



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

**“QUIMIOTERAPIA METOCRONOMICA NEOADYUVANTE CON
EPIRRUBICINA-PACLITAXEL EN CANCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO (EC IIB, IIIA, IIIB, IIIC) ESTUDIO FASE II”**

Tesis de Postgrado
Para obtener el título de subespecialidad en oncología medica
Presenta:

Dra. Yolanda Lizbeth Bautista Aragón
Hospital de Oncología Centro Medico Nacional siglo XXI, IMSS



ASESOR DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez
Oncólogo Médico, Adscrito al servicio de Oncología Medica, Hospital de
Oncología Centro Medico Nacional siglo XI, IMSS.

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico
Nacional Siglo XXI, IMSS.

México, DF., agosto del 2008



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 30/06/2008

Estimado Miguel Angel Pluma Jimenez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

QUIMIOTERAPIA METRONOMICA NEOADYUVANTE CON EPIRRUBICINA- PACLITAXEL EN CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO (EC IIB, IIIA, IIIB y IIIC). ESTUDIO FASE II

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3602-6

Atentamente

Dr(a). Pedro Escudero De los Ríos
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

COLABORADORES

Dr. Mario A. Pérez Martínez

Oncólogo Médico, Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XI, IMSS.

Dr. Gabriel González Ávila

Jefe del Departamento de Enseñanza Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

FIRMAS DE AUTORIZACION

ASESOR DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez

Oncólogo Médico, Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS

Dr. Juan Alejandro Silva

Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dr. Mario A. Pérez Martínez

Oncólogo Médico, Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Dr. Gabriel González Ávila

Jefe del Departamento de Enseñanza Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dedicatoria

A mi madre y a mi hermana

Por su apoyo incondicional
y ser mi guía en este camino.

Y a toda mi familia por estar conmigo
en los momentos mas difíciles de mi vida.

Agradecimientos
A todos mis maestros del servicio de Oncología médica
A el Hospital de Oncología CMN siglo XXI

Contenido

Sección

Página

INDICE

I. Antecedentes.....	.8
II. Justificación.....	24
III. Planteamiento de Problema	26
IV. Hipótesis.....	26
V. Objetivos.....	26
VI. Material y Métodos.....	27
VII.Consideraciones éticas.....	37
VIII.Recursos para el estudio.....	37
IX. Resultados	38
X. Discusión	45
XI. Conclusión	46
XII.Bibliografía	47
XIII.Anexos	55
XIV.Cronograma de actividades.....	65

I. ANTECEDENTES

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es una enfermedad heterogénea que comprende tumores de más de 5 cm. con o sin infiltración a la piel, parrilla costal o ambas, ganglios axilares fijos, involucro de los supraclaviculares y / o infraclaviculares ipsilaterales o de la cadena mamaria interna ^{1,2}. Se trata de una enfermedad con gran variedad de presentaciones clínicas que según la AJCC (American Joint Committee for Cancer) ¹⁻³ se pueden distinguir por etapas clínicas (EC), en IIB, IIIA, IIIB, IIIC.

La incidencia del CMLA no inflamatorio varía del 7% al 30% ^{4,5} al diagnóstico según el área geográfica, en el Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI del IMSS es del 30%. En los Estados Unidos de América según el análisis de pacientes del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales- SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results,) la tasa relativa de supervivencia (SV) a 3 y 5 años con terapia multimodal es de 70% y 55% respectivamente, con una SV media (SVM) de 4.9 años ⁵. Sin embargo, debido a su heterogeneidad y a los cambios realizados a través del tiempo en su etapificación (inclusión de la EC IIIC) cada etapa presenta variaciones en su tasa de SV a 5, 10 y 15 años ^{6,7}.

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CMLA

Con la mastectomía radical clásica de Halsted como terapia local única ⁸, o con radioterapia (RT) previa o subsecuente a la mastectomía total, la tasa de

recurrencia local excedió del 50% con una tasa de mortalidad a 10 años mayor del 80%. La RT no superó a la cirugía sola, pero su combinación independientemente de la secuencia logró disminuir la falla local a un 30%,⁴ desafortunadamente el control local no fue sostenido y no se impactó en la prevención de metástasis a distancia, ofreciendo una tasa de SVG a 5 años en un rango tan amplio de 0 al 60%⁹.

DESARROLLO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CMLA

Los pobres resultados obtenidos a largo plazo con el tratamiento locorregional y ante la hipótesis de estar frente a una enfermedad sistémica por la diseminación de células neoplásicas previo al diagnóstico, independiente del resultado de la cirugía surge la introducción de la quimioterapia y hormonoterapia en el tratamiento primario de esta enfermedad por primera vez al final de los años 70s^{10,11}. Así, con la administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de RT y/o cirugía se logró un mejor control locorregional, con mejoría en el periodo libre de enfermedad (PLE) y subsecuentemente de la SVG¹². Pronto los regímenes óptimos de quimioterapia se basaron en antraciclinas y con 3 o 4 ciclos lograron respuestas objetivas del tumor primario y de las metástasis ganglionares regionales en un rango de 50 a 90%¹³ de los casos, con respuestas clínicas completas (RCc) en un 10 a 25%¹⁴ y con respuestas patológicas completas (RCp) del 6 a 20%^{15,16}, esta última asociada con aumento de la SV libre de enfermedad (SVLE) y de la SVG en comparación con los que no responden⁴. Otros estudios reportaron RCc y parciales (RP) del 10 al 20% y 50 a 60% respectivamente^{14, 17-19}.

Además, en pacientes con cáncer de mama operable, la quimioterapia neoadyuvante aumentó la tasa de cirugía conservadora en el 98% ²⁰⁻²⁴ de los casos.

Estos resultados han establecido a la quimioterapia neoadyuvante con regímenes basados en antraciclinas por un número de 4 ciclos cada 3 semanas, como terapia estándar del CMLA no resecable ²⁵. Los argumentos actuales para el empleo de quimioterapia neoadyuvante son: ²⁶

1. Subetapificar el tumor para hacerlo resecable y aumentar la posibilidad de cirugía conservadora.
2. Tratamiento temprano de las micrometástasis.
3. Monitoreo *in vivo* de su eficacia (quimio-sensibilidad o quimio-resistencia) y el estudio de sus efectos biológicos a nivel molecular para identificar marcadores predictivos.

TERAPIA MULTIMODAL EN CMLA

Con el empleo de quimioterapia neoadyuvante seguida de mastectomía o RT se logró un control local del 50 a 70%, ⁹ y al comparar quimioterapia neoadyuvante más cirugía con quimioterapia neoadyuvante más RT, el control local fue similar sin diferencias en la SVG. En contraste, adicionar quimioterapia neoadyuvante al tratamiento loco regional (mastectomía más RT) aumenta el control local hasta en un 80%, ^{13,27} alcanzando tasas de SV a 5 años del 30 al 60% ⁴ a diferencia del 10 a 20% con terapia local sola.

Otros autores han reportado una SV a 10 años del 20% al 50%,²⁹⁻³² y según la EC, la SV a 5 años para la IIIA, IIIB y IIIC va del 40% a 76%^{15,33}, 20 a 70%^{34,35} y 33% respectivamente.

TOXICIDAD CARDIACA POR ANTRACICLINAS

En el estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 17% de pacientes tratados con 4 ciclos de AC desarrollaron enfermedad cardiaca sintomática, definida como una declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en más del 10%, o una fracción de eyección menor del 55%³⁶. La falla cardiaca congestiva (FCC) sintomática es la complicación mas seria y temida de la quimioterapia basada en antraciclina, su incidencia varia del 5 al 48% dependiendo de la dosis acumulada recibida, aunque una dosis por debajo de 500 mg/m² SC se considera segura, la cardiomiopatía puede ocurrir a dosis bajas acumuladas³⁷.

La probabilidad de desarrollar FCC con doxorubicina se incrementa substancialmente con una dosis acumulada de 450–550 mg/m² SC y con una dosis acumulada de epirubicina de 900–1000 mg/m² SC o mayor^{38,39} Un grupo de estudio Francés (French Adjuvant Study Group) que eligió a la epirubicina como antraciclina estándar en la terapia adyuvante del cáncer de mama por mas de 20 años, evaluó y comparó la incidencia y los factores de riesgo de la disfunción ventricular izquierda (DVI) en pacientes que recibieron o no epirubicina. Se observó que el riesgo de DVI relacionado a epirubicina fue aceptable (1.36%), con una muerte (0.04%). En el 78% de los casos, la DVI fue transitoria o bien

controlada ⁴⁰.

Sin embargo, los datos disponibles sobre las consecuencias a largo plazo por exposición a antraciclinas es limitado, como incierta la incidencia de falla congestiva cardíaca entre pacientes adultos.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS EN CMLA

El tipo de respuesta tumoral (RP, RCc, RCp) obtenida con la quimioterapia neoadyuvante tiene implicación importante en la evolución de esta enfermedad ⁴¹. Hecho que se refleja en la tasa de SV a 5 años del 93% en pacientes que logran RCp comparado con el 30% en las que no la obtienen ($p < 0.01$). ¹⁹ Por ello, la RCp del tumor primario junto con la negativización de las metástasis axilares se ha considerado factor pronóstico de SV ^{42,43}, mientras la evidencia de la RCc es menos sólida. Este beneficio basado en la RCp se ha tratado de mejorar a través de los años, incorporando nuevos antineoplásicos a la quimioterapia neoadyuvante, los taxanos (docetaxel y paclitaxel) debido a su actividad contra esta enfermedad han sido estudiados en este marco. Al menos 2 estudios que compararon regímenes basados en docetaxel con otra quimioterapia neoadyuvante sin docetaxel, son los más representativos.

El estudio NSABP B-27 ⁴⁴ es el más grande, incluyó 2353 pacientes con cáncer de mama operable (T1-T3, NO, MO) las cuales se aleatorizaron en 3 brazos:

- 1) 4c preoperatorios de doxorubicina (doxo) y ciclofosfamida (CFA) más cirugía (n=787).

- 2) 2) 4c de doxo y CFA seguido por 4c de docetaxel preoperatorios más cirugía (n=786).
- 3) 3) 4c doxo y CFA preoperatorios más cirugía, seguido de 4c de docetaxel (n=780).

La tasa de respuesta clínica global fue similar en los tres grupos (86%, 91%, y 85%, respectivamente). Al comparar la tasa de RCp entre el grupo de doxo- CFA preoperatorio (con o sin docetaxel postoperatorio) con aquellos que recibieron doxo-CFA seguido por docetaxel preoperatorio, 14% de los pacientes con doxo-CFA preoperatoria no se les encontró tumor invasivo (10% con RCp y únicamente 4% con carcinoma ductal in situ [CDIS]), a diferencia del 26% en el grupo que recibió doxo-CFA seguido de docetaxel (19% con RCp y solo 7% con CDIS [$p < 0.001$]).

El compromiso patológico ganglionar axilar en el grupo de taxanes fue de 48% comparado con el 40% en el grupo sin taxanes ($p < 0.001$), con la misma frecuencia de cirugía conservadora 64% vs 62% ($p = 0.3$) respectivamente. Aunque estos datos sugieren que adicionar 4c de docetaxel a 4c de doxo-CFA como quimioterapia neoadyuvante incrementa la proporción de pacientes que negativiza ganglios axilares y logra RCp. Los resultados a 69 meses presentados en diciembre del 2004 en San Antonio, Texas durante el simposio de cáncer de mama, no mostraron diferencias en la SV (SV libre de recaída, SVLE a distancia o SVG) entre los brazos de tratamiento ⁴⁵.

En el estudio de Aberdeen ⁴⁶ se eligieron 162 pacientes con tumores mayores de 3 cm. o localmente avanzados (T3, T4, o TXN2) para recibir primero:

1) 4c de ciclofosfamida, doxo(A), vincristina (V) y prednisona (P) [CAVP] cada 21 días. 104 pacientes respondieron, los cuales luego se aleatorizaron para 2) 4c posteriores de docetaxel preoperatorios (n=52) o 3) 4c de CAVP (n=52).

La tasa de respuesta clínica global (RCc, RP) y RCp fue de 85% y 31% para docetaxel comparado con el 64% y 15% en el grupo de CAVP respectivamente. Después de un seguimiento de 65 meses, este estudio sugiere que adicionar docetaxel preoperatorio mejora la SV, debido a que la tasa de SVG observada en los pacientes que recibieron docetaxel fue del 95% comparado con el 78% para los de CAVP ($p=0.04$)^{47,48}.

Por otra parte, para valorar la efectividad de paclitaxel como quimioterapia neoadyuvante, un estudio⁴⁹ incluyó 35 pacientes con cáncer de mama operable (EC II-IIIa) y se aleatorizaron en 2 brazos:

1. 3c de paclitaxel y epirubicina preoperatorios (n=16) seguido por 3c postoperatorios de la misma combinación.
2. 3c preoperatorios y postoperatorios de FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, y CFA).

Aunque son pocos pacientes para dar conclusiones, la tasa de respuesta clínica global fue mayor en el grupo de paclitaxel-epirubicina (87%) comparado con FEC (50%), con una tasa de RCp de 25% vs. 0% respectivamente, pero el valor de p y los datos de SV no se reportaron.

En resumen, con los regímenes de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas (doxorubicina o epirrubicina) considerados estándar para el manejo del cáncer de mama localmente avanzado, se logra una respuesta clínica en el 60 a 90% de los pacientes y se disminuye la necesidad de mastectomía.⁵⁰ La Rcp es un claro predictor de SV y con antraciclinas solo ocurre en el 3 a 15% de los casos,^{23, 51-53} con mayor probabilidad en pacientes con enfermedad receptores estrogénicos negativos, HER2 positivo, topoisomerasa II α y carcinoma ductal⁵⁴.

Los resultados de estudios aleatorizados que han incorporado taxanes (docetaxel y paclitaxel) a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas, ya sea concurrente o secuencial^{44, 47, 55-56} han sugerido que la administración secuencial de taxanes y antraciclinas es mejor que la terapia sola con antraciclinas o concurrente en términos de respuesta clínica y patológica completa. Solo el estudio de Aberdeen⁴⁷ mostró un incremento en la SV a 5 años

En otro estudio más reciente se concluyó que la incorporación de docetaxel dentro de una terapia basada en antraciclinas mejora la SVLE con una significancia estadística limítrofe, cuando se administra de manera secuencial⁵⁶.

QUIMIOTERAPIA METRONOMICA

Los citotóxicos típicamente conducen a alterar y dañar de manera directa o indirecta la replicación del DNA en las células proliferantes. La quimioterapia usualmente se indica para erradicar tantas células tumorales como sea posible con una dosis máxima tolerada (DMT) para permitir la recuperación de los tejidos

normales, y evitar los frecuentes efectos colaterales severos, que algunas veces requieren hospitalización y hacen difícil su administración subsecuente. Las respuestas sobre la enfermedad son de corta duración en general, con crecimiento tumoral posterior pese a la administración del mismo régimen farmacológico.

Resultados en modelos animales sugieren que con la administración crónica y a bajas dosis de quimioterapia se tiene efecto a nivel tumoral y en otros compartimientos, principalmente la vasculatura ^{57, 58}. También se ha reportado en ratones con tumores resistentes a un antineoplásico administrado en forma convencional (con esquema de DMT), que pueden responder por un largo periodo de tiempo a la misma droga cuando se administra en un esquema con dosis más baja y con más frecuencia ⁵⁷. El beneficio de la administración crónica de un antineoplásico a dosis baja se atribuye a la actividad directa y a la sensibilidad de la droga sobre el compartimiento celular endotelial de los tumores ⁵⁹. En modelos animales la eficacia de dosis bajas continuas de quimioterapia metronómica puede mejorarse aun por su combinación con otros antiangiogénicos, drogas específico-endoteliales ^{60,61}.

Así, la quimioterapia metronómica se refiere a la administración crónica de quimioterapia a dosis relativamente bajas no tóxicas, dentro de un esquema de administración frecuente y con un intervalo libre de droga no prolongado ⁶². Esta modalidad ha llamado recientemente la atención como estrategia prometedora de investigación experimental y clínica, por sus formas complementarias o alternativas de uso de los antineoplásicos, tanto nuevos como antiguos. La quimioterapia metronómica también se define como una variación de la terapia

dosis-densidad, con la excepción importante que esta, no es necesariamente intensidad de dosis. Por ejemplo, su dosis acumulada puede ser significativamente menor o igual a la DMT de la quimioterapia base, de este modo también se reducen o quizás incluso se eliminan algunos casos serios de toxicidad inducida por drogas, y por lo tanto la necesidad de soporte con factores de crecimiento ⁶².

A diferencia de la DMT de la quimioterapia, que presumiblemente en su mayoría actúa en células tumorales (proliferantes), la dosis baja frecuente o continua de quimioterapia parece que inhibe preferentemente la actividad celular endotelial del crecimiento vascular de los tumores ⁵⁹. La base de esta selectividad sorprendente puede tener varios mecanismos, por ejemplo in *Vitro* las células vasculares endoteliales humanas son sensibles a los efectos inhibitorios del crecimiento de concentraciones ultra bajas de paclitaxel, en contraste a muchos otros tipos celulares normales o de células tumorales ⁶³. Estos efectos pueden estar amplificados por largo tiempo con exposición continua, los cuales puede también resultar en apoptosis de células endoteliales ⁶⁴. Tales efectos podrían ser secundarios a la inducción de un inhibidor endógeno de la angiogénesis, por ejemplo trombospondina-1, inducida por dosis bajas de quimioterapia por mecanismos aun desconocidos ⁶⁵, más que por la inhibición directa del crecimiento celular endotelial, o su sobrevida. En resumen, la movilización, viabilidad y niveles de angiogenesis que contribuyen a la circulación de células progenitoras endoteliales pueden ser grandemente suprimidas de una manera sostenida por la quimioterapia metronómica ⁶⁰.

La actividad in vitro de taxanes y alcaloides de la vinca en exposición crónica a baja dosis, ocasionó inhibición del crecimiento y formación de los vasos,^{67,68} soportando el concepto de que un ritmo de administración mas frecuente es importante para otorgar eficacia a este esquema de quimioterapia. Fluorouracil administrado a dosis bajas continuas fue exitoso para tratar pacientes con cáncer de mama, siendo aparentemente el primer ejemplo de un régimen metronómico.⁶⁹ Sin embargo, la quimioterapia metronómica a baja dosis y a largo plazo es una práctica poco común en oncología de adultos.

PACLITAXEL SEMANAL (DOSIS-DENSIDAD) COMO TERAPIA NEOADYUVANTE EN CANCER DE MAMA LCMA

El Cancer and Leukemia Group B (CALGB) demostró que la administración de quimioterapia adyuvante en un esquema "dosis densidad" mayor (cada 2 semanas) mejora la SVLE y la SVG comparado con la terapia estándar administrada una vez cada 3 semanas⁷⁰. Es posible que el principal determinante de esta diferencia en la sobrevida se deba a la administración de paclitaxel en un esquema mas frecuente.

En cáncer de mama metastático, su administración una vez cada 3 semanas induce una tasa de respuesta elevada (23% a 56%) y no tiene un mecanismo de acción de resistencia cruzada cuando se compara con antraciclinas

71-74

En contraste, con el aumento de su dosis-densidad (administración de paclitaxel en un esquema semanal o más frecuente) demostró también efectividad

con inducción de la respuesta tumoral en más del 50% de los pacientes, y buen perfil de seguridad ^{75,76}. Otro estudio prospectivo concluyó que la administración semanal de paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastático se asocia con mejoría en la tasa de respuesta y tiempo para la progresión comparado con la administración de paclitaxel convencional cada 3 semanas ⁷⁷. Un estudio fase II publicado ⁸³ demostró que la dosis intensidad así como la dosis densidad de paclitaxel puede tener un impacto en la tasa de respuesta en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático.

En un estudio fase III Green et al. ⁵⁶ Aleatorizó 258 pacientes con cáncer de mama operable para paclitaxel administrado una vez por semana a dosis baja de 80 mg/m² SC en infusión endovenosa durante 1 hora, por un total de 12 dosis (12 semanas), comparado con 4 ciclos de paclitaxel administrado una vez cada 3 semanas, ambos seguidos por 4 ciclos de fluorouracil, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC). No se notó diferencias significantes en la respuesta clínica entre los grupos, sin embargo en el grupo de paclitaxel semanal hubo una Rcp altamente significativa (28.2%) comparado con el grupo de paclitaxel trisemanal (15.7%, p=0.02). Además, la diferencia en la magnitud de Rcp se mantuvo tanto en pacientes con receptores hormonales negativos y positivos en el grupo de paclitaxel semanal, y 22% de pacientes con RE- y/o RP+ obtuvieron Rcp en la mama y en ganglios linfáticos, comparado con 11% para aquellos tratados con paclitaxel una vez cada 3 semanas y FAC. La dosis de Paclitaxel a 80 mg/m² fue bien tolerada, con un riesgo reducido de neutropenia febril y de neuropatía grado 3 comparado con la administración trisemanal.

Un artículo reciente ⁷⁹ examinó la tasa de Rcp en 7 estudios consecutivos de quimioterapia noadyuvante conducidos en una institución durante 2 décadas. Se observó que la tasa de Rcp se incrementó con los regímenes de quimioterapia más recientes y en todas las etapas clínicas, tanto en RE+ y RE- (mayor en RE- como debía esperarse). Sin embargo, la tasa de Rcp fue también alta (14.6%) en pacientes RE+ dentro del grupo tratado más reciente con paclitaxel semanal seguido por 4 ciclos de FAC. Esta mejoría en la tasa de Rcp entre RE+ se debió principalmente a la optimización de la administración de paclitaxel, aunque todos los regímenes que incluyeron taxanes lograron tasa altas de Rcp comparado con 3 a 4 ciclos de regímenes basados en antraciclinas. Lo que se puede concluir es que un pequeño subgrupo de pacientes con RE+ es altamente quimiosensible, y tratamientos que incluyen taxanes, particularmente paclitaxel semanal, puede mejorar la tasa de Rcp entre estos pacientes.

Aunque la dosis ideal de paclitaxel semanal no está bien definida, una dosis entre 80 y 100 mg/m² SC ha demostrado seguridad en el marco metastático. El incrementar o aun disminuir la dosis de paclitaxel podría ofrecer un resultado superior, pero aun esta por determinarse. En contraste, la dosis estándar de una vez cada 3 semanas tiene un mayor perfil de toxicidad.

Todas estas respuestas podrían explicarse debido a que la actividad del paclitaxel está directamente relacionada con el ciclo celular. La hipótesis es que la administración de paclitaxel en un esquema más frecuente o continuo puede mejorar la eficacia de este agente. Además, cuando se administra de manera frecuente ofrece también potencialidad antiangiogénica y efectos pro-apoptóticos,

mejorando así la eficacia de este esquema.⁸⁰⁻⁸³ Symmans et al.⁸³, encontró que la respuesta apoptótica a paclitaxel fue casi completa dentro de 4 días, sugiriendo que la dosificación mas frecuente de paclitaxel (por ejemplo semanal) puede ser benéfica para mantener la respuesta apoptótica continua.

Un estudio preclínico⁸⁴, también demostró que la respuesta apoptótica tumoral después del tratamiento con paclitaxel se asocia con un decremento significativo en la presión intersticial, con vaso dilatación e incremento del área de superficie endotelial. Esta descompresión tumoral continúa por varios días después de la respuesta apoptótica en humanos, por 7 días existe aun la probabilidad de un periodo de perfusión intratumoral favorable y liberación del fármaco a las células neoplásicas.

QUIMIOTERAPIA METRONOMICA CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS EN CANCER DE MAMA.

En forma análoga la epirribucina administrada semanalmente a una dosis de 30 mg/m² SC en infusión endovenosa de 30 minutos se ha utilizado para el tratamiento del cáncer de próstata metastático hormono-resistente⁸⁵. Demostrando eficacia con una duración media de la respuesta de 9 meses (1-11 meses) después de un total de 6 a 12 ciclos, con una SVM de 13 meses (rango 1-36). El tratamiento fue bien tolerado, con neutropenia grado 3 en el 8% de los pacientes, anemia grado 3 (7%) y trombocitopenia grado 3 (3%). Ninguno de estos pacientes desarrollo toxicidad grado 4 o falla cardiaca congestiva.

La epirrubicina semanal también se ha combinado con docetaxel como primera línea en cáncer de mama metastático⁸⁶. La dosis semanal de epirrubicina fue de 25 mg/ m² SC y 25 mg/ m² SC para docetaxel por un máximo de 5 ciclos (dosis total acumulada de epirrubicina 900 mg/m²). No se permitió reducción de la dosis. El objetivo fue evaluar la respuesta objetiva y el perfil de toxicidad. 33 pacientes completaron 5 ciclos de terapia, y la dosis media de epirrubicina administrada en 43 pacientes fue de 23 mg m². Tras un seguimiento medio de 21 meses (4-38), 25 pacientes (58%) lograron respuesta parcial y 1 (2%) alcanzó respuesta completa. 12 pacientes (28%) tuvieron enfermedad estable. El tiempo medio para la progresión fue de 11 meses en general (95% intervalo de confianza (IC) 7-14), y de 13 meses (95% IC 12-14) en los 26 pacientes que respondieron al tratamiento. La SV media global fue de 25 meses para los respondedores y 14 meses para los no respondedores. Neutropenia grado 3/4 ocurrió en 16% de pacientes y en 6% de los ciclos. Un paciente desarrolló toxicidad cardíaca (20% reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Concluyendo que la combinación de epirrubicina más docetaxel es altamente activa en cáncer de mama metastático, con un perfil de toxicidad manejable.

En otro estudio⁸⁷, pacientes con EC IIIB se aleatorizaron para recibir 12 ciclos semanales de cisplatino a 30 mg/m², epirrubicina 50 mg/m² y paclitaxel a 120 mg/m² (PET) con apoyo de factor estimulante de colonias (FEC-G), o para 4 ciclos de epirrubicina a 90 mg/m² más paclitaxel a 175 mg /m² (ET) cada 3 semanas. Un total de 200 pacientes fueron incluidos (PET/ET=100/100). Una Rcp en mama y axila ocurrió en 16 pacientes (16%) con PET y en 6 (6%) con ET

($P=0.02$). La actividad elevada de PET fue evidentemente solo en pacientes RE negativos (27.5 vs 5.4%; $p=0.026$), y en tumores HER/neu positivo (31 vs. 5%; $p=0.037$). Los 2 brazos consiguieron similar tasa de Rcp en RE positivos (PET/ET= 7.5/7.1%) y en pacientes HER/neu negativo (PET/ET=10/6%). Anemia, mucositis, neuropatía periférica y toxicidad gastrointestinal fueron sustancialmente más frecuente en el brazo de PET. El régimen PET semanal fue superior a ET en términos de tasa de Rcp en pacientes con cáncer de mama LCMA con RE negativos y/ o tumores HER2 positivos. Datos maduros en términos de SVLE y SVG son necesarios para acertar si esta opción puede mejorar el pronóstico de este subgrupo de pacientes. Sin embargo este triplete podría utilizarse posteriormente en el manejo del cáncer de mama localmente avanzado por los resultados aquí obtenidos.

II. JUSTIFICACIÓN

La RCp a la quimioterapia preoperatoria es una medición directa de la sensibilidad extrema a la quimioterapia y se ha correlacionado con mejoría de la SVLE o SVG. La eficacia de un régimen de quimioterapia neoadyuvante para erradicar cáncer de mama invasivo y en ganglios linfáticos ha sido retrospectivamente correlacionada con una mayor SV a largo plazo, por lo que se puede hipotetizar que cualquier régimen que mejore la tasa de Rcp en CMLA podría ser capaz de mejorar la SVG. Sin embargo, hasta ahora los estudios aleatorizados con regimenes basados en antraciclinas y taxanos, los 2 antineoplasicos más activos contra esta enfermedad, solo sugieren que la administración secuencial de taxanes y antraciclinas mejora la respuesta clínica y patológica completa. El incremento de la SV a 5 años se observó solo en un estudio. De esta manera es necesario continuar investigando prospectivamente regimenes que pudieran mejorar la Rcp y en consecuencia la SVG y SVLE.

La quimioterapia metronómica (administración crónica de quimioterapia a dosis baja y de manera frecuente, con un intervalo libre de droga no prolongado), es una estrategia prometedora de investigación clínica, ya que estudios clínicos soportan la noción de que puede ser exitosa, al demostrar su efectividad y con amplia posibilidad de mejorar lo logrado por las terapias estándar, o mostrar al menos eficacia equivalente. Como la dosis total acumulada de esta quimioterapia puede ser significativamente menor o igual a la DMT de la quimioterapia estándar, se puede reducir o incluso eliminar la toxicidad inducida por esta última, y en consecuencia evitar la necesidad de

soporte con factores estimulantes de crecimiento de granulocitos y de hospitalización. Además, estudios posteriores de costo-eficacia o costo-beneficio podrían inclinarse a favor de esta modalidad comparada con la quimioterapia estándar.

La epirrubicina y el paclitaxel son parte de los antineoplásicos más activos en el manejo del cáncer de mama en cualquiera de sus presentaciones clínicas, su administración simultánea con dosis semanales bajas como terapia neoadyuvante bajo la modalidad de metronómica, es un régimen que predice beneficio en la respuesta clínica y patológica, implicando mejoría en el periodo libre de enfermedad y sobrevida global en estas pacientes, así como en su perfil de toxicidad.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia y perfil de seguridad de la aplicación semanal a bajas dosis de epirrubicina y paclitaxel como quimioterapia neoadyuvante metronómica en cáncer de mama localmente avanzado?

IV. HIPÓTESIS

La aplicación semanal a bajas dosis de epirrubicina y paclitaxel como quimioterapia metronómica neoadyuvante es eficaz en cáncer de mama localmente avanzado.

V. OBJETIVOS

PRIMARIO

Determinar tasa de respuesta patológica completa

Determinar perfil de toxicidad de la aplicación semanal a bajas dosis de epirrubicina y paclitaxel como quimioterapia metronómica

SECUNDARIOS

Determinar la tasa de respuesta global.

Determinar los factores predictivos clínicos y patológicos más comunes de respuesta.

Determinar la tasa de cirugía conservadora.

VI. MATERIAL Y METODOS

1. **DISEÑO DEL ESTUDIO:** Ensayo clínico fase II.
2. **POBLACION EN ESTUDIO:** Todas los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Durante el 24 de marzo del 2008 al 30 de julio del 2008.
3. **MUESTRA:** Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado atendidas en el servicio de Tumores de mama, Preconsulta y Oncología Médica, del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.
4. **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Pacientes consecutivos. El tamaño de la muestra será de acuerdo al efecto observado o proporción observada en el tratamiento control (es la tasa de respuesta patológica lograda con el tratamiento estándar, hasta del 26%), la proporción esperada con el tratamiento en investigación (40%) para obtener el valor delta (diferencia entre los dos grupos) que sería del 14%. Con un valor de p menor al 0.05 (nivel de significancia α) y un poder de prueba de $1 - \beta$ (o sea, del 90 %) según la siguiente formula.

$$N / \text{grupo} = \frac{2 (Z\alpha + Z\beta) + 2 \pi (1-\pi)}{\text{Delta}^2} = \text{al sustituir}$$

$$N / \text{grupo} = \frac{2 (1.960 + 1.282)^2 1.20 (0.90)}{(0.80)^2} = 35 \text{ pacientes}$$

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Pacientes de 18 a 65 años de edad.
- ❖ De género femenino.
- ❖ Diagnóstico histológico de cáncer de mama
- ❖ Etapas clínicas T1-T4 N0-N2 M0
- ❖ Enfermedad medible en al menos dos dimensiones
- ❖ Que no hayan recibido quimioterapia o Radioterapia previa.
- ❖ Conteo de células sanguíneas permisibles para la aplicación de quimioterapia recuentos de leucocitos mayor de 1500 /mm³ y plaquetas >100 000/mm³
- ❖ Función hepática adecuada con valores de transaminasas y bilirrubinas no mayores al valor doble de lo normal.
- ❖ Función renal conservada con niveles de creatinina menor de 2.5 mg/100 ml.
- ❖ Estado funcional adecuado ECOG 0-1
- ❖ Con FEVI mayor o igual al 55%
- ❖ Que acepten participar mediante consentimiento informado.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Pacientes con morbilidad cardiaca (arritmias, insuficiencia cardiaca, infarto agudo del miocardio previo,
- ❖ Diagnóstico de cáncer invasivo de otro tipo.
- ❖ Comorbilidad asociada no controlada (DM2 con complicaciones crónicas, HAS, IRA, IRC, Hipotiroidismo, infecciones).
- ❖ Factores psicológicos que puedan impedir el apego al protocolo de estudio y seguimiento programado
- ❖ Neuropatía sensitiva moderada a severa o grado 3 y 4.
- ❖ Bajo prescripción de medicamentos que interfieran en la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos en estudio.

b) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que por problemas de comorbilidad o procedimientos quirúrgicos de o ajenos a la enfermedad de base, se interrumpa la dosis de epirrubicina y paclitaxel por más de 10 días.

6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

A. *Variable independiente*: Es el régimen de epirrubicina mas paclitaxel empleado en este estudio para el manejo del cáncer de mama localmente avanzado.

- Definición conceptual: La epirrubicina es es un agente semisintético derivado de doxorubicina cuyo mecanismo de acción consiste en formar enlaces entrecruzados en la cadena de DNA con un daño en su estructura. Posee una vida media más corta que la doxorubicina y con menor tiempo de eliminación. Dentro de los efectos adversos se encuentra mielotoxicidad, alopecia, mucositis, náusea, vómito y síndrome de mano-pie.

Paclitaxel es un agente que inhibe el ensamble de los microtubulos que provoca disfuncionalidad de la estructura celular provocando la muerte por alteración de proceso de división celular vital. Induce la expresión de factor de necrosis tumoral a.

- Definición operacional: La administración de epirrubicina es por vía endovenosa a una dosis de 25 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal, durante una infusión de 30 minutos, de manera semanal por un total de 12 aplicaciones. La administración de paclitaxel es por vía endovenosa a una dosis de 70 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal, durante una infusión de

60 minutos, de manera semanal por un total de 12 aplicaciones.

- 1 Escalas de medición: Cuantitativa y de razón.
- 2 Forma de codificación: miligramos por metro cuadrado de superficie corporal (mg/m^2) para ambos antineoplásicos.

B. *Variable dependiente*: Es el tipo de respuesta clínica obtenida con dicho régimen, la cual podrá ser como respuesta parcial, completa, enfermedad estable y progresión de la enfermedad, según los criterios del RECIST. Así como su toxicidad.

- Definición conceptual: Lesión medible: Lesiones que pueden ser medidas con precisión en al menos una dimensión en su diámetro mayor \geq 20 Mm. por exploración física o estudios de gabinete (masto grafía o ultrasonido).

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones tumorales. Respuesta parcial (RP): disminución de al menos 30% de la suma del diámetro mayor de las lesiones basales. Progresión de la enfermedad (PE): aumento de al menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones base o aparición de nuevas lesiones. Enfermedad estable (EE): Sin respuesta parcial pero tampoco progresión de la enfermedad. Tasa de respuesta (suma de la RP y RC). Toxicidad: Son los daños tóxicos de la terapia citotóxica a la célula normal.

- Definición operacional: Todas las medidas deben registrarse métricamente, usando regla o Bernier.
 - 1 La medición de las lesiones basales se hará en no más de 10 días, antes del inicio del tratamiento.
 - 2 La toxicidad se medirá con los criterios de la OMS, que podrá ser graduada de 1 hasta el 4, o leve, moderado y severo, por medio de parámetros clínicos, de laboratorio y FEVI al inicio y al final del tratamiento.

- 3 Escalas de medición: El tipo de respuesta es cualitativa (RC, RP, PE, EE). La toxicidad es ordinal (grados 1 a 4) y leve, moderada y severa.
- 4 Forma de codificación: La respuesta es ordinal y se definirá como RC, RP, EE, PE. La toxicidad en grados, 1 a 4 y como leve, moderada y severa.

C. *Variables de confusión*: Son los factores predictivos de respuesta que se clasificaran en clínicos y patológicos.

- Definición conceptual: Etapa clínica: Es la clasificación que corresponde de acuerdo al tamaño tumoral, estado ganglionar y presencia de metástasis en pacientes con cáncer.
 1. EC I
 2. EC IIA
 3. EC IIB
 4. EC IIIA
 5. EC IIIB
 6. EC IIIC

- Definición conceptual (patológicos): Receptores hormonales: Proteína de superficie de una célula que se une con una hormona específica.
 1. Receptor de estrógeno positivo: Células que tienen una proteína a la cual se unirá la hormona estrógeno. También se llama RE+.
 2. Receptor de estrógeno negativo: Células que no tienen una proteína a la cual se unirá la hormona estrógeno. También se llama RE-.
 3. Receptor de progesterona negativo: Células que no tienen una proteína a la que se va a unir la hormona progesterona. También se llama RP-.
 4. Receptor de progesterona positivo: Células que tienen una proteína a la que se va a unir la hormona progesterona. También se llama RP+.

5. Tipo histológico: Clasificación de acuerdo al estudio de las células y el tejido enfermos bajo un microscopio.
 6. Permeación vascular: Hallazgo por estudio histopatológico de infiltración de células neoplásicas al compartimiento vascular.
 7. Grado nuclear: es el tipo de diferenciación de las células que se divide en bien diferenciado o I, moderadamente diferenciado o II, poco diferenciado o III.
 8. Her2 neu: Proteína que participa en el crecimiento normal de las células. También se llama c-erbB-2.
- Definición operacional: Se deberá registrar antes del inicio del tratamiento en una hoja de registro.
 1. Etapa clínica en forma ordinal del I al IV.
 2. Receptores hormonales de estrógenos y progesterona en forma dicotómica (si o no).
 3. Tipo histológico siendo su tipo de respuesta cualitativa (lobulillar, ductal, mixto u otro tipo).
 4. Permeación vascular: se reportará en forma dicotómica (si o no)
 5. Grado nuclear su respuesta será graduada de bien, moderadamente y poco diferenciado.
 6. Her2 neu se reportará en forma dicotomía (si o no).

7.- PROCEDIMIENTOS

- 1 VISITA INICIAL: El investigador principal y/o equipo de colaboradores realizará historia clínica, exploración física con signos vitales, medidas antropométricas y valoración clínica del estado funcional y de la actividad tumoral en mama y ganglios regionales, etapificación clínica según el TNM, revisión de estudios de laboratorio y gabinete, obtención de la firma del consentimiento informado. En caso de no contar con reporte de patología, se valorará toma de biopsia del tumor primario la cual será analizada exclusivamente por el Departamento de patología

del hospital. Posteriormente se decidirá su inclusión al estudio durante la semana siguiente.

- 2 VISITA SUBSECUENTE. Una vez ingresado al estudio, el paciente será valorado cada 21 días, conociendo su mejoría clínica, toxicidad, realizando exploración física, valoración de estudios de laboratorio y gabinete para decidir la siguiente aplicación de tratamiento o suspenderlo en caso de progresión clínica y/ o radiológica o por toxicidad grado 3 o 4 no resuelta en menos de 10 días. Las visitas pueden ser antes de la fecha programada en caso de complicaciones relacionadas o no a la medicación en estudio. Los datos obtenidos en cada visita se anotaran en la hoja de recolección de datos para en análisis final. Se programan 12 aplicaciones de tratamiento con visitas cada 3 semanas (4 en total) se hará un visita posterior al evento quirúrgico según sea el caso para el análisis final.

- 3 TRATAMIENTO Y AJUSTE DE DOSIS.

A los pacientes elegibles se les indicará epirubicina a 25 mg /m² SC semanal y Paclitaxel a dosis de 70 mg /m². Se determinará BHC y química sanguínea el día del tratamiento. La biometría hemática se repetirá cada 3 dosis semanales. Se repetirá en caso de fiebre, manifestaciones hemorrágicas o mucositis severa y no se pretende disminuir dosis del tratamiento establecido sin embargo en casos severos se hará modificación de acuerdo a los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del cáncer Versión 2.0. En caso de neurotoxicidad grado 3 se hará reducción del 10% por ciento en la dosis de paclitaxel. En caso de toxicidad grado 3 o 4 no hematológicas se hará reducción del 10% de la dosis de paclitaxel.

En caso de neutropenia no se hará retraso en la dosis subsecuente, en cuyo caso se administrará factor estimulante de colonias. Se realizará premedicación del tratamiento de quimioterapia con ondasetron 8 mg, 24 mg de dexametasona,

30 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina durante la administración semanal.

1 CRITERIOS DE MEDICION DE LA RESPUESTA.

Se evaluará cada 3 semanas (2 aplicaciones de tratamiento) según el RECIST o antes por datos de progresión clínica o a juicio del investigador. Con una evaluación final determinando la respuesta obtenida, excepto si hubiera progresión de la enfermedad.

En caso de progresión de la enfermedad durante el tratamiento la paciente será sometida a un nuevo esquema de tratamiento de quimioterapia (no hay un esquema estándar) de acuerdo al médico tratante o se evaluará su envío al servicio de radioterapia de acuerdo al flujograma (anexo 4).

2 MEDICION DE LA TOXICIDAD:

Según los criterios de la OMS cada 3 semanas.

3 MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- a) Podrán tomar todos los medicamentos que no interfieran en la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos del estudio.
- b) La medicación para evitar o controlar toxicidad aguda.
- c) La medicación necesaria para el manejo de los eventos adversos.
- d) La analgesia según la OMS en caso necesario.
- e) Se podrá transfundir derivados sanguíneos

4 REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS.

Serán considerados efectos adversos, aquellos signos o síntomas que aparezcan o empeoren durante el estudio. Los efectos adversos se registraran en la hoja de captación de datos,

independientemente si están relacionados con los antineoplásicos en estudio, así mismo se anotará cualquier alteración en los exámenes de laboratorio. Estos se le graduarán según las siguientes categorías Leve: Signo o síntoma referido como tolerable. Moderado: Capaz de interferir con la actividad normal. Severo: cuando es incapacitante, este último se agrupará: Que sean fatales o pongan en peligro la vida del paciente. Que requieran hospitalización prolongada. Que causen lesión orgánica permanente. Ante cualquiera de ello, inmediatamente se le notificara al comité de ética local. Así mismo se podrán graduar de 0 a 4 según lo establecido por la OMS.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se hará una descripción de resultados mediante frecuencias simples, se evaluará la asociación de factores pronósticos mediante un análisis de regresión logística múltiple de acuerdo al grado de respuesta patológica.

9. CRITERIOS ADMINISTRATIVOS

1. Adherencia al tratamiento: este estudio se conducirá como se especifica en el protocolo (excepto por una emergencia para la adecuada atención del paciente). En caso de cualquier modificación se explicara al comité de ética.
2. Reformas del protocolo: En caso de modificación de cualquiera de los criterios utilizados en este estudio se hará por escrito justificando las razones y las partes modificadas, las cuales deberán ser validadas por el comité de ética.
3. Seguimiento del estudio: se mantendrá el contacto con los pacientes en caso necesario por vía telefónica y con el comité de ética para el adecuado desarrollo del protocolo.
4. Hojas de captura de datos: deberán tener las iniciales de los pacientes, número de registro del estudio, revisada y firmada

por el investigador, contendrá la fecha de inicio y de terminación.

5. Reporte final: al realizar el análisis estadístico de los datos, se hará el reporte general, según el equipo de investigación.
6. Retención de registros: Las hojas de captura de datos se mantendrán disponibles por al menos 2 años, así como los registros y datos evaluados.

VII. CONSIDERACIONES ETICAS

- 1 Formas de consentimiento: a cada uno de los pacientes se les explicara claramente, lo relacionado con el estudio y su protocolo, asegurando de que esto sea comprendido, en forma verbal o escrita. En caso de pacientes que no puedan autorizar esta forma, lo podrá realizar un tutor legal.
- 2 Evaluación y aprobación por parte del Comité Científico y ético local con registro no. R-2008-3602-6
- 3 De acuerdo a la declaración de Helsinki.

VIII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- 1 HUMANOS. Personal médico y enfermeras (de todos los servicios implicados, Tumores de mama, Preconsulta, personal del área de centro de mezclas, Oncológica medica, Patología, Rayos X), de laboratorio, trabajadoras sociales así como asistentes médicos de primer contacto con el paciente candidato, y desde luego el investigador principal del estudio.
- 2 MATERIALES. Los disponibles según la estructura del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La epirubicina y paclitaxel serán abastecidos del cuadro básico de medicamentos según su existencia en el hospital, así como las terapias de apoyo en caso de toxicidad.
- 3 FINANCIEROS. Los disponibles en el Hospital
Factibilidad: Estimación promedio de uso de los fármacos comparado con el tratamiento estándar y la disponibilidad del mismo.

IX RESULTADOS

Este estudio fase II se realizó en Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, cuyo objetivo primario fue determinar la tasa de respuesta patológica, sin embargo en este análisis preliminar solo evaluamos las tasas de respuesta objetivas desde el punto de vista clínico así como el perfil de seguridad.

Se incluyeron un total de 21 pacientes de marzo a junio del 2008 con un seguimiento de 5 meses. Todas las pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio.

La mediana de edad fue 55 años con rango de 28 a 67 años. En la exploración física inicial la mediana del diámetro mayor tumoral fue 8 cm. con rango de 5 a 14 cm.

La dosis empleada fue epirrubicina 25 mg / m² y paclitaxel 70 mg/m² por 12 ciclos semanales y se evaluó efectos adversos.

Se administraron 174 ciclos de tratamiento de quimioterapia semanal con un promedio de 8 ciclos por paciente, con dosis promedio de 4 epi de 38 mg y 105 mg de paclitaxel. Se realizó ajuste de dosis en 6 pacientes (29%) con ajuste de dosis de 10-20% en 5 pacientes (24%) y suspensión del tratamiento en una paciente (5%). Se dio apoyo con factor estimulante de colonias en 2 pacientes (9%).

La respuesta clínica fue evaluada mediante la exploración física de las glándulas mamarias y ganglios linfáticos axilares. 5 pacientes (24%) tuvieron respuesta parcial y 11 pacientes (52%) estatismo, con respuesta global de 76%. Los efectos adversos fueron predominantemente grado 1 y 2.

La toxicidad no hematológica más común fue neurotoxicidad (12 pacientes 57%), mucositis (11 pacientes 52%), náuseas y vómito (11 pacientes 52%)

transaminasemia (1 paciente 5%) y hematológica fue neutropenia (11 pacientes 52 %).

Respecto a toxicidad grado 3 y 4 fue mucositis grado 3 (1 paciente 5%), fatiga grado 3 (1 paciente 5%), neurotoxicidad grado 3 (1 paciente 5%), síndrome de mano pie grado 3 (1 paciente 5%) y trombocitopenia grado 3 (1 paciente 5%).

Todos los efectos adversos fueron manejables sin ameritar hospitalización.

Análisis

En este análisis preliminar se evaluaron las siguientes variables: Edad, TNM, etapa clínica, tipo histológico, dosis de 4 epirrubicina y paclitaxel, no de ciclos, efectos adversos como náuseas, mucositis, diarrea, síndrome de mano pie, neurotoxicidad, fatiga, hepatotoxicidad, neutropenia, trombocitopenia.

El método estadístico utilizado en este análisis fue Pearson y Chi- Square obteniéndose los siguientes resultados:

En tabla **1a** podemos observar que la edad no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas: .685

En la tabla **1b y 1c** donde se correlacionó T y N no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas: 0.998

En la tabla **1d** donde se correlacionó EC no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas: .901.

En la tabla **1e** donde se correlacionó dosis de 4 epirrubicina no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas: .424

En la tabla **1f** donde se correlacionó dosis de paclitaxel no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas: 0.043

En la tabla **1g**: donde se correlacionó el número de ciclos no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas.104.

En la tabla **1h**: donde se correlacionó la histología no mostró relación con la respuesta evaluada por RECIST con p 2 colas .157.

TABLAS.

TABLA 1 ^a			RECIST		Total
			RP	EST	
<u>Edad</u>	15 a 35 años	% recist	20.0%	9.1%	14.3%
		% Total	9.5%	4.8%	14.3%
	35 a 50 años	% recist	20.0%	27.3%	23.8%
		% Total	9.5%	14.3%	23.8%
	50 a 65 años	% recist	60.0%	54.5%	57.1%
		% Total	28.6%	28.6%	57.1%
	más de 65	% Recist		9.1%	4.8%
		% Total		4.8%	4.8%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1b			RECIST		Total
			RP	EST	
<u>I</u>	II	% recist		9.1%	4.8%
		% Total		4.8%	4.8%
	III	% por recist	70.0%	63.6%	66.7%
		% Total	33.3%	33.3%	66.7%
	IV	% recist	30.0%	27.3%	28.6%
		% Total	14.3%	14.3%	28.6%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1c			RECIST		Total
			RP	EST	
<u>N</u>	0	% recist	10.0%	9.1%	9.5%
		% Total	4.8%	4.8%	9.5%
	1	% recist	50.0%	54.5%	52.4%
		% Total	23.8%	28.6%	52.4%
	2	% recist	30.0%	27.3%	28.6%
		% Total	14.3%	14.3%	28.6%
	3	% recist	10.0%	9.1%	9.5%
		% Total	4.8%	4.8%	9.5%

Total	% recist	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1d		RECIST			
		RP	EST	Total	
EC	IIB	% recist	10.0%	18.2%	14.3%
		% Total	4.8%	9.5%	14.3%
	IIIA	% recist	60.0%	45.5%	52.4%
		% Total	28.6%	23.8%	52.4%
	IIIB	% recist	20.0%	27.3%	23.8%
		% Total	9.5%	14.3%	23.8%
	IIIC	% recist	10.0%	9.1%	9.5%
		% Total	4.8%	4.8%	9.5%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1e		RECIST			
		RP	EST	Total	
Epirrubina	35	% recist	10.0%	27.3%	19.0%
		% Total	4.8%	14.3%	19.0%
	38	% recist	50.0%	54.5%	52.4%
		% Total	23.8%	28.6%	52.4%
	40	% recist	40.0%	18.2%	28.6%
		% Total	19.0%	9.5%	28.6%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1f		RECIST			
		RP	EST	Total	
Paclitaxel	100	% recist	10.0%	9.1%	9.5%
		% Total	4.8%	4.8%	9.5%
	105	% recist	50.0%	54.5%	52.4%
		% Total	23.8%	28.6%	52.4%
	110	% recist	40.0%	36.4%	38.1%
		% Total	19.0%	19.0%	38.1%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1g			RECIST		Total
			RP	EST	
<u>No. de ciclos</u>	1-3	% recist	10.0%		4.8%
		% Total	4.8%		4.8%
	4-6	% recist	10.0%	36.4%	23.8%
		% Total	4.8%	19.0%	23.8%
	7-9	% recist	10.0%	36.4%	23.8%
		% Total	4.8%	19.0%	23.8%
	10-12	% recist	70.0%	27.3%	47.6%
		% Total	33.3%	14.3%	47.6%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLA 1h			RECIST		Total
			RP	EST	
Tipo histológico	Ductal	% recist	90.0%	63.6%	76.2%
		% Total	42.9%	33.3%	76.2%
	lobulillar	% recist	10.0%	36.4%	23.8%
		% Total	4.8%	19.0%	23.8%
Total		% recist	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	47.6%	52.4%	100.0%

TABLAS

Tabla 2 Características de los pacientes

No. de pacientes	21 pacientes
Edad	
Mediana	55 años
Rango	28 a 67 años
Tumor	
T1	0
T2	1 (4%)
T3	14 (67%)
T4b	6 (29%)
Nodal	
N0	2 (9%)
N1	11 (52%)
N2	6 (30%)
N3	2 (9%)

EC		
	IIB	3(15%)
	IIIA	11(52%)
	IIIB	5(24%)
	IIIC	2(9%)
Histología		
	Lobulillar	5(24%)
	Ductal	16(76%)

TABLAS

Tabla 3 Toxicidad no hematológica

Neurotoxicidad		
Grado 1-2		12(57%)
Grado 3-4		1(5%)
Nauseas y vomito		
Grado 1-2		11(52%)
Grado 3-4		0
Sx de mano-pie		
Grado 1-2		1(5%)
Grado 3-4		1(5%)
Mucositis		
Grado 1-2		11(52%)
Grado 3-4		1(5%)
Fatiga		
Grado 1-2		11(52%)
Grado 3-4		1(5%)
Diarrea		
Grado 1-2		1(5%)
Grado 3-4		0

Transaminasemia	
Grado 1-2	1(5%)
Grado 3-4	0

Tabla 4 Toxicidad hematológica

Neutropenia	
Grado 1-2	5(24%)
Grado 3-4	0
Trombocitopenia	
Grado 1-2	0
Grado 3-4	1(5%)
Anemia.	
Grado 1-2	0
Grado 3-4	0

X DISCUSION

La quimioterapia metronómica ha demostrado beneficio clínico y en las tasas de respuesta con disminución de la toxicidad. El régimen utilizado en este estudio bajo esta modalidad obtuvo respuesta clínica global de 76% con respuesta parcial de 24% y estatismo de 52% semejante al obtenido en ensayos clínicos con paclitaxel semanal (alrededor del 50%) y con un perfil de seguridad aceptable dado que el efecto adverso de mayor de toxicidad fue grado 1 y 2 de predominio no hematológico que no ameritó manejo hospitalario, excepto una paciente con toxicidad hepática que ameritó suspensión del tratamiento, siendo menor a lo reportado en estudios fase II donde la epirribucina fue administrada semanalmente a una dosis de 30 mg/m² SC después de un total de 6 a 12 ciclos con reporte de neutropenia grado 3 en el 8% de los pacientes, anemia grado 3 (7%) y trombocitopenia grado 3 (3%). Ninguno de estos pacientes desarrollo toxicidad grado 4 o falla cardiaca congestiva, respecto a este último efecto adverso por el momento solo evaluado desde el punto de vista clínico ya que no se tiene el reporte de FEVI posterior a terminar los 12 ciclos de quimioterapia.

La Rcp es un claro predictor de SG y con antraciclinas solo ocurre en el 3 a 15% de los casos, con mayor probabilidad en pacientes con enfermedad receptores estrogénicos negativos, HER2 positivo y carcinoma ductal. En lo que respecta a nuestro estudio buscamos aumentar la tasa de respuesta agregando al manejo taxanos y evaluando la relación con receptores hormonales y Her2 neu sin embargo no tenemos por el momento disponible el resultado de receptores hormonales y Her2 neu debido a que su proceso

depende de varios factores inherentes al hospital, dicho resultado será evaluado en un posterior análisis final.

La eficacia del régimen se evaluará posterior a la cirugía con la tasa de respuesta patológica completa esperando mayor tasa de respuesta dado que se utilizaron los dos fármacos más activos para esta neoplasia y dado que gran proporción de pacientes no siempre la respuesta clínica se correlaciona con la respuesta patológica.

XI CONCLUSION

La combinación de 4 epirrubicina paclitaxel administrado semanalmente bajo la modalidad de quimioterapia metronómica en este estudio es un esquema con un perfil de toxicidad tolerable y que muestra respuesta clínica en el grupo de pacientes de cáncer de mama localmente avanzado que comprende EC II y III, que de acuerdo al reporte final al valorar respuesta patológica podría ser opción al ser eficaz y comparable con los regímenes de FEC y taxanos secuenciales con antraciclinas en este grupo de pacientes.

XII. BIBLIOGRAFIA.

1. Internacional Unión Against Cancer (UICC): TNM-Clasificación of Malignant Tumors (ed 5).New York, Wiley-Liss, 1997.
2. Singletary SE, Allred C, Ashley P,et al.: Revision of the American Joint Committee on Cancer staging System for breast cancer.J Clin Oncol 2002;20:3628-3636.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2008
4. Honkoop AH, Wagstaff, Pinedo HM. Management of stage III breast cancer. Oncology 1998; 55:218-227.
5. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance research, Cancer program Statistics Branch. SEER Program Public Use data Tapes 1973-1998, November 2000 Submission. Issued: April 2001.
6. Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, Et al. Long-term survival of pacientes with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:851-854.
7. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer Staging for Breast Cancer Dramatically Affect Stage-Specific Survival. J Clin Oncol 2003; 21:3244-3248.
8. Halsted WS.Results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1899. Ann Surg 1894; 20:497.
9. Gianni Bonadona, Gabriel N Horobagyi, A Massimo Gianni. ÓMartin Dunits Textbook of Breast Cancer a Clinical Guide to Therapy 1997
- 10.Ketcham AS, Wexler H, Mantel N. The effect of removal of a "primary" tumor on the development of spontaneous metastases: I. Development of a standardized experimental technique. Cancer Res 1959; 19:940-944,
- 11.Fisher B, Gunduz N, Saffer FA. Influence of the interval between primary tumour removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. Cancer Res 1983; 43:1488-1492.
- 12.Valero V, Buzdar A, Hortobagyi G: Locally advanced breast cancer.Oncologist 1996; 1:8-17.
- 13.Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advenced Primary and metastatic breast cancer [review]. Cancer 1994; 74(suppl):416-23.

14. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced non-metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987;47:3889-94
15. Touboul E, Buffat L, Lefrance JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:1019-1028.
16. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, et al. Combined Chemotherapy-radiotherapy in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1:53-59.
17. Van Der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP. et al. Preoperative Chemotherapy in primary Results from the European Organization for Research of Treatment of Cancer Trial 10902 *J Clin Oncol* 2001;19:4224-4237.
18. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N. et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23, 949-960.
19. Feldman LD, Hortobagay GH, Buzdar AU, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578-2581.
20. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1539-1545.
21. Anderson ED, Forrest AP, Hawkins RA, et al: Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63:561-566.
22. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, et al: Primary medical (neoadjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1796-1799.
23. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al: Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
24. Calais G, Berger C, Descamps P, et al: Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994; 74:1283-1288.
25. Hortobagay GN, Singletary SE, Strom EA, Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer In: Harris JR, ed: *Diseases of the Breast*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2000

26. Faneyte IF, Schrama JG, Peters JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *British J Cancer* 2003; 88:406-412.
27. Hortobagyi GN. Local control for locally advanced breast cancer may opinions, few facts [editorial comment] *Int Radial Oncol Biol Phys* 1992;23:1085- 6.
28. Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E, et al: Locally advanced breast cancer: The contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group trial (10792). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:667-678.
29. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al: Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:628-633.
30. Baillet F, Rozec C, Ucla L, et al: Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-year results of 135 tumors larger than 5 centimeters treated by external beam therapy, brachytherapy, and neoadjuvant chemotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 698:264-270.
31. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, et al: Management of locally advanced carcinoma of the breast: II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74:466-476.
32. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, et al: Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987; 60:1219-1225.
33. Aisner J, Morris D, Elias G, et al. Mastectomy as an adjuvant to chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1982; 117:882-887.
34. Brunt B, Otmezguine Y, Feuilhadee F, et al. Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer* 1988; 61:1096-1103.
35. Zylberberg B, Salat-Baroux J, Ravina JH, et al. Initial chemoimmunotherapy in inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1982; 49:1537-1543.
36. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1673-1684, 2005
37. Swain S, Whaley F, Ewer M: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869-2879, 2003

38. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 9: 710–717.
39. Bonadonna G, Gianni L, Santoro A et al. Drugs ten years later: epirubicin. *Ann Oncol* 1993; 4: 359–369.
40. P. Fumoleau¹, H. Roche, P. Kerbrat, J. Bonneterre, P. Romestaing, P. Fargeot, M. Namer, A. Monnier, P. Montcuquet, M.-J. Goudier and E. Luporsi. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group Results. *Annals of Oncology* 2006; 17: 85–92.
41. Pierga JY, Mouret E, Laurence V, et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: the role of clinical response. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1089-1096.
42. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.
43. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al: Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83:1480-1487.
44. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–74.
45. Bear H, Anderson S, Smith RE et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: S16 (Abstr 26).
46. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456–66.
47. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Ogston KN, Eremin O, Walker LG, Miller ID: Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Res Treat* 82 (Suppl.1):S9,2003 (Abstract 11).
48. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. *Breast Cancer Research and Treatment* (2005); 90:169-185

49. Malamos NK, Kosmas C, Antonopoulos MJ, et al. Prospective randomized study of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel/epirubicin versus fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide in operable stage II- IIIA breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 (suppl): 22-30.
50. Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 77–90.
51. Cameron DA, Anderson EDC, Levack P, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997; 76: 1099–105.
52. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672–85.
53. Ellis P, Smith I, Ashley S, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 107–14.
54. M. Kaufmann, G. von Minckwitz, H. D. Bear et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Annals of Oncology* 18: 1927–1934, 2007
55. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5983–92.
56. Prudence Francis, John Crown, Angelo Di Leo, Marc Buyse, Ana Balil, Michael Andersson, Bo Nordenskjöld, Istvan Lang, Raimund Jakesz, Daniel Vorobiof, Jorge Gutiérrez, Guy van Hazel, Stella Dolci, Sophie Jamin, Belguendouz Bendahmane, Richard D. Gelber, Aron Goldhirsch, Monica Castiglione-Gertsch, Martine Piccart-Gebhart. Adjuvant Chemotherapy With Sequential OR Concurrent Anthracycline and Docetaxel: Breast International Group 02 – 98 Randomized Trial *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 121 – 133
57. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1045–1047.
58. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878–1886.
59. Gately S, Kerbel R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer chemotherapy. *Cancer J* 2001; 7: 427–436.

60. Klement G, Baruchel S, Rak J et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105: R15–R24.
61. Bello L, Carrabba G, Giussani C et al. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 7501–7506.
62. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–436.
63. Wang J, Lou P, Lesniewski R, and Henkin J. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without affecting cellular microtubule assembly. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 13–19.
64. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 2002; 62: 6938–6943.
65. Bocci G, Francia G, Man S et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12917–12922.
66. Bertolini F, Paul S, Mancuso P et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003; 63: 4342–4346.
67. Wang J, Lou P, Lesniewski R, and Henkin J. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without effecting cellular microtubule assembly. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 13–19.
68. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D et al. Antiangiogenesis is produced by non-toxic doses of vinblastine. *Blood* 1999; 94: 4143–4155.
69. Regazzoni S, Pesce G, Marini G et al. Low-dose continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 807–813.
70. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003
71. Holmes FA, Walters R, Theriault RL, et al: Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:1797-1805, 1991.

72. Seidman AD, Reichman BS, Crown JP, et al: Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 13:1152-1159, 1995.
73. Abrams JS, Vena DA, Baltz J, et al: Paclitaxel activity in heavily pretreated breast cancer: A National Cancer Institute Treatment Referral Center trial. *J Clin Oncol* 13:2056-2065, 1995.
74. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al: Multicenter randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:1858-1867, 1996
75. Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16:3353-3361, 1998.
76. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:4216-4223, 2001.
77. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al: CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:6s, 2004 (suppl; abstr 512).
78. Sikov WM, Akerley W, Cummings F, et al: Weekly high-dose paclitaxel in locally advanced and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 46:95, 1997 (abstr 412)
79. C. Mazouni, S. W. Kau, D. Frye, F. Andre, H. M. Kuerer, T. A. Buchholz, W. F. Symmans, K. Anderson, K. R. Hess, A. M. Gonzalez-Angulo, G. N. Hortobagyi, A. U. Buzdar & L. Pusztai. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers *Annals of Oncology* 18: 874–880, 2007
80. Milross CG, Mason KA, Hunter NR, et al: Relationship of mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 88:1308-1314, 1996
81. Lau DH, Xue L, Young LJ, et al: Paclitaxel (Taxol): an inhibitor of angiogenesis in a highly vascularized transgenic breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 14:31-36, 1999
82. Belotti D, Vergani V, Drudis T, et al: The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 2:1843-1849, 1996

83. Symmans WF, Volm MD, Shapiro RL, et al: Paclitaxel-induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine-needle aspiration: mplications for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 6:4610-4617, 2000
84. Griffon-Etienne G, Boucher Y, Brekken C, et al: Taxane-induced apoptosis decompresses blood vessels and lowers interstitial fluid pressure in solid tumors: Clinical implications. *Cancer Res* 59:3776-3782, 1999
85. R Petrioli, A I Fiaschi, D Pozzessere, S Messinese, M Sabatino, S Marsili, P Correale, A Manganelli, F Salvestrini and G Francini. Weekly epirubicin in patients with hormone-resistant prostate cancer, *British Journal of Cancer* (2002) 87, 720-725.
86. T Gamucci, A M D'Ottavio, E Magnolfi, M Barduagni, A Vaccaro, I Sperduti, L Moscetti, F Belli and L Meliffi. Weekly epirubicin plus docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* (2007)97,1040-1045.
87. G Frasci, G D'Aiuto, P Comella, R Thomas, G Botti, M Di Bonito, V De Rosa, G Iodice, M R Rubulotta and G Comella: Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a sicog phase III study. *British Journal of Cancer* (2006) 95, 1005-1012

XIII Anexos

Anexo 1A

Sistema de calificación del estado de desempeño según ECOG.

ECOG	
0	Paciente activo, asintomático
1	Ambulatorio; capaz de efectuar trabajo de naturaleza ligera o sedentaria. Ej. trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina
2	Permanece en cama <50% del tiempo: capaz de cuidarse solo, pero no de trabajar
3	En cama >50% del tiempo: capaz únicamente de cuidarse solo, pero con limitaciones
4	Esta completamente confinado en cama, incapaz de cuidarse solo

Anexo 1B

Criterios de Toxicidad hematológica

Grado	0	1	2	3	4
Hemoglobina	VN	< VN hasta 10.0 gr/dl	8.0 - < 10.0 gr/dl	6.5 - < 8.0 gr/dl	< 6.5 gr/dl
Leucocitos	VN	< VN hasta 3,000/mm ³	≥ 2000 – < 3,000/mm ³	≥ 1000 – < 2000/mm ³	< 1000/mm ³
Linfocitos	VN	< VN hasta 1,000/mm ³	≥ 500 – < 1,000/mm ³	< 500/mm ³	-
Neutrófilos / granulocitos	VN	≥ 1,500 – < 2,000/mm ³	≥ 1,000 - < 1,500/mm ³	≥ 500 – < 1,000/mm ³	< 500/mm ³
Plaquetas	VN	< VN hasta 75,000/mm ³	≥ 50,000 – < 75,000/m ³	≥ 10,000 – < 50,000/mm ³	< 10,000/mm ³

VN: Valor normal.

Anexo 1C

Toxicidad hepática

Grado	0	1	2	3	4
ALT	VN	< VN hasta 2.5 veces	>2.5 a 5 veces	>5 a 20 veces	>20 veces
AST	VN	< VN hasta 2.5 veces	>2.5 a 5 veces	>5 a 20 veces	>20 veces
Bilirrubina	VN	< VN hasta 1.5 veces	>1.5 a 3 veces	>3-10 veces	>10 veces

Anexo 1d Toxicidad Gastrointestinal.

Grado	0	1	2	3	4
Anorexia	No	Pérdida de apetito	Disminución de la ingesta	Requiere líquidos IV	Requiere alimentación por sonda o nutrición parenteral.

Colitis	No	-	Dolor abd, heces con moco o sangre	Dolor abd, fiebre, cambios en hábitos intestinales. Rx con íleo.	Perforación, requiere cirugía o presenta megacolon tóxico.
Constipación	No	Requiere modificaciones en la dieta	Requiere laxantes	Requiere enema o evacuación manual	Megacolon tóxico u obstrucción.
Deshidratación	No	Mucosas secas o disminución en turgencia de piel	Requiere líquidos IV	Requiere líquidos IV	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico.
Diarrea	No	Hasta 4 evacuaciones/día	De 4-6 evacuaciones/día	Mas de 7 evacuaciones/día o incontinencia o necesita apoyo parenteral por la deshidratación.	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico
Disfagia, esofagitis u odinofagia	No	Disfagia moderada, tolera dieta.	Disfagia, tolera solo alimentos blandos o líquidos.	Disfagia, requiere hidratación IV.	Obstrucción completa (no traga saliva) requiere nutrición parenteral.
Gastritis	No	-	Requiere manejo médico pero no cirugía.	Requiere hospitalización o cirugía.	Sangrado, requiere cirugía de emergencia.
Náusea	No	Permite ingesta.	Disminución de ingesta.	Requiere líquidos IV, no hay ingesta.	-
Vómito	No	1 episodio/24 h.	2-5 episodios/24 h.	>6 episodios en 24 h requiere líquidos IV.	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico.

IV: Intravenosa, RX: radiografía

Anexo 1E

Toxicidad Neurológica.

Grado	0	1	2	3	4
Neuropatía craneal	Ausente	-	Presente no interfiere con las actividades de la vida diaria	Presente, interfiere con las actividades de la vida diaria.	Riesgo para la vida.

Neuropatía motora	Norma I	Debilidad subjetiva hallazgos negativos.	Debilidad leve interfiere con la función pero no con las actividades de la vida diaria.	Debilidad objetiva interfiere con las actividades de la vida diaria.	Parálisis.
Neuropatía sensorial	Norma I	Pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesias sin interferir con la función.	Pérdida sensorial objetiva o parestesias interfiriendo con la función pero no con las actividades de la vida diaria.	Pérdida sensorial o parestesias interfiriendo con las actividades de la vida diaria	Pérdida sensorial permanente que interfiere con la función.
Vértigo	No	No interfiere con la función.	Interfiere con la función pero no con las actividades diarias.	Interfiere con las actividades de la vida diaria.	Incapacitante
Audición	Norma I	Pérdida de audición corroborada por audiometría.	Tinnitus o pérdida de audición sin requerir de tratamiento.	Tinnitus o pérdida de audición corregible con tratamiento.	Pérdida severa unilateral o bilateral, no corregible.

Anexo 1F

Toxicidad Cardiaca.

Grado 0	No toxicidad
Grado 1	FEVI <15%
Grado 2	FEVI >15%
Grado 3	Falla cardiaca

Clase funcional	Características.
I	Actividad ordinaria sin síntomas

II	Tolera la actividad ordinaria Disnea de grandes esfuerzos
III	Actividad inferior a la ordinaria limitado por disnea
IV	Disnea de mínimos esfuerzos incapaz de realizar actividades.

Anexo 1G

Toxicidad dermatológica.

Síndrome de mano pie	Características
1	Entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, eritema que no interfiere en la actividad diaria del paciente.
2	Eritema doloroso y tumefacción de manos y pies con incomodidad que afecta la vida diaria.
3	Descamación húmeda, ulceración y aparición de vesículas, dolor intenso que incapacita al paciente.

Anexo 2

Hoja de Recolección de datos.

PACIENTE

No. De afiliación.

Edad _____

DIAGNOSTICO

Tipo histológico: Ductal _____ Lobulillar _____ Mixto _____

T N M EC

Permeación vascular SI _____ NO _____ Grado nuclear I _____ II _____ III _____

Rec. Hormonales estrógenos _____% progesterona _____ % Her2neu si _____no _____

EXPLORACION FISICA

Medidas por clínica _____ cm. x _____ cm axila _____ cm x _____ cm

Por mastografía _____ cm. x _____ cm. Por ultrasonido _____ cm. x _____ cm.

Localización Mama derecha _____ mama izquierda.

TRATAMIENTO. SC _____ Peso _____ Talla _____

ESQUEMA UTILIZADO (dosis x m2)

4 epirubicina _____ Paclitaxel _____

1ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
2ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
3ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis s	no	FEC
4ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
5ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
6ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
7ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
8ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
9ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
10ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
11ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC
12ª dosis	aplicada si	no	ajuste de dosis si	no	FEC

TOXICIDAD	GRADO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Neurotoxicidad													
Neutropenia													
Trombocitopenia													
Mucositis													
Nauseas													
Vomito													
Alopecia													
Cardiotoxicidad													
Sx. De mano pie													
Otros.													

Investigador

Anexo 3

AUTORIZACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACION QUIMIOTERAPIA METRONOMICA NEOADYUVANTE CON EPIRRUBICINA-PACLITAXEL EN CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO (EC IIB, IIIA, IIIB, IIIC E INFLAMATORIO). ESTUDIO FASE II

Nombre del participante: _____
 Iniciales _____

DESCRIPCIÓN DEL OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

La terapia sistémica primaria ha sido considerada como el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado , esto incluye pacientes en etapas clínicas IIB, IIIA y IIIB y IIIC . El objetivo primario de la

neoadyuvancia ha sido la desaparición de la neoplasia comprobado mediante estudio de patología.

LAS DROGAS (MEDICAMENTOS) EN ESTUDIO

Paclitaxel es un agente antimicrotúbulos activo en cáncer de mama. Dentro de los

Efectos tóxicos se encuentra la neurotoxicidad, neutropenia, trombocitopenia, síndrome de mano pie, alopecia.

Epirrubicina es un agente semisintético derivado de doxorubicina. Dentro de los efectos adversos se encuentra mielotoxicidad, alopecia, mucositis, náusea, vómito y cardiotoxicidad.

FORMA DE ADMINISTRACION

Ambos fármacos son de administración intravenosa. El paclitaxel se administrará en forma semanal con una duración de 3 horas por 12 semanas.

4 epirrubicina se administrará en forma intravenosa en forma semanal en un periodo de 30 minutos por 12 semanas. En caso de toxicidad se administrará medicamentos para disminuir los efectos adversos de manera que usted termine el tratamiento planeado sin riesgo de empeorar, de lo contrario de suspenderá.

CONSIDERACIONES

1. De acuerdo con la política institucional de conflicto de intereses, el investigador principal del presente estudio y mi médico no pueden tener intereses económicos en ningún aspecto de la investigación.
2. Mi participación es voluntaria.
3. Puedo hacer las preguntas que tenga a mi médico, incluyendo consideraciones de carácter económico. Puedo ponerme en contacto con mi médico tratante sobre cualquier pregunta que tenga relacionada con el presente estudio.
4. Me puedo retirar del estudio en cualquier momento sin que se me penalice ni pierda mis beneficios. Primero debo de hablar con mi médico sobre mi retiro del estudio.
5. Entiendo que mi médico o investigador principal, pueden cambiar o detener el presente estudio en cualquier momento.
6. Se me informará de cualquier hallazgo que pueda afectar mi disposición para continuar participando en el presente estudio.
7. La institución tomará las medidas necesarias para mantener la confidencialidad de mi información. Sin embargo, no hay garantía de privacidad absoluta. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), puede revisar mi historial para obtener datos o para asegurar que la investigación se esté realizando de manera segura y correcta. Bajo ciertas circunstancias, se puede pedir a la FDA que proporcione los nombres de los participantes.

8. Si sufro lesión como resultado directo de mi participación en el presente estudio, la institución me proporcionará atención médica razonable. Entiendo que no recibiré reembolso de gastos o compensaciones económicas para mi lesión por parte de la institución, del patrocinador, ni del fabricante.
9. Reconozco que no hay planes para darme ninguna compensación por ninguna de las patentes o descubrimientos que pudieran resultar de mi participación en esta investigación.
10. Durante el tratamiento en investigación me comprometo a no tomar ninguna otra terapia (medicamentos o terapia alternativa) que no sea supervisada y autorizada por mi médico (encargado del estudio), pues podría falsear los resultados.

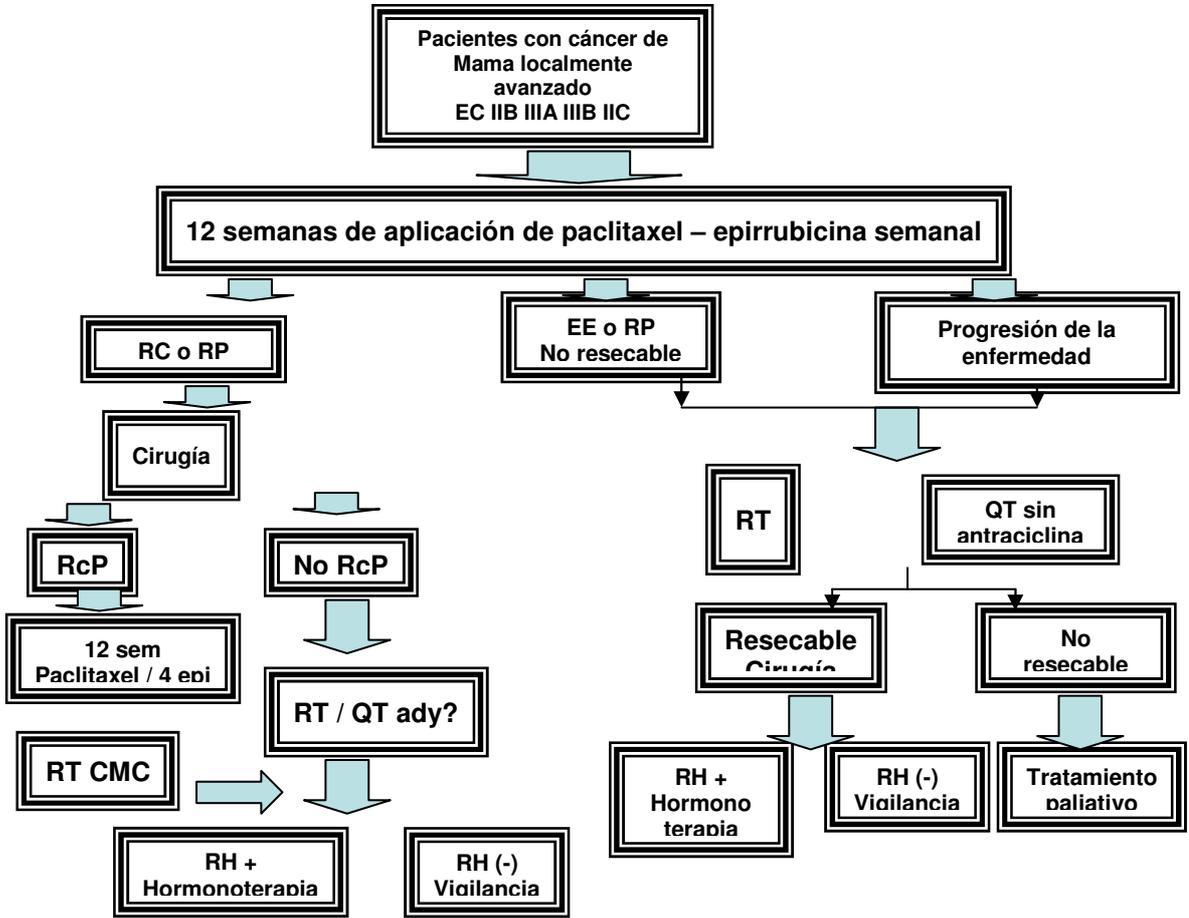
CONSENTIMIENTO Y AUTORIZACIÓN

Habiendo leído y entendido lo expuesto anteriormente y habiendo tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre el presente estudio firmo de autorización.

_____	_____
FIRMA DEL PARTICIPANTE	FECHA
_____	_____
TESTIGO 1	FECHA
DISTINTO AL MÉDICO O INVESTIGADOR	
_____	_____
TESTIGO 2	FECHA
DISTINTO AL MÉDICO O INVESTIGADOR	
_____	_____
FIRMA DEL MÉDICO RESPONSABLE	FECHA
DEL ESTUDIO (INVESTIGADOR)	

Anexo 4

Flujo grama



XIVCRONOGRAMA

<i>Actividad</i>	Mes de Marzo a junio del 2008	Mes de Marzo a junio del 2008	30 de junio del 2008	Julio a agosto 2008	Sept. a Nov. 2008	Dic. a Enero 2009	Febre ro 2009
Valoración clínica, radiológica patológica. Firma del consentimiento Informado e inclusión de Pacientes.	++++++						
Visitas subsiguientes (1 a 4 o hasta 6)		+++++					
Cierre del estudio 1er análisis			+++++				
Determinación de respuesta posterior a evento quirúrgico				+++++			
Correlación de los Resultados de patológica y clínicos.					++++		
Correlación Estadística					++++		
Transformación de los Datos para su interpretación gráficas y conclusiones					++++	+++ +	
Presentación							