

11235  
7

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



**VALORACIÓN DE RESULTADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE  
EN CÁNCER DE MAMA EC II Y III CON DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO  
FAC Y CISCA**

TESIS DE POST-GRADO PARA OBTENER EL TITULO EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA LOURDES YADIRA GARCIA BRICEÑO.

RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA (CICLO 1999-2002)

ASESOR: DR FERNANDO ULISES LARA MEDICA

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MEDICA

ADSCRITO EN LA CONSULTA EXTERNA DE CLÍNICA DE CÁNCER DE MAMA.

MÉXICO, D.F

2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

11235

TÍTULO .....	3
DEDICATORIAS:.....	5
INTRODUCCIÓN:.....	6
<b>MONITOREO DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE</b> .....	10
ESTUDIO:.....	14
JUSTIFICACIÓN: .....	14
OBJETIVOS:.....	15
PACIENTES Y METODOS:.....	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	16
TRATAMIENTO:.....	17
FAC:.....	17
CISCA:.....	17
TOXICIDAD:.....	17
VALORACIÓN DE LA RESPUESTA:.....	18
TIPO DE ESTUDIO:.....	18
UNIVERSO DE ESTUDIO:.....	19
RESULTADOS:.....	20
GRUPO DE TRATAMIENTO CON CISCA.....	20
GRUPO DE TRATAMIENTO CON FAC.....	21
TIPO DE CIRUGÍA.....	21
ESTADO GANGLIONAR AXILAR POR ESQUEMA.....	21
RECURRENCIAS.....	22
PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD.....	23
SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	23
TOXICIDAD.....	24
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES:.....	26
TABLAS.....	27
TABLA 1.....	27
TABLA 2.....	28
TABLA 3.....	28
TABLA 4.....	29
TABLA 5.....	30
TABLA 7.....	32
TABLA 8.....	32
TABLA 9.....	33
TABLA 10.....	33
TABLA 11.....	34
TABLA 12.....	34
TABLA 13.....	35
TABLA 14.....	35
TABLA 15.....	36
TABLA 16.....	36
TABLA 17.....	37
TABLA 18.....	37

TABLA 19.....	38
TABLA 20.....	39
TABLA 21.....	39
TABLA 22.....	40
TABLA 23.....	40
FIGURAS.....	41
ANEXOS.....	46
ANEXO 1.....	46
ANEXO 2.....	47
BIBLIOGRAFÍA:.....	48

: Dirección General de Bibliotecas de ...  
 difundir en formato electrónico e impreso ni  
 de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Guillermo Y. Molina  
Camacho Pulcraño  
 N.º: 07100103  
 F.º: df

**COAUTORES:**

**DR FERNANDO ULISES LARA MEDINA.**

**DR HECTOR MARTINEZ SAID.**

**DR MAURICIO FRIAS.**

**DR ADOLFO FUENTES ALBURO.**

**DR ALEJANDRO MOHAR.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DEDICATORIAS:**

**A MI FAMILIA:**

**A mi Madre y mi Padre que me han apoyado incondicionalmente durante todo el trayecto de mi carrera, y sobre todo por su paciencia y confianza.**

**DR FERNANDO LARA MEDINA:**

**Quien ha sido mi consejero y mi maestro en mi trayecto en esta subespecialidad.**

**A MIS AMIGOS:**

**DR ALFONSO FUENTES ALBURO.**

**DRA PAULINA FERNÁNDEZ.**

**DR MAURICION FRIAS.**

**De quienes he recibido gran apoyo emocional.**

**AL PERSONAL DE ARCHIVO:**

**Quienes siempre cooperaron gustosamente en la prestación del material de expediente clínico para su revisión.**

**A TODOS Y CADA UNO:**

**Que contribuyeron a la realización del trabajo.**

**En especial a los pacientes quienes fortalecen día a día mi aprendizaje.**

**DRA LOURDES YADIRA GARCIA BRICEÑO.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN:

En un reporte del Instituto Nacional de Cancerología en 1993, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar en las neoplasias en la mujer, reportándose en este estudio que en la población estudiada el 73.3% fueron menores de 60 años y el 45.9% eran etapificadas como etapa clínica II y III (1); un subgrupo de pacientes en etapa clínica II y todas las de etapa clínica III son tratadas en esta institución con quimioterapia neoadyuvante. Sobre los pasados 30 años un gradual pero revolucionario cambio a tomado lugar en el tratamiento de cáncer de mama. Por muchos décadas una vista anatómica de la historia natural del cáncer de mama abocaba el uso de tratamiento con cirugías radicales (2). No fue hasta recientemente que este dogma no mostró proveer mejores resultados que tratamientos más conservadores. Este fue el punto que giro en el tratamiento de cáncer de mama con un cambio en la vista biológica de la enfermedad.

Varios estudios clínicos aleatorizados como son: NSABP- B-04 (3), y NSABP- 06 (4), confirmaron el rol de primero mastectomía y más tarde lumpectomía con radioterapia respectivamente como el tratamiento óptimo para mujeres con cáncer de mama etapa clínica temprana. El origen de la quimioterapia preoperatoria (Neoadyuvante), proviene de la experiencia en el manejo del cáncer de mama localmente avanzado inoperable, en un intento de mejorar el control local y prolongar supervivencia (5,6), este dato confirmado en la revisión de Hortobagyi reportada en 1991, donde la terapia multimodal, mejoró la supervivencia de un 29 a 63% en localmente avanzado y de un 5 a 47% en el inflamatorio (7). Las indicaciones de quimioterapia neoadyuvante se establecieron para EC III y IV por afección supraclavicular, y solamente en protocolos de estudio para EC II, ya que esta modalidad de quimioterapia preoperatoria es tan efectiva como la postoperatoria sin

embargo; permite mas lumpectomias, es apropiada para el tratamiento de ciertos pacientes con etapas I y II de la enfermedad y puede ser usada para estudiar la biología del cáncer de mama ya que la respuesta del tumor a la quimioterapia preoperatoria correlaciona con resultados clínicos y pronosticos.

Los factores pronosticos; son usados para predecir resultados (riesgo de recaída y mortalidad) en base a la información como es (tamaño del tumor y estado de los ganglios linfáticos) para un grupo de pacientes(2). Y puede ser una medida para evaluar el efecto de quimioterapia en las micrometastasis. Sin embargo el conocimiento de cada una de las respuestas provee pequeña información pronostica, mas alla de el resultado de la terapia postoperatoria (8).

El entendimiento biológico y manejo clínico del cáncer de mama operable, se ha desarrollado significativamente durante los pasados 25 años. Hallazgos de investigaciones de laboratorio, durante los 60,s junto con observaciones clínicas. discuten los principios Halstedianos de la diseminación locorregional de el tumor y conducen a la formulación de una hipótesis alternativa que propone que las células del cáncer de mama tienen acceso temprano a la circulación sistémica, incluso antes del involucro nodal. y en conjunto con las hipótesis de Skipper, Goldie y Coldman y Fisher (9-13) Skipper: ha hipotetizado que la magnitud de respuesta de un tumor primario a quimioterapia no necesita necesariamente reflejar la respuesta de micrometastasis. (10). Goldie y Coldman: han sugerido que como un tumor incrementa su población celular un numero sobreexpandido de variantes fenotípicas drogorresistentes emergen secundariamente como mutaciones somáticas espontáneas y que estas variantes pueden ser mas difíciles de erradicar con quimioterapia (12). Y por último Fisher: observo que la remoción de un tumor primario en el ratón

resultado en perturbación cinética de un tumor secundario y que esta perturbación puede ser evitada por el uso de la quimioterapia antes de la remoción del tumor primario(13).

Estas hipótesis y observaciones fueron fundamentales en proveer el fundamento para la evaluación de quimioterapia preoperatoria en el marco clínico. Y con la observación de que la quimioterapia adyuvante mejora supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, se planteó la posibilidad de cambiar en el sentido opuesto de la cirugía radical como tratamiento primario a la adopción de terapia sistémica primaria. cuando la eficacia de la cirugía conservadora fue demostrada aumento el uso de quimioterapia preoperatoria, para disminuir tamaño del tumor primariamente operable (10). Intuitivamente el uso de quimioterapia neoadyuvante ofrece pocos beneficios concebibles a los pacientes con un cáncer de mama muy pequeño operable; pero el riesgo de micrometástasis a distancia y axilares ocultas es mayor del 50% cuando el tumor de mama alcanza apenas 2 a 3 cms. de tamaño y demostrada presencia de enfermedad en médula ósea en 25% de los pacientes al tiempo de la cirugía (14).

Otro de los beneficios de la quimioterapia preoperatoria en cáncer de mama operable es que la respuesta de el tumor primario puede ser usada como un biomarcador intermedio para evaluar el efecto de la quimioterapia en las micrometástasis y servir como guía para la selección de terapia locorregional adicional y/o terapia sistémica (15.16). Existen múltiples reportes donde se demuestra que la obtención de una respuesta patológica completa se relaciona con el pronóstico en supervivencia libre de enfermedad pero no en todos confirman mejoría en la supervivencia global.

Como lo reportan Kuerer, Hortobagyi, Verrill así como el Instituto Milan, Edinburg y recientemente el NSABP- B18 donde se alcanzó una supervivencia global a 5 años del 86 al 93% cuando las pacientes obtuvieron una respuesta patológica completa (RpC), siendo

mas baja del 58 al 75% cuando la respuesta completa fue valorada solo por clínica como se reporta mas adelante ya que esta ultima no es tan fidedigna como pronostico como la respuesta valorada por patología (R<sub>pc</sub>), y la supervivencia cae significativamente en las pacientes no alcanzaron respuesta siendo del 14 al 60.3%. (17-21). Los resultados de estos estudios se muestran en la Tabla Num. 1.

Los reportes de respuestas patológicas completas (R<sub>pC</sub>) alcanzadas en estos estudios va del 10 al 26% y estas respuestas son inversamente proporcional a la carga tumoral (21).

En 1973 el grupo de Bonnadonna introdujo la quimioterapia primaria (neoadyuvante, preoperatoria, preirradiación) como parte de un manejo multidisciplinario para enfermedad inoperable localmente avanzada. La meta de este método fue obtener rapida respuesta de el tumor usando solo unos pocos ciclos de quimioterapia y esto facilite la realización de terapia locoregional, así como una verdadera mejoría en control local y prolongar supervivencia. Los resultados a 10 años han indicado que el beneficio fue inversamente relacionado a la masa de el tumor.

Los factores que pueden predecir respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama son: Tamaño del Tumor Primario, pequeños mas grande Grado del tumor, expresión de Ki67, Fracción de Fase S alto bajo. Fenotipo de resistencia a multidrogas, bajo mas alto. Expresión de receptores de estrógenos negativos mas que positivos. Expresión de Her2/new, dependiente en tipo de quimioterapia: Doxorrubicina , alta mas baja. Mitoxantrona, baja mas alta (9). Hay fuerte argumento teórico para el uso de terapia primaria o neoadyuvante en el tratamiento de cáncer de mama. Esto puede incluir la habilidad a:

1.- Valoración in vitro o in vivo de la respuesta a el tumor.

2.- Usar el tumor primario para monitoreo y optimizar el efecto del tratamiento en micrometastasis.

3.- Disminución de la resistencia a la droga por exposición temprana temprana a terapia sistémica con la esperanza de mejoría en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

4.- Produce crecimiento cinético menos favorable para micrometastasis.

5.- Incrementa el rango de conservación de la mama.(2).

Fisher y cols en 1998 reporta que no hay diferencia en supervivencia global ni período libre de enfermedad en cáncer de mama operable tratado con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (22).

### **MONITOREO DE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

Muchos reportes y actualidades de protocolos a la Quimioterapia neoadyuvante usan 3 a 6 ciclos de quimioterapia antes de la terapia local, la respuesta clínica objetiva máxima con quimioterapia neoadyuvante ha sido alcanzada después de 4 a 5 ciclos(9). Entre los pacientes con una aparente respuesta clínica completa después de quimioterapia neoadyuvante solo aproximadamente 50% de los pacientes son actualmente encontrados estar libres de toda evidencia de cáncer microscópico en la evaluación histológica de el espécimen de la mama.(23).

Todos los estudios demuestran que el principal factor pronóstico es la respuesta patológica completa alcanzada en la pieza quirúrgica encontrando un índice de concordancia clínica y patológica del 40 al 50%. Los resultados en forma global de Respuestas Patológicas completas son del 10 al 26% con una relación inversamente proporcional a la etapa clínica, siendo del 10 al 26% para EC II y solo del 10% para EC

III.(21,24). Todos los estudios demuestran que la obtención de una respuesta patológica completa provee mejor información pronóstica, las respuestas patológicas completas son mayores con esquemas con antraciclicos y menores con alquilantes y antimetabolitos. Encontrando en el estudio de los trialistas que FAC (5- Fluorouracil, Adriamicina, Ciclofosfamida) fue superior a CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5- Fluorouracil), con una mejoría de recurrencia de 3.2% ( $p=0.006$ ) y mejoría en supervivencia de 2.7% ( $p 0.02$ ) a favor de FAC. (25).

Hay necesidad de mejorar terapias que incrementen la incidencia de respuestas patológicas completas, en la era de la terapia con taxanos. donde paclitaxel y docetaxel ha demostrado actividad en cáncer de mama metastasico como terapia de primera línea con rangos de respuestas que van del 40 al 69%. Surge la inquietud de evaluar drogas viejas con aplicaciones nuevas, siendo la droga a evaluar cisplastino. A pesar de su amplio espectro de actividad clinica, cisplatino inicialmente tuvo pequeño impacto en el tratamiento de cáncer de mama metastasico, hubo dos principales razones para esto:

- 1.- Estudios tempranos usualmente en pacientes fuertemente pretratados sugirieron pequeña actividad.
- 2.- Su espectro de toxicidad incluyendo severa emesis y la necesidad de internación del paciente para hidratación intravenosa para minimizar nefrotoxicidad. hizo una comparación no atractiva con regimenes establecidos de pacientes externos incluyendo CMF y FAC en el area de cuidados paliativos.

Los reportes de estudios de manejo de pacientes con cáncer de mama metastasico usando cisplatino como agente unico se reportan en la Tabla 2 y 3 Y con esquemas comparativos se muestra en la Tabla 4 y 5.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Dentro de los últimos pocos años, sin embargo, han emergido datos sugiriendo que cisplatino cuando es usado como quimioterapia de primera línea puede ser mucho más efectivo contra cáncer de mama primario. Esto ha estimulado un crecimiento de estudios adicionales de cisplatino y sus análogos, ambos solos y en combinación, y en un intento de encontrar quimioterapia más efectiva para esta enfermedad (26-27).

En los 80s en pacientes con enfermedad metastásica y no tratados se reportó un rango de respuestas globales de 47 a 54% y RC de 0 cuando se utilizó cisplatino a dosis de 20mg/m<sup>2</sup> semana y se alcanzaron RC de 37% con dosis de 33mg/m<sup>2</sup>/semana, encontrando que esta última sería la intensidad de dosis necesaria para alcanzar respuesta(27) (Tabla 3)

Y debido a respuestas globales de cisplatino de 50% y adriamicina de 39%(28). Estudios experimentales reportaron sinergia terapéutica entre cisplatino, ciclofosfamida y Adriamicina(29).

En 1995 Lara y cols del Instituto Nacional de Cancerología México reportaron el uso de PAC o CISCA como terapia primaria o Neoadyuvante en 26 pacientes con cáncer de mama y tumores mayores de 3 cms, donde se reportan respuestas globales del 100% y respuestas clínicas completas de 46% con respuestas patológicas completas del 15%(30). En 1996 Colozza reporta resultados a largo plazo con Cisplatino y Adriamicina y Ciclofosfamida (CAP) para cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio como terapia de inducción, donde alcanza respuestas globales del 77% con respuestas clínicas completas de 7% y respuestas patológicas completas de 8%. La media de supervivencia global fue 48.7 meses, la media de tiempo de progresión fue 22.4 meses y la supervivencia media libre de enfermedad fue 29.1 meses. A una media de seguimiento de 6 años 29% vivos y 28%

libres de enfermedad. Concluyendo que esta modalidad combinada tiene aceptable toxicidad y es una alternativa tan efectiva a los regímenes de quimioterapia estandar (31). Cisplatino ha mostrado ser activo en combinación(32-36). Sin embargo solo hay un reporte en la literatura a largo plazo y en etapa avanzada no así en etapas tempranas con resultados a largo plazo sobre resultados sobre esquemas convencionales como terapia primaria.

Por lo que se realizo el presente análisis retrospectivo para evaluar los resultados con quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama etapa clínica II y III con 2 esquemas de tratamiento FAC y CISCA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **ESTUDIO:**

VALORACIÓN DE RESULTADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE  
EN CANCER DE MAMA EC II y III CON 2 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO FAC Y  
CISCA.

## **JUSTIFICACIÓN:**

El Cáncer de Mama es uno de los problemas de salud mayores en México ya que el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte en México y de todos los cánceres de la mujer éste ocupa el segundo lugar.

Desafortunadamente en México este neoplasia afecta a población mas joven que a nivel mundial aproximadamente una década antes; las posibles etiologías de esto no han sido bien dilucidadas aún y mas del 70% de estas pacientes buscan atención médica en etapas clínicas ya avanzadas II y III, ya con mas del 50% de enfermedad metastásica subclínica.

Debemos pues día a día indagar sobre nuevas estrategias para incrementar el periodo libre de enfermedad y en lo posible incrementar la supervivencia global de las mujeres afectadas por esta patología.

Es bien sabido ya por la literatura que uso de quimioterapia pre o postoperatoria en cáncer de mama temprano no modifica los resultados con una y otra modalidad, sin embargo se ha demostrado ya que la quimioterapia neoadyuvante ademas de incrementar el numero de cirugías conservadoras, nos sirve como un modelo biológico para establecer un pronostico al obtener una respuesta patologica completa: de esta manera saber si la adyuvancia administrada se vera reflejada en mejoría de supervivencia libre de enfermedad

y supervivencia global, pudiendo de esta manera evitar administrar tratamientos que solo resultarían en toxicidad.

Ya se reseña previamente la utilidad de cisplatino desde los 70,s y el porque de la su abandono en cáncer de mama cuando no se utilizo a las dosis adecuadas o bien en pacientes multitradas.

Existe el antecedente en el Instituto Nacional de Cancerología del uso de Cisplatino en combinación con adriamicina y ciclofosfamida desde 1992 como terapia primaria donde se alcanzaron respuestas globales y patológicas semejantes a esquemas convencionales. Sin embargo no hay reporte de resultados por etapa clínicas ni de resultados a largo plazo por obtención de respuesta patologica completa que como se ha demostrado en la literatura es lo único que traduce un verdadero pronostico en la utilización de este terapia en etapa clínica temprana por lo que se decidió su análisis.

## **OBJETIVOS:**

1. Valorar la respuesta a cada uno de los tratamientos primarios en respuestas globales (RG), respuestas completas (RC) y respuestas patológicas completas (RpC).
2. Valorar la toxicidad en cada uno de los esquemas.
3. Valorar supervivencia global y periodo libre de enfermedad.

## PACIENTES Y METODOS:

Todas las pacientes con cáncer de mama invasivo etapa clínica II y III, que no hubieran Recibido terapia previa al ingresar al Instituto Nacional de Cancerología, período de Estudio 1992-1996.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Apego al tratamiento.

Fueran Operadas.

Seguimiento mayor de 1 año.

Buena función Renal y cardíaca.

Etapa Clínica II y Localmente avanzado incluyendo inflamatorio.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Psiquiátricas.

Enfermedades cardiovasculares.

Daño Renal o Cardíaco.

Embarazo menor de 3 meses.

Seguimiento menor de 1 año.

Tratamiento previo

Recuperación hematológica mayor de 4 semanas.

## **TRATAMIENTO:**

### **FAC:**

5FU: 500mg/m<sup>2</sup>/SC.

Adriamicina: 50mg/m<sup>2</sup>/SC.

Ciclofosfamida: 500 mg/m<sup>2</sup>/SC.

### **CISCA:**

Cisplatino: 100 mg/m<sup>2</sup>/SC.

Adriamicina: 50mg/m<sup>2</sup>/SC.

Ciclofosfamida: 500mg/m<sup>2</sup>/SC

Ciclos administrados cada 3 semanas, 2 a 4 ciclos, pudiendo retrasarse la quimioterapia máximo 1 semana por toxicidad.

### **TOXICIDAD:**

La Hematológica , Gastrointestinal , Renal y Neurologica fue evaluada de acuerdo a los criterios de la OMS ver Anexo 1 y 2.

## VALORACIÓN DE LA RESPUESTA:

**RESPUESTA COMPLETA:** Ausencia de evidencia clínica de el tumor en la mama y en la axila.

**RESPUESTA PARCIAL:** Reducción de el tamaño de el tumor mayor del 50%.

**PROGRESIÓN:** Incremento de mas del 50% en el tamaño después de mínimo dos ciclos de terapia.

**ENFERMEDAD ESTABLE:** Respuesta menor del 50% o incremento en el tamaño de el tumor de menos del 50%

**RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA:** Ausencia de células neoplásicas en la pieza quirúrgica.

**PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:** Se determinó a partir de la fecha de la cirugía, hasta la primera recaída o ultima consulta.

**SUPERVIVENCIA GLOBAL:** Se determino desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la primera recaída o última consulta.

Las curvas de supervivencia fueron estimadas de acuerdo al método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las mismas se analizaron con la prueba de Log rank.

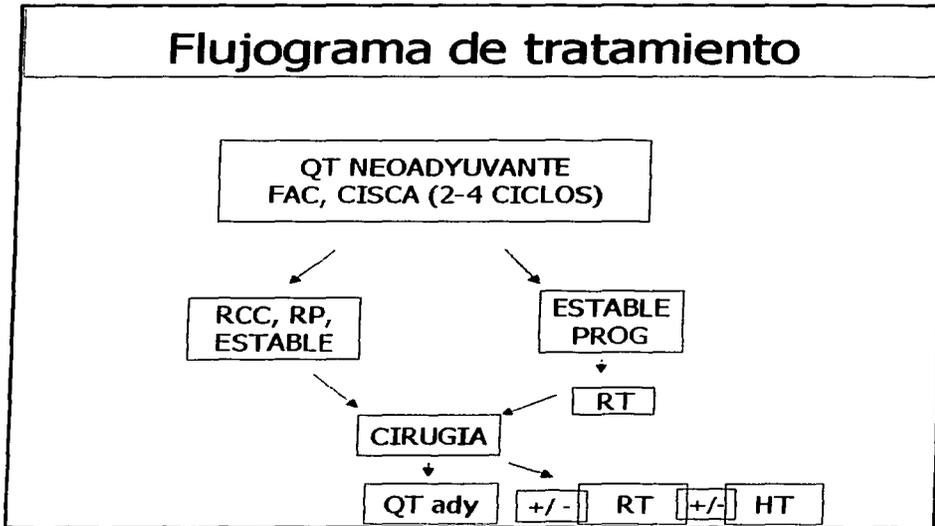
## TIPO DE ESTUDIO:

Serie de casos que compara dos tipos de esquema de quimioterapia en un grupo de pacientes con características similares, de tipo retrospectivo, no aleatorizado.

## UNIVERSO DE ESTUDIO:

Se revisaron 1047 expedientes de los cuales 508 no recibieron quimioterapia neoadyuvante 167 recibieron otros esquemas diferentes a los estudiados, y 24 pacientes no evaluables, quedando un total de 348 pacientes, 83 en el grupo de CISCA y 265 en el grupo de FAC.

El flujograma de tratamiento se muestra en la siguiente figura:



## **RESULTADOS:**

Se incluyeron un total de 348 pacientes, 265 en el grupo FAC y 83 en el grupo de CISCA, agrupándose de la siguiente manera en EC IIA 24 y 8, IIB 100 y 30, IIIA 78 y 21, IIIB 63 y 24 para FAC y CISCA respectivamente, las características de ambos grupos se muestran en la tabla 6 y 7, donde se aprecia que la única diferencia en ambos grupos fue la edad; siendo más jóvenes las pacientes de CISCA con una media de 43.4 vs 47.1 con una ( $p$  0.003), y el grado histológico donde un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de CISCA 72.2 vs 58.2 en el grupo de FAC se presentaron con un SBR mayor de 7.

### **GRUPO DE TRATAMIENTO CON CISCA.**

Del grupo total de 83 pacientes, 8 (9.6%) recibieron radioterapia preoperatoria y de estos 8 pacientes ninguno llegó a respuesta patológica completa (RpC): del grupo total 16.8%, obtuvieron una RpC, ver Tabla 11; y por etapas clínicas fue como sigue IIA: 4 / 8 (50%), IIB 7/30 (23.3%), IIIA 1/21 (4.7%), IIIB 2/24 (8.3%), ver figura 11; respuestas patológicas parciales esto es solo respuesta completa en mama pero no en axila de un 66.2%, con respuestas globales de 83.1%, 14.4% quedaron con enfermedad estable y 2.4% progresaron, un paciente con EC IIB y otro en IIIB ver (Tabla 12 y 13); el índice de concordancia entre respuesta clínica y patológica fue de 47% (Kappa 47%), (Tabla 14), 84.3% recibieron radioterapia y solo 18.07% recibieron hormonoterapia.

### **GRUPO DE TRATAMIENTO CON FAC.**

Del grupo total de 265 pacientes, 14/265 (5.3%) recibieron radioterapia preoperatoria, no diferencia estadísticamente significativa con CISCA. de estas 14 pacientes 2 lograron respuesta patológica completa (RpC), las RpC del grupo total a quimioterapia (15%). las RpC por etapa clínica II A 8/24 (33.3%), IIB 15/100 (15%), IIIA 10/78 (12.8%), IIIB 9/63 (14.2%), las respuestas patológicas parciales 61.1%, respuestas globales de 76.9%, 17.7% de los pacientes quedaron con enfermedad estable y 5.2% progresaron. el índice de concordancia entre respuesta clínica y patológica fue de 50% (Kappa 50%), 90.1% recibieron radioterapia postoperatoria y 33.9% hormonoterapia

### **TIPO DE CIRUGÍA.**

Como se muestra en la tabla (15), no hubo diferencia en realización de tipo de cirugía radical ya sea Patey o Halsted en los 2 tipos de esquemas empleados, no así para las cirugías conservadoras que fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con el esquema CISCA.

### **ESTADO GANGLIONAR AXILAR POR ESQUEMA.**

Para el grupo de FAC de 234 pacientes con ganglios positivos por clínica al inicio de tratamiento, posterior al mismo quedaron de la siguiente manera: 0 ganglios 107 (40.3%) 1 a 3 74(27.9%), 4-9 ganglios 50(18.9%). mas de 10 ganglios 34 (12.9%). En EC II 40.7% de

los pacientes quedaron con 4 o más ganglios positivos y en EC IIIA 41.8%, IIIB 38% (ver Tabla 16 y 17).

Para el grupo de CISCA de 67 pacientes con ganglios positivos por clínica al inicio de tratamiento, posterior al mismo quedaron de la siguiente manera: 0 ganglios 38 (45.8%), 1 a 3 ganglios 22 (26.6%), 4 a 9 ganglios 14 (16.8), más de 10 ganglios 9 (10.8). En EC II 25.8% de los pacientes quedaron con 4 o más ganglios positivos. EC IIIA 23.8%, IIIB 54.2% (ver Tabla 18).

No hubo diferencia significativa entre respuesta patológica en tumor y ganglios en alguno de los 2 esquemas como se muestra en la Tabla 19.

## **RECURRENCIAS.**

De las 265 pacientes en FAC 99 (37.4%) recurrieron, y en CISCA 26 (31.3%), ( $p = .317$ ), Tabla 20. Por etapa clínica hubo un ligero mayor porcentaje de pacientes sin recurrencia hasta la EC IIIA en el grupo de CISCA, sin alcanzar significancia estadística, sin embargo en la etapa clínica IIIB se perdió esta relación como se observa en la Fig 2.

En cuanto a tipo de recurrencia, hubo 27 (27.2%) en FAC 4 (15.4%) en CISCA de recurrencias locales, las recurrencias sistémicas fueron similares con 54 (54.5%) y 16 (61.2%) para FAC y CISCA respectivamente, y ambas (locales y sistémicas) en 18 (18.1%) y 6 (23.2%) para FAC y CISCA respectivamente.

En el análisis multivariado solo ganglios positivos, SBR mayor de siete y respuesta incompleta fueron significativos para riesgo de recaída con un RR de 3.4, 1.8 y 3.4 respectivamente, en el grupo de FAC, y para el grupo de CISCA solo resultado significativo ganglios positivos con un RR de 4.6 y SBR mayor de 7 con un RR de 1.2, la respuesta de el tumor no tuvo significancia ya que el 100% de RpC no recayeron. (Tabla 21).

### **PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD.**

El periodo libre de enfermedad a 5 años, fue mayor en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa (RpC), siendo de 82% para FAC y 100% para CISCA, sin embargo no logro significancia estadística. (Tabla 22)

Las curvas de supervivencia libre de enfermedad se muestran en las figuras 3,4,5, donde se aprecia claramente que aun tomando en cuenta solo las respuestas globales, la supervivencia libre de enfermedad fue mejor para los pacientes que recibieron el esquema de CISCA, con un 71.8% sin recaída a 60 meses vs 61.9% para los pacientes que recibieron el esquema de FAC, al considerar las respuestas completas se obtuvo 100% de pacientes sin recaída para el grupo de CISCA vs 82% para el grupo FAC, y aquellos que alcanzaron solo respuesta parcial tambien se mantuvo menor recaída para el grupo de CISCA con 64% vs 56% para el grupo de FAC, lo que pudiera traducir mejor calidad de respuesta para el grupo de CISCA.

### **SUPERVIVENCIA GLOBAL.**

Tambien la supervivencia global a 5 años fue mejor en aquellos pacientes que recibieron el esquema de CISCA, como se observa en la (Tabla 23), que aquellos pacientes que lograron respuesta completa 100% de ellos vivos con el esquema de CISCA vs 91.5% para el esquema de FAC, aun cuando los pacientes del esquema de CISCA que alcanzaron solo respuesta parcial, la supervivencia global fue tambien mejor que en aquellos con el esquema de FAC reportándose una supervivencia global de 78.3 y 72.3 para CISCA y FAC respectivamente, sin alcanzar una significancia estadística.

Las curvas de supervivencia global (SVG) se muestran en las figuras 6,7 y 8, donde se observa una supervivencia global de 77.9% a 60 meses para el esquema de CISCA y 71.9% para el esquema de FAC, aquellos pacientes que lograron una respuesta completa se encuentran 100% de ellos vivos de los que recibieron el esquema de CISCA vs 91.5% para aquellos que recibieron el esquema de FAC con una ( $p= 0.2180$ ), y aquellos que solo lograron una respuesta parcial también la supervivencia global fue mayor para aquellos pacientes que recibieron CISCA con un 78.3% de SVG vs 72.3% para FAC con un valor de ( $p= 0.2328$ ), tampoco se logró significancia estadística.

#### **TOXICIDAD.**

En cuanto a frecuencia de presentación fueron similares ambos esquemas en mucositis con un 15 a 18%, vomito 60%, náusea 70%, siendo más frecuente la neutropenia en el grupo que recibió CISCA con un 60 a 38%, lo mismo que la leucopenia con un 58 vs 38% para CISCA y FAC respectivamente, en cuanto a severidad en el 85% en ambos esquemas fueron Grado 1 y 2 y solo 10 a 15% grado 3-4. No se reportó daño renal en ninguno de los dos esquemas, y la neuropatía fue muy escasa en ambos esquemas con 1 y 3% para FAC y CISCA respectivamente, ver (Figura 9 y 10).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN.

En este estudio las respuestas patológicas completas alcanzadas en forma global son similares a la literatura en ambos esquemas, donde CISCA alcanzo 16.8 y FAC 15.8, siendo en forma inversamente proporcional a el tamaño tumoral con 36.5% en EC II para CISCA que son las mas altas reportadas en la literatura y que probablemente se explique por el numero pequeño de pacientes en el grupo de CISCA, y en FAC en EC II de 24% que son similares a las reportadas por Fisher NSABP-B18 (18).

La supervivencia global en nuestro estudio de 71.9% fue similar a la reportada por Mauriac y Gordon que emplearon esta modalidad de tratamiento en pacientes con características similares (6,35).(Tabla 8)

La supervivencia global a 5 años esperada para pacientes con tumores de 5-6 cms, que es el mayor porcentaje de nuestros pacientes es de 74 %(36), en nuestro estudio fue de 72% que concuerda con lo reportado en la literatura.

En respuestas patológicas completas y pronostico; ambos esquemas demostraron mejor Periodo libre de enfermedad y supervivencia global; sin embargo llama la atención que aquellos pacientes que recibieron el esquema de CISCA, alcanzo en ambos parámetros 100% de periodo libre de enfermedad y supervivencia global cuando se obtuvo respuesta completa ver Tabla 9, lo que probablemente se explique por:

- ¿ Calidad de Respuesta ?
- ¿Tamaño pequeño de la muestra ?

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A pesar de grado histológico mas alto y edad mas joven en el grupo de pacientes que recibieron el esquema de CISCA, ambos esquemas fueron semejantes en pronostico hasta EC III A, excepto en la EC IIIB, por lo que debemos considerar; las diferencias en pronostico, donde FAC en esta etapa tenia 38% de pacientes con mas de 4 ganglios vs 54.2% en CISCA, y en grado histológico alto 58% y 72% para FAC y CISCA respectivamente, recordando que en análisis multivariado resultado RR de recaída estos 2 parámetros en ambos esquemas.

En toxicidad ambos esquemas fueron semejantes en grado de toxicidad, sin embargo, aquellos pacientes que recibieron el esquema de CISCA, tuvieron mayor frecuencia de mielosupresión, (Tabla 10); que en promedio fue similar a lo reportado por Jones y Edward cuando utilizaron CISCA como tratamiento paliativo (34). Al contrario de lo reportado por Hortobagyi que encontro nefrotoxicidad muy alta en nuestro estudio ningún paciente presento daño renal (19).

#### **CONCLUSIONES:**

Ambos esquemas son similares en: Respuestas, Periodo libre de enfermedad y supervivencia global. El esquema de CISCA es ligeramente mas tóxico en frecuencia de mielosupresión mas no en grado Debemos considerar sin embargo los limitantes de este esquema el costo mas alto que FAC, no fue un estudio aleatorizado para poder sacar conclusiones sobre el grupo de mayor riesgo (edad joven y SBR mas alto y mayor ganglios positivos en CISCA. Respecto a mantenimiento y calidad de respuesta encontrada con CISCA se requiere un numero mas grande de pacientes para llegar a conclusiones valederas.

# TABLAS.

Tabla 1

<b>Supervivencia a 5 años y relación de respuesta patológica completa (RpC), respuesta clínica completa (RCC) o no respuesta (NR) como pronóstico</b>			
<b>Reporte</b>	<b>RpC Supervivencia</b>	<b>RCC Supervivencia</b>	<b>NR Supervivencia.</b>
<b>EDINBURGH</b>	<b>88</b>	<b>60</b>	<b>35</b>
<b>INSTITUTO MILAN.</b>	<b>86</b>	<b>58</b>	<b>37</b>
<b>VERRIL</b>	<b>93</b>	<b>83</b>	<b>---</b>
<b>HORTOBAGYI</b>	<b>---</b>	<b>75</b>	<b>14</b>
<b>KUERER</b>	<b>90</b>	<b>60</b>	<b>---</b>
<b>NSABP-B18</b>	<b>87.2</b>	<b>75</b>	<b>60.3</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 2**

<b>ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO AGENTE UNICO EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON CANCER DE MAMA METASTASICO.</b>		
<b>Referencia</b>	<b>Dosis</b>	<b>Respuesta</b>
Yap y cols. 1978	20mg/m <sup>2</sup> /día por 5 días c/4 semanas	0/14
	100mg/m <sup>2</sup> cada 3 a 4 semanas.	0/12
Ostrow y cols 1980	100mg/m <sup>2</sup> cada 3 a 4 semanas	2/17
Forastiere y cols 1982	60mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	0/18
	120mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	4/19
Martino y cols 1984	15mg/m <sup>2</sup> día por 5 días c/4 semanas	0/15
	100 a 120mg/m <sup>2</sup> cada 4 semanas	2/13
Bajorin y cols 1987	35mg/m <sup>2</sup> /día por 5 días c/4 semanas	2/5.

**Tabla 3****PACIENTES NO PREVIAMENTE TRATADOS**

<b>Referencia</b>	<b>Dosis</b>	<b>Respuesta</b>
Kolaric & Roth, 1983	30mg/m <sup>2</sup> /día por 4 días c/3 semanas	19/35
Mechl & Sopova, 1984	30mg/m <sup>2</sup> /día por 4 días c/3 semanas	5/12
Sledge y cols, 1988	30mg/m <sup>2</sup> /día por 4 días c/3 semanas	9/19

**CISPLATINO EN COMBINACIÓN EN PACIENTES PREVIAMENTE  
TRATADOS CON CANCER DE MAMA**

Referencia	Dosis	Tratamiento Concomitante	Respuesta %	Duración meses.
Mechl & Sopkova, 1984	80mg/m <sup>2</sup> c/4 sem	C, A	17	-
Paridaens y cols 1985	100mg/m <sup>2</sup> c/4 sem	Vds	19	5
Cocconi y cols 1986	80mg/m <sup>2</sup> c/3 sem	E	17	4
Tinsley y cols 1986	20mg/m <sup>2</sup> /d/5/dc/3 sem.	E	17	2.5
Gonzalez y cols 1986	15mg/m <sup>2</sup> /d/5 dias	F	68	6
Cox y cols 1987	20mg/m <sup>2</sup> /d/5/dc/3-6 sem	E	37	6
Zaniboni y cols 1987	30mg/m <sup>2</sup> /d1,3,5c/4 sem	C, Epi	0	-
Fornasiero y cols 1987	30mg/m <sup>2</sup> /d1,3,5c/3-4sem	C, A	45	7
Cox y cols 1989	20mg/m <sup>2</sup> /d/5diasc/3-6sem	E	38	-
Hart y cols 1989	20mg/m <sup>2</sup> /d/5/d c/4 sem	F, LV	9	-
Bitran y cols 1990	100mg/m <sup>2</sup> c/4 sem	CiF	50	4.9
Krook y cols 1990	45mg/m <sup>2</sup> /d/2/dc/4sem	E	25	4
Saphner y cols 1991	20-60mg/m <sup>2</sup> c/sem x 7	CiF, E	15	-
Khayat y cols 1991	35mg/m <sup>2</sup> c/dx3dias	E, CiF, A, M.	60	-
Bromberg y cols 1991	25mg/m <sup>2</sup> /dx3c/3 sem	E.	35	2
Morere y cols 1991	10mg/dx6-13 dias c/4 sem	B+ Vbl o M o F	65	-
Leong y cols 1991	5-20mg/m <sup>2</sup> /dx5c/4sem	F, LV	42	2

Abreviaciones: A: Adriamicina, B: Bleomicina, C: Ciclofosfamida, Ci: Infusión continua, E: Etoposido, Epi: Epirubicina, F: 5-Fluorouracil, I: Ifosfamida, ia: Infusión intraarterial LV: Leucovorin, M: Mitomicina, Vbl: Vinblastina, Vds: Vindesina

**Tabla 4.**

**Tabla 5**

Estudios aleatorizados platino en combinación con esquemas convencionales			
Tratamiento paliativo		Esquemas	RG %
RC%			
⊗ Kolaric	PAC	75	44
(1985)	CMFVP	44 (p<.01)	9
⊗ Creagen	PAC	49	NR
(1984)	CFP	46	NR
⊗ Kolaric	PAC	67	26
(1989)	FAC	41 (p<.005)	12

**Tabla 6**

<b>CARACTERISTICAS GENERALES.</b>			
<b>EDAD</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>P=</b>
FAC	265	47.1	
CISCA	83	43.4	<b>P= 0.003</b>
<b>TAMAÑO (Tumor)</b>			
FAC	265	5.4	
CISCA	83	5.8	<b>P= 0.175</b>
<b>TAMAÑO (Ganglios)</b>			
FAC	234	2	
CISCA	67	1.9	<b>P= 0.735</b>
<b>SBR</b>			
FAC	89 (< 7)	41.8%	
	124 (8-9)	58.2%	
CISCA	17 (< 7)	27.8%	<b>P= 0.016</b>
	44 (8-9)	72.2%	

**Tabla 7**

E.C	n	Media	D.E.	Intervalo	P
<b>II</b>					
FAC	124	4.1	1.3	2-8	0.2494
CISCA	38	4.0	1.3	0-8	
<b>IIIA</b>					
FAC	78	6.2	2.2	1-13	0.2597
CISCA	21	6.8	2.6	3-14	
<b>IIIB</b>					
FAC	63	7.0	3.2	2-18	0.2533
CISCA	24	8.0	4.7	3-20	

**Tabla 8**

SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Autor	Etapa Clínica	Supervivencia Global
Scholl	II y III	84%
Semiglozov	IIB-III A	86%
NSABP-B18	II y III A	80%
Mauriac	>3 cms	70%
Gordon	IIB, III	69%
Incan	II y III	71.9%

**Tabla 9**

<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL POR RpC</b>	
<b>Autor</b>	<b>Supervivencia %</b>
Edinburgh	88
Bonadonna	86
Verril	93
Kuerer	90
Fisher	87.2
INCAN FAC	91.5
CISCA	100

**Tabla 10**

<b>TOXICIDAD DE CISCA</b>					
<b>Autor</b>	<b>Leucopenia</b>	<b>Leucopenia</b>	<b>N/V</b>	<b>N/V</b>	<b>Daño</b>
	<b>G 1-2 %</b>	<b>G 3-4 %</b>	<b>G 1-2 %</b>	<b>G 3-4 %</b>	<b>Renal %</b>
Jones	45	38	58	28	-----
Edward	54	9	69	-----	-----
Hortobagyi	-----	10	81	-----	Alto
Colozza	42	-----	-----	-----	-----
Kolaric	56	-----	-----	-----	-----
INCAN	60	15	60	-----	0

**Tabla 11**

<b>RESULTADOS</b>						
QT NEO	TOTAL	RT PRE CIRUGIA %	RG %	RpC %	RT POST CIRUGIA %	H %
CISCA	83	8 (9.6)	83.1	16.8	84.3	18.
FAC	265	14 (5.3)	76.9	15.8	90.1	33

\* RpC post RT (1%)

T NEO (Quimioterapia neoadyuvante), RT (Radioterapia), RG (Respuestas globales), RpC (Respuestas patológicas completas) H (Hormonoterapia).

**Tabla 12**

	Enfermedad estable		Progresión	
	FAC	CISCA	FAC	CISCA
EC				
IIA	4.25	8.3	21.5	0
IIB	44.6	16.7	28.5	50%
IIIA	29.8	33.4	28.5	0
IIIB	21.3	41.6	21.5	50%

**Tabla 13**

**Enfermedad estable y progresión**

	ENFERMEDAD ESTABLE %	PROGRESION %
FAC	17.7	5.2
CISCA	14.4	2.4

**Tabla 14**

**Indice de concordancia por tipo de respuesta clínica y patológica**

<i>Clinica</i>	<i>Patológica</i>		<i>Total</i>
	<i>Completa</i>	<i>Parcial</i>	
<i>Completa</i>	39	36	75
<i>Parcial</i>	15	157	172
<i>Total</i>	54	193	247

Kappa = 47%

**Tabla 15****Tipo de cirugía por esquema**

Tipo QX	FAC		CISCA		Total
	n	%	n	%	
Patey	208	78.5	63	75.9	271
Halsted	35	13.2	9	10.9	44
Conservadora	22	8.3	11	13.2	33
Total	265		83		

**Tabla 16****Estado ganglionar axilar por esquema**

	FAC		CISCA	
	n	%	n	%
Sin ganglios	107	40.3	38	45.8
Con ganglios	158	59.7	45	54.2
1-3	74	46.8	22	48.9
4-9	50	31.6	14	31.1
10+	34	21.5	9	20.0

**Tabla 17****Estado ganglionar en FAC**

Ganglios	Porcentaje			
	IIA = 24	IIB = 100	IIIA = 78	IIIB = 63
Cero	70.8	44.0	33.3	31.8
1-3	12.5	32.0	25.7	30.2
4-9	12.5	17.0	19.2	23.8
10+	4.2	7.0	21.8	14.2

**Tabla 18****Estado ganglionar en CISCA**

Ganglios	Porcentaje			
	IIA = 8	IIB = 30	IIIA = 21	IIIB = 24
Cero	50	50.0	52.4	33.3
1-3	37.5	36.7	23.8	12.5
4-9	12.5	13.3	9.5	29.2
10+	0	0	14.3	25.0

**Tabla 19**

Respuestas patológicas en tumor y ganglios			
Respuesta	FAC	CISCA	P
Tumor	23%	24%	0.8956
Ganglios	38%	43%	0.4377

**Tabla 20****Sitio de recurrencia por esquema**

Recurrencia	FAC		CISCA	
	n	%	n	%
No	166	62.6	57	68.7
Local	27	10.2	4	4.8
Sistémica	54	20.4	16	19.3
Ambas	18	7.2	6	7.2

**Tabla 21****Análisis multivariado por esquema  
Riesgos Proporcionales de Cox**

Variable	Riesgo	Intervalo	P
<i>FAC</i>			
Ganglios (+)	3.4	2.1 - 5.5	0.000
SBR (> 7)	1.8	1.2 - 3.0	0.008
R. Incompleta	3.4	1.6 - 7.4	0.002
<i>CISCA</i>			
Ganglios (+)	4.6	1.7 - 12.2	0.002
SBR (>7)	1.2	0.4 - 3.7	0.311

**Tabla 22**

**Periodo Libre de Enfermedad a  
5 años por respuesta patológica**

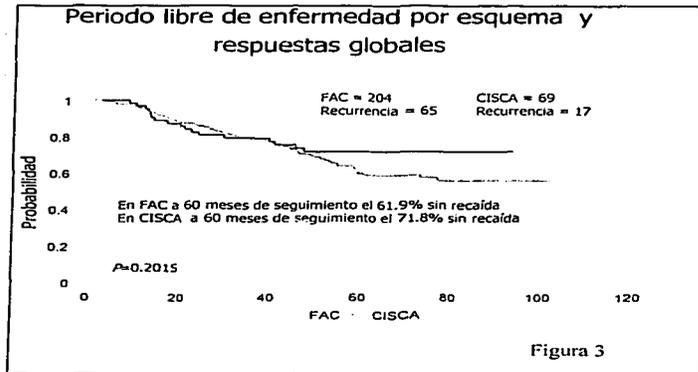
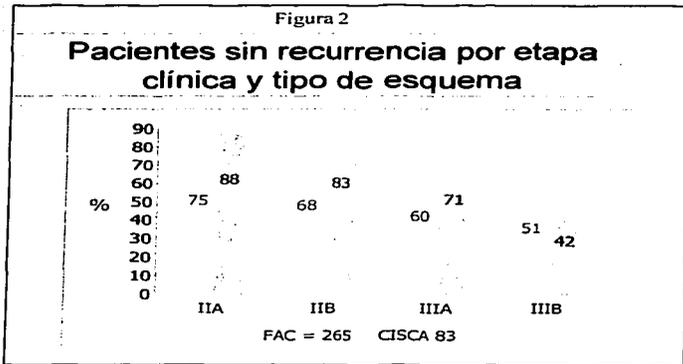
Esquema	Porcentaje de Respuestas		
	Global	Completa	Parcial
FAC	61.9	82	56
CISCA	71.8	100	64.3
Logrank	0.2015	0.0944	0.4197

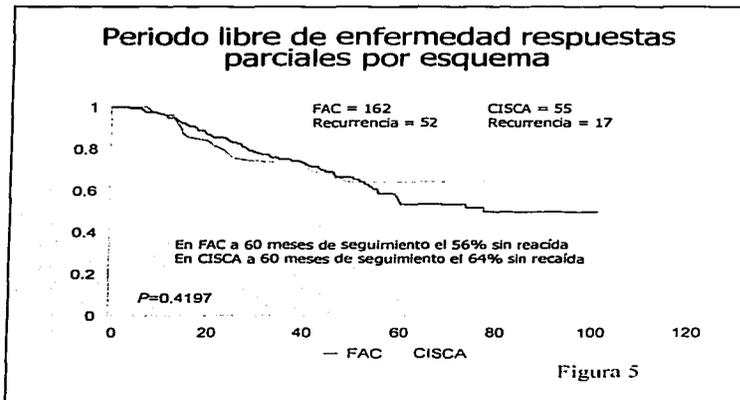
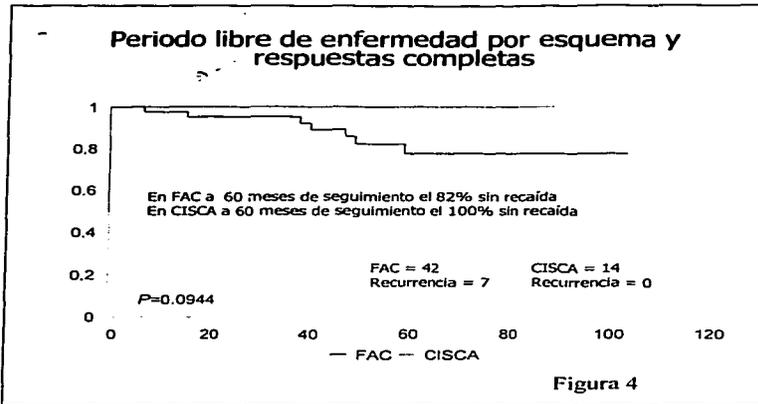
**Tabla 23**

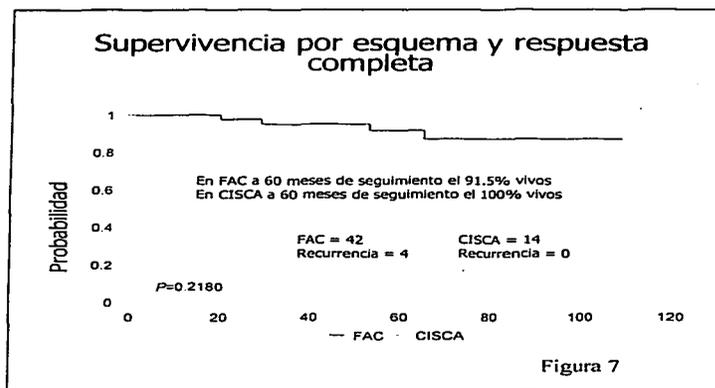
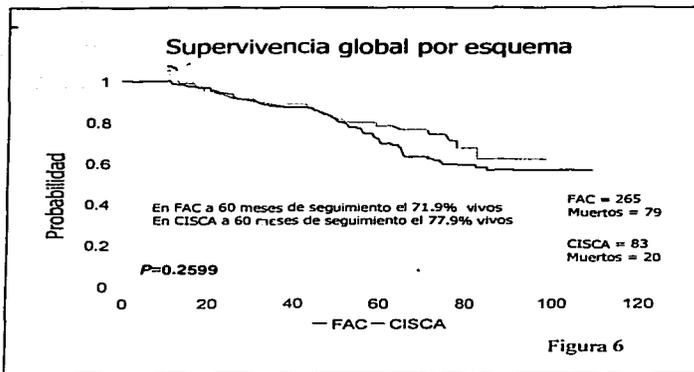
**Supervivencia a 5 años por respuesta  
patológicas**

Esquema	Porcentaje de Respuesta			
	Global	Completa	Parcial	Estable
FAC	71.9	91.5	72.3	53.5
CISCA	77.9	100	78.3	63.6
Logrank	0.2599	0.2180	0.2328	

# FIGURAS







TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## Supervivencia por esquema y respuesta parcial

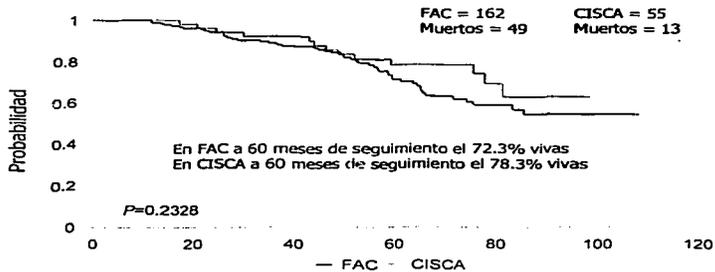


Figura 8

## Toxicidad por tipo de esquema

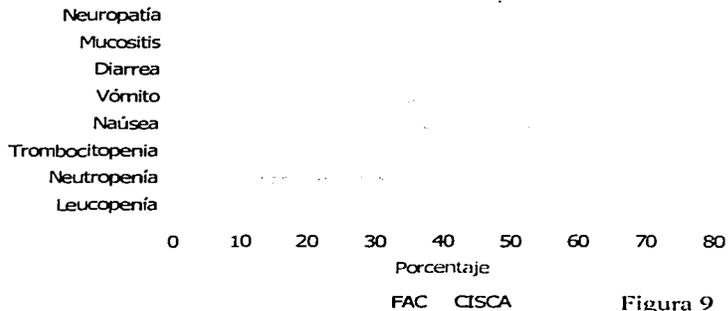
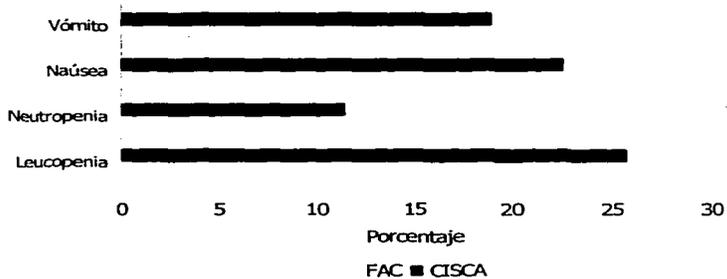


Figura 9

### Toxicidad grado 1-2\* de acuerdo a OMS por ciclo y esquema



\*Grado 3 y 4 por ciclo en promedio fue del 5-15%

# ANEXOS

## ANEXO 1

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Hematológica:</b>					
Leucocitos:	>4.000	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Plaquetas	Normal	75.0- NL	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Hb g/100ml	NL	10.0 -NL	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5.
Granulocitos	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Linfocitos.	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
<b>Gastrointestinal:</b>					
Nausea	Nada	capaz de comer	< ingesta puede comer	No ingesta significat.	No come.
Vómito:	Nada	1/24 hrs	2-5/24 hrs	6-10/24hrs	>10/24 h.
Diarrea	Nada	2-3/24 hrs	4-6/24 hrs	7-9/24 hrs	>10/24 h.
<b>Renal:</b>					
Creatinina	NL	<1.5 a NL	1.5-3.0	3.1-6.0	>6.0
Proteinuria	NL	1+0 < 0.3g% 0 < 3g/dl	2-3 +++ o 0.3-1g% 3-10g/L	4 + + + + > 1g% >10g/L.	Síndrome Nefrotico.

ANEXO 2

Neurologica:	grado 0	grado 1	grado 2	grado 3	grado 4
Neurosensorial	No	parestias	perdida sensorial minima	perdida sensorial severa	-----
Neuromotora	No	debilidad subjetiva	debilidad objetiva	daño a función	parálisis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Zeichner I, Mohar et al Epidemiología del cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología (1989-1990), Cancerología 1993; 39 pag 1825-30.
- 2.-Antonio C Wolff y cols Primary Systemic Therapy in Operable Breast Cáncer. J. Clin Oncol 2000 18 (7): 1558-1569.
- 3.-Fisher B. Redmond C; Fisher ER y Cols Ten Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Radical Mastectomy and Total Mastectomy With o Without Radiation. N. Engl J Med 1985; 312: 674-81.
- 4.-Fisher B Anderson S, Redmond CK, et al: Re-analysis and Results After 12 Years of Follow- up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy With Lumpectomy With o Without Irradiation In The Treatment of Breast Cáncer. N. Engl J Med 1995 333; 1456.61.
- 5.- Mamounas EP, Overview of National Surgical Adyuvant Breast Project NeoadyuvantChemotherapy Studies. Semin Oncol 1988; 25 pag 31-35.
- 6.- Gordon F Christine A y cols Induction Chemotherapy Followed By Breast Conservation for locally Advanced Carcinoma of the Breast Cancer 1994; 73: 362-9.
- 7.- Textbook of Breast Cancer Bonnadonna 1997; 157.
- 8.- Bernard Fisher, John Bryant y cols Effect of Preoperative Chemotherapy on the Outcome of Women With Operable Breast Cáncer. J. Clin Oncol 16: 2672-85.
- 9.-Henry M Kuerer. Kelly y cols Neoadyuvant Chemotherapy in Women With Invasive Breast Carcinoma: Conceptual Basis and Fundamental Surgical Issues.J Am Coll Surg 2000; 190: 350-63.
- 10.- Eleftherios P, Mamounas and Bernard Fisher. Preoperative (Neoadyuvant) Chemotherapy in Patients With Breast Cáncer: Semin Oncol 2001; 28: 389-99.

- 11- Skipper HE: Kinetics of Mamary Tumor Cell Growth and Implications for Therapy. *Cáncer* 1971;21:1479-99.
- 12.- Goldie JH, Coldman y cols, A Mathematical Model for Relating The Drug Sensitivity of Tumors To Their Spontaneous Mutation Rate. *Cáncer Treat Rep* 1979;63:1727-33.
- 13.- Fisher B, Gundus y cols Influence of the Interval Between Primay Tumor Removal and Chemotherapy on Kinetics and Growth of Metastases *Cáncer Res* 1983; 43: 1488-92.
- 14.- Carter CL, Allen C y cols Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival on 24,740 Breast Cáncer Cases. *Cáncer* 1989; 63: 181-87.
- 15.- Ellis P, Smith y cols Clinical Prognostic and Predictive Factors for Predictive Chemotherapy in Operable Breast Cáncer. *J. Clin Oncol* 1998; 16: 107-14.
- 16.- Forrest AP, Levack PA y cols A Human Tumour Model. *Lancet* 1986;11: 840-2.
- 17.- Bonnadonna G, Valagussa y cols , Primary Chemotherapy in Operable Breast Cáncer: Eight-Year Experience at The Milan Cáncer Institute. *J. Clin Oncol* 1998; 16: 93-100.
- 18.-Fisher B, Brown A, Mamounas Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women With Operable Breast Cáncer: Findings from National Surgical Adyuvant Breast and Bowel Project B-18 *J. Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93.
- 19.-Hortobayi GN, Ames FC y cols Management of Stage III Primary Breast Cáncer With Primary Chemotherapy, Surgery and Radiation Therapy. *Cáncer* 1988; 62:2507-16.
- 20.- Kuerer HM, Newman y cols Clinical Course of Breast Cáncer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin Based Neoadyuvant Chemotherapy. *J. Clin Oncol* 1999; 17: 460-69.
- 21.- Verril MW, Ashley y cols Pathological Complete Response (pCR) in Patients Treated With Neoadyuvant Chemotherapy for Operable Breast Cáncer: *Breast Cáncer Res Treat* 1998; 58:328.

- 22.- Bernard Fisher y cols. Effect of Preoperative Chemotherapy On The Outcome Of Women With Operable Breast Cáncer. J Clin Oncol 1998; 16: 2672-85.
- 23.- Kuerer H.M, Newman y cols Pathologic Tumor Response in The Breast Following Neoadyuvant Chemotherapy Predicts Axillary Lymph Node Status. Cáncer J Sci Am 1998; 4:230-236.
- 24.- Seymour MT y cols Ultrasound, asseement of Residual Abnormalities Following Prymary Neoadyuvant Chemotherapy for Breast Cáncer. Br. J Cáncer 1997.
- 25.-Early Breast Cáncer Trialists Collaborative Group Polychemotherapy for Early Breast Cáncer: An Overview of The Randomised Trials. Lancet 1998; 352:940-42.
- 26.- Smith: Cisplatin and Its Analogues In The Treatment of Advanced Breast Cáncer. Br J Cáncer 1992; 65: 787-93.
- 27.- George W Sledge. Cisplatin In The Management Of Breast Cáncer. Semin Oncol 1989 1989; 16: 110-115.
- 28.- Woddman y cols. The Enhanced Therapeutic Effect Of Cis-platinum (II) diaminedichloride Against Combined With Cyclofosfamide. Chemotherapy 1983; 18: 169-83
- 29.- Higby y cols. Adriamycium. Cyclofosfamide Chemotherapy In Patients With Advanced Cáncer. Cáncer Treat Rep 1977; 61: 869-73.
- 30.- Proc Am Soc Clin Oncol 14 179a 1995 (abstract).
- 31.- Colozza Induction Chemotherapy With Cisplatin, Doxorubicin and Cyclofosfamide (CAP) In A Combined Modality Approach For Locally Advanced And Inflammatory Breast Cáncer. Am J. Clin Oncol 1996; 19 (1) 10-17.
- 32.-Kolaric CAP vs CMFVP In Untreated Metastasic Breast Cáncer . Cáncer

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Chemotherapy and Pharmacology 1984 13; 142-44.

33.- Kolaric CAP AND FAC As Primary Treatment In Metastasis Breast Cáncer:

Tumori 1989; 75: 132-36.

34.- Creagan A Phase III Clinical Trial Comparing Cyclophosphamide, 5FU, Prednisolone, Cisplatin On Advanced Breast Cáncer. J Clin Oncol 1984; 2: 1260-64.

35.- Mauriac Effects Of Primary Chemotherapy Of Breast Cáncer. An Of Oncol 1991; 2 347-54.

36.- Diseases Of The Breast 2da Ed 2000 Harris.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

