



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**”ESTUDIO FASE II ADRIAMICINA
CICLOFOSFAMIDA (AC) SEGUIDO DE
PACLITAXEL/CISPLATINO (PC)
ADMINISTRADOS EN FORMA
NEOADYUVANTE EN CANCER DE MAMA
LOCALMENTE AVANZADO”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE**

**SUBESPECIALISTA EN:
ONCOLOGIA MEDICA**

**PRESENTA
DR. DANIEL ANGEL MENDOZA POSADA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS**



México,

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACION

Dra. Dolores Gallardo Rincón
Profesor titular del curso
Oncología Médica

Dra. Claudia Arce Salinas
Asesor de tesis

Dr. Eduardo E. Cervera Ceballos
Subdirector de Educación Médica

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Jefe del Departamento de Oncología Médica
Profesor adjunto

Dr. José Luis Aguilar Ponce
Profesor adjunto

Agradecimientos

A Dios por la salud y paciencia.

A mi familia que a pesar de la distancia siempre me apoyo.

A mis profesores y asesora por compartir su experiencia y conocimiento.

Al Instituto por la oportunidad de aprender y desarrollarme.

A ti.

Índice

I. Marco Teórico	5
II. Justificación	10
III. Hipótesis	11
IV. Objetivos	12
V. Material y Métodos	13
VI. Resultados	19
VII. Discusión	23
VIII. Conclusiones	27
IX. Bibliografía	34

I. Marco teórico

En México, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más común en mujeres precedida por cáncer cervico uterino. Durante la última década, la mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% (de 13.06 en 1990 a 14.49 en el año 2000). La morbilidad también muestra una tendencia creciente. Según el Registro histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) en el período 1993-1999 se reportó una cifra acumulada de 57 509 casos nuevos; sin embargo en los últimos dos años (2000 y 2001) se registraron 19 357 casos, es decir la tercera parte de los casos registrados durante todo el periodo de siete años¹. En 1999, la distribución de casos nuevos por grupos de edad, mostró que el grupo de 45-49 años seguido por el de 40-44 fueron los más afectados, sin embargo se aprecia una incidencia elevada desde los 35 años, de forma global, el 41.3% de todos los casos se encuentra en mujeres menores de 50 años.

Según los registros de la SSA en el año 2000, sólo se diagnosticaron entre el 5 y 10% de los casos en etapas tempranas (in situ y I), en contraste con lo que sucede en países desarrollados, en el otro extremo, el 40-50% de los casos diagnosticados corresponden a etapas avanzadas (III y IV). Es por esta razón, que es necesario ofrecer mayores alternativas terapéuticas que incrementen el porcentaje de curación en este grupo de enfermas.

El tratamiento sistémico primario, es decir la administración de quimioterapia antes del tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia, se basa en la posibilidad de minimizar la emergencia de clones quimioresistentes, lo que reduce o erradica la enfermedad micrometastásica, además de otorgar beneficios clínicos tales como el incremento en la resecabilidad al reducir el tamaño tumoral, lo que permite realizar cirugía conservadora de mama. Por otro lado, se ha observado que la respuesta patológica completa (RPC) es el predictor más importante para supervivencia. ²

Inicialmente estudios no aleatorizados demostraron que la administración de quimioterapia preoperatoria (QTP) estaba asociada con respuesta clínica que oscilaba 10-66% y respuesta patológica de 3.5% a 30%.

En términos generales, se considera que la QTP produce un índice de respuesta clínica del 65-98%, ésta respuesta se observa después del segundo y tercer ciclo, es bien tolerado y las RPc están en un rango de 10-14% con esquemas basados en antraciclinas. ³ Con esta forma de tratamiento, la supervivencia global a 5 años reportada ha sido del 40% en tumores localmente avanzados

The National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project (NSABP) B-18 ⁴ es el estudio aleatorizado más grande, que incluye 1523 pacientes (T0-T3/N0-1), estratificadas por edad y tamaño clínico del tumor, a recibir cirugía primaria seguido de 4 ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) versus el mismo esquema administrado de forma preoperatoria. El estudio concluyó en el grupo de QTP la respuesta clínica global de 80%, con respuesta clínica completa 36%, un incremento en el número de ganglios negativos 57% vs. 41%, sin embargo, la supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad no se modificaron. Un análisis subsiguiente a 9 años de seguimiento, mostró que las mujeres menores de 49 años que habían recibido QTP tenían ventajas en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global 60% vs. 56% y 75% vs. 67% respectivamente, al compararlos con el grupo control. Uno de los aspectos más importantes del estudio, fue el demostrar que aquellas pacientes que alcanzan respuesta patológica completa (RPc) tienen un incremento en la supervivencia a 5 y 9 años de seguimiento 85% y 75% respectivamente.

Debido a la RPc es un factor pronóstico importante, se han intentado diversas combinaciones de quimioterapia, formas de administración e inclusión de nuevas drogas para incrementarla. Entre los que destacan la densidad de dosis e inclusión de taxanos a la terapia neoadyuvante. ⁵

El concepto de densidad de dosis se basa en la aplicación del principio de *log-kill* (crecimiento tumoral), que sugiere que las mejores oportunidades para

erradicar el tumor se incrementarán con esquemas de densidad de dosis. Si el tumor está compuesto por diferentes líneas celulares con diferentes sensibilidades, la terapia óptima consiste en múltiples drogas administradas de forma secuencial y continua (densidad de dosis) en lugar de combinadas y administradas a largos intervalos, con el objetivo de maximizar el *log-kill* y al mismo tiempo minimizar el nuevo crecimiento tumoral. Ahora se conoce que la acción de la quimioterapia involucra diferentes vías de señalización intracelular como *ras*, así como la activación de diversas tirosin kinasas (receptor de factor de crecimiento epidermoide, HER 2), ó moléculas similares. Este concepto da importantes pistas para optimizar las aplicaciones clínicas de las drogas y explica el por que algunos esquemas son mejores que otros. ⁶

La neoformación de vasos sanguíneos es un paso obligatorio en el crecimiento tumoral, existe evidencia de que los taxanos afectan negativamente este proceso por lo que es una droga que se ha estudiado ampliamente.

Existen diversos ensayos clínicos en los que se incluyen a los taxanos como monoterapia, combinados o de manera secuencial, administrados como QTP con diversos rangos de respuesta.

La experiencia del MD Anderson Cancer Center utilizando paclitaxel (P) como monoterapia, involucró 174 pacientes con T1-3, N0-1, analizados en un estudio fase III comparado con FAC (5 fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida). La respuesta clínica (RC) obtenida fue similar en ambos brazos, sin embargo la RPc se observó en 17% vs. 8% a favor del grupo que recibió taxanos. La actualización de los datos con una mediana de seguimiento de 36 meses no mostró diferencias en supervivencia libre de enfermedad 81% vs. 85% $p=0.2$.

5-6

Se ha estudiado a docetaxel en forma secuencial con esquemas basados en doxorubicina y de manera neoadyuvante, tres son los estudios con resultados reportados, el NSABP B-27, el estudio del Grupo de mama de Aberdeen (Aberdeen Breast Group Trial) y el GEPARDUO.

En 1995, el NSABP desarrolló el protocolo B-27,⁷ que evalúa la eficacia de docetaxel (DOC) administrado en forma preoperatoria, en términos de supervivencia libre de enfermedad. Incluye 3 grupos de tratamiento, el primero recibe 4 ciclos de AC seguido por cirugía, el segundo 4 ciclos de AC seguidos por 4 ciclos de DOC cada 3 semanas antes de la cirugía, el tercero 4 ciclos de AC seguidos por cirugía y 4 ciclos de DOC, administrados de forma postoperatoria. El estudio incluyó 2411 mujeres con cáncer de mama operable, con una mediana de seguimiento de 39.9 meses. El grupo que recibió tratamiento secuencial incrementó significativamente el porcentaje de RC 65% vs. 40% $p=0.001$ y RPc 26.1% vs. 13.7% $p=0.001$, además de disminuir la proporción de ganglios positivos.

El Grupo Aberdeen TAX 301,⁸ fue el primero en evaluar la respuesta clínica inicial del tumor como parámetro para aleatorizar pacientes a un tratamiento neoadyuvante. En el grupo que no respondió al tratamiento con antraciclinas, sólo el 2% se logró rescatar con DOC, a diferencia del grupo respondedor en el que hubo 34% de RPc, en el grupo tratado sólo con antraciclenos hubo 18% de RPc. Se confirma el beneficio al adicionar taxanos al tratamiento preoperatorio. El Grupo Alemán para el Estudio del Cáncer de Mama Adyuvante (German Adjuvant Breast Cancer Study Group) ha evaluado la combinación secuencial con densidad de dosis de doxorubicina y DOC. El estudio GEPARDUO,⁹ incluyó 913 pacientes con tumores T2-3, N0-2, M0, aleatorizados a recibir el esquema de densidad de dosis de doxorubicina y DOC cada 14 días por 4 ciclos, comparándolo con AC seguido de DOC cada 21 días por 4 ciclos (AC-DOC), demostró que el esquema secuencial incrementó la RPc 14.3% vs. 7%. En promedio se obtuvieron RPc. 11.6%.

Se han ensayado nuevas combinaciones con el objetivo de incrementar la RPc y sobre todo la respuesta ganglionar. Paclitaxel / cisplatino (PC), en enfermedad metastásica inducen respuesta clínica en 80%, incluyendo los sitios de enfermedad que han sido considerados quimo resistentes.¹⁰ Ezaat,¹¹ demostró en un estudio fase II que incluyó 72 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) T2 \geq 4 cm, T3 o T4, N0-2, M0 a recibir 3-4 ciclos de PC cada 21 días, seguidos de cirugía y 4 ciclos de AC 60 mgrs. / m² y 600 mgrs. / m² respectivamente ó 6 ciclos de FAC 50mgrs /m², 500 mgrs. / m²,

500 mgr. / m² respectivamente administrados de forma adyuvante. Encontró RC global 90%, con RPc 22%. Un análisis posterior,¹² en el que incluyó mayor número de pacientes (123 pacientes), demostró 24% de RPc y 7% tuvieron enfermedad microscópica. A 37.5 meses de seguimiento, el 71% estaba vivo sin recurrencia, con supervivencia global 85% a y supervivencia libre de enfermedad de 63% a 5 años.

Hasta el momento no se ha logrado responder si los esquemas con densidad de dosis ofrecen mayores beneficios que los tratamiento secuéciales. Hemos diseñado este estudio en el que combinamos la densidad de dosis (PC) y el tratamiento secuencial (AC), con el objetivo de incrementar RPc.

II. Justificación

El cáncer de mama es la segunda patología más común en mujeres después del cáncer cérvico uterino; en nuestro la mayor parte de estos tumores se diagnostican en etapas avanzadas o localmente avanzadas, que se asocian con pronóstico desfavorable a largo plazo. En este grupo de enfermas se ha demostrado que la terapia multimodal (quimioterapia neoadyuvante, cirugía, quimioterapia adyuvante y cirugía) ha mejorado el pronóstico, sin embargo más de la mitad de las pacientes presentarán recurrencia de la enfermedad (local y sistémica) y finalmente muerte secundaria a progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que la respuesta patológica completa a la quimioterapia primaria incrementa la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, por lo que la búsqueda de las mejores combinaciones de quimioterapia es el objetivo. La quimioterapia ideal es aquella que incremente la respuesta patológica completa, tenga un perfil de toxicidad aceptable y factible económicamente, por lo que este estudio plantea la combinación de Adriamicina-Ciclofosfamida en forma secuencial con Paclitaxel-Cisplatino.

III. Hipótesis

La administración de quimioterapia secuencial de densidad de dosis (adriamicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel/cisplatino) aumentará el número de respuestas patológicas, en cáncer de mama localmente avanzado con toxicidad menor o igual; comparado con otros esquemas aplicados de manera neoadyuvante.

IV Objetivos

Objetivo Primario:

- Determinar el porcentaje de respuestas patológicas completas, al utilizar el esquema secuencial con densidad de dosis (Adriamicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel/Cisplatino) administrado de manera neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

Objetivo Secundario:

- Evaluar el perfil de toxicidad.
- Determinar la supervivencia global.
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad.

IV. Material y métodos

Diseño del estudio:

Estudio longitudinal, protectivo, experimental, de un solo grupo de tratamiento, para evaluar la eficacia de ACPC neoadyuvante en paciente con cáncer de mama localmente avanzado.

Tamaño de muestra:

El tamaño de la muestra se determinó por conveniencia en 30 pacientes.

Población de estudio:

La población de estudio son pacientes con cáncer de mama estadio IIB -IIIC (localmente avanzado), con enfermedad medible, histológicamente confirmado sin quimioterapia previa, que acudan al servicio de Tumores Mamarios del INCAN.

Criterios de inclusión:

Mujeres mayores de 18 años y menores de 70 años.

Estado de desempeño físico determinado por la escala de Karnofsky mayor a 70% o por la escala de ECOG 0-2.

Cáncer de mama confirmado histológicamente.

Etapa clínica IIB-IIIC. (AJCC 2002)

Enfermedad medible por clínica, ultrasonido y/o mastografía.

Adecuada función hepática (determinada por TGO y TGP <2 veces lo normal BT <1.6g/dl).

Función renal normal, determinada por creatinina sérica <1.2 mg/dl.

Reserva medular adecuada, determinada por hb > 10 gr/dl, plaquetas > 100 000, leucocitos > 4000

Consentimiento informado

Criterios de exclusión

Cáncer de mama bilateral.

Cáncer de mama asociado al embarazo.

Intolerancia o alergia conocida a los medicamentos en estudio.

Enfermedades concomitantes y/o descompensadas que pudieran empeorar con el uso de quimioterapia a criterio de médico tratante.

Criterios de eliminación

Retraso en la administración de la quimioterapia, en el brazo semanal mayor a 3 semanas y en el brazo secuencial mayor a 6 semanas.

Progresión clínica o por imagen de la enfermedad.

Tumores quirúrgicamente irresecables.

Todas las pacientes eliminadas se analizarán con el método de intención a tratar.

Metodología: Fig. 1

1. Las pacientes fueron evaluadas en la consulta de primera vez de manera conjunta oncólogos médicos y quirúrgicos mediante historia clínica y exploración física completa,
2. Se les realizó biopsia con aguja de corte para confirmar el diagnóstico, se determinó el tipo y grado histológico, así como la presencia o ausencia de permeación vascular linfática, receptores hormonales (RE, RP) y *Her-2 neu*
3. Se les consintió de forma oral y escrita para la participación en el protocolo de estudio.
4. Se les realizó radiografía de tórax, ultrasonido hepático y gamagrafía ósea en la primera visita, así como determinación de la Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) mediante MUGA.

5. En cada consulta fueron evaluadas de forma clínica, con los criterios de RECIST (anexo 2) se investigó toxicidad con los criterios establecidos por la NCI. (anexo 3).
6. Al finalizar la administración de AC fueron valoradas clínicamente de forma conjunta, (cirujanos oncólogos y oncólogos médicos) si existía enfermedad estable o respuesta parcial o respuesta completa continuaron el tratamiento y se les administró PC
7. En caso de progresión clínica de enfermedad, la paciente fueron excluida del estudio y será sometida al tratamiento establecido por la Institución (quimio-radioterapia concomitante o cirugía)
8. Al finalizar el tratamiento secuencial fueron valoradas clínica y radiológicamente, de forma conjunta oncólogos médicos y quirúrgicos y fueron sometidas a tratamiento quirúrgico pertinente.
9. Se evaluó la respuesta patológica del tumor y de los ganglios axilares.
10. Durante cada visita clínica, se les realizó BH, QS, para evaluar el perfil de seguridad
11. Las pacientes continuaron con tratamiento adyuvante establecido por el Instituto (terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales positivos y/o radioterapia en tumores mayores de 5 cm., con afección cutánea, metástasis a >4 ganglios linfáticos o <4 ganglios con extensión extracapsular y/o a tejidos blandos)

Todos los fármacos a empleados están disponibles en el mercado.

Para la administración de **AC** se incluyó profilaxis antiemética basada en:

Ondansetrón 16 mg, diluidos en 100 cc de solución glucosada al 5% administrados IV en 10 minutos, seguidos de dexametasona 16 mg, diluidos en 100 de solución glucosada al 5% administrado IV en 10 minutos;

Adriamicina 60 mg/m², diluidos en 250 cc de solución salina 0.9%, se administrados IV en 1 hora

Ciclofosfamida 600 mg/m², diluidos en 250 cc de solución salina 0.9%, se administrados IV en 30 minutos.

Paclitaxel/Cisplatino, se administraron de la siguiente manera:

Profilaxis antiemética y antialérgica con:

Dexametasona 8 mg diluidos en 100 cc de solución glucosada al 5% administrado IV en 10 minutos

Clorotrimetón 10 mg IV diluidos en 100 cc de solución glucosada al 5% administrados IV en 10 minutos

Ranitidina 50 mg IV en 100 cc de solución glucosada al 5% administrados IV en 10 minutos

Paclitaxel 80 mg/m² diluidos en 250 cc de solución salina 0.9% IV en 1 hora

Cisplatino 30 mg/m² diluidos en 1000 cc de solución salina 0.9% IV en 1 hora, previa hidratación con solución salina 1000 cc mezclada con 20 mEq de KCL y 1 gr SOMg.

Ajustes de dosis

Durante la quimioterapia con AC, en caso de presentarse toxicidad hematológica grado 3-4, se diferió la quimioterapia hasta que la recuperación sea grado 0 o total y en caso de persistir en los ciclos siguientes o complicarse con fiebre, se disminuirá 10% de la dosis en los ciclos siguientes.

Durante la quimioterapia con PC, esta se administrará semanal, en caso de presentarse toxicidad hematológica o renal, se diferirá la quimioterapia hasta su recuperación, en caso de presentarse 2 veces consecutivas, se hará una reducción de dosis del 10%

Se permitirá manejo con antieméticos, antidiarreicos, antibióticos, así como factores estimulantes de colonias, según se considere pertinente. NO se permitirá el uso de otros agentes quimioterapéuticos ni hormonoterapia concomitante.

Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

De acuerdo con los criterios RECIST, un tumor medible se define de la siguiente manera:

- Medible bidimensionalmente -- todas las mediciones del tumor serán anotadas en centímetros usando una regla o calipers, consiste en la determinación de un diámetro de las porciones más amplias del tumor y el mayor diámetro perpendicular a esa línea.
- **Respuesta completa (RC):** La desaparición de toda enfermedad conocida, determinada por dos observaciones separadas por no menos de 3 semanas.
- **Respuesta parcial (RP):** Una disminución de por lo menos 30% del total del tamaño tumoral de las lesiones que han sido medidas para determinar el efecto de la terapia por dos observaciones separadas por no menos de 3 semanas. Aparte, puede o no haber aparición de nuevas lesiones o progresión de cualquier lesión.
- **Enfermedad estable (EE):** Una disminución del <30% en el tamaño tumoral total no puede ser establecido, y tampoco es demostrado un aumento del 20% en el tamaño de una o más lesiones medibles.
- **Enfermedad progresiva (EPD):** Un aumento de por lo menos el 20% en el tamaño de por lo menos una lesión medible o la aparición de nuevas lesiones.

La duración de la RP es medida desde el tiempo de la administración inicial del tratamiento hasta el tiempo de enfermedad progresiva documentado. La duración de la RC es medida desde el tiempo en que fue documentada la RC hasta la fecha de observación de progresión de la enfermedad.

La supervivencia es medida desde la administración de la primera dosis hasta la fecha de muerte o de recurrencia.

Consideraciones éticas:

El documento de informe de consentimiento se utilizó para explicar en términos simples, antes de que el paciente fuera incorporado al estudio, los riesgos y beneficios del tratamiento.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité científico y de Bioética de la Institución.

Este estudio fue conducido en acuerdo con los principios éticos citados en la Declaración de Helsinki y en las guías aplicables para práctica clínica buena, cualquiera que represente la mayor protección al individuo.

.

.

VI. Resultados

En total se incluyeron 33 pacientes al estudio. La mediana de edad fue de 48 años (26-73), 46 % estaba en estadio IIIa, 27% en etapa IIB, 21% en etapa clínica IIIB y el resto en etapa IIIC. La mediana de tamaño del tumor fue 6 cm. (3-16 cm). Todas las pacientes tuvieron ganglios clínicos positivos, con una mediana de tamaño ganglionar de 3 cm. (2-16 cm). El tipo histológico más común fue el carcinoma ductal que representó el 91 %, el resto de los casos correspondieron a carcinoma lobulillar. En el 46% de los casos, los tumores fueron de alto grado de diferenciación, el 39% tuvieron un grado intermedio de diferenciación y sólo el 6% de los casos fueron bien diferenciados; en el 24% de los tumores se documentó la presencia de permeación vascular linfática. En todos los casos se realizó determinación de receptores para estrógeno y progesterona, sólo el 60 % fue positivo para alguno de ellos. La expresión de HER2 fue determinada por inmunohistoquímica en el 100% de los casos, se consideró positiva cuando la tinción fue de 3+ y en los casos que se documentaron 2+, se realizó FISH (*fluorescence hybridization in vivo*), en total, el 36% de los casos fueron positivos. Las características generales de las pacientes se resumen en la *tabla 1*.

Las 33 pacientes incluidas, recibieron 4 ciclos de AC y 30 recibieron PC. El 33% de los casos tuvieron respuesta clínica completa de acuerdo a los criterios de RECIST, el 61% tuvieron respuesta parcial, para una respuesta global de 94%. Dos pacientes tuvieron enfermedad estable (6%) y no se documentó progresión de la enfermedad (local o sistémica) en ningún caso, los resultados se resumen e la tabla 2.

Las 33 pacientes fueron analizadas para evaluar la respuesta patológica. En 10 casos (30%) se documentó respuesta patológica completa, en 55% de los casos la enfermedad residual en mama midió menos de 3 cm. en el 9% (3 casos) la enfermedad residual fue mayor a 3 cm. de diámetro. La respuesta patológica ganglionar fue completa en 17 de los casos (52%), 10 casos (30%) tuvieron metástasis en 1-3 ganglios (incluyendo micrometástasis), 4 casos

(12%) tuvieron metástasis en 4-9 ganglios y 2 casos (6%) tuvieron metástasis en más de 10 ganglios linfáticos, *tabla 3*.

Tres casos recibieron radioterapia preoperatoria, dos de los casos porque fueron considerados inoperables (los dos se encontraban en etapa clínica IIIB al diagnóstico, el primero tenía conglomerado ganglionar de 16 cm y el segundo, el tumor que infiltraba pared), el tercer caso porque interrumpió la quimioterapia semanal por más de 5 semanas y fue eliminada. La radioterapia postoperatoria fue administrada en 30 pacientes (91%), de las 33 reclutadas

El 100% de las pacientes fueron sometidas a cirugía para control de la enfermedad, se realizó cirugía conservadora en 9 pacientes (27%) y cirugía radical los casos restantes; una paciente se complicó con dehiscencia e infección de la herida, fue manejada con lavado quirúrgico y colocación de injerto cutáneo.

Se utilizó terapia endocrina en 20 pacientes 61% al término del evento quirúrgico y/o radioterapia postoperatoria, el restante 39% no fueron candidatas al uso de hormonoterapia. Como se muestra en la *tabla 4*, la cual engloba el tipo tratamiento postoperatorio o adyuvante.

Toxicidad

Se administraron un total de 252 ciclos de quimioterapia. Incluyendo las 2 fases de aplicación (AC) 132 ciclos (PC) 120 ciclos.

La combinación de adriamicina / ciclofosfamida fue administrada en el 100% de los casos y en total se cuantificaron 132 ciclos. La toxicidad hematológica, que se presentó fue anemia Grado 2 en 4% de las pacientes; la leucopenia en Grado 2 y 3 en 4% y 1% respectivamente, la neutropenia se presentó en todos los grados siendo el mayor porcentaje en Grado 1 (11%) seguido del Grado 2 (6%), Grado 3 (3%), y grado 4 el 2%, los casos complicados con neutropenia

febril, recibieron manejo hospitalario. Los resultados de la toxicidad hematológica se resumen en la *tabla 5*.

En esta fase del estudio no se encontró algún grado de toxicidad plaquetaria o renal.

En la segunda fase de la aplicación de quimioterapia (Paclitaxel / Cisplatino), 31 de las 33 pacientes planeadas la recibieron; en un caso se difirió por presentar reacción de hipersensibilidad a paclitaxel y el segundo caso por que se le administró radioterapia preoperatoria. El 96% de los casos recibieron la dosis de quimioterapia como fue planeada, en total de 360 semanas de quimioterapia fueron administradas. Respecto a la toxicidad hematológica, se presentó anemia grado 2 en 6%, grado 1 en 4%, grado 3 en 1% y no se encontró anemia grado 4. La leucopenia grado 2 se presentó en 13 %, grado 1 en 5% y grado 3 en 3%, mientras que en Grado 4 no se presentó en ninguna aplicación. Neutropenia se presentó 18% en grado 1, 14% en grado 2, 3% en grado 3 y grado 4 en tan solo 1%. Se presentó trombocitopenia grado 1 y 2 en 1% respectivamente. No se documentó toxicidad renal. La toxicidad hematológica y renal de la segunda fase de aplicación de quimioterapia (PC) se observa en la *tabla 6*.

Toxicidad no hematológica

La náusea y el vómito en grado 3 se presentó en 3 pacientes de los 252 ciclos aplicados durante las dos fases de tratamiento; otras toxicidades como mucositis se reportó en cuatro pacientes, de las cuales dos correspondieron a grado 2, uno en grado 3 y una mas en grado 4; la diarrea en grado 2 se observó en dos pacientes y la constipación se presentó en grado 2 en tres pacientes y uno en grado uno. No reportamos muertes relacionadas al tratamiento durante la quimioterapia.

Seguimiento.

La mediana de seguimiento es de 18 meses; hasta el momento dos pacientes han tenido recurrencia sistémica; dicha recurrencia se presentó a 14 meses de seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad es de 91%. La curva de supervivencia se muestra en la *grafica 1*.

VII. Discusión

Este es el primer estudio que se realiza en el Instituto, sobre quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado, que utiliza la quimioterapia secuencial y con densidad de dosis.

Es importante señalar que la mediana de edad al diagnóstico fue de 48 años, este hallazgo concuerda con lo publicado por Rodríguez-Cuevas¹³, donde informa que la edad de presentación del cáncer de mama en nuestro país es de 50 años y que el grupo más afectado es de 40-49 años. La edad de presentación del cáncer de mama como factor pronóstico ha sido controversial, sin embargo se ha demostrado que cuando se compara el cáncer de mama de menores de 40 años contra mayores de 60 años, el primero muestra un fenotipo más agresivo, al presentar tumores de tamaño más grande, mayor involucro ganglionar, que en conjunto involucran estadios mas avanzados, además de una mayor expresión de HER2 y p53, factores que condicionan mayores posibilidades de recurrencia¹⁴⁻¹⁶; en nuestro estudio el 21% de los casos tenían edad menor a los 40 años, tenían sobre expresión de HER2 el 66% de los casos.

El 65% de nuestros casos se encontraban en etapa clínica IIIA y IIIB, con una mediana de tamaño del tumor de 6 cm, con afección cutánea en la mitad de ellos; se ha demostrado que estos volúmenes del tumor, confieren mayor agresividad y menores posibilidades de respuesta a la quimioterapia

Los estrógenos juegan un papel fundamental en la carcinogénesis; la determinación del receptor de estrógenos (RE) y progesterona (RPg) en el tumor es fundamental por el valor pronóstico y predictivo. Aproximadamente el 50-60% de los tumores serán positivos para RE¹⁷ En nuestra serie, el 61% de los casos fueron positivos para alguno de los dos receptores, lo que concuerda con la literatura.

La correlación entre la respuesta patológica del tumor a la aplicación de la quimioterapia, tanto la sobrevida promedio como el periodo libre de enfermedad ya se ha demostrado en estudios previos al nuestro.^{2,13}

El uso de la densidad de dosis en el tratamiento de cáncer de mama ha demostrado también mejoría en el periodo libre de enfermedad y la sobrevida promedio como lo demuestra el estudio del Intergrupo de Cáncer y Leucemia 9741.¹⁴ En nuestro estudio en base a esas dos premisas englobamos a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado semejantes a los presentados en estudios previos como es el de Ezzat¹² con mediana de edad de 48 años (26-73), semejantes al estudio de Gepardou⁹.

Hay que recordar que las respuestas a la quimioterapia en pacientes con receptores hormonales negativos es más alta según lo reportado en el resultado del análisis multivariado Gepartrio.¹⁵

En el análisis de la pieza patológica se reportó HER 2 determinado por inmunohistoquímica en un 36% del total de las piezas analizadas, esto le confiere mayor grado de agresividad al tumor, en comparación de lo reportado en la literatura que es del 20 a 30% en este tipo de cáncer.¹⁶

Además de que la posibilidad de respuesta a la quimioterapia en este tipo de tumores es más alta lo que podría explicar en parte porque en nuestro estudio las respuestas patológicas van acorde con lo escrito a nivel mundial cuando se utiliza el tipo de esquema que proponemos en este estudio.¹²

Otro factor que le confiere mayor agresividad en comparación con la reportada en la literatura es el grado nuclear de diferenciación celular ya que en nuestro estudio se reporta en alto grado un 46% de las 33 pacientes, en un grado intermedio 39% y tan sólo 6% en bajo grado, a diferencia del estudio Gepardou quien reporta un 61% de la suma del bien y moderadamente diferenciado; y tan solo con alto grado 39%.⁹

Nuestras respuestas clínicas parciales por arriba del 60% y respuestas completas del 38% se encuentran semejantes a las reportadas en estudios equiparables al nuestro en donde el uso del platino y los taxanos de manera neoadyuvante se han aplicado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.¹²

Lo anterior se logra con un mínimo de toxicidad ya que solo se observó toxicidad grado 1 y grado 2 en la aplicación de 252 ciclos sin necesidad de suspender alguna fase (AC) – PC del tratamiento, la toxicidad que en mayor porcentaje se presentó en la fase Adriamicina/Ciclofosfamida fue la neutropenia en un 11% y en la fase Paclitaxel /Cisplatino Grado 2 en 14%, el Grado máximo de toxicidad hematológica es el 3, siendo la neutropenia con 3% la que se representa en cada una de las fases AC – PC. Si se compara lo anterior con esquemas de quimioterapia ya establecidos como es la Adriamicina / Ciclofosfamida aplicados de manera secuencial con un taxano⁹ los cuales reportan niveles de toxicidad tan altos como el 66.4% de neutropenia Grado 3 y 4; en el estudio de Ezzat la toxicidad es semejante a la nuestra pero cabe resaltar que la aplicación del Platino Paclitaxel de manera neoadyuvante no fue secuenciado con el esquema Adriamicina/Ciclofosfamida y la densidad de dosis aplicada fue de diferente forma ya que el esquema de Ezzat aplica el Cisplatino a 75 mg/m² cada 21 días en comparación con nuestro esquema que alcanza 90mg/m² de dosis acumulada cada 21 días.

Ocurriendo la misma situación con el taxano ya que el aplica 135mg/m² cada 21 días en comparación con los 240mg/m² de dosis acumulada que nosotros aplicamos por ciclo. Por lo tanto se alcanza una mejor densidad de dosis con una toxicidad equiparable a otros estudios fase II. Esto se logra con la aplicación secuencial de los fármacos de manera semanal impidiendo el surgimiento de clonas resistentes a la quimioterapia y obteniendo respuestas patológicas completas en un 33%, parciales 61% y con enfermedad estable 6%, equiparables a otros estudios en donde se utilizó esquemas de quimioterapia neoadyuvante ^{9, 12, 15} aunque con poblaciones diferentes a la nuestra, ya que por sus características les da mayor agresividad y una probabilidad de recurrencia a nivel sistémico y local con disminución de la sobrevida y periodo libre de la enfermedad.

Por lo tanto en nuestro estudio se confirma nuestra hipótesis que la aplicación de Adriamicina /Ciclofosfamida seguida de Paclitaxel /Cisplatino da altas tasas de respuesta (RPC) con un mínimo de toxicidad y que se deberá dar seguimiento a las pacientes por arriba de 36 meses que es el promedio de seguimiento que se tiene en otros estudios para valorar su toxicidad miocárdica y renal, además de impacto en la sobrevida y en el periodo libre de recurrencia.

VIII. Conclusiones

De acuerdo a nuestros hallazgos en el presente estudio concluimos que el esquema de PC precedido por AC de manera secuencial es una opción más que se debe evaluar en estudios fase III. Ya que su alta tasa de respuesta y la baja toxicidad demostrada tanto en este estudio como en otros fase II nos demuestran que se debe de abrir una línea mas de investigación en el terreno neoadyuvante para el cáncer de mama localmente avanzado.

ANEXOS:**Tabla 1. Características generales al diagnóstico.**

Característica	Número de pacientes	Mediana (intervalo mínimo-máximo)	Porcentaje
Edad	33	48 años (26-73)	
Etapa clínica			
IIB	9		27
IIIA	15		46
IIIB	7		21
IIIC	2		6
Tamaño tumor	33	6 cm (3-16 cm)	
Tamaño ganglios	33	3 cm. (2-16 cm.)	
Receptores estrógeno y/o progesterona	33		
Positivos	20		61
Negativos	13		39
HER2 (IHQ y/o FISH)	33		
Positivo	12		36
Negativo	21		64
Permeación Vascular			
Linfática			
Presente	8		24
Ausente	25		76
Tipo histológico			
Ductal	30		91
Lobulillar	3		9
Grado Nuclear			
Bajo	2		6
Intermedio	13		39
Alto	15		46
No valorable	3		9

IHQ: Inmunohistoquímica.

Tabla 2. Respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante (4 ciclos AC seguidos de PC)

Respuesta Clínica	Número de pacientes	Porcentaje
Completa	11	33
Parcial	20	61
Estable	2	6

Tabla 3. Resultado en la pieza patológica

	No. Pacientes	Porcentaje
N Patológico		
Cero	17	51.5
1-3	10	30.3
4-9	4	12.1
>10	2	6.1

Tabla 4: Tratamiento utilizado al término de la neoadyuvancia

	No. Pacientes	Porcentaje
Cirugía		
Radical	24	73
Conservadora	9	27
HT Adyuvante		
Si	20	61
No	13	39
RT Adyuvante		
Si	30	91
No	3	9

Tabla 5. Toxicidad hematológica con el esquema Adriamicina / ciclofosfamida

	G₁ No. (%)	G₂ No. (%)	G₃ No. (%)	G₄ No. (%)
Hemoglobina	-	5 (4)	-	-
LEUC	-	5 (4)	1 (1)	-
Neutrofilos	15 (11)	8 (6)	4 (3)	2 (2)
PLT	-	-	-	-

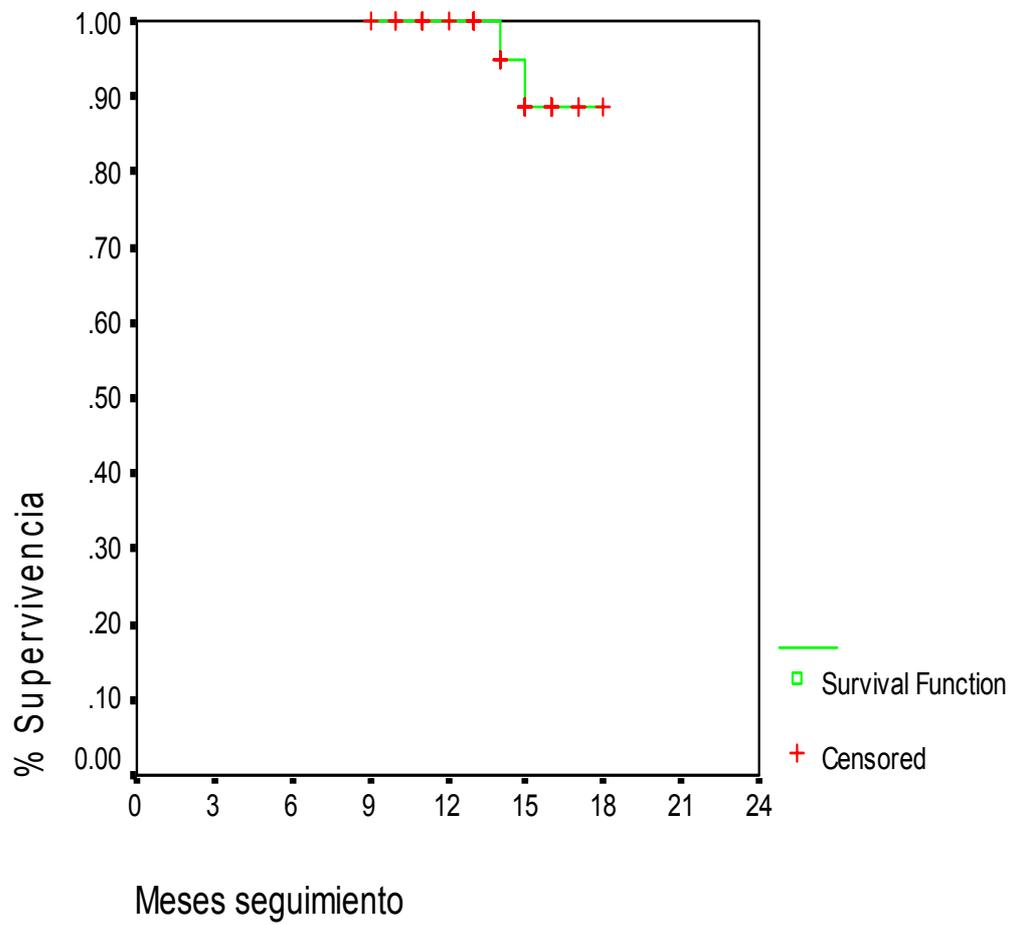
Numero total de pacientes al cual se les aplico el esquema: 33
Total de ciclos aplicados: 132

Tabla 6. Toxicidad hematológica y renal con el esquema paclitaxel/cisplatino durante 12 aplicaciones (4 ciclos)

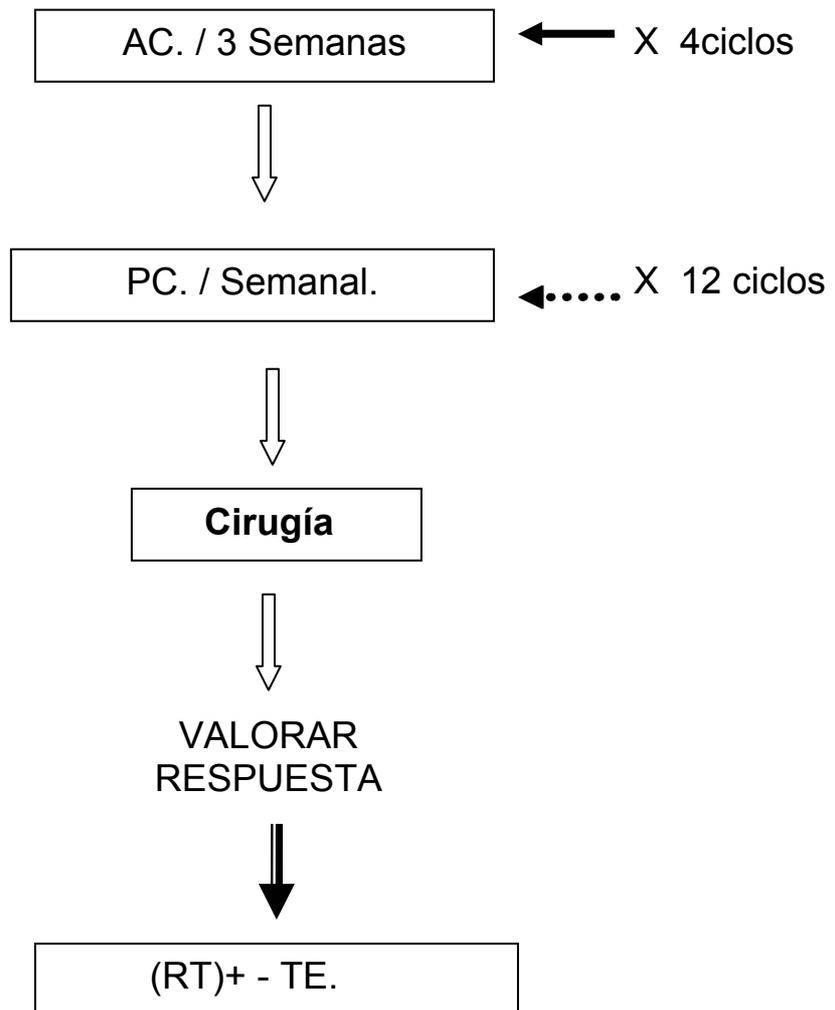
Toxicidad	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	Dosis 5	Dosis 6	Dosis 7	Dosis 8	Dosis 9	Dosis 10	Dosis 11	Dosis 12
	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)	No.G (%)
Hemoglobina	2 G2 (2%)	1 G1 2 G2 (1%)		1 G1 1 G2	1 G2	1 G2	3 G2 (1%)	2 G2 (1%)	9 G1 (3%) 4 G2 (1%) 1 G3 (1%)	1 G1 2 G2 (1%) 1 G3	4 G1 (1%) 3 G2 (1%)	2 G2 (1%)
Leucocitos	2 G1 (2%)	8 G2 (2%)	6 G2 (2%)	1 G1 5 G2 (1%) 3 G3 (1%)		2 G1	3 G1 (1%) 10 G2 (3%)	1 G1 7 G2 (2%) 1 G3		2 G1 (1%) 12 G2 (3%) 1 G3	4 G1 (1%)	3 G2 (1%) 2 G3 (1%)
Neutrofilos	3 G1 (1%) 1 G2	7 G1 (2%) 3 G2 (1%) 1 G3	6 G1 (2%) 5 G2 (1%)	6 G1 (2%) 5 G2 (1%)	8 G1 (2%) 4 G2 (1%) 1 G4	10 G1 (3%) 9 G2 (3%) 2 G3 (1%) 1 G4	11 G1 (3%) 7 G2 (2%)	7 G1 (2%) 4 G2 (1%) 4 G3 (1%)		7 G1 (2%) 10 G2 (3%) 4 G3 (1%)	1 G1 3 G2 (1%)	3 G1 (1%) 4 G2 (1%) 1 G3
Plaquetas										1 G2		
Creatinina					1 G1	1 G1	1 G1	1 G1		1 G2		

Gráfica 1

Supervivencia Libre de Enfermedad



Método FIG. (1)



- AC** (Adriamicina /Ciclofosfamida) 
- PC** (Plaquitaxel / Cisplatino) 
- RT** (Radioterapia)
- TE** (Terapia Endocrina)

IX. Bibliografía

1. Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud. RHNM 2001.
2. Educational Book 2004, 40th Annual Meeting ASCO.
3. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, y cols. Breast Conservation After neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2004; 22:2303-12.
4. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robadiux A y cols Effect of preoperative chemotherapy on loco-regional disease in woman with operable breast cancer: findings of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
5. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-17.
6. Thomas E, Buzdar A, Theriault R, et al. Role of paclitaxely adjuvant therapy of operable breast cancer. Preliminary results of prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:74a (abst 285).
7. The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide:preliminary results from NSABP B-27 Breast Cancer Resch Treat 2001;69:210. Abstract 5. Updated on presentation).
8. Walker LG, Walker MB, Anderson J, et al. Quality of life during primary chemotherapy for breast cancer with continuing cyclophosphamide, vincristine,adriamycin, and prednisolona versus sequential docetaxel: a randomized trial. *Breast Cancer Resch Treat.*2002;76 (suppl1) : S52.Abstract 160. Updated on presentation).
9. Von Minckwitz G, Raab G, et. Al.Doxorrubicin With Cyclophosphamide followed by Docetaxel every 21 days compared With Doxorubicin and Docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO, study of the German breast Group *J Clin Oncol* 23: 2676-2685.

10. Decatris MP, Sundar S, O'Byrne. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treat Rev* 2004;4:53-81.
11. Ezaat AA, Ezzeldin MI, Ajarin DS et.al. High complete pathological response in locally advanced breast cancer using paclitaxel and cisplatin *Breast Cancer Res Treat* 2001;62:237-44.
12. Ezaat AA, Ibrahim EM, Ajarin DS, et. Al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer* 2004;90:968-74
13. Rodríguez-Cuevas S, Macias CG, Franceschi D, et al. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91:863-8.
14. Aryandano T, Harijadi, Soeripto. Breast cancer in young women: prognostic factors and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:451-4
15. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:23-33.
16. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-9.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systematic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992;339:71-85.
18. Bonadina G, Valagussa P, Brambila C, et al Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-years experience at the Milan Cancer Institute. *J. Clin Oncol.* 16:93-100; 1998
19. By Marc L. Citron, Donald A Berry Constance Cirrincione, et al Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node Positive Primary Breast Cancer; First Report of Intergroup Trial C 9741. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 21, No 8 (April 15) 2003, pp 1431-1439.
20. G. von Minckwitz, J-V. Blohmer, G. Raab. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast

cancer: the GEPARTRIO, pilot study. *Annals of Oncology* 16:56-63, 2005.

21. Eliza Del Fiol Manna, Luiz Teixeira, and Marcelo Alvarenga. Association between immunohistochemical expression of topoisomerase II alfa, Her2 and hormone receptors and response to primary chemotherapy in breast cancer. *Tumori*, 92:222-229, 2006.