

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“ESTUDIO DE FACTIBILIDAD CON FULVESTRANT COMO
TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO COMPASIVO EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS CON ENFERMEDAD METASTASICA DE CANCER
DE MAMA QUE HAN PROGRESADO A TRATAMIENTO HORMONAL
PREVIO”**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD EN:
ONCOLOGIA MÉDICA

P R E S E N T A
DRA. LAURA ARGELIA ROSALES SARACCO

ASESORES CLINICO:
DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
DR. MARIO A. PEREZ MARTINEZ

ASESOR METODOLOGICO:
DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES:

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA.
JEFE DE SERVICIO. ONCOLOGIA MEDICA.
UMAE. HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CMN SXXI. IMSS.
ASESOR CLINICO.

DR. MARIO A. PEREZ MARTINEZ.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA.
UMAE. HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CMN SXXI. IMSS.
ASESOR CLINICO.

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA.
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION.
UMAE. HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CMN SXXI. IMSS.
ASESOR CLINICO.

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES Y HERMANOS:
POR EL APOYO RECIBIDO EN TODOS LOS ASPECTOS, DURANTE TODO
ESTE TIEMPO.

AL DR. MICHEL BONIFANT CISNEROS:
POR SU AMISTAD Y COMPAÑERISMO DURANTE TODO EL TIEMPO DE LA
ESPECIALIDAD.

A MIS PROFESORES:
DR. MARIO A. PEREZ, DR. JUAN ALEJANDRO SILVA, DRA. MYRYAM SILVA.
POR SUS ENSEÑANZAS ACADÉMICAS Y ÉTICAS.

INDICE

| | | |
|-------------------------------|-------|-----------|
| Introducción | | 1 |
| Justificación | | 2 |
| Objetivos | | 3 |
| Hipótesis | | 3 |
| Variables | | 3 |
| Material y Métodos | | 4 |
| Criterios de Inclusión | | 5 |
| Criterios de Exclusión | | 6 |
| Análisis estadístico | | 7 |
| Cronograma | | 10 |
| Resultados | | 11 |
| Tablas y Graficas | | 12 |
| Discusión | | 14 |
| Referencias | | 15 |

**“ESTUDIO DE FACTIBILIDAD CON FULVESTRANT COMO
TRATAMIENTO ANTIESTROGENICO COMPASIVO EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS CON ENFERMEDAD METASTASICA DE CANCER
DE MAMA QUE HAN PROGRESADO A TRATAMIENTO HORMONAL
PREVIO”**

INTRODUCCION:

El tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con tumores hormonosensibles es basado en dos alternativas: prevención de la unión del estrógeno al receptor usando un antiestrógeno o bajando los niveles de estrógeno usando inhibidores de aromatasas.

La eficacia y tolerabilidad asociada al uso de agentes endócrinos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado está claramente establecido en muchos estudios clínicos, aunque posterior a la respuesta inicial la mayoría de los pacientes eventualmente presenta progresión y requiere de más opciones de terapia hormonal.

En aquellos pacientes que responden a tratamientos endocrinos la respuesta a otros agentes endocrinos es común, debido a esta potencial respuesta a terapias endocrinas múltiples muchos pacientes pueden seguir obteniendo el beneficio clínico sin los efectos adversos de la quimioterapia. Esta es particularmente una consideración importante en aquella población anciana en quien es menos probable que tolere eventos adversos severos¹

El modulador selectivo del receptor de estrógeno Tamoxifeno está bien establecido como un tratamiento altamente efectivo para pre y posmenopáusicas con enfermedad de mama avanzada o temprana².

Una vez que el cáncer de mama recurre o progresa después del tratamiento con tamoxifeno, el tratamiento estándar son los inhibidores de aromatasas, tales como los de tercera generación oral, incluyendo letrozol o anastrozol, y además agentes esteroideos como el Exemestano³.

La actividad de las terapias endocrinas secuenciales depende que posean diferentes mecanismos de acción, de esta manera la resistencia cruzada puede ser evadida; esto es importante en la nueva terapia endocrina ya que deben integrarse de manera efectiva en la secuencia de tratamiento para obtener el máximo beneficio¹.

El fulvestrant es un antagonista de estrógeno puro con un novedoso modo de acción que lo distingue del tamoxifeno o cualquier otro antiestrógeno utilizado actualmente, el fulvestrant es una molécula que actúa uniéndose al receptor de estrógeno de manera competitiva.

Aunque en contraste con el Tamoxifeno, el Fulvestrant al unirse al receptor conlleva a una rápida degradación y pérdida de la proteína del receptor hormonal⁴. La disminución de los niveles de RE en el tumor es dependiente de dosis y también reduce significativamente los niveles del receptor de progesterona⁵.

El fulvestrant antagoniza todas las funciones del receptor, mientras que el tamoxifeno bloquea únicamente una, un factor que contribuye a su actividad agonista en algunos tejidos⁴.

En estudios fase II el fulvestrant ha demostrado buena actividad clínica en pacientes con cáncer de mama avanzado resistente a tamoxifeno con mayor duración de la respuesta que aquellas que reciben acetato de megestrol después de la falla a tamoxifeno⁵⁻⁶.

JUSTIFICACION:

El cáncer de mama continúa siendo la segunda neoplasia más común en mujeres mexicanas.⁷ En el cuatrenio 1993-1996, se notificaron 106,086 casos nuevos de neoplasias malignas en la población derechohabiente del instituto, con predominio en sexo femenino (63.7%), 11,399 casos (10.7%) corresponden a cáncer de mama⁸.

En nuestro país el cáncer de mama se diagnostica en etapas clínicas avanzadas cuando la mejor expectativa de tratamiento es la paliación. En general se acepta que aproximadamente un tercio de todos los tumores malignos de mama son estrógeno-dependientes, por lo que una importante cantidad de pacientes en etapa avanzada y metastásica de la enfermedad serán tratadas paliativamente con bloqueo hormonal⁹.

El bloqueo hormonal que mejor resultado ha tenido en los últimos 20 años es la terapia antiestrogénica con Tamoxifeno y más recientemente los inhibidores de aromatasas¹⁰⁻¹¹, sin embargo, habrá que considerar algunos aspectos en el balance de la decisión terapéutica: dichos medicamentos no están del todo exentos de eventos adversos y la posibilidad siempre presente de resistencia al tratamiento hormonal⁸⁻⁹.

En esta situación, el descubrimiento e introducción de nuevas alternativas de tratamiento hormonal para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible, es siempre esperado.

El fulvestrant, ha demostrado ser tan efectivo como el inhibidor de aromatasas y como el tamoxifeno en el tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres con cáncer de mama hormonosensible¹²⁻¹⁴, por lo que en el presente protocolo se propone estudiar el nuevo antiestrogénico en una indicación de uso compasivo como rescate terapéutico después de falla a dos líneas de tratamiento hormonal previo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de mama continúa siendo la segunda neoplasia más común en mujeres mexicanas.⁷ En el cuatrenio 1993-1996, se notificaron 106,086 casos nuevos de neoplasias malignas en la población derechohabiente del instituto, con predominio en sexo femenino (63.7%), 11,399 casos (10.7%) corresponden a cáncer de mama⁸.

En nuestro país el cáncer de mama se diagnostica en etapas clínicas avanzadas cuando la mejor expectativa de tratamiento es la paliación. En general se acepta que aproximadamente un tercio de todos los tumores malignos de mama son estrógeno-dependientes, por lo que una importante cantidad de pacientes en etapa avanzada y metastásica de la enfermedad serán tratadas paliativamente con bloqueo hormonal⁹.

El bloqueo hormonal que mejor resultado ha tenido en los últimos 20 años es la terapia antiestrogénica con Tamoxifeno y más recientemente los inhibidores de aromatasas¹⁰⁻¹¹, sin embargo, habrá que considerar algunos aspectos en el balance de la decisión terapéutica: dichos medicamentos no están del todo exentos de eventos adversos y la posibilidad siempre presente de resistencia al tratamiento hormonal⁸⁻⁹.

En esta situación, el descubrimiento e introducción de nuevas alternativas de tratamiento hormonal para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible, es siempre esperado.

El fulvestrant, ha demostrado ser tan efectivo como el inhibidor de aromatasas y como el tamoxifeno en el tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres con cáncer de mama hormonosensible¹²⁻¹⁴, por lo que en el presente protocolo se propone estudiar el nuevo antiestrogénico en una indicación de uso compasivo como rescate terapéutico después de falla a dos líneas de tratamiento hormonal previo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Evaluar la factibilidad de uso de fulvestrant en las paciente posmenopáusicas derechohabientes del IMSS con cáncer de mama avanzado, que cumplan criterios de inclusión.
- Evaluar seguridad de aplicación y uso.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar calidad de vida
- Evaluar respuesta y Periodo libre de progresión.

HIPOTESIS:

Es factible y conveniente la aplicación de fulvestrant en las mujeres posmenopáusicas derechohabientes del IMSS con cáncer de mama hormonosensible y multitratadas, que no hay otra opción de tratamiento paliativo con buena tolerancia y respuesta clínica.

MARCO TEORICO:

La eficacia y tolerabilidad asociada al uso de agentes endócrinos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado esta claramente establecido en muchos estudios clínicos, aunque posterior a la respuesta inicial la mayoría de los pacientes eventualmente presenta progresión y requiere de más opciones de terapia hormonal.

En aquellos pacientes que responden a tratamientos endocrinos la respuesta a otros agentes endocrinos es común, debido ha esta potencial respuesta a terapias endocrinas múltiples muchos pacientes pueden seguir obteniendo el beneficio clínico sin los efectos adversos de la quimioterapia. Esta es particularmente una consideración importante en aquella población anciana en quien es menos probable que tolere eventos adversos severos¹

El modulador selectivo del receptor de estrógeno Tamoxifeno esta bien establecido como un tratamiento altamente efectivo para pre y posmenopáusicas con enfermedad de mama avanzada o temprana².

Una vez que el cáncer de mama recurre o progresa después del tratamiento con tamoxifeno, el tratamiento estándar son los inhibidores de aromatasas, tales como los de tercera generación oral, incluyendo letrozol o anastrozol, y además agentes esteroides como el Exemestane³.

La actividad de las terapias endocrinas secuenciales depende que posean diferentes mecanismos de acción, de esta manera la resistencia cruzada puede ser evadida; esto es importante en la nueva terapia endocrina ya que deben integrarse de manera efectiva en la secuencia de tratamiento para obtener el máximo beneficio¹.

El fulvestrant es un antagonista de estrógeno puro con un novedoso modo de acción que lo distingue del tamoxifeno o cualquier otro antiestrógeno utilizado actualmente, el fulvestrant es una molécula que actúa uniéndose al receptor de estrógeno de manera competitiva.

Aunque en contraste con el Tamoxifeno, el Fulvestrant al unirse al receptor conlleva a una rápida degradación y pérdida de la proteína del receptor hormonal⁴. La disminución de los niveles de RE en el tumor es dependiente de dosis y también reduce significativamente los niveles del receptor de progesterona⁵.

El fulvestrant antagoniza todas las funciones del receptor, mientras que el tamoxifeno bloquea únicamente una, un factor que contribuye a su actividad agonista en algunos tejidos⁴.

En estudios fase II el fulvestrant a demostrado buena actividad clínica en pacientes con cáncer de mama avanzado resistente a tamoxifeno con mayor duración de la respuesta que aquellas que reciben acetato de megestrol después de la falla a tamoxifeno⁵⁻⁶.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO:

Este es un estudio clínico de factibilidad, longitudinal, abierto y prospectivo de hormonoterapia para uso compasivo de 250 mg de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que cumplan criterios de inclusión.

DURACION DEL ESTUDIO:

Las pacientes recibirán tratamiento mensual con fulvestrant hasta la progresión de la enfermedad, aparición de un evento adverso que amerite suspensión del tratamiento, falta de cumplimiento con el esquema y frecuencia de dosificación del medicamento, a discreción médica o por deseo expreso de la paciente.

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Dado que este es un estudio de factibilidad, se tendrá un tamaño de muestra a conveniencia, conformado por todas las pacientes derechohabientes evaluables que sean reclutadas durante los meses de agosto a diciembre del 2004.

POBLACION ESTUDIO:

Mujeres derechohabientes con cáncer de mama avanzado que reúnan los criterios de inclusión.

FARMACO DE ESTUDIO:

Dosis y administración: habrá un solo tratamiento para 50 pacientes con fulvestran una vez al mes (cada 28+/-3 días) por vía intramuscular hasta máximo beneficio.

DEFINICION DE VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Edad
- ECOG
- Número de ciclos.
- Número de tratamientos de Quimioterapia previos
- Número de tratamientos de hormonoterapia previos
- Receptor de estrógenos
- Receptor de progesterona

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Respuesta clínica
- calidad de vida
- periodo libre de progresión

- sobrevida global

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Confirmación histológica o citológica de cáncer de mama.
2. Evidencia objetiva de que no hay posibilidades de tratamiento curativo para la enfermedad. Se pueden incluir pacientes con enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica si cumplen con este criterio o la paciente no sea candidata a cirugía por riesgo quirúrgico inaceptable.
3. Estar en periodo posmenopáusico definido este como cualquiera de las situaciones listadas a continuación:
 - a. Edad > 60 años
 - b. Edad > 45 años con amenorrea > 12 meses y útero intacto.
 - c. Niveles de FSH dentro de límites posmenopáusicos (de acuerdo a los valores establecido por el laboratorio).
 - d. Haber sido sometida a ooforectomía bilateral.
4. Capacidad funcional de la OMS de 0, 1, o 2.
5. Expectativa de vida mayor a 3 meses.
6. Intolerancia o resistencia adquirida a, cuando menos, dos clases de agentes hormonales (antiestrógenos no esteroideos; progestágenos; inhibidores de aromatasas).
7. Evidencia de sensibilidad hormonal documentada por un beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) que se mantenga por un mínimo de 24 semanas con el último agente hormonal utilizado.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Presencia de enfermedad metastásica visceral que ponga en peligro la vida como por ejemplo: Gran compromiso hepático, o compromiso clínicamente significativo del sistema nervioso central; o diseminación linfática pulmonar. Las pacientes con compromiso pulmonar discreto sin deterioro significativo de la función respiratoria pueden recibir tratamiento.
2. Presencia de linfedema como manifestación única de la enfermedad a menos que esté claramente relacionada con linfadenopatía tumoral.
3. Tratamiento previo con fulvestran.
4. Radioterapia amplia recibida en las 4 semanas anteriores (30% o más de los huesos con médula ósea, p: ej. Pelvis total o media columna vertebral).
5. Quimioterapia sistémica recibida en las 4 semanas anteriores (6 semanas para nitrosureas o mitomicina C, Estroncio-90 o cualquier otro radio fármaco, dentro de los 3 meses anteriores.
6. Presencia actual o en los últimos 3 años de malignidad sistémica (distinta al cáncer de mama, o al carcinoma del cuello uterino *in situ* o carcinoma escamoso de la piel adecuadamente tratados), a menos que haya evidencia histológicamente documentada de cáncer de mama en alguna de estas lesiones.
7. Que se encuentre recibiendo tratamiento estrogénico de reemplazo.
8. Cuenta plaquetaria de menos de $100 \times 10^8/L$. Bilirrubina total > 1.5 veces el limite superior de los rangos de referencia (LSRR), Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >2.5 veces el LSRR sin metástasis hepáticas demostrables o >5 veces el LSRR ante la presencia de metástasis hepáticas. Rangos normalizado intencional (INR) >6 .
9. Antecedentes de diátesis hemorrágicas. Las pacientes bajo tratamiento anticoagulante crónico deberán ser tratadas con precaución extrema.
10. Antecedentes de hipersensibilidad a Fulvestran o alguno de los componentes de la formula.
11. Tratamientos concomitantes (excluidos):
Los siguientes tratamientos concomitantes NO están permitidos durante el estudio:
 - a. Cualquier otra terapia anticancerosa
 - b. Terapia de reemplazo hormonal
 - c. Estrógenos tópicos (incluyendo cualquier preparación vaginal.
 - d. Esteroides sistémicos.
 - e. Megace^R (acetato de megestrol) para el tratamiento de los bochornos.
 - f. Radioterapia.

EVALUACION:

Todos los datos reportados como línea base (datos demográficos, ECOG, mediciones basales, diagnóstico, etc.) se resumirán de la siguiente manera: para las variables cuantitativas se calculará el promedio, la desviación estándar y los valores mínimo y máximo; para las variables de naturaleza cualitativa se elaborarán tablas de frecuencia.

Eventos adversos: Se enlistarán los eventos adversos y construirá una tabla de frecuencia para identificar su incidencia.

Pruebas de Laboratorio: Se calculará el cambio promedio al final del estudio con respecto al valor basal y se comparará como grupos basal y final, usando la prueba del análisis de covarianza.

Terminación prematura del tratamiento: Las pacientes retirados del estudio en forma prematura serán listadas y se construirá una tabla de frecuencia.

ANALISIS DE CALIDAD DE VIDA: Se utilizará el cuestionario FACT-B 4^a versión, que se aplicará mensualmente antes de la inyección mensual de fulvestran (cada 28+/-3 días).

EVALUACION DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

Aún cuando no es un objetivo del estudio se podrá evaluar respuesta tumoral y los hallazgos anormales. Se tomarán en cuenta los criterios para evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés)¹⁵.

TAMAÑO TUMORAL: El tamaño tumoral será evaluado en cada consulta y se evaluarán clínicamente los cambios que pudiera manifestar el tumor en sus dimensiones. Se considerará paciente evaluable para respuesta a todas las pacientes que tengan un mes o más de tratamiento.

- a. Tumor medible: Es aquel que puede ser medido en por lo menos una dimensión y se puede considerar representativo de la enfermedad (lesión objetivo).
- b. Se definirá cada lesión objetivo y se medirá en forma basal para posteriormente medir dicha lesión en cada visita planeada de seguimiento, con la finalidad de evaluar la respuesta clínica al tratamiento; si son varios los tumores representativos, se sumarán sus diámetros mayores. Se especificará su medida en escala métrica y se consignará en las hojas de reporte de caso (HRC) por lo menos su diámetro mayor en una dimensión.

- c. Se considerará medible un tumor con un diámetro > 20 mm. con técnicas convencionales. El reporte de los cambios se referirá como porcentaje de respuesta observada y se clasificará como Respuesta completa, Respuesta parcial, Enfermedad estable o progresión de la enfermedad.
- d. Los cambios en la medida de la lesión objetivo deberán confirmarse con mediciones que deberán repetirse con NO menos de 4 semanas de intervalo desde que el criterio de respuesta se definió.
- e. Respuesta completa (RC): Desaparición de todas las lesiones objetivo.
- f. Respuesta parcial (RP): Disminución de al menos 30% en la suma de los diámetros mayores de la lesión objetivo, tomando como referencia la suma basal tomada de los diámetros mayores.
- g. Progresión de la Enfermedad (PE): Aumento en por lo menos 20% en la suma de los diámetros mayores de la lesión objetivo, tomando como referencia la suma de los diámetros anotados desde el comienzo del tratamiento. Aparición de una o varias lesiones tumorales nuevas.
- h. Enfermedad Estable (EE): Cuando la lesión objetivo no tiene suficiente disminución en los diámetros como para considerarse respuesta parcial o cuando no presenta incremento en sus diámetros lo suficiente como para considerarse progresión de la enfermedad.

TOXICIDAD:

El grado de la severidad de los síntomas será:

Grado 0= sin toxicidad, 1= leve, 2=moderada, 3=severa y 4 = grave (pone en peligro la vida), y en forma específica, los criterios comunes de toxicidad del Instituto nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) ¹⁶.

Pacientes evaluable para toxicidad: todos los pacientes serán evaluables para toxicidad desde la primera dosis de fulvestran.

MEDIDAS DE SEGURIDAD:

EVENTOS ADVERSOS:

Las definiciones de eventos adversos (EA) y de eventos adversos serios o graves (EAS) se proporcionan a continuación:

- a. Evento Adverso: Un evento adverso es el desarrollo de una condición médica no deseada o el deterioro de una condición médica preexistente, posterior o durante la exposición a un medicamento, que se considere o no como causalmente relacionado a dicho medicamento. Una condición médica no deseada puede ser los síntomas (por ejemplo: náusea, angor), los signos (por ejemplo: taquicardia, hepatomegalia) o los resultados anormales de un examen no clínico (por ejemplo: exámenes de laboratorio, electrocardiograma). Todos los eventos que se deben de manera inequívoca a progresión de la enfermedad no deben reportarse como eventos adversos.
- b. Evento adverso serio: Un evento adverso serio o también conocido como evento adverso grave, es un EA que ocurre en cualquier momento durante la administración del medicamento en estudio y que cumple con uno o más de los siguientes criterios:
 - i. Provoca la muerte
 - ii. Amenaza de manera inmediata la vida del paciente
 - iii. Requiere hospitalización del paciente o prolongación de la ya existente.
 - iv. Provoca una discapacidad o incapacidad persistente.
 - v. Provoca anomalía congénita o un defecto de nacimiento.
 - vi. Es un evento médico importante que puede poner en peligro al paciente o puede requerir de la intervención médica para prevenir alguno de los resultados listados anteriormente.

La causalidad de los EAS (por ejemplo, su relación con el tratamiento con fulvestran) se evaluará por el investigador, quien deberá responderse “sí o no” a la pregunta ¿Considera usted que existe una posibilidad razonable de que el evento se presentó debido al medicamento?

Cualquier evento u hospitalización que se deban de manera inequívoca a progresión de la enfermedad no deben reportarse como EAS.

A todas las toxicidades relaciones con el tratamiento y los eventos adversos serios se les dará un seguimiento adecuado hasta su resolución, a menos que, a opinión del médico, la condición no tenga posibilidades de resolverse debido a la enfermedad misma del paciente.

Después de suspender el tratamiento, a las pacientes se les dará seguimiento específico en caso de que se presenten cualquier EAS durante 30 días calendario después de la última administración del medicamento en estudio.

CRONOGRAMA:

- Inicio de protocolo al ser aprobado.
- Reclutamiento de pacientes: Agosto 2004 a febrero del 2005.
- Análisis de toxicidad y eficacia: De 4 hasta 18 meses después de reclutado el último paciente.
- Informe y presentación de resultados conforme al análisis estadístico enfatizando en calidad de vida.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 13 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y cuyo tratamiento se encontraba disponible.

La edad promedio fue de 60.8 años con un rango de 38 a 81 años. En la escala funcional el 61.5% de los pacientes tenía ECOG 1 y el 38.5% ECOG 2.

El número de ciclos fue 1: 7.7%, 2: 15.4%, 3: 23.1%, 4: 7.7%, 5: 23.1%, 6: 7.7%, 8: 7.7% y 10: 7.7%.

No se reportaron eventos adversos serios; 53.8% de los pacientes cursaron sin toxicidad; se presentó toxicidad grado 2 en un 7.7% y grado 1 en 38.5 de las pacientes.

De acuerdo con los lineamientos del protocolo, el tratamiento se suspendió al documentarse la progresión, lo cual ocurrió en todas las pacientes...

RESPUESTA: Se logró EE en seis pacientes (46.2 %) y RP en 1 paciente (7.7%); en seis pacientes (46.2%) no se documentó estabilidad o respuesta parcial. No se encontró correlación con el ECOG inicial y el tipo de respuesta.

Todas las pacientes recibieron al menos una línea de quimioterapia previa, tres pacientes dos líneas de tratamiento previo, cuatro pacientes tres líneas de tratamiento previo, dos pacientes cuatro líneas de tratamiento previo y tres pacientes cinco líneas de tratamiento previo; no se encontró correlación entre el número de esquemas previos de quimioterapia y la respuesta a fulvestrant ($\chi^2=.513$) (tabla 1).

Todas las pacientes recibieron al menos dos líneas de hormonoterapia (incluyendo tamoxifeno) 10 pacientes, dos líneas, y dos pacientes, tres líneas, y un paciente cinco líneas. Encontramos una tendencia en el sentido de que con un menor número de líneas de hormonoterapia previa hay una mejor respuesta clínica puesto que en el grupo de dos líneas previas se documentaron cinco pacientes con enfermedad estable y uno con respuesta parcial, mientras que la paciente con múltiples líneas de tratamientos previos presentó progresión de la enfermedad como respuesta, aunque esta tendencia no alcanzó significancia estadística ($\chi^2=.824$) tabla 2.

PERÍODO LIBRE DE PROGRESIÓN: Al comparar las curvas de período libre de progresión utilizando el criterio de la respuesta y mediante el método de Log-Rank, se encontró que para la enfermedad estable la media fue de 192 días vs. 80 en el grupo de pacientes que no presentaron estabilidad o respuesta ($p=0.0008$) Fig. 1.

SOBREVIDA GLOBAL: No encontramos diferencias en cuanto a la sobrevida global entre los pacientes con diferente grado de respuesta, y para toda la cohorte la media fue de 137 días.

CALIDAD DE VIDA: En el análisis de los resultados con el cuestionario FACB-4, la calidad de vida durante el período de tratamiento se mantuvo o mejoró en 12 pacientes (92.3%) y en todos los casos se mantuvo en el rango de puntaje de 3-5, lo que traduce una calidad de vida entre buena y excelente.; solo en un caso detectamos una disminución en un punto de medición en esta escala durante todo el período de tratamiento.

Los eventos de toxicidad leve y de mínimo deterioro en la calidad de vida fueron detectados cada uno en 9 pacientes diferentes.

TABLAS Y GRAFICAS:

Respuesta y Lineas de Quimioterapia previas.

Count

| | | respuesta | | | Total |
|-------|---|-----------|----|----|-------|
| | | EE | PE | RP | |
| NOQT | 1 | | 1 | | 1 |
| | 2 | 1 | 2 | | 3 |
| | 3 | 2 | 2 | | 4 |
| | 4 | 2 | | | 2 |
| | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Total | | 6 | 6 | 1 | 13 |

Respuesta y Lineas de Hormonoterapia previas

Count

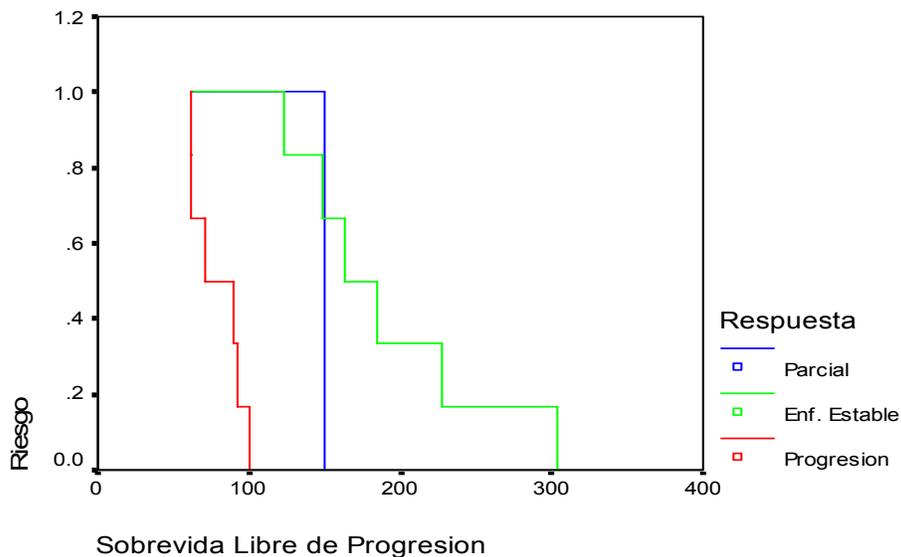
| | | respuesta | | | Total |
|-------|---|-----------|----|----|-------|
| | | EE | PE | RP | |
| NOHT | 2 | 5 | 4 | 1 | 10 |
| | 3 | 1 | 1 | | 2 |
| | 5 | | 1 | | 1 |
| Total | | 6 | 6 | 1 | 13 |

Toxicidad y calidad de vida.

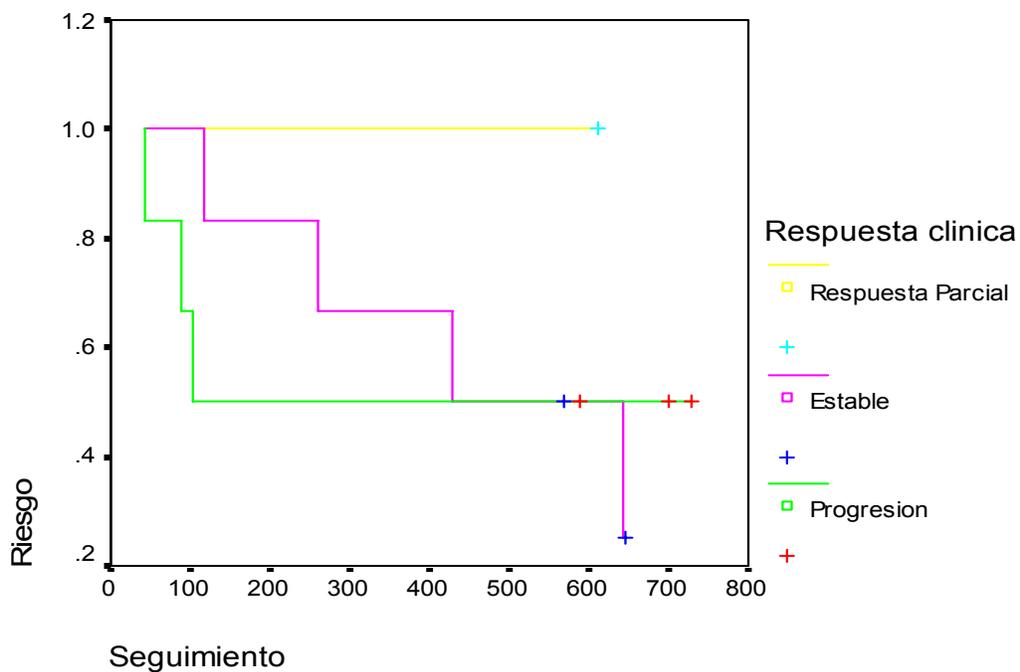
Count

| | | Calidad de vida | | | Total |
|-----------|---|-----------------|-------|-------|-------|
| | | menor | igual | mejor | |
| toxicidad | 0 | | 5 | 1 | 6 |
| | 1 | 1 | 2 | | 3 |
| | 2 | | 1 | | 1 |
| Total | | 1 | 8 | 1 | 10 |

PERIODO LIBRE DE PROGRESION



Sobrevida Global



DISCUSION:

En caso de falla a inhibidores de aromataasa de tercera generación, un inhibidor esteroideo, tamoxifeno, fulvestran, progestinas, altas dosis de estrógenos o andrógenos pueden ser considerados¹⁶.

El tratamiento en la enfermedad metastásica y multitratada no es curativo, la cascada en cuanto a la secuenciación del tratamiento no esta establecida, la calidad es uno de los valores mas importante a considerar al seleccionar el régimen de tratamiento¹⁷.

La potencial ganancia en el periodo libre de progresión debe ser balanceada con la toxicidad y la ganancia de control de los síntomas y mejoría en calidad de vida.

El Fulvestrant ha demostrado eficacia en el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con enfermedad avanzada, con datos que sugieren actividad tanto en pacientes tratados con tamoxifeno como con inhibidores de aromataasa, y específicamente el fulvestran ha mostrado ser tan efectivo como el anastrozol en pacientes hormonosensibles que han progresado a una primera línea de hormonoterapia¹⁸⁻¹⁹.

En este estudio de uso compasivo de Fulvestrant la tolerancia al esquema utilizado resultó muy buena ya que solo en una paciente presento toxicidad grado 2 lo cual no se tradujo en un efecto deletéreo para su calidad de vida, objetivo principal de un tratamiento paliativo; respecto a esta última, todas las pacientes se mantuvieron con una calidad de vida buena. Nuestros hallazgos son entonces comparables con los del estudio de *Owen et al*, en donde el Fulvestrant demostró ser tan efectivo como los IA, con los cuales se obtuvo similar calidad de vida que no se ve afectada durante el tratamiento¹⁷.

Con estos hallazgos es posible constatar que los antiestrógenos que tienen un mecanismo de antagonismo puro, tal como lo es Fulvestrant, pueden inducir respuestas aun en aquellos pacientes tratados previamente con Tamoxifeno ya que se logró al menos estabilizar la enfermedad en 54%, hallazgos también reportados por *Osborne et al* en el estudio en el que compararon Fulvestrant con Anastrozol en pacientes que progresaron a una línea de HT previa²⁰ y no así en Raloxifeno o Toremifeno que han mostrado resistencia cruzada en pacientes refractarios a Tamoxifeno²¹.

La respuesta clínica se acompañó de un mayor periodo libre de progresión ($p=0.0008$, Log-Rank) lo que corrobora la importancia de esta nuevo tipo de terapias endocrinas que inducen respuesta aun en pacientes resistentes a Tamoxifeno, siendo que es la primera línea de tratamiento en la actualidad para mujeres en todas las etapas clínicas tanto en mujeres pre como posmenopáusicas.

En conclusión, encontramos que el Fulvestrant resultó en nuestro medio un medicamento seguro, con el cual la paciente puede mantener su calidad de vida a pesar de ser multitratadas y que puede inducir respuestas en aquellas pacientes a pesar de ser consideradas resistentes a Tamoxifeno y a otras líneas de hormonoterapia. Es así que puede ser considerado una opción terapéutica.

CONCLUSION:

Con estos hallazgos es posible constatar que los antiestrógenos que tienen un mecanismo de antagonismo puro, tal como lo es Fulvestrant, pueden inducir respuestas aun en aquellos pacientes tratados previamente con Tamoxifeno ya que se logró al menos estabilizar la enfermedad en 54%, hallazgos también reportados por *Osborne et al* en el estudio en el que compararon Fulvestrant con Anastrozol en pacientes que progresaron a una línea de HT previa²⁰ y no así en Raloxifeno o Toremifeno que han mostrado resistencia cruzada en pacientes refractarios a Tamoxifeno²¹.

La respuesta clínica se acompañó de un mayor periodo libre de progresión ($p=0.0008$, Log-Rank) lo que corrobora la importancia de esta nuevo tipo de terapias endocrinas que inducen respuesta aun en pacientes resistentes a Tamoxifeno, siendo que es la primera línea de tratamiento en la actualidad para mujeres en todas las etapas clínicas tanto en mujeres pre como posmenopáusicas.

En conclusión, encontramos que el Fulvestrant resultó en nuestro medio un medicamento seguro, con el cual la paciente puede mantener su calidad de vida a pesar de ser multitratadas y que puede inducir respuestas en aquellas pacientes a pesar de ser consideradas resistentes a Tamoxifeno y a otras líneas de hormonoterapia. Es así que puede ser considerado una opción terapéutica.

REFERENCIAS:

1. Hortobagay GN. Progress in therapy endocrine in breast carcinoma. *Cancer* 1998 83: 1-6.
2. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decaer DA, et al: use of tamoxifen for breast cancer: Twenty-eight years later. *J Clin oncol* 1995; 13:513-529.
3. Howell A, Downey S, Anderson E: New endocrine therapies for breast cancer, *Eur J Cancer* 1996;32A:576-588.
4. Howell A, Osborne CK, Morris C, et al. ICI 182.780 (faslodextm): development of a novel, pure antiestrogen. *Cancer* 2000; 89:817-825.
5. Robertson JFR, nicholson RI, Anderson E, et al: the antitumor effects of single dose, long acting faslodex comparada con Tamoxifen in post menopausal primary breast cancer patients treated before surgery. *Breast cancer Res Treat* 2000; 59:99.
6. Robertson JFR, Howell A. De friend DJ, et al: Duraion of remission to ICI 182,780 compared to megestrol acetate in tamoxifen resistant breasr cancer. *Breast* 1997; 6:186-89.
7. Dirección general de Epidemiología: Cáncer de Mama. Compendio del Registro histopatológico de Neoplasias malignas en México. Secretaria de Salud. México, D.F. 1996.
8. Registro histopatológico de neoplasias en México, Dirección general de Epidemiología, SSA y Régistro de Cáncer, hospital de Oncología, IMSS. Resultados Estadísticos. Aldrete Velasco, J. Director Ed. Ciencia y Cultura latinoamericana, SA de CV. México, D.F. primera Ed., 1999. pp 14 y 59.
9. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W. An overview of pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation de aromatasa inhibitors anastrozole, letrozole and exemestane. *Cancer* 2002;95: 2006-16.
10. Buzdar AU, Hortobagay Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clinical cancer res* 1998; 4: 527-534.
11. Johonson SR, Endocrine manipulation in advanced breast cancer: recents avances with SERM therapies. *Clin cancer res* 2001; 7:4376s-4387..
12. Song F, Altman D. Glenny A et. Al validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical eidence from published meta.analyses. *BMJ* 2003; 326:172-6
13. Therasse P, Arbuck Sg, Eisenhauer E, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J natl cancer Inst* 2000; 92 (3): 205-16.
14. National Cancer institute, Common toxicity Criteria. National Institutes of Health. Version 2.0. March 1998.
15. Internacional Conference on harmonisation (ICH). Clinical Safety Data management: Definitions and Standards for expedited reporting. ICH-5 October 1995. San Diego California, USA.
16. Thurlimann B paridaens R et al, Third-line hormonal treatmen with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer porgressin on aminoglutethimide: phase II multinacional study. Exemestane study grup. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1767-1773.
17. Norton L. Metastatic breast cancer-length and quality of life. *N Engl J Med* 1991; 325: 151-168.
18. Howell A. postmenopausal woman with advanced breast cancer who progress on fulvestran or tamoxifeno retain sensitivity to further endocrine therapies. *Breast cancer res treat* 76 (supple 1) : 72
19. Howell A Robertson JFR Fulvestrant, formerly ICI 182.780 is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment: *j clin oncol* 2002; 20: 4164-4174.
20. Osborne J, Pippen Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestran vs anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a pNorth American trial. *J clin oncol* 2002; 20: 3386-3395.

21. Pyrhonene S. Valavaara R. High dose toremifeno in advanced breast cancer resistant to or relapsed during tamoxifeno treatmen. Breast cancer rest treat 1994; 29: 223-228.