



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

“COMPARACIÓN EN EFICACIA Y TOXICIDAD DEL ESQUEMA FEC75 VS FEC100 (FLUOROURACILO, EPIRRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA) COMO NEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE”

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:

DR. FABRIZIO EDGAR VELASCO PÉREZ.

**ASESOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE.
ONCÓLOGO MÉDICO.**



MEXICO, D.F. 2009.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA.

COORDINACIÓN NACIONAL DE POLÍTICAS Y DESARROLLO EDUCATIVO,
DEPARTAMENTO CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACION, I.S.S.S.T.E.

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA.

*“COMPARACIÓN EN EFICACIA Y TOXICIDAD DEL ESQUEMA FEC75 VS FEC100
(FLUOROURACILO, EPIRRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA) COMO
NEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE, ISSSTE”*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PRESENTADA POR:

DR. FABRIZIO EDGAR VELASCO PÉREZ.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN: ONCOLOGÍA MEDICA.

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E. MÉXICO,

DISTRITO FEDERAL.

2009.

**“COMPARACIÓN EN EFICACIA Y TOXICIDAD DEL ESQUEMA FEC75 VS
FEC100 (FLUOROURACILO, EPIRRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA) COMO
NEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE”**

ÍNDICE

1.	RESUMEN	7
2.	INTRODUCCIÓN	8
3.	MATERIAL Y METODOS	9
4.	RESULTADOS	10
5.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	11
6.	ANEXOS	12
	Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	12
	Tabla 2. RESPUESTA CLÍNICA Y PATOLÓGICA DESPUES DE NEOADYUVANCIA CON ESQUEMAS FEC 75 Y FEC 100	13
	Tabla 3. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO	14
7.	BIBLIOGRAFIA	15

“COMPARACIÓN EN EFICACIA Y TOXICIDAD DEL ESQUEMA FEC75 VS FEC100 (FLUOROURACILO, EPIRRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA) COMO NEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE”

Velasco-Pérez F(1), Del Rio-González L(2), Aldaco-Sarvide F(3), Torrecillas-Torres L(3), Cortés-Esteban P(3), Erazo-Valle A(4), Cervantes-Sánchez G(5).

- (1). Médico Residente del “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- (2). Médico Especialista en Salud en el Trabajo Adscrito al IMSS, HGZ 8 DF.
- (3). Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
- (4). Médico Jefe de Servicios Modulares del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- (5). Jefa del Servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

RESUMEN:

Introducción:

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en morbilidad y mortalidad en México, 30-50% corresponde a localmente avanzado. La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento habitual en la actualidad. Los esquemas que incluyen antraciclinas son los más comúnmente usados, sin embargo se desconoce si el aumento de la intensidad de dosis de Epirubicina refleja los beneficios mostrados en el área de la enfermedad metastásica y la adyuvancia.

Objetivo:

Evaluar la eficacia y toxicidad de los esquemas FEC75 y FEC100 en pacientes que recibieron Neoadyuvancia en cáncer de mama localmente avanzado en el “CMN 20 de Noviembre”.

Material y Métodos:

Se revisaron los expedientes de pacientes del área de Oncología Médica desde enero de 2002 a junio de 2008 que hubiesen recibido Quimioterapia Neoadyuvante con esquema FEC75 (fluorouracilo 500-600 mg/m², Epirubicina 75 mg/m² y Ciclofosfamida 500-600mg/m²) o FEC100 (fluorouracilo 500-600 mg/m², Epirubicina 100mg/m² y Ciclofosfamida 500-600 mg/m²) con plan de ser sometidos a tratamiento quirúrgico de la mama

Resultados:

De 53 pacientes incluidos (38 y 15), clínicamente FEC75 tuvo un 18% de respuestas y FEC100 un 40%. El porcentaje de disminución fue de mayor para FEC100 (65 vs 57%). Progresaron 4 del primer grupo (10.5%) y 1 en el segundo (6.6%). El porcentaje de respuestas patológicas completas fue de 14.7 % y 28% para FEC75 y FEC100 respectivamente. Se detectaron 21 pacientes con recaída de 34 que completaron la Neoadyuvancia con FEC75 y 3 de 14 de FEC100. De 205 administrados (150 y 55 respectivamente) en lo referente a toxicidad los parámetros fueron muy similares, destacaron para ambos grupos: náusea, vómito, fatiga, alopecia y diarrea. Hubo 2 episodios de Neutropenia Grado 3-4 para FEC75 (1.8%) y 1 para FEC100 (1.3%). Solo un episodio de Neutropenia Febril para FEC100.

Conclusión:

El esquema FEC100 tuvo un perfil de toxicidad semejante a FEC75 con mayor porcentaje de respuestas clínicas y patológicas, el número de pacientes aunque pequeño sustenta la factibilidad continuar con estudios futuros que demuestren dichas ventajas.

PALABRAS CLAVE: FEC, Neoadyuvancia, Respuestas Patológicas.

INTRODUCCION:

El cáncer de mama en México ocupa el segundo lugar en morbilidad y en mortalidad, y esta es proporcionalmente mayor con la etapa clínica avanzada (1). Un rango entre el 30-50% del cáncer de mama diagnosticado en países del tercer mundo son localmente avanzados e incluyen tumoraciones usualmente mayores de 5cm, con involucramiento a piel o pared torácica, o bien conglomerados axilares o supraclaviculares (IIB -T3, N0, M0- , IIIA, IIIB y IIIC), en la actualidad se les trata de manera habitual con terapia sistémica neoadyuvante previo a manejo quirúrgico radical, los principales esquemas de poliquimioterapia suelen tener antraciclina, algunas junto, o de manera secuencial, con taxanos. Dentro de las ventajas potenciales de la neoadyuvancia están: acción temprana sobre enfermedad micrometastásica, si disminuye el tamaño de la enfermedad locoregional mejoraría el control local con cirugía y radioterapia, puede favorecer la preservación de la mama y crea un sistema de evaluación de respuesta a manejo sistémico. Globalmente, en el mejor de los casos, el 80% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante tienen respuesta clínica, pero solo el 20-25% tienen respuestas patológicas completas (pCR), lo cual tiene repercusión en intervalos libre de enfermedad (ILE) y supervivencia global (SG) después de cirugía, en el resto de los pacientes el beneficio es muy similar a su administración postoperatoria (2). A pesar del uso reciente de tratamientos biológicos, la quimioterapia sigue siendo el tratamiento estándar y, en la mayoría de los centros de tratamiento, el único. El beneficio del aumento de la intensidad de dosis de antraciclina, específicamente epirrubicina ha sido demostrada en el terreno del cáncer de mama avanzado y en el de la adyuvancia con incremento en los intervalos libres de progresión (ILP), ILE y SG (3,4,5,6,7) con esquemas que incluyen a epirrubicina a 100mg/m² cada 3 semanas. Los estudios de neoadyuvancia que contienen dentro de sus esquemas de tratamiento antraciclina como su principal droga activa, la dosis más comúnmente ensayada ha sido adriamicina a 50-60mg/m² y epirrubicina a 50-75 mg/m², obteniéndose un rango de pCR de 13-16% (8). Hasta el momento no existe un esquema que compare el uso de epirrubicina con un incremento de intensidad de dosis a 100mg/m² cada 3 semanas sobre las dosis habituales arriba descritas.

El objetivo del estudio fue evaluar las respuestas clínicas/patológicas y la toxicidad con esquemas neoadyuvantes FEC75 y FEC100 en pacientes mexicanas tratadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para identificar el potencial beneficio del incremento de intensidad de dosis.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron en forma retrospectiva los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama vistos en la consulta externa del área de Oncología Médica del “CMN 20 de Noviembre” desde el 01 de enero de 2002 al 30 de junio de 2008.

Se seleccionaron los expedientes de pacientes que hubiesen recibido al menos tres ciclos de Quimioterapia Neoadyuvante con esquema FEC75 (fluorouracilo 500-600 mg/m², Epirubicina 75 mg/m² y Ciclofosfamida 500-600mg/m²) o FEC100 (fluorouracilo 500-600 mg/m², Epirubicina 100mg/m² y Ciclofosfamida 500-600 mg/m²) con plan de ser sometidos a tratamiento quirúrgico de la mama en cualquier modalidad, con enfermedad evaluable (reportada en el expediente), información completa en lo referente a fechas, dosis y toxicidad de cada uno de los ciclos.

Se evaluaron variables como edad, estado menopáusico, estadio clínico del tumor, determinación de receptores por inmunohistoquímica y grado tumoral, así como cirugía practicada después de la neoadyuvancia.

Se definió respuesta clínica completa a la ausencia de tumoración a la exploración física, respuesta parcial a la disminución de igual o más del 50%, respuesta menor si no había criterios para respuesta parcial ni progresión, y progresión de la enfermedad si el tamaño del tumor aumentaba un 30% o más.

RESULTADOS.

Pacientes:

Se identificaron 994 expedientes pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica por primera vez en ese tiempo, de los cuales 53 cumplieron los criterios de elegibilidad, 38 para el grupo de FEC75 y 15 para el de FEC100

La media de edad fue de 52.2 y 48.5, respectivamente. El porcentaje de premenopáusicas fue de 42% y 66% respectivamente. Los tumores más frecuentes fueron T3, 26 (68%) y 10 (66%), y T4, 9(23%) y 5 (33%). El promedio de tamaño tumoral fue de 8.49cm (rango 2.3-23) y de 7.39cm (5.5-10.5) y estadio N0 fue 15% (6 pacientes) y 53.3% (8 pacientes) respectivamente. Los estadios clínicos fueron en su mayoría IIIA y IIIB para ambos grupos, sin diferencias importantes en tipo de receptores por inmunohistoquímica, ni grado tumoral (Tabla 1).

Toxicidad:

El número total de ciclos administrados fueron 205 (150 para FEC75 y 55 para FEC100). El promedio de ciclos para ambos grupos fue de 3.9. En lo referente a toxicidad hematológica todos los grados de neutropenia fueron 14% y 10.9%, siendo para neutropenia Grados 3-4 el 1.3% y el 1.8% respectivamente. Se reportó un solo episodio de trombocitopenia y un episodio de neutropenia febril para el grupo de FEC100. En toxicidad no hematológica fueron más frecuentes la náusea en 42% y 41.8%, vómito 14.6% y 29%, diarrea 12% y 5.4%, y astenia 20.6% y 30.9% respectivamente. El porcentaje de pacientes que requirieron FEC-G (Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas) fue semejante en 15% y 14% (al menos en una ocasión durante su tratamiento). El número de semanas diferidas en ambos grupos fue proporcionalmente igual. No se requirió ajuste de dosis en ningún caso (Tabla 2).

Eficacia Clínica:

En la evaluación clínica se observaron menor proporción de respuestas completas para FEC75 (18.4%) vs FEC100 (40%), el porcentaje de reducción de tumor fue de 57 y 65% respectivamente, 4 pacientes progresaron el primer grupo (10.5%) y solo uno en el segundo (6.6%) por lo que quedaron fuera del análisis de respuestas patológicas y seguimiento, en todos se requirió el uso de otro esquema de quimioterapia y radioterapia preoperatoria

Eficacia Patológica:

El porcentaje de respuestas patológicas completas fue de 14.7 % (5 pacientes) y 28% (4 pacientes), para FEC75 y FEC100 respectivamente, al 100% de ambos grupos se les realizó mastectomía radical modificada sin especificarse en expediente el motivo de la elección del procedimiento quirúrgico, el 100% de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante y radioterapia adyuvante.

Seguimiento.

Al momento del estudio se detectaron 21 pacientes con recaída de 34 que completaron la neoadyuvancia con FEC75 y 3 recaídas de 14 del grupo de FEC100, el intervalo libre de enfermedad fue de 18 meses para el grupo de FEC75, 13 pacientes han fallecido para éste grupo, ninguno para FEC100. Aún no es posible calcular el resto de los parámetros.

DISCUSIÓN:

El esquema FEC100 demostró ser efectivo como esquema neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado con porcentaje de respuesta completa de 28%. Esta tasa de respuesta es muy superior, casi el doble, de lo que se reporta en la bibliografía actual para antraciclinas en la Neoadyuvancia que es del 13 al 16%, y aún superior a esquema en los que se adiciono un taxano en que las respuestas oscilan entre 20 y 25%(10,11). Es sabido que el aumento de la intensidad de dosis de las antraciclinas y específicamente la Epirrubicina ha demostrado aumento en las respuestas en el terreno de la enfermedad metastásica y en la adyuvancia de mama, con una ligera desventaja en la toxicidad en específico la hematológica, por lo que sería esperado que esto se reflejara también en la Neoadyuvancia, sin embargo, el grupo analizado en esta revisión es pequeño y no permite generar intervalos de confianza adecuados.

Respecto al perfil de toxicidad obtenido con este esquema, se presentaron en porcentaje y grado semejantes a las publicaciones en las que se emplea antraciclinas, todas las complicaciones fueron adecuadamente manejadas y no requirieron un diferimiento mayor 1 semana, tampoco implicó ajuste de dosis, lo que nos permite un margen de seguridad importante.

CONCLUSIÓN:

El esquema FEC100 tuvo un perfil de toxicidad semejante a FEC75 con mayor porcentaje de respuestas clínicas y patológicas, el número de pacientes aunque pequeño sustenta la factibilidad continuar con estudios futuros que demuestren dichas ventajas, aun no contamos con resultados de seguimiento a largo plazo.

ANEXOS

TABLAS.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	FEC 75 (n=38)	%	FEC 100 (n=15)	%
Edad, años.				
Media	52.2		48.5	
Rango	33-73		31-70	
Estado menopáusico				
Premenopáusica	16	42.1	10	66.6
Postmenopáusica	22	57	5	33.3
Estadio Clínico del Tumor				
TX	0		0	
T1	0		0	
T2	3	7.8	0	
T3	26	68.4	10	66.6
T4 a-d	9	23.6	5	33.3
Tamaño del Tumor, cm.				
Promedio	8.49		7.39	
Rango	2.3-23		5.5-10.5	
Estadio Clínico del Ganglio				
NX	0		0	0
N0	6	15.7	8	53.3
N1	25	65.7	4	26.6
N2	6	15.7	3	20
N3	1	3.8	0	0
Estadio Clínico TNM				
IIB	3	7.8	4	26.6
IIIA	25	65.7	6	40
IIIB	9	23.6	5	33.33
IIIC	1	3.8	0	0
Receptores Estrogénicos				
Positivos	18	47.3	6	40
Negativos	14	36.8	8	53.3
Desconocidos	6	15.7	1	6.6
Receptores Progestágenos				
Positivos	9	23.6	8	53.3
Negativos	17	44.7	7	46.6
Desconocidos	12	31	0	0

HER 2/neu				
1 +	12	31.5	7	46.6
2 +	6	15.7	1	6.6
3 +	9	23.6	6	40
Desconocidos	11	28.9	1	6.6
Grado				
1	11	28.9	3	26.6
2	15	39.4	10	66.6
3	12	31.5	2	13.3

Tabla 2. RESPUESTA CLÍNICA Y PATOLÓGICA DESPUES DE NEOADYUVANCIA CON ESQUEMAS FEC 75 Y FEC 100

	FEC 75 (n=38)	%	FEC 100 (n=15)	%
Respuesta Clínica				
RCC	7	18.4	6	40
RCP	18	47.3	4	26.6
Respuesta Menor	10	26.3	4	26.6
Progresión de Enfermedad	4	10.5	1	6.6
Sitio de progresión				
local	2	5.2	0	
cuello	1	2.6	0	
ósea	1	2.6	1	6.6
Porcentaje de Respuesta, %	57		65	
Respuesta Patológica				
pRC	5	14.7	4	28
pRP	29	85.2	10	71.4
pN negativos	19	55.8	8	57.1
Cirugía de Mama Realizada				
MRM	34	100	14	100
Cirugía Conservadora	0	0	0	
QT adyuvante	34	100	14	100
RT Adyuvante	34	100	14	100

RCC: respuesta clínica completa, RCP: respuesta clínica parcial, pRC: respuesta patológica completa, pRP: respuesta patológica parcial, pN: estado patológico de ganglios, QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

Tabla 3. TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO

	FEC 75 (n=38)	%	FEC 100 (n=15)	%
Número de Ciclos	150		55	
Promedio de ciclos	3.94		3.92	
Toxicidad Hematológica				
Neutropenia todos los grados	21	14	6	10.9
Neutropenias G3-G4	2	1.3	1	1.8
Anemia	1		1	1.8
Trombocitopenia	0		1	1.8
Toxicidad No Hematológica				
Nausea (todos los grados)	63	42	23	41.8
Grado 3-4	5	3.3	3	5.4
Vómito (todos los grados)	22	14.6	16	29
Grado 3-4	2	1.3	3	5.4
Diarrea (todos los grados)	18	12	3	5.4
Grado 3-4	1	1.3	0	0
Alopecia Grado 2	38	100	38	69
Estomatitis	9	6	8	14.5
Dérmica	3	2	0	0
Flebitis	1	1.3	1	1.8
Neuropatía	0	0	0	0
Edema	3	2	2	3.6
Cardiotoxicidad	0	0	0	0
Astenia	31	20.6	17	30.9
Otros	4	2.6	2	3.6
Fiebre y Neutropenia	0	0	1	1.8
Infecciones no neutropénicas	9	6	3	5.4
Pacientes que usaron FEC-G	6	15	2	14
Hospitalizaciones	1		3	
Diferimiento (semanas)	15		6	
Reducción de dosis	0		0	

FEC-G: factor estimulante de colonias granulocíticas

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, Compendio Mortalidad / Morbilidad/2003. Secretaría de Salud, on line. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>.
- (2) Harris JL, Lippman ME, Monrow M, Osborne AK, Diseases of the Breast. Locally Advanced Breast cancer. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2004:951-964.
- (3) Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, et al: Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Group Study. *Ann Oncol* 1997 Feb;8(2):155-62.
- (4). Focan C, Andrien JM, Closon MT, et al: (HEPI 010) Study Group. *Ann Oncol* 8:155-162, 1997 Dose-response relationship of epirubicin-based first-line chemotherapy for advanced breast cancer: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 11:1253-1263, 1993
- (5). Wood W, Budman D, Korzun AN, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330:1253-1259, 1994
- (6). Dimitrov N, Anderson S, Fisher B, et al: Dose intensification and increased total dose of adjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from NSABP B-22. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:64a, 1994 (abstr)
- (7) Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Outcome of Locally Advanced Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2002;80:4-11.
- (8) Manfred Kaufmann, Gabriel N. Hortobagyi, Aron Goldhirsch, Suzy Scholl, Andreas Makris, et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol* 2006 Apr 20;24(12):1940-9
- (9) Fisher B, Brow A, Mamounas EI. Effect of Preoperative Chemotherapy or ocal Regional Disease in Women with Operable Breast Cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protect B-18. *J clin Oncol* 1997;15:2483-2493.
- (10) Trudeau MA, Sinclair SB, Clemons A. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer reat Rev* 2005;31:283-302.
- (11) William G, Carey LA, Calvo BF, Sartor C. Sawyer L, Moore DT, Rosenman J, Ollila DW, Graham M. Long-Term Outcome of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Breast Carcinoma. Effective Clinical Downstaging Allow Breast Prevesvation and Predicts Outstanding Local Control and Survival, *Ann Surg* 2002;236:295-302