas las respuestas ocurren en pacientes con tumores poco diferenciados. Las pacientes cuyo tumor tiene una tasa de proliferación elevada, determinada por el índice mitótico o por Ki-67, presentan una alta tasa de respuesta; las pacientes con RE negativos responden más a la quimioterapia neoadyuvante que las pacientes RE positivos (aunque esto puede deberse a que los tumores RE negativos suelen

ser de alto grado); las pacientes con tumores HER2 positivos se benefician más de regímenes que contienen antraciclinas; finalmente, el grado de apoptosis inducida por el tratamiento puede también predecir la respuesta.

En quimioterapia neoadyuvante se utilizan distintos esquemas de tratamiento, pero se van a detallar los que forman parte del estudio.

Para pacientes que tienen **tumores HER2 negativo**, los esquemas que se van a utilizar son:

1. **Esquema AC + taxanos:** se compone de 4 ciclos de antraciclinas antitumorales con ciclofosfamida, seguido de 12 ciclos de taxanos.
  - Las antraciclinas que se emplean son adriamicina, también conocido como doxorrubicina, o epirubicina.
  - Los taxanos utilizados han sido paclitaxel o docetaxel.
2. **Esquema TC:** formado por docetaxel y ciclofosfamida. Este es un esquema en el que se prescinde del uso de antraciclinas antitumorales.

El tratamiento más común fue el de 4 ciclos de adriamicina con ciclofosfamida (AC) seguido de 12 ciclos de taxanos, que engloba fármacos como paclitaxel o docetaxel. Los ciclos normalmente se administran cada 21 días, pero este tiempo puede variar y varía en función de las condiciones de cada paciente.

La adriamicina también se conoce como doxorrubicina. Es un antibiótico antraciclínico antitumoral aislado de un microorganismo que se utiliza en procesos neoplásicos, normalmente asociado con otros citotóxicos. Este fármaco actúa inhibiendo la replicación del nucleótido y la acción de las polimerasas, ya sean específicas para ADN o ARN; parece que gran parte de su acción deriva de la interacción con la topoisomerasa II para formar complejos de ADN que se rompan. Además, también provoca la formación de radicales libres que son los responsables de la cardiotoxicidad del fármaco. La doxorrubicina provoca apoptosis celular inespecífica, pero fundamentalmente actúa en la fase S del ciclo de división celular, y parece que también tiene propiedades antibacterianas e inmunosupresoras. Es un fármaco que no se absorbe por vía oral, por lo que se administra por vía intravenosa pues además es altamente irritativo para los tejidos.

La ciclofosfamida es un citostático que suele combinarse con el anterior, y juntos se administran, por vía intravenosa, en un total de 4 ciclos, aproximadamente un ciclo cada mes, aunque puede variar en función de la prescripción médica. Es un agente antineoplásico, inmunomodulador, alquilante y análogo de mostaza nitrogenada. Este medicamento actúa específicamente en la fase S del ciclo celular y reacciona con las bases nucleicas para formar puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando así importantes permutaciones en la transcripción y replicación del material genético celular.

Los taxanos pueden inhibir la división y reproducción de las células cancerosas. Por un lado, el paclitaxel es un alcaloide de plantas y otros productos naturales, taxanos, que se emplea como citotóxico por su acción antimicrotúbulos que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Y por otro lado, el docetaxel promueve el encadenamiento de la tubulina para formar microtúbulos estables e inhibe la separación de la tubulina, lo cual resulta en una marcada reducción de la tubulina libre. Esto es esencial para las funciones celulares vitales de mitosis e interfase.

Para las pacientes con cáncer de mama **HER2 positivo** en quimioterapia neoadyuvante se optó por esquemas en los que siempre se incluye la terapia antiHER2 de una forma u otra, que podían ser:

1. **AC + Taxano + Trastuzumab o Pertuzumab.** En el cual, AC es, como se ha detallado anteriormente, adriamicina y ciclofosfamida; como taxano se han usado docetaxel o paclitaxel; y como terapia antiHER2 se emplean los fármacos trastuzumab o pertuzumab.
2. **TCH + pertuzumab.** La quimioterapia TCH se compone de trastuzumab, carboplatino y docetaxel, al que se le añade pertuzumab administrando así una doble terapia antiHER2.

La mayoría fueron sometidas a 6 ciclos, también cada 21 días, de trastuzumab, carboplatino, docetaxel (THC) y pertuzumab; seguido posteriormente de monoterapia con trastuzumab hasta completar un año de tratamiento, tras la cirugía.

La terapia antiHER2 se realiza con fármacos como pertuzumab o trastuzumab. En general, todos los fármacos de este tipo de tratamientos se administran por vía intravenosa.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) usado como tratamiento antineoplásico. Se administra por vía intravenosa y actúa uniéndose con gran afinidad y especificidad al dominio extracelular de HER2 por lo que inhibe la vía de señalización independiente del ligando y previene la división proteolítica. Además, es un potente mediador de citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, ejerciendo su acción preferentemente sobre células cancerosas que sobreexpresen HER2 que sobre las que no lo hagan.

El pertuzumab es otro fármaco que puede usarse en la terapia antiHER2 y que siempre va acompañado de trastuzumab, nunca se usa como terapia única antiHER2. También es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes: la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido-3-cinasa (PI3K). Dicha inhibición provocará que se detenga el crecimiento y se produzca la apoptosis celular, respectivamente, además se mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

El carboplatino es un antineoplásico relacionado con el cisplatino pero con menos reacciones adversas. Es un fármaco que actúa como agente alquilante, atraviesa fácilmente la membrana celular para activarse por hidroxilación con agua del citoplasma, y una vez activo forma enlaces covalentes irreversibles con el material genético, ADN en este caso, para inhibir la replicación del mismo, la transcripción del ARN y la síntesis de proteínas. Por tanto el carboplatino interrumpe el ciclo celular e induce la muerte programada, también llamada apoptosis.

Se han realizado distintos estudios comparativos en los que se testan este tipo de tratamientos. En algunos se usan esquemas iguales a los que se han utilizado en el hospital y en otros algunos parecidos que servirán de comparativo equivalente.

En cuanto a los tratamientos de tumores HER2 negativo, los estudios revelan tasas de RCp que oscilan desde el 13% hasta el 26%, y que se detallan en la tabla a continuación:

| Ensayo clínico    | Régimen de QTn  | Porcentajes de RCp |
|-------------------|---|--------------------|
| <b>NSABP-B18</b>  | <i>Cuatro ciclos de antraciclinas</i>   | 13 %               |
| <b>NSABP B-27</b> | <i>Cuatro ciclos de AC (adriamicina – ciclofosfamida) + cuatro ciclos de docetaxel.</i> | 26 %               |
| <b>GEPARDUO</b>   | <i>Cuatro ciclos de AC (adriamicina – ciclofosfamida) + cuatro ciclos de docetaxel.</i> | 22 %               |
| <b>ACCOG</b>      | <i>Seis ciclos de AC (adriamicina – ciclofosfamida)</i>                                 | 24 %               |
|                   | <i>Cuatro ciclos de antraciclinas seguido de cuatro ciclos de taxanos</i>               | 22 – 31 %          |

Para el tratamiento de tumores HER2 positivo, los datos recopilados revelan que en ensayos clínicos en fase III tales como *MD Anderson Cancer Center neoadjuvant trastuzumab trial*, *Neoadjuvant Herceptin trial NOAH* y *GeparQuattro* el tratamiento con QTn más trastuzumab aumentan la RCp hasta un 31.7 %. Y en el estudio *Neosphere* se utiliza trastuzumab con docetaxel y se obtienen respuestas en torno al 29 % de los casos.

Pese a que los tratamientos que se usaron en estos ensayos no son idénticos a los que se evalúan en este caso, se tomarán como referente para comparar tasas de respuesta patológica completa.

#### **Material y métodos:**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que estudia 35 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas con quimioterapia neoadyuvante en un periodo comprendido desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018. Como variable principal de eficacia se recogió la respuesta patológica completa (RCp) definida como ausencia de tumor residual en mama y ganglios linfáticos.

La información se obtuvo de programas informáticos del hospital, del que se han tenido en cuenta: prescripciones médicas (Famatoools® - herramienta de gestión integral para la Farmacia Hospitalaria), historia clínica informatizada (Selene® - programa utilizado en hospitales que permite compartir la información clínica y administrativa de los pacientes entre médicos, enfermeros, farmacéuticos y otros usuarios autorizados), analíticas e informes anatómo-patológicos.

Se recogieron datos demográficos y clínicos, tales como: edad, tipo de tumor, estadio, afectación ganglionar, estado de los receptores hormonales (RH) diferenciando receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP), Ki-67, sobreexpresión de HER2, esquema de Quimioterapia y RCp, siendo esta última la variable principal de eficacia.

#### **Resultados:**

Se han evaluado 35 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital General Universitario de Móstoles y tratadas en el mismo hospital con quimioterapia neoadyuvante, con una media de edad de 52 años; 19 de ellas tenían un tumor en estadio 2 y 16 en estadio 3. Antes de comenzar el tratamiento, 13 pacientes no presentaban afectación ganglionar y las 22 restantes sí que mostraban tumoración en al menos un ganglio linfático, teniendo en cuenta que se valoran los ganglios axilares principalmente.

En cuanto a los receptores hormonales, 19 pacientes tenían receptores de estrógenos y 14 de progesterona, el resto eran tumores negativos para receptores hormonales. En cuanto a la expresión de HER2, 16 pacientes (45.71 %) tenían sobreexpresión de HER2.

En la *tabla 2* se muestran las diferentes características clínico-patológicas globales recogidas y estudiadas de las pacientes del estudio.

**Tabla 2: datos recogidos de las pacientes del estudio.**

|                                      | <b>Casos (%)</b> |
|--------------------------------------|------------------|
| Número de pacientes                  | 35               |
| Edad media (años)                    | 52               |
| <b>CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR</b>     |                  |
| <b>Estadificación del tumor</b>      |                  |
| Estadío 2                            | 54.29            |
| Estadío 3                            | 45.71            |
| Afectación ganglionar                | 62.36            |
| <b>Histología</b>                    |                  |
| Carcinoma lobulillar invasivo        | 2.86             |
| Carcinoma ductal infiltrante         | 88.57            |
| <b>Receptores hormonales</b>         |                  |
| Positivo                             | 13               |
| Negativo                             | 15               |
| <b>Receptor de estrógeno (RE)</b>    |                  |
| Positivo                             | 17               |
| Negativo                             | 18               |
| <b>Receptor de progesterona (RP)</b> |                  |
| Positivo                             | 14               |
| Negativo                             | 21               |
| <b>HER2</b>                          |                  |
| Positivo                             | 16               |
| Negativo                             | 19               |
| <b>Ki</b>                            |                  |
| Alto (> o = 14 %)                    | 32               |
| Bajo (< 14%)                         | 2                |
| <b>Subtipo</b>                       |                  |
| Triple negativo                      | 11               |
| Luminal A                            | 8                |
| Luminal B                            | 8                |
| HER2 +                               | 7                |

Para el tratamiento y por tanto también para el estudio de la eficacia del mismo, se harán dos grupos, separando por HER2 positivo y negativo a las pacientes.

Los tratamientos que se han utilizado en el grupo HER2 negativo han sido:

- 4 ciclos de AC seguido de taxanos (docetaxel o paclitaxel), en el que habría dos variantes: docetaxel trisemanal, que se administra cada tres semanas hasta completar 4 ciclos, y paclitaxel semanal que se da durante 12 semanas, es decir, 12 ciclos.
- Un esquema EC seguido de taxanos, cuya única diferencia con el anterior es que se cambia la antraciclina, sustituyendo la adriamicina por epirrubicina.
- Y un tercer esquema TC (docetaxel y ciclofosfamida).

De las 19 pacientes del estudio, 18 siguieron el esquema antraciclina y taxanos y únicamente a una paciente se le trató sin antraciclinas, siguiendo el esquema TC, y no consiguió respuesta patológica completa. En general, se obtuvo una RCp de 31.58 %, como revelan los datos que se han recogido en la *Tabla 3*.

**Tabla 3: Datos de las pacientes HER2 negativo del estudio.**

| Edad de diagnóstico | Ganglios afectados | Estadío | RE       | RP       | Esquema QTn | RCp |
|---------------------|--------------------|---------|----------|----------|-------------|-----|
| 51                  | No                 | 2       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | Si  |
| 65                  | No                 | 3       | negativo | negativo | EC+TAXANO   | No  |
| 46                  | No                 | 2       | positivo | positivo | AC +TAXANO  |     |
| 49                  | No                 | 2       | positivo | positivo | AC +TAXANO  | Si  |
| 43                  |                    | 3       | positivo | positivo | AC +TAXANO  | No  |
| 44                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | Si  |
| 48                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 46                  | No                 | 2       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 46                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 76                  | Si                 | 2       | negativo | negativo | EC+TAXANO   | Si  |
| 55                  | Si                 | 3       | positivo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 51                  | No                 | 2       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | Si  |
| 43                  | Si                 | 2       | positivo | positivo | AC +TAXANO  | No  |
| 61                  | No                 | 2       | positivo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 69                  | No                 | 2       | positivo | negativo | TC          | No  |
| 49                  | Si                 | 3       | positivo | positivo | AC +TAXANO  | No  |
| 67                  | Si                 | 2       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 59                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | No  |
| 38                  | No                 | 3       | negativo | negativo | AC +TAXANO  | Si  |

Por otro lado, los casos HER2 positivo fueron tratados con dos variables de esquemas: AC + taxanos + pertuzumab + trastuzumab, o TCH + pertuzumab, siempre seguido de la terapia antiHER2 después de la cirugía de la paciente y hasta completar un año con trastuzumab. En general las pacientes HER2 positivo alcanzaron valores de respuesta patológica completa más altas, llegando al 50 %. Los resultados analizados fueron los que se detallan en la *Tabla 4*.

**Tabla 4: Datos de las pacientes HER2 positivo del estudio.**

| Edad de diagnóstico | Ganglios afectados | Estadío | RE       | RP       | Esquema QTn  | RCp |
|---------------------|--------------------|---------|----------|----------|--|-----|
| 47                  | No                 | 2       | positivo | positivo | AC + TAXANO + Trastuzumab/Pertuzumab               | Si  |
| 69                  | Si                 | 3       | positivo | positivo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 38                  | Si                 | 2       | positivo | positivo | TCH + Pertuzumab                                   | No  |
| 32                  |                    | 2       | positivo | positivo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 50                  | Si                 | 2       | positivo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | No  |
| 41                  | Si                 | 2       | positivo | positivo | AC + Taxano + Trastuzumab                          | No  |
| 60                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 62                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | No  |
| 39                  | No                 | 3       | negativo | positivo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 67                  | Si                 | 2       | positivo | positivo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 60                  | Si                 | 2       | negativo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | No  |
| 62                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | No  |
| 62                  | Si                 | 3       | positivo | positivo | TCH + Pertuzumab                                   | No  |
| 44                  | Si                 | 2       | negativo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 50                  | Si                 | 3       | negativo | negativo | TCH + Pertuzumab                                   | Si  |
| 47                  | Si                 | 2       | positivo | positivo | AC + Taxano + pertuzumab + trastuzumab + docetaxel | No  |

### **Discusión**

La incidencia del cáncer de mama no tiene un comportamiento similar en todas las edades. En la muestra estudiada el grupo de edad predominante fue el de 40 a 50 años (42.86 %). Los estudios epidemiológicos que analizan la relación entre la edad y el cáncer de mama demuestran que existen variaciones internacionales en cuanto a la incidencia al referir que ésta aumenta con la edad y más del 70% de los casos ocurre en mayores de 49 años, en este estudio representó la mayoría. Además del envejecimiento, el ser mujer es un factor de riesgo para esta neoplasia, aunque no es exclusivo del sexo femenino ya que solo el 1% del total de casos es en hombres.

La quimioterapia neoadyuvante representa el tratamiento inicial para el manejo multidisciplinario de las pacientes con cáncer de mama operables con gran tamaño tumoral o localmente avanzado. Múltiples estudios ya han demostrado su eficacia frente a la adyuvancia, mostrando resultados equivalentes en cuanto a supervivencia pero permitiendo mayores tasas de cirugías conservadoras. Sin embargo, no todos los tumores son igual de quimiosensibles, las diferencias en la respuesta anatómo-patológica no se basan en el tamaño del tumor, sino en las desigualdades de los perfiles moleculares.

En la literatura se reporta la eficacia de diferentes esquemas terapéuticos utilizados en quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama, el esquema simple AC fue el más usado en la muestra estudiada (54.29 %), aunque no se use en monoterapia. Al analizar la cantidad de ciclos empleados se observó un predominio de los pacientes que realizaron cuatro ciclos de tratamiento para el esquema AC. En los regímenes de quimioterapia neoadyuvante debe evaluarse la respuesta al tratamiento después del segundo ciclo y si ésta es mayor del 50%, está indicado, en el caso de las antraciclinas, continuar hasta un mínimo

de cuatro ciclos, por lo que esta conducta estuvo acorde con las guías de diagnóstico y tratamiento.

La valoración de la respuesta a la quimioterapia es un tema de suma importancia en el tratamiento oncológico pues permite identificar la respuesta tumoral, modificar el esquema y utilizar otras drogas; algunos autores han propuesto la respuesta patológica completa como el factor predictivo más importante en la supervivencia y recurrencia. Esta es la variable principal de eficacia del presente estudio, en el que se refiere que de 35 pacientes estudiadas, 14 (40 %) alcanzaron la respuesta patológica completa, que se define como la ausencia de tumor residual en mama y ganglios linfáticos. Separando por HER2 positivo y negativo, como se ha venido haciendo hasta ahora, el 31.58 % de las 19 pacientes HER2 negativo alcanzaron la RCp y el 50 % de las 19 pacientes HER2 positivo también presentaban una respuesta patológica completa.

El objetivo de la quimioterapia neoadyuvante es reducir el tamaño tumoral para lograr márgenes quirúrgicos suficientes, en algunos casos además conservar la mama. Generalmente, como su nombre indica, los carcinomas de mama localmente avanzados (CMLA) son tumores que ocupan gran parte de la mama, en los que de no ser por los efectos de la quimioterapia sería imposible realizar cirugías conservadoras y en algunos casos tampoco radicales.

Debido al carácter retrospectivo del estudio y al largo periodo de evaluación, no existe una completa homogeneidad en los protocolos de quimioterapia, aunque el 60 % de las pacientes recibieron un esquema basado en antraciclinas y taxanos, acompañado y seguido de terapia antiHER2 en los casos pertinentes.

Además, dado el número limitado de pacientes evaluadas en este estudio, es difícil realizar comparaciones directas con la literatura, pero sí se obtienen resultados comparables en cuanto a la respuesta patológica completa, e incluso superiores en muchos casos.

### **Conclusiones**

El cáncer de mama localmente avanzado se presentó comúnmente en mujeres entre 40 y 50 años.

El esquema más usado fue antraciclinas y ciclofosfamida, seguido de taxanos y terapia antiHER2 en los tumores que presentaban sobreexpresión del gen HER2.

A pesar de las diferentes terapias, la tasa de respuesta patológica completa conseguida en el grupo de las 35 pacientes del estudio fue del 40 %, superando los valores de la literatura.

## **Bibliografía**

1. <http://redecana.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-y-la-supervivencia-del-cancer-en-espana-y-su-situacion-en-europa>
2. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer>
3. <https://www.cerner.com/es/es/soluciones/selene-hospitales>
4. <http://farmatools-health.com/>
5. <https://www.cochrane.org/es/CD004421/taxanos-para-el-tratamiento-adyuvante-del-cancer-de-mama-inicial>
6. <http://www.aecima.com/> Asociación española de cirujanos de la mama.
7. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res. 2009 Jun;7(1-2):4-13.
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724-34
10. Gutiérrez J. Terapia sistémica neoadyuvante en cáncer de mama. Rev Med Clin Condes. 2006; 17(4): 216–20.
11. Andreu FJ. Neoadyuvancia en cáncer de mama. Marcadores predictivos y pronóstico. XXXI Reunión Anual SEAP-DEAIP Madrid, 7-8 de febrero de 2008.España: Panamericana; 2008.
12. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U. Breast cancer. N Engl J Med.1992; 327:319-5.
13. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP. Tubiana-Hulin in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902.J Clin Oncol. 2001; 19(22): 4224–7.
14. Radio-Oncología. Lima, Perú.
15. Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.
16. Médico radioncólogo, magister en Radioncología, doctor en Medicina, b médico oncólogo, magister en Oncología Molecular, doctor en Medicina.
17. Zaharia M, Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):73-8.
18. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(8):2672-85.
19. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001;30:96-102.
20. Von Minckwitz G, Loibl S, Maisch A, Untch M. Lessons from the neoadjuvant setting on how best to choose adjuvant therapies. Breast 2011;20 Suppl 3:S142-5.
21. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;9(3)7:188-94.
22. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths

- among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339(8784):1-15.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Recent Updates to NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Version 2.2013 [Internet]. Washington: NCCN; c2013 [citado el 15 de enero del 2013]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp)
  24. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, *et al*. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer*. 1995;31A(12):1969-75.
  25. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, *et al*. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):547-52.
  26. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, *et al*. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 1998;9(11):1179-84.
  27. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, *et al*. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
  28. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
  29. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Garcia-Conde J, *et al*. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on loco-regional disease [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:34a.
  30. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, *et al*. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3506-15.
  31. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, *et al*. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-74.
  32. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-66.
  33. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (CRp) rates when compared to every 3-week (Q 3 wk) P therapy (tx) followed by FAC-final results of a prospective phase III randomized trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:35a.
  34. Untch M, Konecny G, Ditsch N, Sorokina Y, Moebus V, Muck B, *et al*. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomised AGO study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:34a.

35. Fisher B, Mamounas EP. Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol.*1995;13(3):537-40.
36. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002;95(4):681-95
37. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser DJ, Valero V, Ibrahim N, *et al.* Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(11):3412-7.
38. Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Dieras V, *et al.* Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/taxol (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:73a.
39. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer.* 2003;98(6):1150-60.
40. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, Frye DK, Wasaff B, Hortobagyi GN. Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. M.D. Anderson Cancer Center experience. *Surg Oncol Clin N Am.* 1995;4(4):715-34.
41. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, *et al.* Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):460-9.
42. Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, Allred DC, Tucker SL, Kuerer HM, *et al.* Assessment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94(12):3107-14.
43. Colleoni M, Gelber S, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, *et al.* Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4141-9.
44. Colleoni M, Minchella I, Mazzarol G, Nolè F, Peruzzotti G, Rocca A, *et al.* Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol.* 2000;11(8):1057-9.
45. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, *et al.* erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1346-60.
46. Buchholz TA, Davis DW, McConkey DJ, Symmans WF, Valero V, Jhingran A, *et al.* Chemotherapy-induced apoptosis and Bcl-2 levels correlate with breast cancer response to chemotherapy. *Cancer J.* 2003;9(1):33-41.
47. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, para consulta de fichas técnicas de todos los medicamentos expuestos y mencionados, a través del link: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
48. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Alexander Portelles Cruz, Yamilka Rodríguez Alberteris, Pedro Antonio Fernández Sarabia, Nitza Julia Sanz Pupo, Jackeline Oller Pousada.