



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

MASTER THESIS

**Eficacia de la secuencia de Taxanos
seguido de Antraciclinas como terapia
neoadyuvante en cáncer de mama
HER2 negativo**

Autor:

Cayo Enrique ALANYA
RODRÍGUEZ, MD

Supervisor:

Dr. Ramon SALAZAR I
SOLER, MD, PhD

*Para obtener el Grado de Máster en Competencias Médicas
Avanzadas - Oncología Interdisciplinar (Médico Quirúrgica)*

en la

Universitat de Barcelona
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Servicio de Oncología Médica - Institut Català d'Oncologia
L'Hospitalet de Llobregat

12 de junio de 2017

Universitat de Barcelona

Resumen

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Servicio de Oncología Médica - Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat

Máster en Competencias Médicas Avanzadas - Oncología Interdisciplinar (Médico Quirúrgica)

Eficacia de la secuencia de Taxanos seguido de Antraciclinas como terapia neoadyuvante en cáncer de mama HER2 negativo

by Cayo Enrique ALANYA RODRÍGUEZ, MD

Introducción: La respuesta patológica completa (pCR) luego de la quimioterapia neoadyuvante en cancer de mama ha sido considerado como parámetro subrogado de sobrevida, y la secuencia de antraciclinas seguida de taxanos ha sido la estrategia para alcanzar esta respuesta. Algunos estudios sugieren que la secuencia inversa podría mejorar los resultados del tratamiento. El objetivo de nuestro estudio fue comparar la respuesta clínica, toxicidad y eficacia en términos de tasa de respuesta patológica completa (ypT0/pTis, ypN0) entre ambas secuencias de tratamiento.

Métodos: Se diseñó un estudio observacional de cohortes histórico. La cohorte de taxanos seguida de antraciclinas (TA: cohorte experimental) fue programada a recibir Docetaxel 100 mg/m² x 4 ciclos, seguido de Doxorrubicina/Ciclofosfamida 60/600 mg/m² x 4 ciclos. La cohorte de control (AT) recibió la secuencia inversa a las mismas dosis. Para ser incluidos, fue necesario haber recibido al menos 1 ciclo de cada esquema en la secuencia planeada. Se realizó el análisis multivariado de regresión logística para obtener el modelo ajustado por edad, estado menopáusico, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, grado histológico, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, y Ki67.

Resultados: De Junio del 2008 a Diciembre del 2015, 135 pacientes consecutivos con cancer de mama estadíos II y III HER2 negativo fueron tratados: 48 en la cohorte experimental y 87 en la cohorte de control. No se encontraron diferencias significativas en las características de los pacientes entre ambas cohortes, excepto para el grado histológico 3 (63.2% para AT vs. 35.4% para TA; p = 0.004), y receptores de estrógenos negativos (41.4% para AT vs. 22.9% para TA; p = 0.049). La tasa de pCR para la cohorte TA fue de 16.7% (8 de 40) vs. 14.9% (13 de 74) para la cohorte AT. El análisis multivariado de regresión logística obtuvo un Odds Ratio (OR) de 3.65 para alcanzar pCR para la secuencia TA (95%CI 1.03 - 12.94; p = 0.045). El mismo análisis se realizó para dos parámetros clínicos de respuesta: el Índice de Respuesta a la Neoadyuvancia (NRI) con corte en 0.5 (OR 3.96, 95%CI 1.42 - 11.08; p = 0.009) y la Respuesta Clínica (CR) > 50% (OR 3.65, 95%CI 1.03 - 12.94; p = 0.045). Estos parámetros fueron correlacionados en nuestra serie con Sobrevida Libre de Enfermedad (p = 0.011 para NRI y p = 0.00023 para CR) y con Sobrevida Global (p = .034 to NRI and p = .0014 to CR) usando el método de Kaplan Meier. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de hospitalizaciones, neutropenia o intensidad de dosis.

Conclusiones: La secuencia de taxanos seguida por antraciclinas fue significativamente más efectiva que la secuencia inversa clásica para alcanzar pCR, así como mejor respuesta clínica, y justifican el diseño de estudios prospectivos randomizados para la confirmación de estos resultados.

Índice general

Resumen	III
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.1.1. Clasificación molecular e inmunohistoquímica del cáncer de mama	2
1.2. Papel de la quimioterapia neoadyuvante	3
1.3. Evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante	4
1.4. Justificación	6
2. Hipótesis y Objetivos	7
2.1. Hipótesis	7
2.2. Objetivos	8
2.2.1. Objetivo General	8
2.2.2. Objetivos Específicos	8
3. Metodología	9
3.1. Pacientes y diseño del estudio	9
3.2. Plan de tratamiento	10
3.3. Toxicidad e Intensidad de dosis relativa total	11
3.4. Evaluación de objetivos de estudio y respuesta al tratamiento	12
3.5. Consideraciones estadísticas	13
3.6. Aspectos Éticos	14

4. Resultados	15
4.1. Respuesta a la quimioterapia	17
4.1.1. Respuesta patológica	17
4.1.2. Respuesta clínica	17
4.2. Toxicidad	19
4.3. Adherencia al tratamiento	24
5. Discusión	27
5.1. Los inconvenientes de la respuesta patológica completa como único end point	28
5.2. Parámetros clínicos de evaluación de respuesta	29
5.3. Datos de toxicidad sesgados por el diseño	31
5.4. Cumplimiento del tratamiento y sus efectos en la respuesta	32
5.5. Implicaciones de los resultados en investigaciones futuras	33
6. Conclusiones	35
7. Agradecimientos	37
Bibliografía	39

Índice de figuras

3.1. Diseño del estudio y proceso de selección de pacientes	11
4.1. Correlación entre NRI y sobrevida	20
4.2. Correlación entre Respuesta Clínica y sobrevida	21
4.3. Box-plot de RTDI global por esquema de tratamiento	25
4.4. Density-plot de RTDI global de pacientes que alcanzaron pCR por esquema	25

Índice de cuadros

4.1. Características basales de las pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento	16
4.2. Análisis univariado para pCR por esquema y cada variable clínica - pCR/no pCR (%)	18
4.3. Análisis multivariado de regresión logística para pCR y parámetros clínicos de respuesta en pacientes con Docetaxel → AC	19
4.4. Eventos adversos asociados con AC	19
4.5. Eventos adversos relacionados con Docetaxel	22
4.6. Toxicidad hematológica y hospitalizaciones durante la quimioterapia	23
4.7. Eventos adversos no hematológicos G2 o mayores asociados con AC	23
4.8. Eventos adversos no hematológicos G2 o mayores asociados a Docetaxel	24
4.9. Intensidad de dosis relativa total (RTDI) por esquema y global	24

Capítulo 1

Introducción

1.1. Antecedentes

El cáncer de mama es la neoplasia mas frecuente en la mujer y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global, y al 2017 se prevee que hasta el 30 % de todos los nuevos casos de neoplasias femeninas serán por cáncer de mama [1]. Existen factores de riesgo conocidos para desarrollar cáncer de mama, los que se incluyen factores hormonales como la edad de la menarquia, la edad de la menopausia, el número de embarazos, la edad del primer embarazo. También se consideran como factores de riesgo la exposicion hormonal exógena, como el uso de anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal entre otros [2]. Adicionalmente a los factores ambientales se ha descrito una fracción de entre 5 a 10 % de los casos, que están relacionados a mutaciones genéticas conocidas (BRCA 1 y 2, PTEN, p53, entre otros), y que condicionan a un riesgo heredado de desarrollar cáncer de mama, y cuyo conocimiento es importante para la vigilancia y detección temprana de estas neoplasias, así como para su tratamiento precoz con intención curativa [3]. Las estrategias poblacionales de screening han permitido la detección cada vez mas temprana y han mejorado las tasas de curación, sin embargo existe aún un buen

grupo de pacientes que solicitan atención médica con tumores localmente avanzados, con compromiso ganglionar o compromiso de piel, y que no tienen indicación de tratamiento quirúrgico inicial, por lo que serán tributarios de tratamiento sistémico primario, con la intención de optimizar los resultados quirúrgicos y aumentar así las probabilidades de alcanzar cirugía de conservación [4]. La séptima versión de la American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés) incluyó cambios importantes en el estadiaje clínico y patológico respecto de la edición del 2002. El estadiaje anatómico ha sido correlacionado con la supervivencia [5]. Sin embargo no considera factores importantes propios de la biología tumoral que han sido considerados ya como factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamiento, y que han cambiado la historia natural de algunos subtipos de cáncer de mama [6]. En la práctica diaria actual, estos se han establecido como parámetros decisivos en la planificación del tratamiento sistémico y quirúrgico, tanto o más importantes que el clásico estadiaje clínico anatómico.

1.1.1. Clasificación molecular e inmunohistoquímica del cáncer de mama

El año 2000 Perou y cols. reportaron que mediante el uso de técnicas de microarrays de DNA se pueden identificar tipos moleculares específicos de cáncer de mama, los cuales fueron denominados Luminal-A, Luminal-B, HER2 enriched, Basal like y Normal breast like, y que estos subtipos moleculares tenían valor pronóstico [7]. La dificultad de conocer estos subgrupos moleculares reside en que, en la práctica clínica diaria, no podemos realizar estos estudios de microarrays a todos los pacientes, por lo que estos subgrupos moleculares han sido correlacionados con marcadores de inmunohistoquímica [8], y aunque la concordancia no siempre es completa, podemos identificar los siguientes subtipos:

- Luminal A like
- Luminal B like HER2 positivo
- Luminal B like HER2 negativo
- HER2 puro
- Triple Negativo.

1.2. Papel de la quimioterapia neoadyuvante

Ya en los años 90's se estableció que el uso de quimioterapia complementaria al tratamiento quirúrgico ofrecía beneficio en sobrevida, respecto a los pacientes que iban solamente a observación[9]. Sin embargo dadas las respuestas importantes reportadas en algunos casos, el uso de quimioterapia se consideró para pacientes que tenían enfermedad irreseccable al debut o gran compromiso tumoral, con resultados realmente alentadores [10]. Con este antecedente se realizaron varios estudios que buscaban definir si los pacientes que reciben quimioterapia previa a la cirugía podrían tener mayor beneficio que los pacientes que van a cirugía al debut. Fisher y cols. reportaron que las dos estrategias no difieren en sobrevida [11], y posteriormente otros estudios encontraron resultados similares, por lo que actualmente se considera que ambos tratamientos son equivalentes [12]. Sin duda un beneficio adicional de la terapia neoadyuvante es que permite conocer in vivo la respuesta al tratamiento, y por ende la sensibilidad a la quimioterapia de estos tumores, permitiendonos conocer algo más de la biología de estos. Esto no lo podemos conocer en las pacientes que recibieron adyuvancia, porque técnicamente cuando reciben el tratamiento no tienen evidencia de enfermedad. Los fármacos que han obtenido mejores respuestas en el contexto neoadyuvante han sido sin duda las antraciclinas y los taxanos [13], por lo que en la actualidad son el estándar de tratamiento,

y aunque estudios como el Neosphere han mostrado respuestas completas hasta en el 14 % de pacientes sin quimioterapia en tumores HER2 positivo, aún tenemos mucho que aprender respecto de que tumores se beneficiarán de estos fármacos y que tumores no [14]. Esquemas basados en antraciclinas como doxorubicina y epirubicina, fueron los primeros que reportaron respuestas en neoadyuvancia, por lo que se convirtieron inicialmente en el tratamiento estandar. Posteriormente se reportaron estudios como el de Gianni y cols. que demostraban que el adicionar los taxanos al tratamiento mejoraba las tasas de respuesta patológica completa y las tasas de sobrevida libre de recurrencia [15], por lo que se consideró como tratamiento estandar el inicio con antraciclinas y la secuencia con taxanos. Existen datos de esquemas combinados que tienen la dificultad de la toxicidad, por lo que no han sido parte de la practica clínica habitual. De esta manera la secuencia de "primero antraciclinas y luego taxanos" quedo de manera histórica como la secuencia estándar de tratamiento neoadyuvante.

1.3. Evaluación de respuesta al tratamiento neoadyuvante

La desaparición completa de la lesión infiltrante conocida como respuesta patológica completa (pCR) ha sido considerada un parámetro subrogado de sobrevida [16], y en el año 2011 fue aceptada por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en ingles) como end point primario para la aprobación de nuevas terapias en cáncer de mama [17]. Desde entonces muchas estrategias han sido consideradas para alcanzar este objetivo. Sin embargo tambien entrañan una dificultad, y es que la definición de respuesta patologica completa (ypT0/is, ypN0) no toma en cuenta el estado basal de la enfermedad, lo que puede inducirnos a error al considerar la

sensibilidad de los tumores a la quimioterapia [18]. Para ilustrar este problema, tomemos en consideración dos pacientes de características biológicas similares, una de ellas con un tumor de 2.5 cm y sin compromiso ganglionar, que luego del tratamiento neoadyuvante alcanza ypTis + yN0 (pCR), y la otra con un tumor de 8 cm con conglomerado ganglionar axilar, y que luego del tratamiento neoadyuvante alcanza ypT1mi + ypN0 (no pCR). A pesar de la excelente respuesta al tratamiento, el segundo caso será considerado como no respuesta. Otra dificultad de la respuesta patológica completa como parámetro de respuesta es que solo tendremos la información definitiva al final del tratamiento, con el resultado de anatomía patológica, lo que nos limita la posibilidad de ofrecerles a las pacientes tratamientos quirúrgicos antes de la progresión o el cambio de esquema de quimioterapia [18]. Algunos autores han sugerido métodos clínicos de evaluación de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, que consideran la carga tumoral inicial para evaluar la sensibilidad y la respuesta al tratamiento. Rodenhuis y cols. validaron un parámetro denominado Índice de Respuesta a Neoadyuvancia (NRI por sus siglas en inglés) [18], que toma en consideración la carga tumoral inicial y la posterior al tratamiento neoadyuvante, y obtiene como resultado un índice que varía entre 0 a 1, siendo 0: No respuesta y siendo 1: Respuesta patológica completa, tanto en mama y en axila. Este parámetro ha sido validado posteriormente tanto en tumores triple negativos [19] como en tumores HER2 negativos [20]. En la práctica clínica diaria es común la evaluación clínica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, mediante la reducción de los parámetros clínicos basales, considerando la reducción del 50% o más como Respuesta Clínica, y menor a 50% como No Respuesta Clínica.

1.4. Justificación

Existen estudios que sugieren que el uso inicial de antraciclinas podría inducir a resistencia intrínseca de células tumorales a los taxanos, lo que no se evidencia cuando se usan inicialmente los taxanos - paclitaxel y/o docetaxel, ofreciendo la oportunidad de beneficiarse de ambos tratamientos [21]. La llegada de los citostáticos a las células dentro del tumor es de los parámetros más importantes para el efecto de la quimioterapia. Taghian y cols. evaluaron el efecto de los taxanos en la presión del fluido intersticial tumoral comparándolo con las antraciclinas, y encontraron que paclitaxel disminuía significativamente la presión del fluido intersticial e incrementaba la presión parcial de oxígeno, mientras que doxorubicina no causó ninguno de estos cambios [22]. El primer estudio que exploró esta posibilidad fue uno realizado en MD Anderson Cancer Center, sin embargo fue realizado en un grupo heterogéneo de pacientes [23] y demostró mejoría de la supervivencia libre de progresión de la secuencia en estudio, sin impacto en la supervivencia global. Un estudio multicéntrico de tipo retrospectivo fue realizado en Francia y España mostró una mejor tolerancia a Docetaxel cuando se usa primero, así como mejor respuesta clínica con la secuencia de Taxanos seguido de Antraciclinas. Existen estudios prospectivos como el estudio Neo-tAnGo que han evaluado esta secuencia con resultados positivos, sin embargo estos fueron con esquemas [24]. Más recientemente Untch y cols. demostraron que en tumores triple negativos la tasa de respuesta patológica completa con el uso de taxanos seguido de antraciclinas puede mejorar cuando se usan preparados unidos a nanopartículas [25]. Todos estos estudios han concluido que el uso de taxanos primero y antraciclinas después es una opción en el manejo neoadyuvante del cáncer de mama.

Capítulo 2

Hipótesis y Objetivos

2.1. Hipótesis

Hipótesis nula

No existe diferencia en la probabilidad alcanzar respuesta patológica completa entre la secuencia de taxanos seguida de antraciclinas y la secuencia de antraciclinas seguida de taxanos, como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cancer de mama no metastásico HER2 negativo.

$$\text{Ho: } \Pr(\text{pCR} \mid \text{Docetaxel} \rightarrow \text{AC}) = \Pr(\text{pCR} \mid \text{AC} \rightarrow \text{Docetaxel})$$

Hipótesis alternativa

La probabilidad de alcanzar respuesta patológica completa es distinta entre la secuencia de taxanos seguida de antraciclinas y la secuencia de antraciclinas seguida de taxanos, como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cancer de mama no metastásico HER2 negativo.

$$\text{Ha: } \Pr(\text{pCR} \mid \text{Docetaxel} \rightarrow \text{AC}) \neq \Pr(\text{pCR} \mid \text{AC} \rightarrow \text{Docetaxel})$$

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo General

Determinar si la secuencia de tratamiento con antraciclinas y taxanos en cancer de mama no metastásico HER2 negativo influye en la respuesta, tanto clínica como patológica.

2.2.2. Objetivos Específicos

- **Objetivo primario:** Demostrar que la secuencia de taxanos seguida de antraciclinas en cancer de mama no metastasico HER2 negativo que tiene mas probabilidad de llevar a respuesta patológica completa que la secuencia inversa.
- **Objetivos secundarios:**
 - Demostrar que la secuencia de taxanos seguida de antraciclinas en cancer de mama no metastasico HER2 negativo que tiene mas probabilidad de llevar a respuesta clínica, medidos por NRI y por respuesta > 50 %, que la secuencia inversa
 - Demostrar que la secuencia de taxanos seguida de antraciclinas no es mas toxico que la secuencia inversa.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Pacientes y diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional de cohortes retrospectivo con pacientes con cáncer de mama HER2 negativo histológicamente confirmado estadios II y III, quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Catalán de Oncología - Barcelona, entre los años 2008 a 2015. Se incluyeron pacientes que recibieron al menos un ciclo de antraciclinas y un ciclo de taxanos en el orden establecido:

1. **Cohorte exploratoria:** Se consideraron como elegibles a 52 pacientes inicialmente incluidos en el ensayo clínico FESGEN (EudraCT Number: 2012-000597-38), quienes fueron programados a recibir 4 ciclos de Docetaxel seguida de 4 ciclos de Doxorrubicina/Ciclofosfamida (AC) de setiembre del 2012 a diciembre del 2015. Tres pacientes fueron excluidos, 2 por haber recibido Docetaxel después de AC y 1 porque recibió solamente Docetaxel. Adicionalmente 1 paciente retiró consentimiento informado para el ensayo FESGEN antes de iniciar el tratamiento, por lo que pasó a recibir tratamiento con esquema institucional estándar y fue considerada en la cohorte de control para el análisis final.

2. **Cohorte de control:** Se evaluaron retrospectivamente 226 pacientes consecutivos tratados en similar periodo de tiempo (Junio 2008 a Octubre del 2011). De estos, se seleccionaron inicialmente 162 pacientes quienes recibieron antraclicinas seguidas de taxanos, 24 de los cuales fueron excluidos por tener la sobreexpresión de HER2. Finalmente fueron seleccionados 86 pacientes quienes fueron programados a recibir 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de Docetaxel. Adicionalmente se incluyó 1 paciente de la cohorte exploratoria, con lo que fueron considerados 87 pacientes para el análisis final. (Fig. 3.1)

Se colectó información sobre las características clínicas como edad al diagnóstico, estado menstrual, tamaño tumoral compromiso ganglionar. De igual manera se colectaron las características patológicas - tanto en la biopsia al debut y la pieza quirúrgica - como tipo histológico, grado histológico de Nottingham, receptores hormonales y Ki67. El estadio clínico fue determinado de acuerdo a la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system [5].

3.2. Plan de tratamiento

Ambas cohortes de pacientes fueron programadas a recibir cuatro ciclos de Doxorubicina 60 mg/m^2 mas Ciclofosfamida 600 mg/m^2 y cuatro ciclos de Docetaxel 100 mg/m^2 en secuencias opuestas. En ambas cohortes se indicó Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) luego del Docetaxel como profilaxis primaria para neutropenia. Todos los pacientes recibieron el tratamiento con intención de resección quirúrgica al final de la neoadyuvancia. Se realizaron recuentos hematológicos previos a cada ciclo de tratamiento. Las reducciones de dosis o modificaciones de esquema se realizaron de acuerdo al criterio del médico oncólogo tratante.

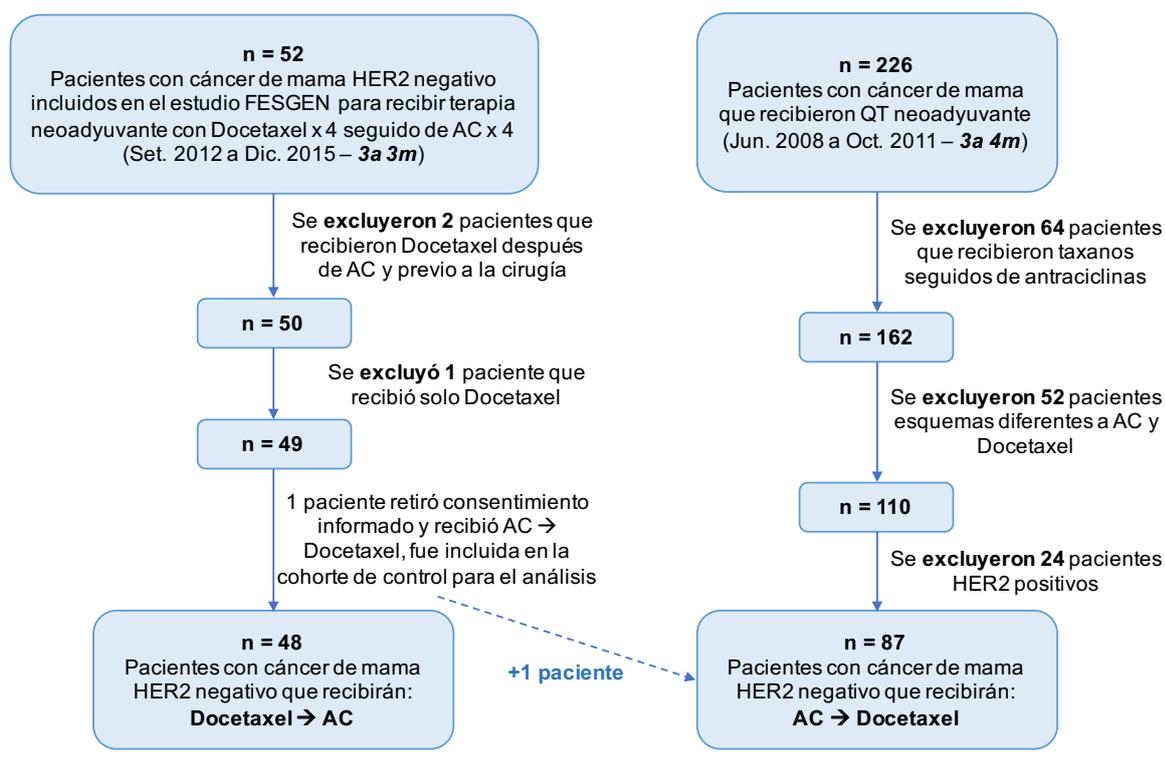


FIGURA 3.1: Diseño del estudio y proceso de selección de pacientes

3.3. Toxicidad e Intensidad de dosis relativa total

Para cada cohorte de tratamiento, se recolectaron los eventos adversos de cada ciclo de tratamiento registrados en la historia clínica electrónica, así como el número de hospitalizaciones por toxicidad asociada a la quimioterapia. Adicionalmente, la neurotoxicidad y reacciones alérgicas relacionadas al uso de Docetaxel fueron registradas en ambos grupos.

El cumplimiento del tratamiento para cada fármaco citostático en ambos grupos fue calculado usando una modificación de la fórmula clásica de intensidad de dosis [26] diseñada específicamente para este análisis. La modificación incluye como variable el número de ciclos recibidos para cada droga. La fórmula usada fue:

$$RTDI = \frac{100 * a + b}{\frac{x}{21} + y + 1} \quad (3.1)$$

RTDI = Intensidad de dosis relativa total

a = Numero de ciclos con dosis completa

b = Σ porcentaje de dosis a dosis incompleta

x = Intervalo de días entre primer y ultimo ciclo de quimioterapia

y = Numero planeado de ciclos que no llevo a recibir

3.4. Evaluación de objetivos de estudio y respuesta al tratamiento

El end point primario de este estudio fué la tasa de respuesta patológica completa (pCR) entre la cohorte exploratoria (Docetaxel \rightarrow AC) y la cohorte de control (AC \rightarrow Docetaxel). pCR fue definida como la ausencia de carcinoma infiltrante tanto en mama como en axila, reportados ambos en el especimen quirúrgico (ypT0/ypTis + ypN0). Adicionalmente y como end points secundarios: (i) el Índice de Respuesta a Neoadyuvancia (NRI), para medir la reducción tumoral por la neoadyuvancia, usando como punto de corte 0.5. El método de cálculo del NRI fue descrito en otro estudio por Rodenhuis y cols. (ii) La Respuesta Clínica de finida como aquella respuesta completa o parcial de más del 50 % respecto al tumor inicial. Ambos parámetros de respuesta fueron correlacionados con sobrevida libre de enfermedad (DFS) y sobrevida global (OS) para determinar su valor pronóstico en nuestra serie.

3.5. Consideraciones estadísticas

Las diferencias clínico patológicas entre la cohorte exploratoria y de control fueron comparadas usando el test de χ^2 a dos colas con la corrección de continuidad de Yates, y el test exacto de Fisher para variables categóricas. los pacientes sin reporte patológico fueron considerados como No respuesta. La normalidad de las variables continuas fue analizada con el test de Kolmogorov-Smirnov y fueron comparados con el test de "t de Student" o el test "U de Mann-Withney" de acuerdo a su normalidad. El análisis univariado con pCR por cohorte y para cada característica se realizó con el odds ratio de Cochran-Mantel-Haenzel estimado (considerando el test de Breslow-Day con $p > 0.05$ para el test de homogeneidad de odds ratio en todos los casos). La propension para respuesta patológica completa fue determinada usando el análisis de regresión logística multivariado ajustado por las características clínicas y patológicas colectadas al diagnóstico. Cada modelo fue evaluado con el test de Hosmer-Lemeshow para bondad de ajuste con $p > 0.05$ para considerar el modelo como válido. La sobrevida global fué definida como el tiempo del diagnóstico a la fecha de muerte por cualquier causa o último control. La sobrevida libre de enfermedad fue definida como el tiempo del diagnóstico hasta la recurrencia a cualquier nivel, muerte o ultimo control. las curvas de sobrevida fueron construidas usando el metodo de Kaplan-Meier y se usó el test de Long-rank para las comparaciones. Todos los test estadísticos fueron a dos colas con un nivel de significancia de 0.05. Todos los análisis estadísticos fueron llevados a cabo usando el lenguaje estadístico R en la plataforma de RStudio [27].

3.6. Aspectos Éticos

Dada la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio, y ya que no se necesitaron hacer estudios adicionales a las muestras biológicas de las pacientes, no se requirió de evaluación del comité de ética para la ejecución del estudio. Durante la recolección de los datos y los análisis, se cumplieron todas las normas de confidencialidad requeridos.

Capítulo 4

Resultados

Las características basales de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 4.1. La edad media de todas las pacientes fue de 46 años. Una paciente en la cohorte exploratoria alcanzó respuesta clínica completa, pero ella no aceptó el tratamiento quirúrgico luego del término de la neoadyuvancia. Para el análisis final ella fue considerada como no respuesta y NRI de 0. Luego de clasificar de acuerdo a las diferentes variables clínicas, se observaron diferencias entre las cohortes, pero solo se alcanzaron diferencia estadísticamente significativa el grado histológico (Grado 3: 63.2% para AC → Docetaxel vs. 35.4% para Docetaxel → AC; $p = 0.004$) y receptores de estrógenos (RE negativo: 41.4% para AC → Docetaxel vs. 22.9% para Docetaxel → AC; $p = 0.049$). Adicionalmente a las características aisladas, también se determinaron el subtipo y el estadio clínico y fueron comparados entre grupos, encontrando el subtipo triple negativo en el 41.4% para AC → Docetaxel vs. 22.9% para Docetaxel → AC; $p = 0.043$. No se encontraron diferencias significativas entre el estadio clínico entre los grupos.

CUADRO 4.1: Características basales de las pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento

Variable	Total	AC → Docetaxel (n = 87)	Docetaxel → AC (n = 48)	p-valor
Edad categorizada - n (%)				0.57
≤ 30 y	10 (7.4)	5 (5.7)	5 (10.4)	
31 - 45 y	54 (40)	38 (43.7)	16 (33.3)	
46 - 60 y	59 (43.7)	37 (42.5)	22 (45.8)	
> 60 y	12 (8.9)	7 (8)	5 (10.4)	
Estado menopausico - n (%)				0.664
Post-menopausica	46 (34.1)	28 (32.2)	18 (37.5)	
Pre-menopausica	89 (65.9)	59 (67.8)	30 (62.5)	
Tamaño tumoral - n (%)				0.392
cT1	8 (5.9)	6 (6.9)	2 (4.2)	
cT2	84 (62.2)	55 (63.2)	29 (60.4)	
cT3	28 (20.7)	18 (20.7)	10 (20.8)	
cT4	13 (9.6)	8 (9.2)	5 (10.4)	
cT4d	2 (1.5)	0 (0)	2 (4.2)	
Status nodal - n (%)				0.269
Node negative	25 (18.5)	19 (21.8)	6 (12.5)	
Node positive	110 (81.5)	68 (78.2)	42 (87.5)	
Grado - n (%)				0.004
Grade 1-2	63 (46.7)	32 (36.8)	31 (64.6)	
Grade 3	72 (53.3)	55 (63.2)	17 (35.4)	
RE categorizado - n (%)				0.049
RE negativo (≤ 10%)	47 (34.8)	36 (41.4)	11 (22.9)	
RE positivo (> 10%)	88 (65.2)	51 (58.6)	37 (77.1)	
RP categorizado - n (%)				0.088
RP bajo (≤ 20%)	71 (52.6)	51 (58.6)	20 (41.7)	
RP alto (> 20%)	64 (47.4)	36 (41.4)	28 (58.3)	
Ki67 categorizado - n (%)				0.161
Ki67 bajo (< 30%)	39 (28.9)	21 (24.4)	18 (37.5)	
Ki67 alto (≥ 30%)	95 (70.4)	65 (75.6)	30 (62.5)	
Perdidos	1 (0.7)			
Subtipo - n (%)				0.043
Luminal A like	20 (14.8)	14 (16.1)	6 (12.5)	
Luminal B like HER2 neg	68 (50.4)	37 (42.5)	31 (64.6)	
Triple negativo	47 (34.8)	36 (41.4)	11 (22.9)	
Estadío clínico - n (%)				0.75
Estadío IIA	24 (17.8)	16 (18.4)	8 (16.7)	
Estadío IIB	56 (41.5)	36 (41.4)	20 (41.7)	
Estadío IIIA	29 (21.5)	19 (21.8)	10 (20.8)	
Estadío IIIB	14 (10.4)	7 (8)	7 (14.6)	
Estadío IIIC	12 (8.9)	9 (10.3)	3 (6.2)	

4.1. Respuesta a la quimioterapia

4.1.1. Respuesta patológica

El primer análisis de la respuesta entre los grupos mostró que la cohorte de AC → Docetaxel alcanzó pCR en 13 de 74 casos (14.9 %) vs. 8 de 40 (16.7 %) en el grupo de Docetaxel → AC (OR 1.14; IC 95 % 0.44 - 2.98, $p = 0.791$). EL análisis univariado para respuesta patológica completa entre las cohortes para cada una de las características clínicas no mostró significancia estadística (Tabla 4.2).

El análisis multivariado de regresión logística ajustado por subtipo, estadio clínico y por ambos, mostró OR de 1.51, 1.21 y 1.62 respectivamente, sin alcanzar ninguno significancia estadística.

Cuando se incluyen en el modelo cada variable pronóstica de manera independiente (edad, estado menopáusico, tamaño tumoral, compromiso nodal, grado histológico, receptores de estrógenos, receptores de progesterona y Ki67), la **OR para hacer respuesta patológica completa con la secuencia Docetaxel → AC fue 3.83 (IC 95 % 1.04 - 14.09, $p = 0.044$, Tabla 4.3).**

4.1.2. Respuesta clínica

Se incluyeron otros parámetros clínicos para medir la respuesta como NRI y Respuesta Clínica. Para poder usarlos como subrogados de sobrevida, primero se analizó si cada uno de estos se correlacionaba con DFS y OS usando el test de Long-Rank y se construyeron curvas de sobrevida usando el método de Kaplan-Meier. Ambos parámetros de respuesta clínica se correlacionaron tanto con DFS (ver Fig. 4.1) como con OS (Fig. 4.2) de manera significativa.

CUADRO 4.2: Análisis univariado para pCR por esquema y cada variable clínica - pCR/no pCR (%)

Variable	AC → Docetaxel (n = 87)	Docetaxel → AC (n = 48)	Cochran-Mantel-Haenzsel OR estimado (IC 95%)	p-valor
Total pCR (ypT0/ypTis + ypN0)	13/74 (14.9)	8/40 (16.7)	1.14 (0.44 - 2.98)	0.791*
Edad categorizada - n (%)			1.14 (0.44 - 2.95)	0.986
≤ 30 y	1/4 (20.0)	0/5 (0.0)		
31 - 45 y	4/34 (10.5)	3/13 (18.8)		
46 - 60 y	8/29 (21.6)	4/18 (18.2)		
> 60 y	0/7 (0.0)	1/4 (20.0)		
Estado menopausico - n (%)			1.11 (0.42 - 2.92)	0.831
Post-menopausia	4/24 (14.3)	5/13 (27.8)		
Pre-menopausia	9/50 (15.3)	3/27 (10.0)		
Tamaño tumoral - n (%)			1.23 (0.47 - 3.21)	0.866
cT1	1/5 (16.7)	1/1 (50.0)		
cT2	9/46 (16.4)	6/23 (20.7)		
cT3	1/17 (5.6)	1/9 (10.0)		
cT4	2/6 (25.0)	0/5 (0.0)		
cT4d	0/0 (0.0)	0/2 (0.0)		
Status nodal - n (%)			1.34 (0.50 - 3.65)	0.751
Ganglios negativos	6/13 (31.6)	2/4 (33.3)		
Ganglios positivos	7/61 (10.3)	6/36 (14.3)		
Grado - n (%)			1.83 (0.63 - 5.26)	0.405
Grado 1-2	1/31 (3.1)	3/28 (9.7)		
Grado 3	12/43 (21.8)	5/12 (29.4)		
RE categorizado - n (%)			1.57 (0.56 - 4.42)	0.560
RE negativo (≤ 10%)	10/26 (27.8)	3/8 (27.3)		
RE positivo (> 10%)	3/48 (5.9)	5/32 (13.5)		
RP categorizado - n (%)			1.42 (0.52 - 3.91)	0.675
RP bajo (≤ 20%)	12/39 (23.5)	4/16 (20.0)		
RP alto (> 20%)	1/35 (2.8)	4/24 (14.3)		
Ki67 categorizado - n (%)			1.38 (0.51 - 3.71)	0.707
Ki67 bajo (< 30%)	1/20 (4.8)	0/18 (0.0)		
Ki67 alto (≥ 30%)	12/53 (18.5)	8/22 (26.7)		
Subtipo - n (%)			1.53 (0.54 - 4.36)	0.606
Luminal A like	1/13 (14.8)	0/6(0.0)		
Luminal B like HER2 negative	2/35 (5.4)	5/26 (16.1)		
Triple negativo	10/26 (27.8)	3/8 (27.3)		
Estadío clínico - n (%)			1.21 (0.45 - 3.26)	0.912
Estadío IIA	6/10 (37.5)	3/5 (37.5)		
Estadío IIB	4/32 (11.1)	3/17 (15.0)		
Estadío IIIA	1/18 (5.3)	2/8 (20.0)		
Estadío IIIB	1/6 (14.3)	0/7 (0.0)		
Estadío IIIC	1/8 (11.1)	0/3 (0.0)		

CUADRO 4.3: Análisis multivariado de regresión logística para pCR y parámetros clínicos de respuesta en pacientes con Docetaxel → AC

Modelos para pCR	Odds ratio	95 % CI	p-valor
Modelo no ajustado	1.14	0.48 - 2.98	0.791
Modelo ajustado por estadio clínico	1.21	0.44 - 3.33	0.709
Modelo ajustado por subtipo	1.51	0.54 - 4.25	0.431
Modelo ajustado por subtipo y estadio clínico	1.62	0.55 - 4.77	0.385
Modelo multivariado ajustado para pCR	3.83	1.04 - 14.09	0.044*
Modelos para variables de respuesta clínica	Odds ratio	95 % CI	p-value
Modelo multivariado ajustado para NRI con corte > 0.5	3.96	1.42 - 11.08	0.009*
Modelo multivariado ajustado para Respuesta Clínica	3.65	1.03 - 12.94	0.045*

* Modelo ajustado por edad, estado menopausico, tamaño tumoral, stasis nodal, grado, RE, RP y Ki67

CUADRO 4.4: Eventos adversos asociados con AC

Evento adverso	AC → Docetaxel					Docetaxel → AC				
	Total	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Total	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Neutropenia	27	5	7	9	6	27	3	7	7	10
Emesis	36	16	16	4	0	32	12	17	3	0
Astenia	30	18	11	1	0	31	14	14	3	0
Mucositis	21	11	9	1	0	11	2	8	1	0
Artromialgias	2	1	1	0	0	2	0	2	0	0

Luego de confirmar que existe correlación significativa entre estos parámetros clínicos de respuesta y sobrevida, calculamos el modelo ajustado con las mismas variables pero ahora usando como variable dependiente en un modelo el NRI con punto de corte 0.5 y en otro modelo la Respuesta Clínica (Tabla 4.3). El modelo para NRI alcanzó OR de 3.96 (IC95 % 1.42 - 11.08; $p = 0.009$) y el modelo para Respuesta Clínica alcanzó OR de 3.65 (IC95 % 1.03 - 12.94; $p = 0.045$) para la secuencia Docetaxel → AC, ambos estadísticamente significativos.

4.2. Toxicidad

Se recolectaron todos los eventos adversos registrados en la historia clínica electrónica de cada paciente incluido para cada ciclo de quimioterapia. Estos datos han sido resumidos en las tablas 4.4 y 4.5.

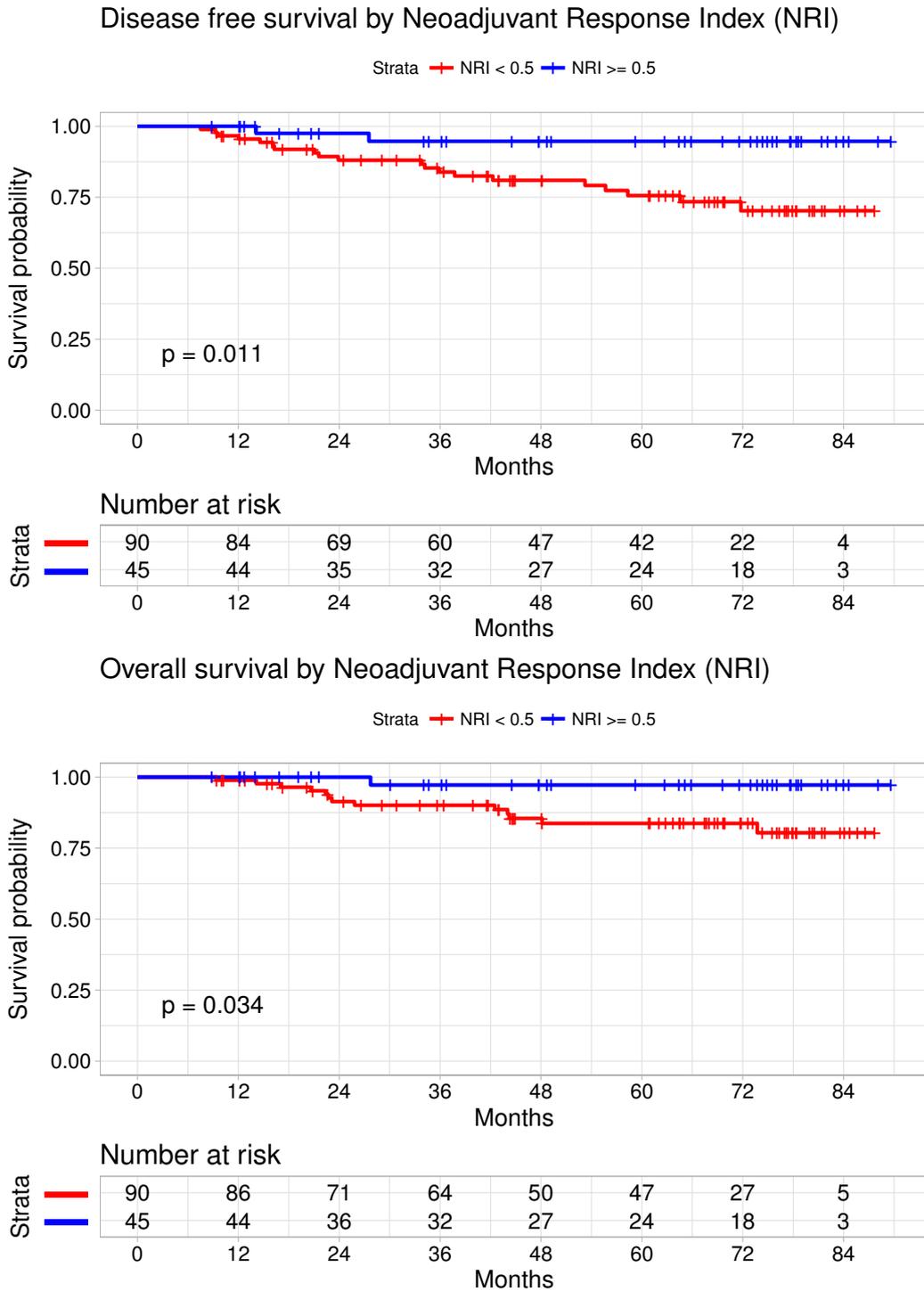


FIGURA 4.1: Correlación entre NRI y sobrevida

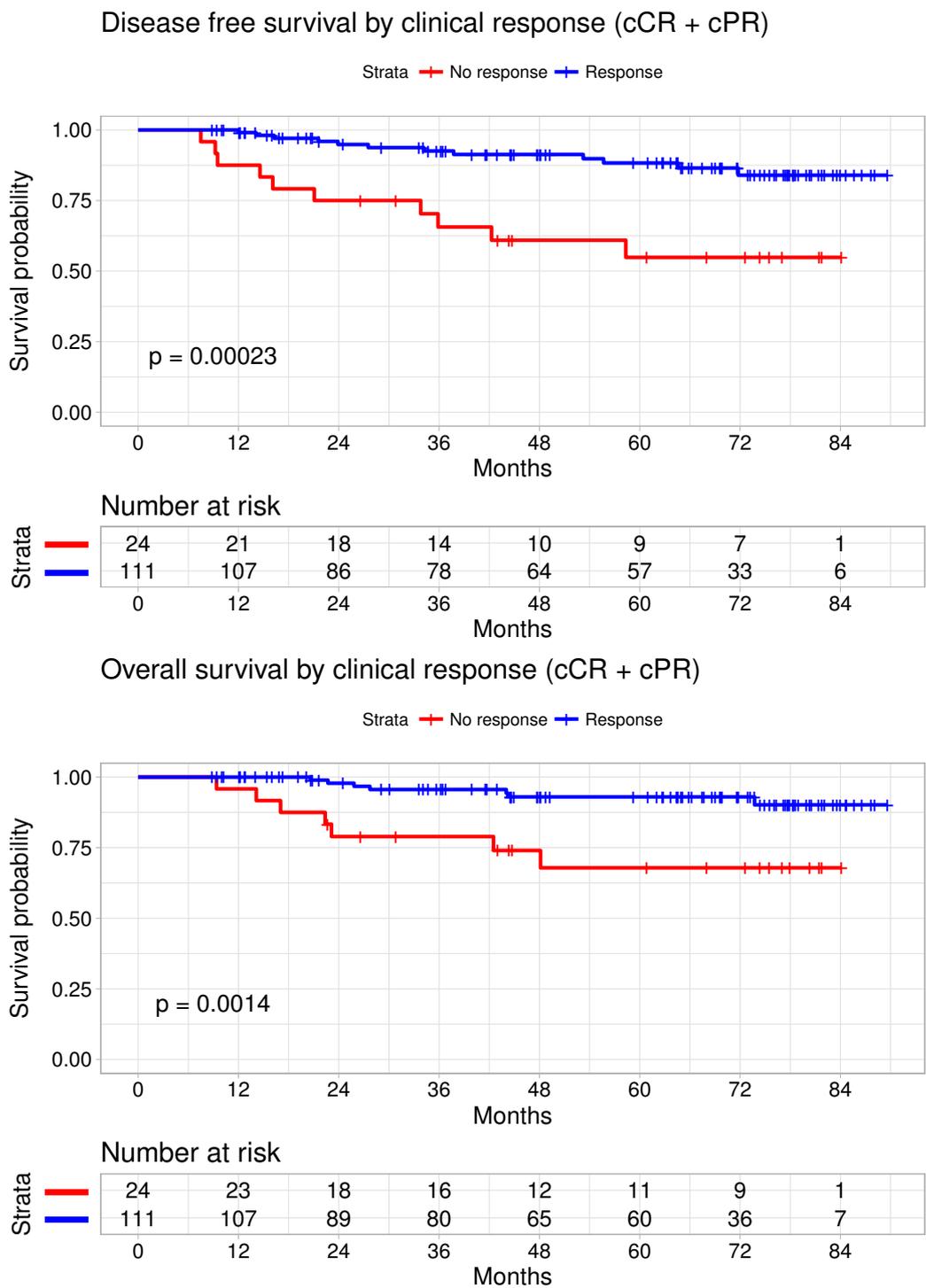


FIGURA 4.2: Correlación entre Respuesta Clínica y sobrevida

CUADRO 4.5: Eventos adversos relacionados con Docetaxel

Evento adverso	AC → Docetaxel					Docetaxel → AC				
	Total	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Total	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Neutropenia	15	1	1	4	9	4	0	0	1	3
Reacciones alérgicas	9	5	4	0	0	17	8	5	4	0
Neuropatía	11	5	5	1	0	28	14	13	1	0
Artromialgias	40	10	22	8	0	25	3	17	5	0
Astenia	27	9	15	3	0	30	9	17	4	0
Mucositis	15	7	7	1	0	16	10	5	1	0
Emesis	3	0	3	0	0	6	5	1	0	0

La toxicidad hematológica fue colectada tanto durante la fase de tratamiento con antraciclinas y en la fase de tratamiento con taxanos. También se registraron las hospitalizaciones asociadas a toxicidad de quimioterapia durante el tratamiento (Tabla 4.6). La tasa de neutropenia grado 3 o mayor durante el tratamiento con antraciclinas fue de 29.2% en la cohorte exploratoria y de 18.5% en la cohorte de control ($p = 0.237$), y la tasa de neutropenia grado 3 o mayor durante la terapia con Docetaxel fue 16% en la cohorte exploratoria y de 8.3% en la cohorte de control ($p = 0.326$). Ningún paciente fue programado a recibir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) durante la terapia con AC, pero algunos pacientes lo requirieron, 13.6% en la cohorte AC → Docetaxel vs. 27.1% en la cohorte de Docetaxel → AC. Esta diferencia sin embargo con alcanza significancia estadística ($p = 0.095$). Todos los pacientes fueron programados a recibir G-CSF durante el tratamiento con Docetaxel.

La frecuencia de hospitalizaciones asociadas a eventos adversos por quimioterapia no fue estadísticamente significativa entre las cohortes. Un dato importante es que hubo una tendencia a menos eventos adversos hematológicos durante la terapia en los primeros tres meses en ambas cohortes comparado a la segunda mitad del tratamiento, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo. No hubieron muertes asociadas a complicaciones por quimioterapia.

La toxicidad no hematológica asociada con AC y Docetaxel para cada cohorte se

CUADRO 4.6: Toxicidad hematológica y hospitalizaciones durante la quimioterapia

	AC → Docetaxel	Docetaxel → AC	p-valor
Neutropenia ≥ G3 con AC	15 (18.5 %)	14 (29.2 %)	ns
Hospitalizaciones durante AC	6 (7.4 %)	8 (16.7 %)	ns
Requerimiento de G-CSF con AC	11 (13.6 %)	13 (27.1 %)	ns
Neutropenia ≥ G3 con Docetaxel	13 (16.0 %)	4 (8.3 %)	ns
Hospitalizaciones durante Docetaxel	12 (14.8 %)	4 (8.3 %)	ns

CUADRO 4.7: Eventos adversos no hematológicos G2 o mayores asociados con AC

Evento adverso	AC → Docetaxel	Docetaxel → AC	p-valor
Astenia	12 (14.8 %)	17 (35.4 %)	0.013
Emesis	20 (24.7 %)	20 (41.7 %)	ns
Mucositis	10 (12.3 %)	9 (18.8 %)	ns
Artromialgias	1 (1.2 %)	2 (4.2 %)	ns

resumen en las tablas 4.7 y 4.8 respectivamente. Los datos relacionados a la toxicidad con AC fueron recolectados y comparados entre cohortes, evienciando una tendencia a mayor frecuencia de eventos adversos en la cohorte de Docetaxel ≥ AC, sin embargo, solo la astenia fue significativamente mayor en este grupo (35.4 % vs 14.8 %, $p = 0.013$). Los datos relacionados a toxicidad por Docetaxel también mostraron una tendencia a ser mayores en la cohorte experimental, alcanzando significancia estadística la astenia (43.8 % vs. 22.2 %, $p = 0.018$) y las toxicidades asociadas a taxanos como neuropatía periférica (25 % vs. 7.4 %, $p = 0.012$) y reacciones alérgicas a Docetaxel (18.8 % vs 4.9 %, $p = 0.016$). Es importante recordar que los pacientes de la rama de Docetaxel → AC fueron parte de un ensayo clínico de farmacocinética de Docetaxel, por lo que los eventos adversos relacionados al fármaco fueron registrados más cuidadosamente que en la cohorte de AC → Docetaxel.

CUADRO 4.8: Eventos adversos no hematológicos G2 o mayores asociados a Docetaxel

Evento adverso	AC → Docetaxel	Docetaxel → AC	p-valor
Reacciones alérgicas	4 (4.9%)	9 (18.8%)	0.016
Neuropatía	6 (7.4%)	12 (25.0%)	0.012
Astenia	18 (22.2%)	21 (43.8%)	0.018
Artromialgia	30 (37.0%)	22 (45.8%)	ns
Mucositis	8 (9.9%)	6 (12.5%)	ns
Emesis	3 (3.7%)	1 (2.1%)	ns

CUADRO 4.9: Intensidad de dosis relativa total (RTDI) por esquema y global

	AC → Docetaxel	Docetaxel → AC	p-value
RTDI Doxorubicina, Mediana (IQR)	100 (97.11 - 100)	97.11 (92.06 - 100)	0.006
RTDI Docetaxel, Mediana (IQR)	96.32 (85.14 - 100)	95.45 (82.04 - 100)	0.536
RTDI global, Mediana (IQR)	96.67 (91.94 - 99.70)	92.56 (87.95 - 98.85)	0.037
RTDI global para pacientes con pCR, Mediana (IQR)	96.46 (92.9 - 98.28)	89.8 (87.88 - 93.28)	0.055

4.3. Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento fue medido con la Intensidad de Dosis Relativa Total (RTDI) calculada con la fórmula descrita previamente (ver fórmula 3.1), para doxorubicina (como antraciclinas) y para docetaxel (como taxanos). Para obtener una visión global de la neoadyuvancia como conjunto, estas dos medidas se promediaron y se consideró el resultante como RTDI global. Este parámetro fue calculado para cada paciente y comparado entre cohortes en el global de pacientes y en los que hicieron pCR (Tabla 4.9). La mediana de RTDI global fue de 92.56 % para la cohorte Docetaxel → AC vs. 96.67 % para la cohorte AC → Docetaxel ($p = 0.037$). Como se muestra en la figura 4.4 todos los pacientes que alcanzaron pCR tuvieron RTDI mayor a 80 %. Nos parece importante reportar que de los pacientes que alcanzaron pCR en la cohorte experimental solo 1 tuvo RTDI 100 %, y que los pacientes que hicieron pCR en la cohorte de control tuvieron una mediana de RTDI con tendencia a ser mayor a la de la cohorte experimental (96.46 % vs. 89.8 % respectivamente, Fig. 4.4) aunque sin alcanzar significancia estadística ($p = 0.055$).

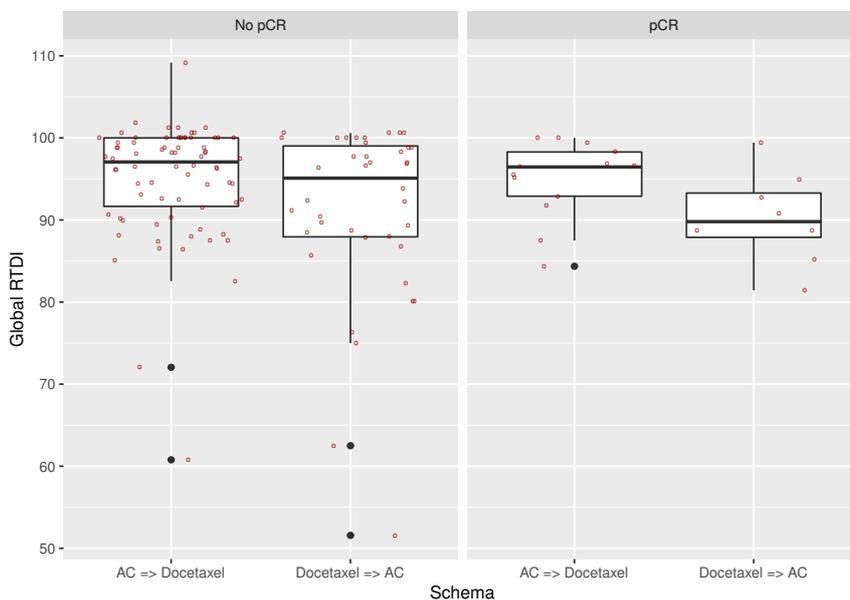


FIGURA 4.3: Box-plot de RTDI global por esquema de tratamiento

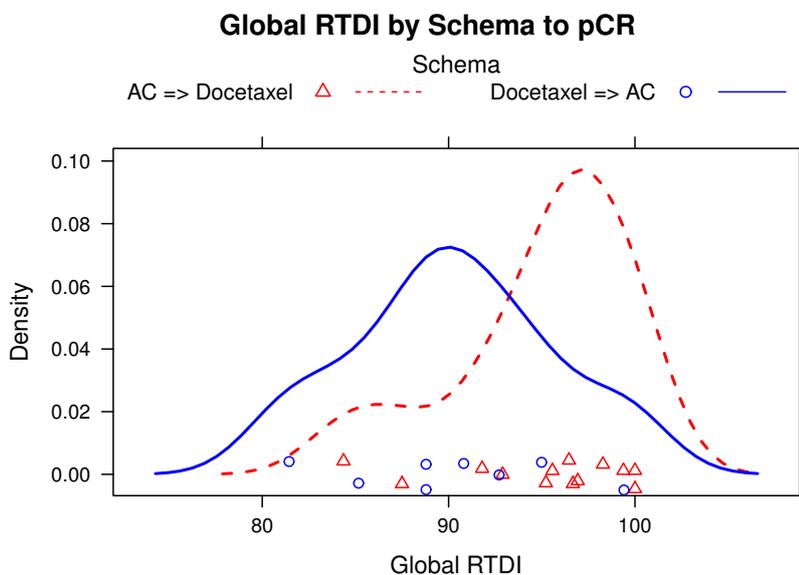


FIGURA 4.4: Density-plot de RTDI global de pacientes que alcanzaron pCR por esquema

En general los pacientes que tuvieron respuesta patológica completa tuvieron respuesta clínica en la primera etapa del tratamiento, sin embargo esta medida no fue tomada en nuestro estudio, por lo que no se han podido plantear hipótesis al respecto.

Capítulo 5

Discusión

El objetivo principal de nuestro estudio, fue la evaluar la eficacia y seguridad del uso de dos regímenes de secuencia inversa de tratamiento neoadyuvante (Docetaxel seguido de AC como cohorte exploratoria y AC seguido de Docetaxel como cohorte de control) en cáncer de mama temprano de manera comparativa. Al hacer el análisis de las variables en cada grupo se observó que la cohorte exploratoria tuvo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la cohorte de control en el grado histológico global ($p = 0.004$) y receptores de estrógenos ($p = 0.049$). Y al hacer el análisis por subtipos según St.Gallen conference consensus [28], también se encontró diferencias entre ambas cohortes, teniendo la cohorte exploratoria menor proporción de subtipos triple negativo. Esto se debe a que durante el reclutamiento de estos pacientes como parte de un ensayo clínico (FESGEN), existieron otros ensayos clínicos para pacientes con cancer de mama triple negativo, por lo que muchos de los casos fueron reclutados en estos estudios lo que explica su menor frecuencia. Es importante indicar que la cohorte exploratoria tuvo mayor proporción de compromiso ganglionar nodal, receptores de progesterona más altos, y menor Ki67 que la cohorte de control, pero estos no llegaron a ser estadísticamente significativos (ver tabla 4.1). Estos hallazgos hacían pensar inicialmente que la respuesta que

se obtendría en los pacientes de la cohorte AC → T debía ser mayor, sin embargo, al hacer el análisis univariado de tasa pCR por esquema de tratamiento, éste no mostro diferencias estadísticamente significativas (tabla 4.2). Dada la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, se incluyeron en el modelo de regresión logística, los factores clínicos y patológicos que podrían influir en la respuesta, de manera independiente de acuerdo a las características inicialmente establecidas en la tabla de características basales (Tabla 4.1). Este análisis mostró que la odds ratio para alcanzar pCR en los pacientes que recibieron Docetaxel → AC fue de 3.83, estadísticamente significativo (95 %IC 1.04 – 14.09, $p = 0.044$), con lo que podemos concluir que, por lo menos en nuestra serie, la tasa de respuesta patológica completa fue mayor para los pacientes que recibieron Docetaxel → AC que en los pacientes que recibieron AC → Docetaxel.

5.1. Los inconvenientes de la respuesta patológica completa como único end point

La respuesta patológica completa, que actualmente es considerado parámetro asociado a mejor sobrevida por las agencias reguladoras [17], y usado como end point para la aprobación de nuevas terapias, tiene el inconveniente de no tomar en cuenta otros parámetros clínicos de respuesta, ni tampoco el estado basal de la enfermedad cuando se inicia el tratamiento. Algunos autores [29] han sugerido además que podría no ser adecuado usar la pCR como único end point, ya que se corre el riesgo de descartar terapias que podrían tener beneficio en sobrevida con seguimientos mas largos. Otra dificultad que entraña la pCR es que solo sabremos si se alcanzó al final del tratamiento, luego de la intervención quirúrgica, y podemos perder la oportunidad del manejo quirúrgico o de rotación de tratamiento en las pacientes que no responden y/o progresan rápidamente. En el tiempo nos hemos dado cuenta que

el cancer de mama es una enfermedad heterogenea incluso dentro de los mismos subtipos [7], con lo que no todos se beneficiaran del mismo tratamiento ni a tiempos similares. Algunos estudios han mostrado que se puede llegar a pCR incluso sin recibir QT en un porcentaje de pacientes [14], lo que nos indica que aún nos faltan dilucidar biomarcadores más precisos que nos sirvan como biomarcadores predictivos de respuesta.

5.2. Parámetros clínicos de evaluación de respuesta

Existen algunos estudios que han usado otros parámetros clínicos de evaluación para determinar pronostico, y se han encontrado correlación con la sobrevida. Nosotros decidimos evaluar paralelamente dos parámetros clínicos de respuesta adicionales: el Índice de respuesta a la neoadyuvancia (NRI) y la respuesta clínica (CR). Para determinar si estos parámetros de respuesta fueron factores pronósticos en nuestra serie, y para validarlos como parámetros de evaluación de neoadyuvancia, determinamos si tenían correlacion tanto con sobrevida global, como con sobrevida libre de enfermedad (ver figuras 4.1 y 4.2). Rodenhuis et al. [18] describieron previamente el cálculo de NRI como un método clínico de evaluación de respuesta a la neoadyuvancia en pacientes triple negativos, siendo este parámetro validado en otras publicaciones [19]. Esta medida también ha sido descrita en otras series, y Falo et al. reportaron correlación del NRI con sobrevida en pacientes HER2 negativos, usando como punto de corte de NRI = 0.5. Dado que nuestra serie incluye no solo triple negativos, se decidió evaluar el NRI con punto de corte a 0.5 para el análisis [20]. Este análisis mostró que en esta serie existió diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de los pacientes que alcanzan NRI >0.5 - aunque no alcancen pCR - que en los que no. Esto fue tanto en sobrevida global ($p = 0.034$) como de sobrevida libre de enfermedad ($p = 0.011$). Con este soporte se realizó el

cálculo de un modelo de regresión logística similar al calculado para pCR, con los mismos parámetros de ajuste, y se determinó que los pacientes que reciben T-A tuvieron OD de 3.96 para alcanzar NRI >0.5 (95 %IC 1.42 – 11.08, $p = 0.009$), por lo tanto, mejor respuesta a la neoadyuvancia. El otro parámetro de respuesta, mucho más frecuentemente usado en la práctica clínica diaria, que decidimos explorar fue la Respuesta Clínica (cCR + cPR), catalogando como respondedores a los pacientes que luego del tratamiento neoadyuvante alcanzaron o respuesta clínica/radiológica completa o mayor al 50 % de la medida inicial, y como no respondedores a los que se mantuvieron con enfermedad estable o incluso progresaron durante el tratamiento. Al igual que en el análisis previo, se realizó primero el análisis de sobrevida en todos los pacientes, hallándose que los pacientes respondedores, tenían mayor sobrevida que los no respondedores. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, tanto en sobrevida global ($p = 0.0014$), como en sobrevida libre de enfermedad ($p = 0.00023$). Dados estos resultados se realizó nuevamente otro modelo de regresión logística con los factores de ajuste similares a los dos previos, para determinar el esquema tendría mejor probabilidad de alcanzar respuesta clínica. Se determinó que los pacientes que recibieron Docetaxel → AC tuvieron OR de 3.65 (95 %IC 1.03 – 12.94, $p = 0.045$), para alcanzar respuesta clínica. Este estudio no pretende validar las 2 medidas realizadas previamente, como parámetros de respuesta a la neoadyuvancia, sino que simplemente fueron realizados para comprobar que efectivamente, al menos en nuestra serie, el esquema de tratamiento de taxanos seguido de antraciclinas fue más efectivo en alcanzar respuesta, que el esquema clásico de antraciclinas seguida de taxanos, y que estos parámetros de respuesta están correlacionados, también al menos en nuestra serie, tanto con la sobrevida global como con la sobrevida libre de enfermedad.

5.3. Datos de toxicidad sesgados por el diseño

Se colectaron datos de toxicidad registrados en la historia clínica de todos los pacientes para ambas cohortes, considerando la toxicidad hematológica grado 3 y 4, así como las hospitalizaciones asociadas a eventos adversos a QT. Se realizó otro análisis de los eventos adversos no hematológicos, pero se consideraron estos en este análisis a los grado 2 y 3, ya que no se reportaron eventos no hematológicos grado 4. Ningún paciente falleció por toxicidad durante el tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la toxicidad hematológica entre grupos. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de hospitalización por eventos adversos asociadas a la neoadyuvancia (Tabla 4.6). Al hacer el análisis de toxicidad no hematológica al tratamiento se encontraron diferencias en la frecuencia de presentación entre cohortes siendo más frecuentes los eventos adversos observados en la cohorte exploratoria, sin embargo los únicos eventos adversos que fueron estadísticamente mayores en la cohorte de Docetaxel → AC fueron: (1) Astenia durante el tratamiento con AC y durante el tratamiento con Docetaxel, (2) Neuropatía asociada a Docetaxel y (3) Reacción alérgica a Docetaxel (ver Tablas 4.7 y 4.8). Creemos que estos hallazgos se podrían asociar, más que a toxicidad, al recojo más exhaustivo de los datos de toxicidad que se realizó en los pacientes de la cohorte exploratoria, ya que como se detalló previamente, estos pacientes fueron parte de un ensayo clínico que estudia la farmacocinética del docetaxel. De hecho, estos pacientes tuvieron evaluaciones neurológicas y seguimiento más estricto de la administración del docetaxel como parte del protocolo que no se realizan en la práctica clínica diaria y que aumenta la posibilidad encontrar eventos adversos leves que en otras circunstancias pasarían desapercibidas. Otra posible explicación a la mayor frecuencia de neuropatías asociada a docetaxel en la cohorte de taxanos seguida de antraciclinas reportadas en otros estudios [30] y también encontrada en nuestra serie, es el hecho que las

pacientes que reciben primero los taxanos, reportan al oncólogo la neuropatía durante el tratamiento con AC y este lo registra, en cambio las pacientes que reciben docetaxel pasan luego al tratamiento quirúrgico y al postoperatorio, en el que muy pocas veces se reportan datos de neuropatía, a menos que esta sea severa o se asocie a complicaciones postquirúrgicas. Dada la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio y las limitaciones en el recojo de la toxicidad que esto conlleva, no podríamos afirmar que un esquema fue más tóxico que otro, esto debe ser evaluado de manera prospectiva, con un estudio diseñado para tal fin. El grado de cumplimiento del tratamiento fue medido por la intensidad de dosis de antraciclinas y taxanos, para cuyo cálculo empleamos una fórmula modificada, que incluyó como variables el número de ciclos recibidos, duración total del tratamiento y dosis total recibida. Este resultado fue comparado con el supuesto que la paciente recibe los 4 ciclos en 12 semanas al 100 % de la dosis en cada etapa. Calculamos la intensidad de dosis relativa total para doxorubicina y para docetaxel en cada paciente, para luego promediarlas y obtener la RTDI Global de cada una de ellas (Ver fórmula 3.1).

5.4. Cumplimiento del tratamiento y sus efectos en la respuesta

Se encontró la que la RTDI global para la cohorte control fue 96.7% y para la cohorte exploratoria fue de 92.56 %, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0.037$). Esta diferencia se debió básicamente a la diferencia de cumplimiento de las antraciclinas, siendo éste mayor en la cohorte de control. No se encontraron diferencias en la intensidad de dosis de los taxanos entre las dos cohortes. Realizando el mismo análisis en los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa observamos una tendencia a tener menor RTDI global en la cohorte exploratoria, siendo la mediana de RTDI global de 89.8 % vs. 96.46 % para la cohorte de control,

sin embargo, esta tendencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.055$). Todos los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa tuvieron RTDI global mayor de 80 %.

5.5. Implicaciones de los resultados en investigaciones futuras

Los resultados han mostrado una mayor probabilidad de respuesta patológica completa cuando se usan taxanos seguido de antraciclinas en nuestra serie. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, solo podemos generar la hipótesis de que efectivamente la secuencia de taxanos seguida de antraciclinas es más eficaz en respuesta tanto clínica y patológica de las pacientes con cáncer de mama no metastásico HER2 negativo. Estos datos justifican el diseño y la ejecución de un estudio más cantidad de pacientes, aleatorizado, prospectivo que responda definitivamente a esta interrogante.

Es importante mencionar un hallazgo que si bien no ha sido evaluado como objetivo de este estudio, creemos merece ser explorado en estudios futuros de manera prospectiva. Durante el tratamiento neoadyuvante la mayoría de pacientes que hicieron respuesta patológica completa fueron pacientes que tuvieron respuesta rápida con los primeros ciclos de quimioterapia. Realizamos la consulta con expertos para ver que opinaban al respecto y el acuerdo general fue que efectivamente ellos veían esta tendencia. Esto podría estar en relación a los hallazgos de Ishitobi y cols, que encontraron que las pacientes que hacían respuesta del 30 % o mayor luego de dos ciclos de quimioterapia predecía mejor tiempo libre de recurrencia en mama ipsilateral [4]. Si bien es cierto en nuestro estudio se observó que todos los pacientes que hacían pCR habían recibido 80 % o más de la dosis planeada, también es

cierto que los pacientes que hicieron pCR no eran necesariamente los que tenían el 100 % de la dosis. Esto plantea la pregunta de si los pacientes que hicieron pCR, hicieron respuesta con los ciclos iniciales de quimioterapia. Creemos que los estudios prospectivos a futuro, deben evaluar la respuesta luego de los primeros ciclos dependiendo del subtipo molecular.

Capítulo 6

Conclusiones

1. En nuestra serie existió mayor probabilidad de alcanzar respuesta patológica completa con el uso de tratamiento neoadyuvante con taxanos seguido de antraciclinas en pacientes con cancer de mama no metastásico HER2 negativo, el estudio alcanzó su objetivo primario.
2. La respuesta clínica - medida con NRI y/o con Respuesta clínica $> 50\%$ - puede ser considerada como un parámetro de respuesta a neoadyuvancia y en nuestra serie se correlacionó con mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.
3. No hubo diferencias significativas en la toxicidad hematológica ni en el número de hospitalizaciones entre las dos cohortes.
4. Se presentó mayor astenia, reacciones alérgicas, y mas neuropatia en la cohorte de Docetaxel \rightarrow AC, sin embargo el sesgo de recoleccion de datos por el diseño podría explicar esta diferencia. Se requieren estudios prospectivos aleatorizados para confirmar estos hallazgos de toxicidad.
5. Los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa recibieron 80 % o más del tratamiento inicialmente planeado.

6. Los resultados del presente estudio justifican el diseño y la ejecución de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y con mayor número de pacientes para confirmar los resultados.
7. Los resultados del presente estudio justifican la realización de un estudio prospectivo comparativo aleatorizado con mayor número de pacientes para confirmar los resultados.

Capítulo 7

Agradecimientos

- A mi familia, la comprensión y el sacrificio de Giovana, mi amada esposa, ha sido fundamental para culminar mis proyectos académicos. Ella con su paciencia y apoyo constante ha sido un pilar importante en mi crecimiento profesional y personal. A mis preciosas hijas Giovanita y Dianita, alegría de mi existencia, que con una sonrisa me inspiran cada día a enfrentar nuevos retos. A mis padres, que con su apoyo constante e infinita paciencia, han guiado mi camino siempre hacia mejor.
- A mis profesores, amigos y guías del Institut Català de'Oncologia en Barcelona, quienes desde el momento que llegué me abrieron las puertas y me brindaron todo el apoyo, que ha permitido llevar a cabo este estudio. A los doctores Catalina Faló, Ernest Nadal, Ramón Palmero, Miguel Gil, Sonia Pernas que bajo la dirección del Dr. Ramón Salazar (asesor del presente trabajo), han sido mis maestros mientras estuve con ellos, y se han convertido en amigos a quienes siempre estaré agradecido.
- A la Fundación Carolina, que mediante su sistema de Becas, me permitió realizar la estancia, que sin duda fue una de las mejores experiencias de mi carrera.
- A las pacientes que fueron parte de este estudio, su valentía y fortaleza para

enfrentar lo adverso, siempre nos ha enseñado que como oncólogos y compañeros en su lucha, siempre podemos aprender y brindar algo mas.

A todos ellos, Muchas Gracias...

Bibliografía

1. Siegel, RL, Miller, KD y Jemal, A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017;67:7-30.
2. Kantarjian, H y Wolff, R. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology, Third Edition*. McGraw-Hill Education, 2016. URL: <https://books.google.com.pe/books?id=7Zo5DAAAQBAJ>.
3. Devita, V, Lawrence, T y Rosenberg, S. *Cancer of the Breast: From Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, 2016. URL: <https://books.google.com.pe/books?id=CXAAswEACAAJ>.
4. Ishitobi, M, Komoike, Y, Motomura, K, Koyama, H e Inaji, H. Early Response to Neo-adjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast Predicts Both Successful Breast-Conserving Surgery and Decreased Risk of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *The breast journal* 2010;16:9-13.
5. Edge, S, Byrd, D, Compton, C, Fritz, A, Greene, F y Trotti, A. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*. Springer New York, 2011. URL: <https://books.google.com.pe/books?id=K02QPwAACAAJ>.
6. Blows, FM, Driver, KE, Schmidt, MK y col. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000279.

7. Perou, CM, Sorlie, T, Eisen, MB, Rijn, M van de y col. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747.
8. Dumontet, C, Krajewska, M, Treilleux, I y col. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2010;16:3988-3997.
9. Stearns, V, Singh, B, Tsangaris, T y col. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2003;9:124-133.
10. Faló, C, Moreno, A, Benito, E y col. Primary chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil in operable breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:657-663.
11. Fisher, B, Bryant, J, Wolmark, N y col. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:2672-2685.
12. Bear, HD, Anderson, S, Smith, RE y col. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:2019-2027.
13. Smith, IC, Heys, SD, Hutcheon, AW y col. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:1456-1466.
14. Gianni, L, Pienkowski, T, Im, Y-H y col. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology* 2012;13:25-32.

15. Gianni, L, Baselga, J, Eiermann, W y col. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *JCO* 2009;27:2474-2481.
16. Cortazar, P, Zhang, L, Untch, M y col. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384:164-172.
17. Prowell, T y Cortazar, P. Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use of an Endpoint to Support Accelerated Approval. Draft guidance for industry 2012.
18. Rodenhuis, S, Mandjes, I, Wesseling, J y col. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Annals of oncology* 2010;21:481-487.
19. Jebbink, M, Werkhoven, E van, Mandjes, I y col. The prognostic value of the neoadjuvant response index in triple-negative breast cancer: validation and comparison with pathological complete response as outcome measure. *Breast cancer research and treatment* 2015;153:145-152.
20. Falo, C, Ventura, L, Petit, A y col. Abstract P2-08-31: Tumor and axillar downstaging as a prognostic factor and evaluation of effectiveness to primary chemotherapy in breast cancer: A retrospective analysis. 2016.
21. Guo, B, Villeneuve, DJ, Hembruff, SL y col. Cross-resistance studies of isogenic drug-resistant breast tumor cell lines support recent clinical evidence suggesting that sensitivity to paclitaxel may be strongly compromised by prior doxorubicin exposure. *Breast cancer research and treatment* 2004;85:31-51.
22. Taghian, AG, Abi-Raad, R, Assaad, SI y col. Paclitaxel decreases the interstitial fluid pressure and improves oxygenation in breast cancers in patients treated with neoadjuvant chemotherapy: clinical implications. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:1951-1961.

23. Alvarez, R, Bianchini, G, Hsu, L y col. Abstract P5-10-02: Clinical Outcome of Two Sequences of Administering Paclitaxel (P) and Anthracyclines (A) as Primary Systemic Therapy (PST) and Adjuvant Chemotherapy (ACT) in Breast Cancer (BC) Patients: A Retrospective Analysis from the MD Anderson Cancer Center (MDACC). 2010.
24. Earl, HM, Vallier, A-L, Hiller, L y col. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2× 2 factorial randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2014;15:201-212.
25. Untch, M, Jackisch, C, Schneeweiss, A y col. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:345-356.
26. Hryniuk, W y Levine, M. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1986;4:1162-1170.
27. Team, RC. The R project for statistical computing. Available at www.R-project.org/. Accessed October 2014;31:2014.
28. Coates, AS, Winer, EP, Goldhirsch, A y col. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 2015;26:1533-1546.
29. Rose, BS, Winer, EP y Mamon, HJ. Perils of the pathologic complete response. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:3959-3962.
30. Thiery-Vuillemin, A, Llombart-Cussac, A, Chaigneau, L y col. Sequential taxane and anthracycline-containing neoadjuvant regimens: the sequential order impact. *The Breast* 2011;20:46-49.