



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ONCOLOGIA MEDICA

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 2 ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA BASADOS EN **ADRIAMICINA**; FAC VS AC
II, EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.
IMPACTO EN LA SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE
ENFERMEDAD. (ANÁLISIS RETROSPECTIVO 1991-2000)

TESIS PROFESIONAL

QUE PRESENTA:

DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

ONCOLOGIA MEDICA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO CENTRALIZADO

TUTORES

DRA. RAQUEL GERSON SWILICH
DR. ALFONSO TORRES LOBATON

DIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DIRECCION DE ENSEÑANZA

2004

SECRETARIA DE SALUD
Y ASISTENCIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

19 FEB 2004

SERVICIO DE
ONCOLOGIA
SEC. 111



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

TITULO:

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 2 ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA BASADOS EN **ADRIAMICINA**; FAC VS AC II, EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO. IMPACTO EN LA SOBREVIDA Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD. (ANÁLISIS RETROSPECTIVO 1991–2000)

AUTORES:

ALUMNO: DR JESÚS MIGUEL LAZARO LEON
ONCOLOGIA MEDICA. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. 1992 - 1995

TUTORES: DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA MEDICA. U.N.A.M.

DR. ALFONSO TORRES LOBATON
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA QUIRURGICA
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA (1992 – 1995)

INSTITUCIÓN:

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jesús Miguel Lazaro Leon

FECHA: 6/abril/2004

FIRMA: [Firma]

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

INDICE

ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	14
METODOLOGIA	15
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	17
PROCEDIMIENTO	20
RESULTADOS	22
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFIA	41

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo y comprensión durante todos estos años.

A la Dra. Raquel Gerson por su apoyo y enseñanzas para comprender esta fascinante disciplina.

Al Dr. Alfonso Torres Lobatón por sus clases matutinas y consejo que me permitieron forjar un criterio propio.

A todos mis compañeros: Rogelio, Edgar, Ernesto, Arturo y demás amigos del Servicio de Oncología por sus enseñanzas y amistad desinteresadas.

A Dios por permitirme cultivar una etapa en el camino de la vida.

ANTECEDENTES

El cáncer de la glándula mamaria representa uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados (1,2). La Sociedad Americana de Cáncer (ACS) estima que una de cada 7 mujeres padecerá cáncer de mama en alguna época de su vida y el 3.7% morirá a consecuencia de este padecimiento (3), esta enfermedad representa el segundo lugar en mortalidad por cáncer en mujeres, únicamente superado por el carcinoma pulmonar y es responsable del 18% de todas las muertes por cáncer. Es la primera causa de muerte entre las mujeres de 15 a 54 años y la segunda entre los 55 y 74 años (4). En nuestro país representa el segundo lugar en frecuencia de todos los cánceres y solo es superado por el carcinoma cervicouterino, lo que representa un problema de salud de importancia en nuestro medio, tomando en cuenta los problemas que se generan entorno a su detección oportuna y tratamiento (5,6).

La frecuencia de carcinoma mamario localmente avanzado es difícil de estimar en nuestro medio dada la heterogeneidad de la mayoría de los sistemas de etapificación y a los múltiples cambios dentro de cada clasificación que hace prácticamente imposible la evaluación correcta de los datos encontrados en la literatura (7).

En una recopilación de 5 series de 1915 a 1957 se etapificaron 8,754 pacientes de las cuales aproximadamente el 20% correspondió a estadios clínicos III (EC III) o localmente avanzados (8,9,10).

En los países desarrollados de occidente representa un subgrupo poco frecuente pero no menos importante del cáncer de mama, su frecuencia ha sido reportada de un 10 a un 30% (11) existiendo otros reportes en Europa occidental y Norteamérica donde se estima una frecuencia del 4 al 20% (12,13), en México representa el 16% (5).

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

El carcinoma de la mama localmente avanzado definido así por la AJCC/UICC es representado por la etapa clínica III, que define al tumor mayor de 5 cm. y/o conglomerado axilar voluminoso, las pacientes con adenopatía supraclavicular ipsilateral (N3c EC IIIC), son incluidas dentro de este grupo ya que son susceptibles de manejo local con un campo de radioterapia. Finalmente el carcinoma inflamatorio (T4 d) es considerado por separado debido a su especial comportamiento biológico basado en un alta probabilidad de dar metástasis multiorgánicas tempranas, progresión de la enfermedad y con una mortalidad elevada dentro de los primeros dos años (14.) El estadio clínico III se subdivide en EC III a y EC III b, el primero representado por un tumor mayor de 5 cm y adenopatía axilar fija pero sin invasión a piel o fijación a la pared torácica, este grupo de pacientes es considerado como operables de acuerdo con la AJCC corresponde al 37.5% y el clasificado como EC III b grupo que incluye todos aquellos pacientes en el que el tumor invade la piel o compromete la pared torácica y corresponde al 62.5% de los tumores en etapa clínica III. Aunque algunos autores han publicado que cuando la invasión de la piel es localizada, las pacientes pueden ser susceptibles a tratamiento quirúrgico (15) en lo general es aceptado que estas pacientes no sean candidatas a procedimientos quirúrgicos de primera intención (16,17) en cuanto a la distribución del tamaño del tumor (T), el T3 y T4 representan el 35.7% y el 58.4% respectivamente, llama la atención de que el N0 represente el 27.4% el 12.5% el T3 N0 , 14.7% el T4 N0 y en cuanto a la enfermedad ganglionar (N) el 46.6% el 15.6% y 10.4% para N1 y N2 respectivamente (18,19).

Historia de la evolución de las diferentes modalidades de tratamiento

El carcinoma mamario localmente avanzado por definición se refiere al estadio clínico III; cuando Halsted introdujo la mastectomía radical, no existía una definición clara entre los diferentes estadios clínicos que hoy en día ya conocemos y que son definidos como EC I, II, III, IV y el tratamiento de elección para cualquier tamaño de el tumor en la mama era la mastectomía radical.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

En 1940 Haagensen (20) reviso su experiencia con el uso de mastectomía radical en el grupo de pacientes con carcinoma mamario localmente avanzado definiendo las características de mal pronostico y así define dos estadios clínicos, el c y el d de la Columbian clinical class y a estas características de mal pronostico las llama signos graves y estos están en relación directa a los índices de recurrencia y sobrevida, esta ultima de 0 a 5 años en su grupo de pacientes, dichos signos graves como él los denomina se enlistan a continuación:

Signos graves:

1. - Edema de menos de un tercio de la piel de la mama.
2. -Ulceración de la piel de la mama.
3. - Fijación a la pared torácica.
4. - Invasión masiva a los ganglios axilares.

Los índices de recurrencia de este grupo de pacientes alcanzan valores hasta del 40% y con sobrevida menor del 35% a 5 años, concluyendo que la presencia de uno a mas signos graves fueran considerados como criterios de inoperabilidad, ya que el porcentaje de recurrencia y sobrevida no era muy alentador. Es importante mencionar que cuando existían dos o mas signos pertenecían las pacientes ya a la EC d y los índices de recurrencia y sobrevida eran del orden del 30 al 50% y 0 al 5.3% respectivamente. En cuatro series con un total de 99 pacientes con carcinoma inflamatorio se reportan solo dos sobrevivientes a 5 años (21). Estos resultados llevaron a que se buscara una mejor opción en el tratamiento para este grupo de pacientes con carcinoma localmente avanzado y se descarto el tratamiento quirúrgico como primera opción.

Una vez de que los investigadores se percataron de que el tratamiento quirúrgico de primera intención era ineficaz realizaron una serie de estudios con base en la radioterapia como

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

tratamiento primario, existen 16 series de pacientes tratados con radioterapia como única modalidad de tratamiento. Desafortunadamente los resultados no son uniformes debido a las diferentes técnicas y equipos de radiación, dentro de estos los resultados que se pueden evaluar son los siguientes: índices de sobrevida a 5 años 10 al 41% con promedio de 25% y recurrencias de 22 a 87% con promedio de 50%, así mismo se observó la progresión de la enfermedad con metástasis a distancia del 72% (22).

La aplicación de radioterapia como tratamiento curativo primario, para los pacientes con carcinoma mamario, de muchas maneras es paralela a la evolución de la oncología clínica y de la radioterapia. En 1920 Keynes (23) en Inglaterra y Baclesse en 1930 en Francia (24) desarrollaron técnicas clínicas capaces de alcanzar control local permanente con daño mínimo a tejidos circunvecinos. Al igual que la cirugía, la radioterapia es una modalidad de tratamiento local y se encarga de la erradicación del grueso tumoral asegurando el control locorregional. En 1937 Keynes publicó los índices de sobrevida con su tratamiento; dividió los pacientes en tres grupos:

1. - Pacientes con tumor confinado a la mama.
2. - Tumor confinado a la mama y axila
3. - Enfermedad avanzada e inoperable.

Los resultados de este último grupo demostraron el 31.4 y 23.6% de sobrevida a 3 y 5 años respectivamente (25.) En 1929 en el Instituto de Radiun de Rey Ward de Londres reportaron resultados de 633 pacientes inoperables o recurrentes, con porcentaje de sobrevida de 22 y 12% a 3 y 5 años, con mejoría clínica en cuanto a la calidad de vida por desaparición de el dolor, alivio de las ulceraciones y mínimo linfedema en la mayoría de los casos (26).

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Francoise Baclesse en 1949 de la fundación Curie en París, describió la evolución de 130 pacientes con carcinoma avanzado tratados con radioterapia externa con los siguientes resultados: 38 pacientes clínicamente sanos al final del primer año y 17 a los 3 años (27). Langlands y cols., hicieron notar mejoría en los índices de control local de 19 a 41% cuando la dosis se incremento de 3,000 a 4,500 rads (28) y Treurinet-Donkes y cols., observaron que la sobrevida mejoro cuando la dosis utilizada fue mayor a 1700 rads, cuando la compararon con los que utilizaron dosis de 1,500 rads (29), en contraste Bedwinek y cols no observaron diferencias en cuanto a la falla local a dosis de 4,000 y 7,000 rads.. Estos resultados fueron desalentadores y se comenzaron a tratar los pacientes con carcinoma mamario localmente avanzado de manera combinada, intentando incrementar los índices de sobrevida, así como los periodos libres de enfermedad. Townsend y cols. reportan 55 pacientes con EC III tratados a base de radioterapia preoperatoria, el seguimiento a 26 meses reportó un índice de recurrencia del 4% (30), Copeland y cols., trataron a 353 pacientes con terapia postoperatoria y a 10 años reportaron de 6 a 14% sin recurrencias (31).

Con el conocimiento de la evolución, sobrevida y recurrencia del grupo de pacientes de carcinoma localmente avanzado, tratados con cirugía o radioterapia, de manera única o combinada, aunado al avance de la biología molecular y el advenimiento de los agentes quimioterápicos, el abordaje terapéutico de este grupo de pacientes, cambió radicalmente. Actualmente se sabe, gracias a la biología molecular tumoral y a la cinética celular, que el cáncer mamario no es una enfermedad localizada ya que un nódulo mamario de 1 cm de diámetro que es susceptible de ser detectado clínicamente ha experimentado ya 30 duplicaciones y que a las 40 duplicaciones sobrevendrá la muerte de la paciente tomando en cuenta que el tiempo de duplicación de la célula cancerosa mamaria puede oscilar entre 23 y 209 días, podemos decir que una tumoración de 1 cm. de diámetro tiene ya una evolución de entre 2 a 17 años (32), por lo tanto al momento de el diagnostico podemos inferir que ya existe una diseminación sistémica con presencia de micrometástasis, las cuales clínicamente no son detectables, pero que finalmente serán las responsables de la muerte de la paciente, de esta manera se explican los resultados tan pobres cuando se emplean únicamente tratamientos locales de la enfermedad como lo es la Cirugía y la

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Radioterapia. En consecuencia a lo anteriormente expuesto nace el interés de manejar a la paciente con agentes quimioterapicos y se inician una gran cantidad de estudios, donde se evalúan las diferentes drogas, de las cuales, la *ADRIAMICINA* demuestra ser el agente mas activo, obteniéndose respuestas objetivas como monodroga del 37% seguida de la Ciclofosfamida, el Metrotexate y el 5-Flúoracilo de 33, 28 y 27% respectivamente.

Una gran cantidad de estudios, han reportado que la *ADRIAMICINA* como agente único o en combinación, obtiene respuestas del orden de 40 a 70% (34), en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, no obstante la duración de la respuesta como agente único es menor que cuando se emplea de manera combinada (35).

La farmacocinética de la *ADRIAMICINA* ha sido profundamente estudiada en altas dosis (37), infusión continua y en bolos (38, 39) Carmo y Pereira han demostrado que la Doxorrubicina aplicada cada tres semanas, da un índice de respuesta superior que la dosis de 70mg/m² cada 21 días. A pesar de las investigaciones realizadas, la manera optima de la aplicación de la *ADRIAMICINA* no ha sido encontrada, sin embargo se ha establecido que la aplicación en bolos cada tres semanas o semanalmente son efectivos, con la salvedad que con esta ultima forma de aplicación se puede reducir la tasa de riesgo de cardiotoxicidad. Finalmente cuando se emplea a infusión continua, se puede reducir aun más este índice mientras que su actividad citotóxica se conserva (40), cuando se emplea esta droga en combinación con otros fármacos quimioterápicos como el 5-Flúoracilo y la Ciclofosfamida se han reportado respuestas de un 60 a 80% (41,42) y cuando se compara contra el esquema CMF (5-Flúoracilo, Ciclofosfamida y Metrotexate), ha demostrado ser superior en respuestas completas, duración de la remisión y sobrevida (43,44). Otros estudios en inducción a la respuesta entre AV (Adriamicina y Vincristina vs. CMF y CMF-p (Prednisona)) han arrojado los siguientes resultados 56, 57 y 63% respectivamente en relación con la duración de la respuesta y sobrevida (45).

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

La quimioterapia combinada neoadyuvante utilizada de manera prospectiva, fue introducida por el grupo de Milán, en una serie de 106 pacientes tratados basado en AV, con 70% de respuestas objetivas, correspondiendo 15% a respuestas completas (RC) y 55% a respuestas parciales (RP), dentro de este grupo se encontraron 36% con carcinoma inflamatorio, pero no representó diferencia significativa, 10.9% de las pacientes persistieron con su enfermedad o progresaron, al finalizar la terapia un 76% de respuestas globales con una media de 15 meses (46). Posteriormente se han desarrollado múltiples estudios, con abordajes multimodales. En el MD Anderson de Texas, trataron 52 pacientes con T3-4 N2-3 M0 excluyendo el carcinoma de tipo inflamatorio, a base de FAC (5- Flúoracilo, Adriamicina y ciclofosfamida) mas BCG, obteniendo 82% de respuesta con 15% de RC y 67% de RP seguido de terapia local a base de RTP o cirugía y finalmente quimioterapia de mantenimiento, obtuvieron 65 y 55 % de sobrevida a 3y 5 años con recurrencias locales y a distancia de 21 y 38% respectivamente con un periodo libre de enfermedad de 22.8 meses (47).

Basándose en estos estudios, se ha llegado a un consenso general, de que el mejor tratamiento del carcinoma mamario localmente avanzado, es el abordaje multimodal, esto incluye quimioterapia neoadyuvante, seguida de radioterapia o cirugía como tratamiento local y quimioterapia de consolidación, la cirugía juega un papel importante como parte del tratamiento multimodal en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado, resecando el tumor residual primario y ganglionar axilar después de la quimioterapia de inicio, la erradicación de la masa tumoral facilitará la acción de los tratamientos subsecuentes a base de QTP y RTP, lo que derivará en un mejor control local, es importante que el tratamiento quirúrgico deba realizarse aproximadamente tres semanas posterior al ultimo ciclo de quimioterapia citotóxica, tiempo necesario para la recuperación de la paciente de la mielosupresión causada por el tratamiento neoadyuvante (48, 49). Perloff y Lesnick reportaron con este esquema de tratamiento sobrevida media de 40 meses en 29 pacientes con carcinoma inflamatorio.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Hortobagyi reportó en 174 pacientes sobrevida de 84 y 56% en EC III a, a 5 y 10 años para la EC III b 44 y 26% a 5 y 10 años respectivamente con periodos libres de enfermedad de 84 y 33% a 5 años en EC III a y EC III b respectivamente (50).

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de mama localmente avanzado corresponde a un 35% de la totalidad de los pacientes con cáncer mamario vistos en la consulta oncológica del hospital General de México y se considero de suma importancia conocer la sobrevida y periodo libre de enfermedad, con terapia multimodal y dos esquemas de quimioterapia diferentes basados en *ADRIAMICINA*, el primero a base de FAC y el segundo a base de AC-II a dosis moderadamente elevadas esperando que el régimen de 80mg/m² de *ADRIAMICINA* produzca un impacto en el intervalo libre de enfermedad y sobrevida.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

JUSTIFICACION

En vista que el carcinoma de la mama localmente avanzado ocupa mas de un tercio de los casos de Ca de mama es apremiante evaluar los resultados en cuanto a sobrevida y periodo libre de enfermedad en relación con los dos esquemas de tratamiento (FAC vs. AC-II), esperando obtener un aumento significativo para el mismo con el uso de *ADRIAMICINA* (a dosis mayores de lo habitual) aumentar el intervalo libre de enfermedad y sobrevida para poder ajustar en lo sucesivo las conductas terapéuticas mas apropiadas en base a la quimioterapia ya que el tratamiento multimodal de estas pacientes solo puede modificarse en el tratamiento neoadyuvante y de consolidación , la conducta quirúrgica en este tipo de pacientes será siempre la Mastectomía Radical Modificada y la radioterapia deberá ser evaluada en cada caso.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

HIPÓTESIS ALTERNA

El tratamiento a base de AC II es superior que el FAC y viceversa.

HIPÓTESIS NULA

No hay diferencia entre el tratamiento a base de FAC y AC-II.

OBJETIVOS

1. Conocer el impacto en la sobrevida global con el esquema neoadyuvante FAC en CAMLA.
2. Conocer el impacto en la sobrevida global con el esquema neoadyuvante AC-II en CAMLA.
3. Estimar el periodo libre de enfermedad cuando se utiliza el esquema FAC como neoadyuvancia CAMLA.
4. Estimar el periodo libre de enfermedad cuando se utiliza el esquema AC-II como neoadyuvancia en CAMLA.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

METODOLOGIA

1. Población y muestra

Pacientes femeninos con diagnostico de carcinoma mamario localmente avanzado EC III y EC III b, diagnosticados y tratados en el hospital General de México SSA de 1991 a 1994.

2. Criterios

a) Inclusión

Dx. histológico de cáncer mamario

Estadio clínico III (AJCC/UICC)

Función hepática y renal normal

Biometría hemática normal. Leucocitos de más de 3,000, PMN \geq 1,500 y plaquetas de mas de 100,000/ml.

ecog 0-1

b) Exclusión

Pacientes que hayan recibido cualquier quimioterapia previa

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Pacientes tratadas con radioterapia previa

Pacientes que se hayan tratado con cirugía radical previa a la quimioterapia

Pacientes con cáncer y embarazo

c) Eliminación

Pacientes que no completaron el tratamiento

Pacientes con abandono del tratamiento

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

- a) Estadística descriptiva para atributos de la población
- b) Prueba de Fisher y análisis de la varianza. Diferencias intergrupales.
- c) Kaplan – Meier y Cox ajustado para el análisis de sobrevida e intervalo libre de enfermedad.

QUIMIOTERAPICOS

Fármacos	1.	Adriamicina
	2.	Ciclofosfamida
	3.	5-flúoracilo
	4.	Antieméticos

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- 1. **Edad**
- 2. **Evolución:** se tomará en el momento de que la paciente refiere el inicio de su sintomatología durante la consulta de primera vez.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

3. **Tamaño tumoral:** será en centímetros cuadrados (medición en dos dimensiones).
4. **Sobrevida:** desde el día de la consulta de primera vez hasta su ultima consulta.
5. **Periodo libre de enfermedad:** desde el día de la mastectomía radical modificada hasta el día de recurrencia medida objetivamente.
- 6- **Recurrencia:** desde el día de la mastectomía radical modificada hasta el día en que se detecte actividad tumoral a cualquier nivel.
- 7- **Progresión:** cuando se detecte aumento de las lesiones > 25% o aparición de nuevas posterior a dos ciclos de QTP adecuados.
8. **Estado clínico de ganglios axilares:** de acuerdo a la clasificación TNM AJCC/UICC.
9. **Estado patológico de los ganglios:** se valorará la respuesta a los tratamientos de inducción con quimioterapia después de la mastectomía radical modificada.
10. **Respuesta clínica del tumor primario:** de acuerdo con los criterios clínicos establecidos de respuesta tumoral.

Respuesta completa (RC): Desaparición de toda la enfermedad medible y evaluable sin deterioro del estado general de la paciente por lo menos por 4 semanas.

Respuesta parcial (RP): Reducción mayor o igual al 50% en la suma del producto de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles mantenidas al menos 1 mes, sin que exista deterioro del estado general de la paciente ni aparición de nuevas lesiones.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la supervivencia y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Progresión (P): aumento de un 25% o mas en la suma de los productos de las lesiones medibles sobre la suma menor observado reaparición de cualquier lesión que había desaparecido, empeoramiento de cualquier enfermedad evaluable o aparición de una nueva lesión.

Estabilización (E): cualquier condición que no sea aplicable a las anteriores.

11. **Respuesta patológica del tumor primario:** cuando no exista evidencia tumoral en la pieza quirúrgica.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

PROCEDIMIENTO

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes vistas en el consultorio de oncología del Hospital General de México desde noviembre de 1991 hasta diciembre de 1994, recopilándose los datos de la historia clínica y examen físico completo, a las pacientes con diagnóstico clínico de carcinoma mamario localmente avanzado, es decir a los estadios clínicos III a y III b, se les realizó el siguiente protocolo de estudio: toma de biopsia por aspiración con aguja fina, así como revisión de laminillas en aquellas pacientes en las que las biopsias fueron tomadas en otra unidad médica, se solicitó en la consulta de primera vez exámenes de laboratorio de rutina para estas pacientes; biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, antígenos Ca 15-3 y carcinoembrionario, estudios de extensión: gamma grafía hepática y ósea, tele de tórax y mastografía.

Se incluyeron 56 pacientes en el estudio y fueron asignadas aleatoriamente (técnica de volado) para recibir quimioterapia neoadyuvante con FAC o AC II. 26 casos fueron tratados con el esquema tradicional de FAC a dosis convencionales previa valoración médica de el estado funcional hepático y hemático de cada paciente. 5-Flúoracilo a dosis de 500 mg/m² de superficie corporal (SC), días 1 y 8, con adriamicina a 50 mg/m² de SC en el día 1 y ciclofosfamida a dosis de 500 mg/m² de SC en el día 1. Este tratamiento se aplicó en IV bolos, cada 21 días, de manera ambulatoria en el consultorio N° 15 de quimioterapia del Hospital General de México, O. D. bajo la supervisión de los oncólogos médicos de dichos consultorios y las pacientes fueron citadas periódicamente para supervisión para la evaluación de la toxicidad gastrointestinal, cutánea, y hemática. Otro grupo de 26 casos de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante a base de AC-II a dosis moderadamente elevadas, adriamicina 80 mg/m² de SC y ciclofosfamida a dosis de 800 mg/m² de SC, este manejo fue llevado a cabo en intervalos de 21 días mediante colocación previa de catéter tipo a-port para infusión continua de 48 hrs. al finalizar su primera fase fueron evaluadas en base a los criterios de respuesta objetiva.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

El grupo de pacientes con respuesta clínica objetiva al tratamiento neoadyuvante se programó para mastectomía radical modificada, mismas que se realizaron dentro de las semanas 3 y 4 posterior al último ciclo de QTP, enviando la pieza de la cirugía a el servicio de patología en el cual se estudio el grado nuclear, grado histológico, índice mitótico, estado ganglionar, permeación vascular y linfática. Posteriormente se enviaron las pacientes a radioterapia para recibir los beneficios de la misma con 50gy en 5 semanas en Co - 60 ciclo mamario completo. Al grupo de pacientes con radioterapia se evaluó de igual manera con examen físico cuando el tumor se encontró libre de los planos profundos, actividad tumoral mínima o nula en la región axilar, ausencia de nódulos de permeación cutánea en la glándula mamaria y fueron candidatas para tratamiento quirúrgico. Previo a este procedimiento se efectuaron rutinas de laboratorio y gabinete preoperatorios (BH, tp, tpt, pfh, tele de tórax, valoración cardiovascular) y siempre que no hubo contraindicación se sometieron a la mastectomía radical modificada.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

RESULTADOS

De los 52 pacientes como EC III (carcinoma mamario localmente avanzado) se encontró que la mitad en el grupo fue tratado con terapia neoadyuvante de FAC (26) y la otra mitad con AC-II (26).

El grupo al que se dio FAC como terapia neoadyuvante fue de 26 pacientes, las restantes 26 se trataron con esquema de AC-II a dosis de adriamicina moderadamente elevadas. Del grupo de FAC 3 pacientes se perdieron de su control, dos dentro del primer ciclo (inducción) y una posterior al tratamiento quirúrgico. En el grupo de AC-II, 4 pacientes se perdieron del control, dos después de concluir su tratamiento de control, y dos por franca progresión de enfermedad.

De los pacientes tratados con FAC el EC III b, fue el mas frecuente con 15 pacientes 57.6%, 8 pacientes con EC IIIa es decir el 30.7% y 3 pacientes el 11.5% del grupo de carcinoma mamario localmente avanzado no clasificable. En el grupo manejado con AC-II predomino el EC IIIb con 15 pacientes (57.6%), 8 pacientes fueron clasificadas como EC IIIa (30.7%) y las 3 restantes como no clasificable (11.55%), las características de las pacientes pretratamiento están en listadas en la Tabla 1.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

	FAC = 26	AC = 26)
<i>ETAPA CLÍNICA</i>		
III A	8 (30.7%)	8 (30.7)
III B	15 (57.69)	15 (57.69)
No clasificado (NC)	3 (11.5%)	3 (11.5)
Edad (media en años)	44.5	41.6
Rango (años)	30-52	21-56
Premenopáusicas	21/26 (80.7)	19/26 (73)
Tumor		
T1	0	0
T2	2/26 (7.69)	1/26 (3.8)
T3	7/26 (26.9)	8/26 (30.7)
T4	14/26 (53.8)	14/26 (53.8)
NC	3/26 (11.5)	3/26 (11.5)
Estado ganglionar		
N0	1/26 (3.8)	1/26 (3.8)
N1	12/26 (46.1)	12/26 (46.1)
N2	10/26 (38.4)	10/26 (38.4)
N3	0/26 (0)	0/26 (0)
NC	3/26 (11.5)	3/26 (11.5)

Tabla 1.

La edad media de este grupo fue de 44.5 años con un rango de 30 a 52 años. Para el grupo de AC-II la media fue de 41.6 años con un rango de 21 a 56 años, el estado premenopáusico domino en ambos grupos 21/26= 80.7% para el grupo de FAC y de 19/26=73% para el grupo de AC-II. El tamaño tumoral fue de mas de 9cms en el 90% de ambos grupos de pacientes. El estado ganglionar dominante fue el N1 para ambos grupos con 13/23 =56.6 % para las tratadas con FAC y de 12/23=52.1% para las manejadas con AC-II. La incidencia de T4b correspondió a 13/23= 56.6% para ambos grupos.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

La tabla 2 muestra la incidencia de respuestas clínicas y objetivas después de 4 ciclos de quimioterapia citotóxica de inducción; para el grupo manejado con FAC fue de 21 respuestas objetivas (80.6%) de las cuales 3 (11.5%) fueron completas y 18 parciales (69.1%), para el grupo manejado con AC-II se encontraron 22 respuestas objetivas (84.6%) de las que completas fueron 8 (30.8%) y parciales 14 (54.9%) en cuanto a las respuestas menores al 50% o estabilización correspondieron a 5 pacientes tratadas con FAC (19.2%), en el grupo de AC-II progresaron dos pacientes (7.7%). La respuesta patológica completa de la pieza quirúrgica para los dos grupos de pacientes fue alcanzada en 8 (30.7%) tres pacientes para el grupo de FAC (11.5%) y el resto (5) para el grupo manejado con AC-II (19%), aunque hay diferencias en el numero de respuestas completas entre los dos grupos de tratamiento cuando se analizaron estos resultados en relación con la sobrevida y el periodo libre de enfermedad con prueba de Fisher y análisis de varianza no se encontró diferencia estadísticamente significativa .

	FAC RO=21 (%)	ACII RO=22 (%)
COMPLETAS	3 (11.52)	8 (30.7)
PARCIALES	18 (69.1)	14 (59.9)
ESTABLES	5	0
PROGRESION	0	2
RESPUESTAS GLOBALES (RC + RP)	21 (80.6%)	22 (84.6%)

Tabla 2

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

En el grupo de FAC 22 (84.4%) de 26 pacientes completaron el tratamiento planeado, dos de ellas presentaron estabilización de su enfermedad lo que contraindico el tratamiento quirúrgico una más se perdió durante el tratamiento con radioterapia. En el grupo tratado con AC-II 22(84.6%) de las pacientes han completado su tratamiento, las 4 restantes tuvieron progresión de la enfermedad por lo que fueron excluidas para su tratamiento quirúrgico una de ellas falleció durante el estudio.

La tabla numero 3 muestra el tratamiento local empleado en este protocolo multimodal, en el grupo de FAC 14 (63.6%) de las pacientes fueron tratadas con cirugía como segundo tratamiento y 8 (36.3%) como tercer tratamiento. Para el grupo manejado a base de AC-II 20 (90.9%) de ellas se les sometió a tratamiento quirúrgico como secuencia de la QTP y a 2 (9.1%) como tercero.

De las 26 pacientes del grupo de FAC 22 (84.6%) recibieron como tratamiento locorregional las dos modalidades (RTP y cirugía), las restantes 4 pacientes no se radiaron tres pacientes se perdieron, una después del tratamiento quirúrgico, una en la pieza quirúrgica se reporto respuesta histológica completa por lo que se decidió no dar tratamiento a base de RTP y las dos restantes después de el tratamiento de inducción de QTP, en el grupo de AC-II 20 pacientes (76.9%) recibieron tratamiento quirúrgico y de RTP como tratamiento local, cuatro no recibieron RTP por haber alcanzado respuesta histopatológica completa; también una de este grupo se perdió después de haber recibido tratamiento quirúrgico.

Del total de las pacientes:37 (84.1%) se encontraron libres de enfermedad después de la quimioterapia de inducción y el tratamiento locorregional, sea dado este ultimo con RTP, cirugía o ambos, 18 (48.6%) para el grupo de FAC y 18 (51.4%) para las tratadas con AC-II.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

	2do tratamiento CIRUGIA	3er tratamiento CIRUGÍA
FAC	14	8
AC	20	2
	FAC	AC
RT Y CIRUGIA	22	20
SIN RT	4	4

Tabla 3

Del grupo de FAC 4 pacientes (18.2%) se obtuvo negativización patológica de la enfermedad a nivel ganglionar posterior al tratamiento de inducción a base de la quimioterapia citotóxica. En el grupo manejado inicialmente a base de AC-II la negativización patológica se observo en 13 pacientes(59.1%), cuando se analizaron los resultados en relación con la sobrevida y el periodo libre de enfermedad no se encontró diferencia significativa.

Hasta diciembre de 1997 la sobrevida media para al primer grupo de pacientes (FAC) fue de 513.57 días (180-1090) con una desviación standard (ds) de 299.2 días y para el grupo restante de 492.14 días (130-964) con una ds de 226.8. la media de periodo libre de enfermedad para las primeras pacientes fue de 375.5 días con una ds de 242 días y para el grupo manejado con AC-II fue de 336 días con una ds de 213.5 días. se analizo la sobrevida y el periodo libre de enfermedad entre los dos grupos y no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pero la tendencia a mejoría en sobrevida fue para el grupo AC II.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Datos.

La base de datos siguiente fue utilizada para el estudio y se encuentra en el archivo **base.xls**

TRAT	EDAD	NEWVAR4	CAT	EDADMES	ILE	SOB	RECUR	SATATUS	STAT	CEN_ILE	CEN_SOB	CEN_STAT
1	32	92-1284	AC-II	384	30	36	0	P	0	1	1	1
1	44	92-1372	AC-II	528	81	86	0	V	0	1	0	1
1	27	92-1893	AC-II	324	0	22	?	M	1	0	0	0
1	49	92-2075	AC-II	588	0	8	0	M	1	0	0	0
1	56	92-315	AC-II	672	5	12	1	M	1	0	0	0
1	45	92-5151	AC-II	540	73	80	0	V	0	1	0	1
1	30	92-587	AC-II	360	63	89	1	V	0	0	0	1
1	44	92-935	AC-II	528	44	49	?	P	0	1	1	1
1	38	93-135	AC-II	456	4	19	1	M	1	0	0	0
1	49	93-1858	AC-II	588	33	76	1	V*	0	0	0	1
1	47	93-2190	AC-II	564	70	75	0	V	0	1	0	1
1	53	93-22	AC-II	636	8	18	1	M	1	0	0	0
1	52	93-2786	AC-II	624	25	32	0	P*	0	1	1	1
1	33	93-3021	AC-II	396	0	16	1	M	1	0	0	0
1	38	93-431	AC-II	456	74	78	0	V	0	1	0	1
1	29	93-4572	AC-II	348	0	1	?	P	0	1	1	1
1	49	93-4839	AC-II	588	34	40	1	P	0	0	1	1
1	33	93-750	AC-II	396	0	7	?	M	1	0	0	0
1	47	93-762	AC-II	564	1	8	1	M	1	0	0	0
1	21	94-1165	AC-II	252	0	10	1	M	1	0	0	0
1	37	94-1209	AC-II	444	28	34	?	P	0	1	1	1
1	47	94-2390	AC-II	564	18	25	1	P*	1	0	1	1
1	35	94-489	AC-II	420	58	66	0	v*	0	1	0	1
1	47	94-62	AC-II	564	0	9	?	P	0	1	1	1
1	55	94-678	AC-II	660	60	66	0	V	0	1	0	1
1	39	94-881	AC-II	468	3	18	1	M	1	0	0	0
2	47	91-3862	FAC	564	0	33	1	M	1	0	0	0
2	46	92-1098	FAC	552	14	19	1	M	1	0	0	0
2	40	92-1392	FAC	480	1	5	0	P	0	1	1	1

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

TRAT	EDAD	NEWVAR4	CAT	EDADMES	ILE	SOB	RECUR	SATATUS	STAT	CEN_ILE	CEN_SOB	CEN_STAT
2	35	92-1928	FAC	420	30	85	1	V	0	0	0	1
2	47	92-3991	FAC	564	0	34	1	M	1	0	0	0
2	40	92-4047	FAC	480	78	82	0	V	0	1	0	1
2	34	92-4289	FAC	408	10	26	1	M	1	0	0	0
2	35	92-4395	FAC	420	19	34	1	P	0	0	1	1
2	40	92-5068	FAC	480	0	6	?	P	0	1	1	1
2	47	92-5207	FAC	564	5	10	0	P	0	1	1	1
2	51	92-767	FAC	612	72	89	0	V	0	1	0	1
2	50	92-894	FAC	600	11	89	1	V	0	0	0	1
2	48	93-1431	FAC	576	34	42	1	P*	0	0	1	1
2	48	93-4058	FAC	576	63	72	0	V*	0	1	0	1
2	30	93-5422	FAC	360	60	69	0	V*	0	1	0	1
2	42	93-582	FAC	504	0	15	1	M	1	0	0	0
2	56	93-6205	FAC	672	0	9	0	P	0	1	1	1
2	50	93-6312	FAC	600	0	8	?	M	1	0	0	0
2	50	93-6448	FAC	600	1	9	0	P	0	1	1	1
2	36	94-1543	FAC	432	10	16	1	M	1	0	0	0
2	43	94-1644	FAC	516	53	64	1	V	0	0	0	1
2	54	94-2003	FAC	648	2	9	1	M	1	0	0	0
2	38	94-2009	FAC	456	17	33	1	P	0	0	1	1
2	40	94-2365	FAC	480	25	39	1	M	1	0	0	0
2	42	94-2435	FAC	504	56	63	0	V*	0	1	0	1
2	39	94-2670	FAC	468	0	8	?	M	1	0	0	0
2	46	94-4631	FAC	552	28	36	1	M	1	0	0	0
2	46	94-5131	FAC	552	0	9	0	P	0	1	1	1

TRAT Es la codificación del tratamiento de cada paciente (1 para AC-II y 2 para FAC)
EDAD Es la edad en años
NEWVAR4 Es la clave del expediente
CAT Tipo de tratamiento
EDADMES La edad en meses
ILE Intervalo libre de enfermedad en meses
SOB Sobrevida en meses
RECUR La codificación de la recurrencia (0 si no recurrió, 1 si recurrió y ? cuando no se

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

	contaba con información)
SATATUS	Se refiere a la situación de paciente a la fecha de la última consulta vivo (v), muerto (m) o perdido (p)
STAT	Vale 1 cuando murió y cero en otro caso
CEN_ILE	Marca con un 1 los datos censurados de la variable ILE
CEN_SOB	Marca con un 1 los datos censurados de la variable SOB, en este caso corresponden a los pacientes perdidos
CEN_STAT	Marca con un 1 los datos censurados de la variable SATATUS, en este caso corresponden a los pacientes que no se sabe con certeza si murieron (sólo son de interés los muertos)

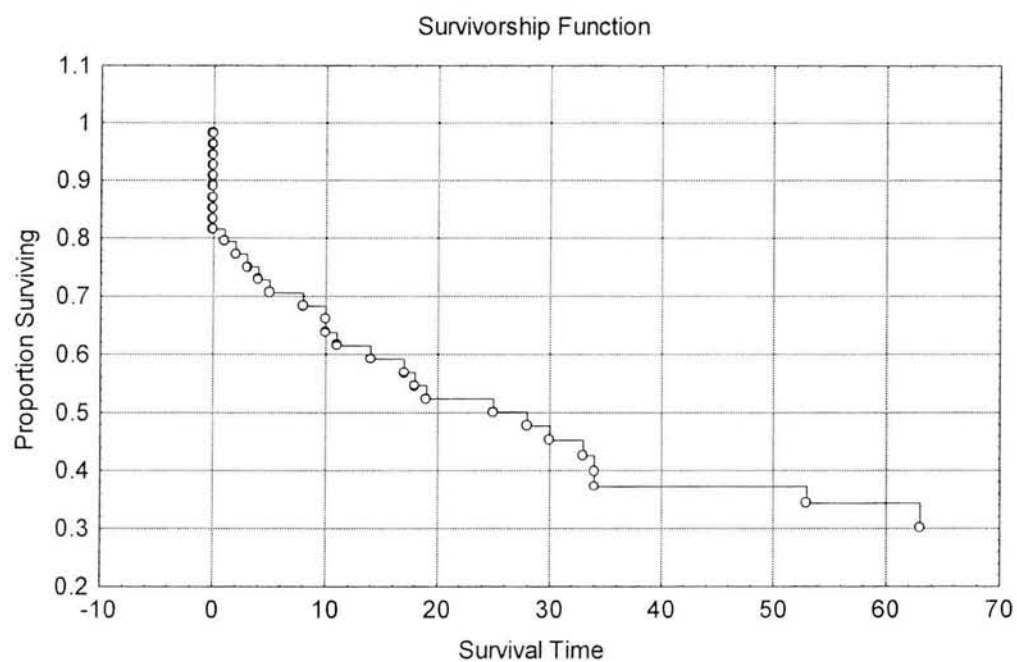
Análisis.

Se realizó para las variables ILE y SOB, y después se compararon los dos tratamientos de acuerdo con estas mismas variables.

ILE.

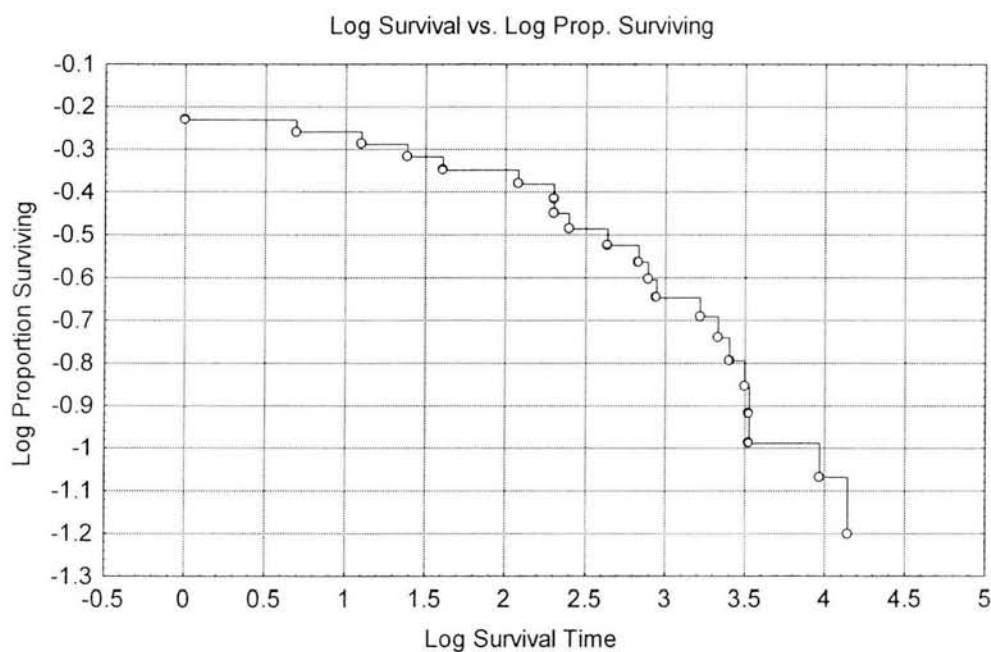
Sin separar los tratamientos esta es la función de supervivencia donde se observa que en los primeros 10 meses se pierde más del 30% de la población y después de los 35 meses la velocidad de desaparición de pacientes es muy baja.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)



La misma gráfica pero transformando los ejes con la función logaritmo para su mejor apreciación.

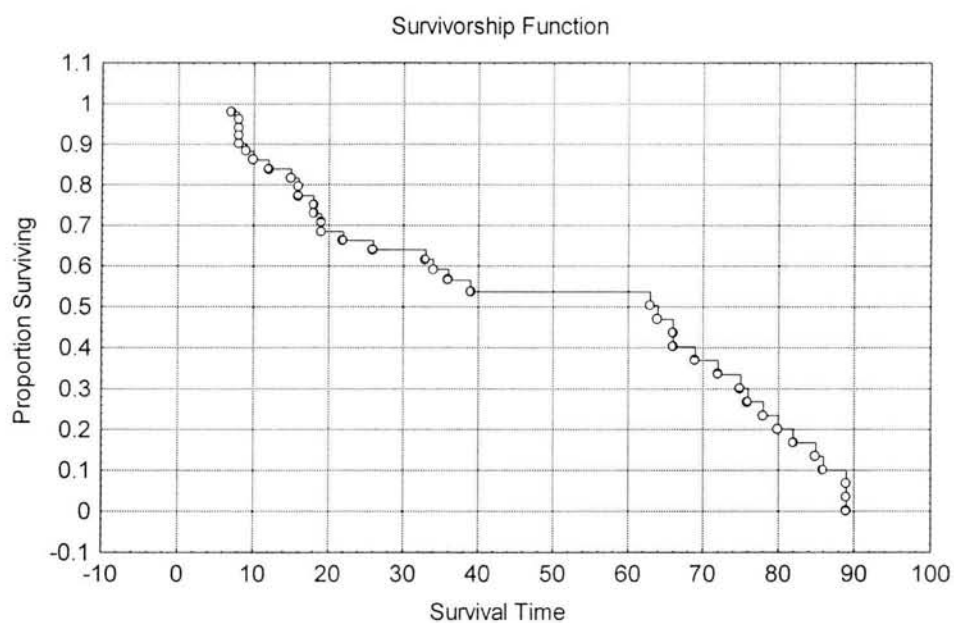
Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)



SOB.

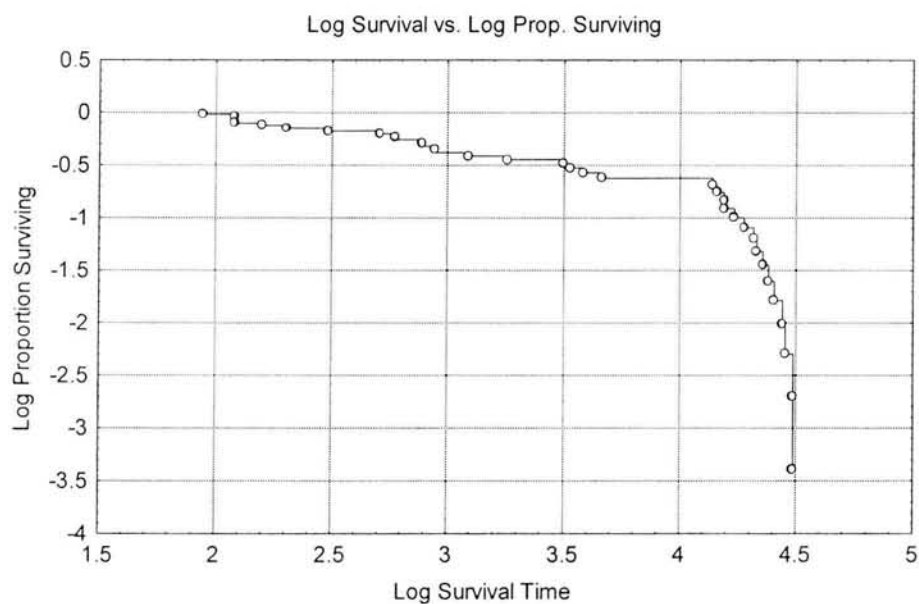
Sin separar los tratamientos esta es la función de supervivencia donde se observa que en los primeros 20 meses se pierde más del 30% de la población y a los 40 la mitad. Después, hay un espacio de 20 meses donde la población es constante para después terminarse a los 90 meses.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)



La misma gráfica pero transformando los ejes con la función logaritmo para su mejor apreciación.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)



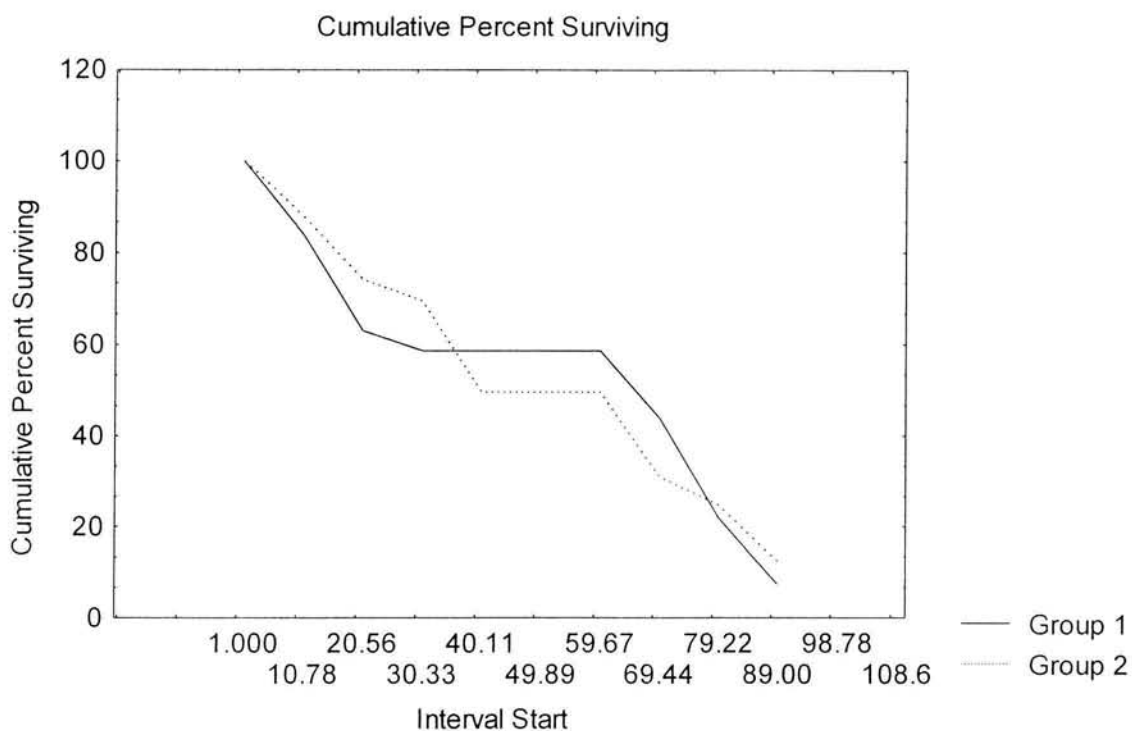
En ambos casos se ven tasas de muerte pequeñas al principio con caídas bruscas al final.

CONJUNTA.

Se separaron los tratamientos para verificar si uno de ellos proporciona un mayor ILE o una mejor sobrevida.

Para el caso de la sobrevida, se observa que al principio es mejor el tratamiento 2 (FAC), pero después de los 40 meses, el tratamiento 1 proporciona una mayor sobrevida.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)



A pesar de lo anterior, al realizar las pruebas estadísticas para demostrar la superioridad de uno de los tratamientos sobre otro, ninguna de ellas resulta significativa para rechazar la hipótesis de que proporcionan los mismos resultados.

Ho: $\mu_1 = \mu_2$ (en promedio, la sobrevida del tratamiento 1 es igual a la del tratamiento 2)

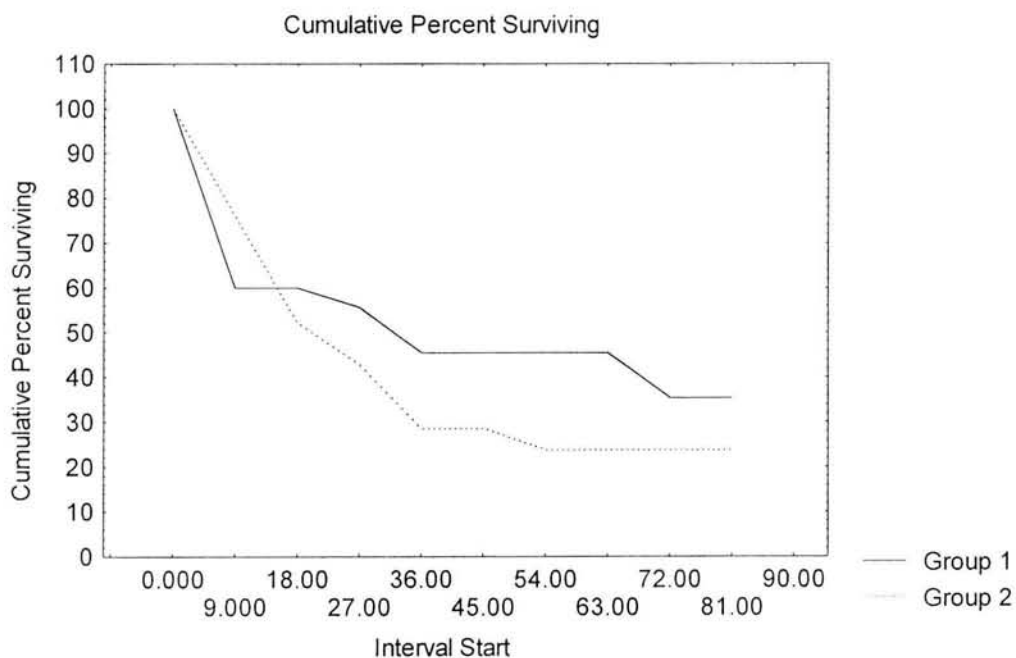
Prueba	P-value	Decisión
F	0.47	No rechazo
Cox	0.48	No rechazo
Log-rank	0.48	No rechazo

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Peto y Peto-*Wilcoxon	0.46	No rechazo

Una de las razones por la que se obtiene este resultado, aparentemente contradictorio, es que el número de cesuras es muy alto (30 y 32% en AC y FAC respectivamente). Además, gráficamente se explica por el dominio de un tratamiento en un intervalo y del otro en otro periodo de tiempo.

Para el ILE, se tiene que el tratamiento 2 supera al 1 después del mes 14



Una vez más, al realizar las pruebas estadísticas para demostrar la superioridad de uno de los tratamientos sobre otro, ninguna de ellas resulta significativa para rechazar la hipótesis de que proporcionan los mismos resultados, aunque con niveles de confianza mas bajos que en el caso anterior.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Ho: $\mu_1 = \mu_2$ (en promedio, el ILE del tratamiento 1 es igual al del tratamiento 2)

Prueba	P-value	Decisión
F	0.14	No rechazo
Cox	0.23	No rechazo
Log-rank	0.23	No rechazo
Peto y Peto-*Wilcoxon	0.35	No rechazo

Una de las razones por la que se obtiene este resultado, aparentemente contradictorio, es, otra vez, el gran número de cesuras (46 y 39% en AC y FAC respectivamente), lo que deja muy pocas piezas de información útiles para validar las hipótesis de trabajo.

Hasta el momento de que se cerró este estudio (dic. 1997) una paciente falleció del grupo de FAC, y de las tratadas con AC-II 3 presentaron progresión franca de la enfermedad. En el primer grupo la enfermedad recurrente se presentó en dos pacientes, una al sistema nervioso central a los 485 días y falleció a consecuencia de enfermedad sistémica y la otra a los 563 días presentó actividad tumoral metastásica en el sistema óseo actualmente en seguimiento. Para el grupo de AC-II se presentaron dos pacientes ambas al sistema nervioso central a los 90 y 180 días de periodo libre de enfermedad.

No se reportaron muertes o toxicidad cardiovascular durante los tratamientos de inducción. En el segundo grupo se reportaron 11 pacientes con leucopenia severa < 2000 vs. solo un paciente del primer grupo que la presentó. La alopecia fue más representativa en el grupo de AC-II ($p < 0.03$). La toxicidad gastrointestinal y de la mucosa oral no fue estadísticamente significativa (51).

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

DISCUSIÓN

El manejo con quimioterapia neoadyuvante, desde que fue introducida por el grupo de Milán (46) en el tratamiento del carcinoma mamario localmente avanzado, ha sido objeto de un gran numero de protocolos clínicos sin poder, hasta la fecha actual determinar las dosis y el tiempo de administración idóneo para impactar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad. (52)

En un gran numero de estudios se han ensayado diversas dosis y maneras de administración de la adriamicina obteniendo en términos generales respuestas del 30 al 70% cuando se utiliza como monodroga o de manera combinada (35), se ha demostrado que la administración de la adriamicina, en forma de infusión continua acarrea menos efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular, sin disminuir el efecto citotóxico de la droga, pero la mielosupresión y el riesgo de infecciones severas son factores limitantes para el uso de altas dosis con o sin trasplante de medula ósea o células talloperiféricas, utilizadas para aumentar la respuesta e influenciar en la sobrevida y periodo libre de la enfermedad.

El tratamiento empleado tradicionalmente por los oncólogos médicos en estos casos de pacientes con carcinoma mamario localmente avanzado es el esquema de FAC a dosis convencionales. Basados en publicaciones previas que han demostrado que la intensificación y la utilización de altas dosis incrementa los índices de repuestas completas y globales. (53)

Las tasas de respuesta globales fueron similares en ambos grupos, lo que iría en contra de lo reportado por Hortobagyi y cols. que al incrementar la dosis en pacientes con carcinoma mamario produjo respuestas mayores (54) y en nuestra población en estudios posible que sea resultado de la metodología utilizada para medir la respuesta, la mielosupresión fue mas importante en el grupo

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

de AC-II y concuerda con las diferentes publicaciones donde este es un factor de importancia que se debe de tomar en cuenta al elevar la dosis convencional.

Cuando se realizo el análisis en relación con la sobrevida y el periodo libre de enfermedad, la diferencia no fue estadísticamente significativa, pero si con mayor tendencia a mejorar sobrevida con AC II. Esto posiblemente sea relacionado con la negativización de ganglios observada pero sin significancia estadística. Lamentablemente se pierde gran parte de la población al seguimiento.

Nos llamó la atención el índice de repuesta patológica de la enfermedad metastásica a la región axilar, posterior a la administración de la terapia citotóxica con dosis moderadamente elevadas de adriamicina fenómeno observado en mas de la mitad de los casos 16/22 estudiados que es muy superior al observado en las pacientes manejadas con FAC 5/22 a pesar de las diferencias encontradas en este rubro el análisis de los resultados cuando se correlacionaron con la sobrevida y el periodo libre de enfermedad no resulto estadísticamente significativo. la cardiotoxicidad no se observo en este estudio y la toxicidad hematológica durante los primeros 4 ciclos de las pacientes manejadas a dosis moderadamente elevadas fue mas acentuada y de igual manera la alopecia.

A pesar de los índices mayores de repuestas completas con el esquema de AC-II el control de la enfermedad y la recurrencia fue similar a la observada con las pacientes manejadas a base del esquema convencional de FAC y no se puede sustentar que la utilización de dosis moderadamente elevadas puede extender la duración de la respuesta y aunque no significativa la tendencia apunta a que mejora la sobrevida.

Se sabe que se puede obtener mayores respuestas parciales y completas y es momento en que se deben desarrollar mejores estrategias de consolidación y mantenimiento de la remisión.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Para poder probar nuestra hipótesis al incrementar la dosis de adriamicina podríamos obtener impacto en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad será necesario incrementar la dosis aun más de lo que se utilizo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

CONCLUSIONES

1. En nuestra población no encontramos impacto en el periodo libre de enfermedad con el esquema de Adriamicina a dosis moderadamente elevadas, pero la sobrevida experimenta mejoría sin ser estadísticamente significativa.
2. La negativización patológica de los ganglios obtenida en el grupo de AC-II fue superior a la de FAC.
3. La respuesta completa fue superior en el grupo de AC-II.
4. La toxicidad hematológica y cutánea fue superior en el grupo de AC-II.
5. Las diferencias obtenidas en estos grupos de pacientes no resultaron estadísticamente significativas debido al tamaño de la muestra y a la gran pérdida de pacientes durante el seguimiento.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Muri C, Whaterhouse J, Mack T, Powell J, Whellan S. Cancer incidence in five continens Vol. 5 Lyon International agency for research on cancer, 1987.
- 2.- National center for research statististics vital statistic of the united states 1987 Vol.2 Mortality part. A Washington DC Government printing office 1990. DHH publication No. (PHS) 90-1101.
- 3.- American Cancer Society. Cancer Facts. And figures: 1992 Atlanta GA: The American Cancer Society, 1992.
- 4.- Douglas J. Marchant, MD Breast Cancer Challenge and Responsibility. Cáncer 1993; 71:1518-22.
- 5.- Cassab Hasfura y cols. Programas en el registro del cáncer en el IMSS. Revista medica IMSS Vol. 24 No. 2; 1986 125-131.
- 6.-Martell, J. Ramon Tesis de postgrado 1993 Algunos Aspectos Epidemiologicos en 309 pacientes con cáncer de mama.
- 7.- Richard, A. Sorace, MD, Ph D Marc E. Lippman MD Breast diseases Philadelphia W.B. Saunders Co 1989 pp 272 -295.
- 8.- Haagensen CD: Diseases of breast, 2nd e d Philadelphia . W.B. Saunders Co 1971, pp 617-668.
- 9.- McWhiter R: Simple Mastectomy and radiotherapy in the treatment of the breast cancer. Br J. Radiol.28: 128 1955
- 10.-Donegan WL, Lewis JD: Clinical Diagnosis and staging of breast cancer. Semin. Oncology. 5: 373 1978.
- 11.- M.J. Piccart, J Berger, E. Tomiak and D.J. Perault Sistemic Treatment for locally advanced breast cancer. Eur. J. Cáncer. Vol. 28 No.2/3 pp 667-672. 1992.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

- 12.- Lopez, M.J. , Kraybill, W.G., Reynolds, R.D. & Khojasteh, A. (1985). Changing patterns in the management of locally advanced breast cancer . Can. J. Surg., 28 319-322.
- 13.-Rubens, R.D., Armitage, P., Winter, P.J., Tong, & 8Others (1989) Locally advanced breast cancer: The contribution of citotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. Eur. J. Cancer Clin. Oncology. 25,667-678.
- 14.- Daniel J. Booser and Gabriel N. Hortobagyi., treatment of locally advanced breast cancer. Seminars in oncology Vol. 19, No. 3 June 1992.
- 15.- Zucar R., Kenda R., Small size T4 Breast cancer: Natural History and prognosis. Tumori 1981;67:225-230.
- 16.- Haagensen CD. Clinical classification of the stage of advanced breast carcinoma. Diseases of the breast . Philadelphia WB 1986 851- 863.
- 17.- Davila, E Vogel CL Management of locally advanced breast cancer (stage III): A review. Int-ed Surg. oncology. 1984; 7: 197-327.
- 18.- Arnold D.J, Lesnick GJ: Survival following mastectomy for stage III breast cancer, Am J. Surg.137: 362, 1979.
- 19.-Harris JE, SawickaJ, Helman R, et al: Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. Int. J. Radio. Oncology. Biol. Phys. 8: 31, 1982.
- 20.- Haagensen CD , Stout AP. Carcinoma of the breast : Criteria of operability. Surg. 118:1032,1943.
- 21.- Camp, E: Inflammatory Carcinoma of the breast: The case for conservators. Am J. Surg. 131: 583, 1976.
- 22.- Peggie A, Findlay, M.D. Radiation therapy as definitive treatment of breast cancer. Pp155-207.
- 23.- Keynes G: The treatment of primary carcinoma of the breast with radium. Acta Radiol. 10: 393,1929.

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

- 24.- Baaclesse F: Roetgen therapy as the sole method of the treatment of cancer of the breast. Am. J. Roetgenol radium the nuclear medicine. 62:311.1949.
- 25.- Keynes G: Conservative treatment of cancer of breast Br. Med. J, pp 643-647.
- 26.- Ward R: Inoperable Carcinoma of the breast Threaded with radium. Br. Med. J.1929. pp. 242-244.
- 27.- Haagensen CD: Diseases of the breast. 2nded. Philadelphia WB Saunders Co., 1971. Pp. 617-668.
- 28.- Langlamds JR, Lichter A, Lipman ME, et al. The Radium treatment of carcinoma of the breast. Nengl.J. Med. 317: 328, 1983.
- 29.- Treurniet- Donker AD Hop WCJ, HoedSijtsema S: radiation treatment Of stage III mammary carcinoma: a review of 129 patients. Int. J. Oncology. Biol. Phys. 6: 1477,1980.
- 30.- Townsend CM. Abston S, Fhish, JC: Surgical adjuvant treatment of locally advanced breast cancer. Ann. Surg., 201: 604. 1985.
- 31.- Ibid, p. 609 see discussion by EM Copeland.
- 32.- Kirby I Bland, M.D. The breast comprehensive management of benign and malignant diseases W.B. Saunders Co. 1991.
- 33.- Hoogarten B: Adryamicin in the treatment of advanced breast cancer studies by the southwest Oncology group cancer chemotherapy. Rep. 6: 329 -380 1975.
- 34.- Roy B. Jones, James F. Holland. Sushi Bardwaj, Larry Norton, Cely Wilfinger, and Arnold Strashun. A phase I-II study of intensive dose Adriamycin for advanced breast cancer. J. Clin. Oncology. 5: 172 - 177 1987.
- 35.- Joan B Bull B.D. Douglas C. Tormey M.D. Shou-Hua Li, Ph D. Paul, P. Carbone. M.D. Geoffrey, Falkson, M.D. Jhoanes Blom, M.D. Elliot Perlin, M.D. and Richard Simon, Ph D. A

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Randomized comparative trial of Adrimycin Vs Metrotexate in combination Drug Therapy cancer 41:1649 - 1657, 1978.

36.- Dobss NA. James CA 1937 Estimation of Doxorubin and Doxorubinol by high performance liquid chromatographic and advanced automated sample processor J. 420: 184.

37.- Gilles HC. Rogers HJ. Ohashi K. Liang R 1986 Correlation between elimination of indocyanini green and doxorubicin or Idarubicin. Proc. ASCO 5:56.

38.- Carmo - Pereira J. Costa FD Henriques E, Godhino F, Canthiko - Lopez MG, Sales Luis A, Rubens Rd. A comparison of two doses of Adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast cancer. Br. J. 5:56, 1987.

39.-Twelves CJ. Ramirez AJ. Richards 1990. A comparison of response survival and quality of life using 2 doxorubicin schedules of equal dose intensity in metastasic breast cancer Br. J. Cancer 62:498.

40.- Twelves CJ. Dobss NA. Aldhous M. Harper PG. Rubens Rd. And Richards MA. Cancer Chemotherapy and pharmacology 1991 28:302 -307.

41.- Holland JF. Karnofsky memorial lecture : Breaking the cure barrier J Clini. Oncol. 1:74 -90, 1983.

42.- Schottenfeld D. NashAG.RobinsGF. et al. Ten years results of the treatment of operable breast carcinoma. Cancer 38:1001 -1007,1976.

43.- Buzdar A. Blumenschein G. Guterman JU. Et al. Postoperative adjuvant chemotherapy with FAC and BCG vaccine. A follow up report. JAMA 242: 1509-1513.

44.- Creech RH. Catalano RS. Harris DT. Et al. Low dose chemotherapy of metastasic breast cancer with CAMF Vs. CMF sequential and Adriamycin. Cancer. 43: 51 -59, 1979.

45.- Douglas C Tormey, M.D.: PhD. Rebecca Gelman PhD Pierre R Band,. M.D. Mary Sears M.D.Susan N Rosental M.D. Williams Dewis M.D. Charles Perlia M. D. And Mary A Rice. :

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

Comparisons of induction chemotherapy for metastatic breast cancer Ann eastern cooperative Oncology group trial cancer 50: 1235 - 1244, 1982.

46.- Amalric R Santamaria F. Rocert F, et al. : radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: 20 years experience at the Marseilles cancer institute. Cancer 49:30 1982.

47.- Paulus DD, Libshitz HL. Montague E D: Malignant masses in the therapeutically irradiated breast. AJR 135: 789, 1980.

48.- Hortobagyi GN. Blumenshein GR. Spaños W. et al. Multimodal treatment of locally advanced breast cancer. Cancer 51: 763, 1983.

49.- Sorace RA. Lippman ME. Bagley CS. et al. : effective combined modality treatment for locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulkink surgery. World J. Surg. 9: 775, 1985.

50.- Hortobagyi GN. M.D. F.C. Ames M.D. Buzdar M.D. : management Of stage III Primary breast cancer With primary Chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 62: 2507- 2516,1988.

51.- Aguilar E. M.D. Lazaro LM. M.D. Gerson RC. M.D. Miranda H. M.D. : 5- FU Adriamycin-citoxan regimen (FAC) Vs. high moderate adrianycin citoxan regimen (AC) as neo adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer . Preliminary report 16ª symposium of breast Dec. 1993. San Antonio Tex. USA.

52.- Twelves CJ. Dobbs NA. Aldhous PG. Harper RD. Rubens and Richards MA. : Comparative Pharmacokinetics of doxorubicin given by three different schedules with equal dose intensity un patients with breast cancer. Cancer Chemotherapy. Pharmacology. 28: 302-307, 1991.

53.- Carbone PP. M.D. : High dose chemotherapy for breast cancer. Journal of clinical Oncology. Vol. 5 No.2 1997 pp 167-168.

54.- Hortobagyi GN. M.D. Buzdar AU. Gerald PB. Shu Kau, Rodriguez V. Sewa S. Legha-yong Yap. And Blumenchein : High Dose induction Chemotherapy of metastatic breast cancer in

Estudio comparativo entre 2 esquemas de quimioterapia basados en **Adriamicina**; FAC vs AC II, en Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Impacto en la sobrevida y periodo libre de enfermedad. (Análisis retrospectivo 1991 – 2000)

protected environment: A prospective randomized study . Journal of clinical Oncology. Vol. 5 No. 2 pp 178-184.2000.