



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI**

**EVALUACION DE LA RESPUESTA CLINICA Y PATOLOGICA EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO CON SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO CON
DOCETAXEL/CBP COMPARADO CON DOCETAXEL MONODROGA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA EL:

DRA. ANGELICA CRUZ CADENA

ASESOR DE TESIS:

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ



MÉXICO, D. F. 2006.



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.

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

NOMBRE: Angelica Concepcion

de la Cadena

FECHA: 26/06/06

FIRMA: [Firma]

ÍNDICE:

Introducción	
Antecedentes	1
Justificación	2
Planteamiento	4
Hipótesis	4
Objetivo Principal	4
Objetivo secundario	4
Materiales y Métodos	5
Universo de Trabajo	5
Sitio de estudio	5
Descripción de variables	5
Variable dependiente	6
Variable Independiente	6
Definición Operacional	7
Criterios de Inclusión	7
Criterios de exclusión	8
Criterios de eliminación	8
Análisis estadístico	8
Consideraciones éticas	9
Recursos para el estudio	9
Conclusiones	10
Bibliografía	27

EVALUACION DE LA RESPUESTA CLINICA Y PATOLOGICA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCORREGIONALMENTE AVANZADO CON SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL/CBP COMPARADO CON DOCETAXEL MONODROGA

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres en los Estados Unidos y representa la segunda causa de muerte por enfermedad neoplásica.

La American Cancer Society estima que aproximadamente 217,440 casos nuevos de cáncer de mama fueron diagnosticados en los Estados Unidos en el 2005 y aproximadamente 40,580 pacientes murieron por Cáncer de mama.

En cuanto a la distribución por etapas Clínicas el 50% se presentan como etapa Clínica IV y un 35% se presentara en etapas locorregionalmente avanzado, y de acuerdo a la etapa clínica se considera el tratamiento, para etapas tempranas considerándose Etapa clínica I y IIA el tratamiento en estas etapas esta basado en Tratamiento quirúrgico, el cual consiste en mastectomía o bien cuadrantectomía y para las etapas locorregionalmente avanzadas se considera Tratamiento neoadyuvante.

De acuerdo con la clasificación vigente de AJCC 2002 y en base a criterios del TNM, las etapas clínicas ECIIIA, IIIB y IIIC, comprenden el grupo de pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada e inoperable, que se caracterizan por tumores voluminosos y gran compromiso ganglionar, lo que impide un manejo quirúrgico inicial, por lo que para estas enfermas, el tratamiento primario consiste en el empleo de quimioterapia de combinación para buscar la reducción del volumen tumoral y con ello permitir el tratamiento quirúrgico y posteriormente los tratamientos de protección.

La quimioterapia neoadyuvante se considera actualmente un tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama locorregionalmente avanzado e irresecable, ya que se ha observado desde los estudios iniciales una mejoría importante en la sobrevida de las pacientes tratadas con quimioterapia de combinación, comparada contra radioterapia y cirugía, así mismo, se ha observado que la posibilidad de inducir una remisión patológica completa de la enfermedad, está fuertemente relacionada con una mejor probabilidad de supervivencia global y control locorregional.

La primera generación de estudios clínicos para el tratamiento de esta etapa de la enfermedad, fue diseñada para evaluar el papel de la quimioterapia neoadyuvante comparada

con otras modalidades de tratamiento locorregional, observándose un claro beneficio no solo en el control local, sino también permitió obtener un impacto considerable en la posibilidad de curación de esta enfermedad, y recientemente; ante el resultado terapéutico alcanzado, se encuentran en evaluación tratamientos de control locorregional más conservadores.

Los fármacos mejor evaluados en el tratamiento de la enfermedad locorregionalmente avanzada son las antraciclinas, y de las cuales las más utilizadas son la doxorubicina y la epirubicina, mismas que forman la piedra angular del tratamiento sistémico en los esquemas de combinación de mayor uso como son el FAC y FEC, y los resultados clínicos con estos esquemas han sido respuestas clínicas globales del 50 - 70 % y respuestas patológicas completas del 10- 15 %. Recientemente, con la incorporación de nuevos agentes terapéuticos como los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y en base a su eficacia probada en enfermedad avanzada, se han diseñado múltiples esquemas para permitir su combinación con las antraciclinas se conseguido incrementar los resultados terapéuticos en esta etapa de la enfermedad, con respuestas clínicas globales reportadas del 80 al 100% y se ha duplicado la respuesta patológica completa del 25 al 30 % en estudios clínicos aleatorizados.

Actualmente existe una extensa investigación en la identificación de genes del tumor que permitan garantizar mejores resultados, ante la posibilidad de que existan subgrupos de enfermedad que sean susceptibles de tratamientos individualizados, de tal forma que ya existe información clínica de esta posibilidad, así como también se busca en el caso de formas particularmente agresivas de la enfermedad, como aquellas que expresan el oncogen Her 2 neu, poder incorporar tempranamente y de forma efectiva el anticuerpo monoclonal trastuzumab, lo que ha permitido incrementar con ello también la respuesta patológica completa.

Un subgrupo de pacientes con un mal pronóstico es el de las pacientes que han sido expuestas a tratamiento de quimioterapia con antraciclinas y que no presentan respuesta terapéutica, lo que les confiere un mal pronóstico por tratarse de una biología tumoral más agresiva, en dicho grupo de pacientes se ha considerado un manejo individualizado, con oferta de tratamiento a base de radioterapia, ó intentar obtener reducción del volumen tumoral y poder continuar con el tratamiento locorregional multimodal indicado para esta etapa, se tiene ya evidencia clínica del papel que tiene la exposición a taxanos en este grupo de pacientes, sin lograr una respuesta clínica favorable, por lo que estas enfermas representan un grupo muy atractivo para el ensayo clínico de nuevas combinaciones y nuevos agentes citotóxicos.

Existe evidencia clínica derivada de estudios fase III (Aberden Study), donde se analiza la exposición a taxanos en pacientes que fallan a esquema de combinación con antraciclinas y no se obtiene un buen resultado con ello, otras líneas de investigación han explorado el potencial de combinaciones entre nuevos agentes y taxanos, que permitan obtener una respuesta clínica favorable, y dentro de estas, el platino y derivados han sido de los agentes que permiten una combinación segura y efectiva en estudios preliminares, por lo que buscamos explorar el potencial de dicha combinación en este subgrupo de pacientes.

JUSTIFICACION

El estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado son esquemas basados en antraciclinas sin embargo con estos esquemas el porcentaje de respuestas es del 15 – 25% y las tasas de falla a tratamiento es del 65 – 85%.

Se han Intentado diversas líneas de tratamiento para pacientes las cuales han fallado al estándar de Tratamiento (antraciclinas) y hasta el momento no hay un estándar de tratamiento para este grupo de pacientes.

El uso de Taxanes como monodroga ha sido hasta el momento el esquema mas explorado. Sin embargo la combinación de Taxanes y platino en neoadyuvancia en pacientes que previamente fracasaron al esquema estándar basado en antraciclinas no ha sido probado, por lo cual resulta de interés explorar este esquema en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado que previamente fallaron a antraciclinas.

En pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado la estrategia hasta el momento es antraciclinas 4 ciclos y valorar respuesta e Intentar tratamiento quirúrgico, y dado que las respuestas globales que se alcanzan con antraciclinas es de un 15 – 35%, de tal manera que hasta un 85 – 65% de los pacientes muestran falla a antraciclinas, en esta pacientes que fallaron a régimen basado en antraciclinas, se han intentado esquemas diversos basados en Taxanes de los cuales aun no se tiene un estándar, por lo cual Intentaremos analizar el papel de Régimen Docetaxel/CBP en neoadyuvancia para pacientes con etapas locoregionalmente avanzadas (ECHIA, ECHIB, ECHIC) las cuales ya mostraron falla a antraciclinas.

Y dado que no se tiene determinado el régimen que debe de ser utilizado como terapia sistémica primaria o neoadyuvancia una vez que y se ha fallado a régimen estándar.

Dado que la combinación de taxanes y platino en Cáncer de mama metastático ha mostrado tasas de respuesta superiores a antraciclinas y taxanes como monodroga, traspolaremos el uso de un régimen basado en Docetaxel y CBP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe un beneficio terapéutico en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado (Etapas Clínicas IIIA, IIIB y IIIC) refractarias a tratamiento convencional con antraciclinas con el esquema de Docetaxel / Carboplatino?

HIPOTESIS

El tratamiento con el esquema de Docetaxel y Carboplatino (DC) es activo en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado que han fallado a tratamiento sistémico primario con antraciclinas, y permite el tratamiento multimodal.

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar las respuestas clínicas y patológicas en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado refractarias a antraciclinas y tratadas con esquema de Docetaxel/Carboplatino.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar la tasa de reseccabilidad en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado refractaria a antraciclinas y tratada con esquema de Docetaxel/Carboplatino.

Evaluar la toxicidad presentada en pacientes en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado refractarias a antraciclinas y tratada con esquema de Docetaxel/Carboplatino.

MATERIALES Y METODOS

Ensayo clínico abierto.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluirán enfermas con diagnóstico de que cáncer de mama etapa clínica III (ECIIIA, IIIB y IIIC, excluye Carcinoma Inflamatorio) que acudan a la consulta externa del servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, que se encuentren recibiendo quimioterapia sistémica primaria con esquema de combinación a base de antraciclinas y que hallan presentado progresión tumoral clínica. Los pacientes serán valorados en la consulta externa de Oncología Medica se les informará el objetivo del tratamiento y firmaran consentimiento Informado por escrito.

SITIO DEL ESTUDIO

Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI.
Tiempo de duración del estudio 01 Junio del 2004 al 30 Enero del 2006.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLES DEPENDIENTE.

I.- Respuesta Patológica

1.- Definición Conceptual de Respuesta Clínica y Patológica del tumor a un tratamiento.

2.- Definición Operacional, Respuesta del Tumor al tratamiento con Docetaxel/CBP que se Determinara Clínicamente y en la pieza Quirúrgica que se reportara por el servicio de Patología.

3.- Escala de medición. Nominal.

4.- Indicadores. Respuesta completa, respuesta parcial, estatismo y progresión.

II Toxicidad. OMS.

1.- Definición conceptual. Efectos secundarios al tratamiento los cuales están relacionados con la dosis y vía de administración.

2.- Definición Operacional: Los efectos colaterales asociados al tratamiento y que se clasificaran de acuerdo a Toxicidad de la OMS.

3.- Escala de medición: Nominal.

4.- Indicadores: Grado 0, Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Docetaxel y Carboplatino.

DEFINICION CONCEPTUAL

El Docetaxel es un agente citotóxico cuyo mecanismo de acción es mediante la disrupción de los microtúbulos y con subsecuente muerte celular.

El Carboplatino es un agente citotóxico que afecta la formación de DNA con residuos de guanina en células tumorales.

DEFINICION OPERACIONAL

Docetaxel se administrara a dosis de 75 mg/m² Día 1, cada 21 días por 4 ciclos y CBP a dosis de 300 mg/m² Día 1, cada 21 días por 4 ciclos. En caso de progresión se individualizará su tratamiento.

Escala de medición: Escalar.

Indicadores: miligramos.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres con edad de 18 a 65 años.
- Diagnostico histológico confirmado de cáncer de mama
- Etapa clínica III (A, B y C, no incluye inflamatorio) de acuerdo a TNM 6ta Edición.
- Estado funcional 0 a 2 del paciente de acuerdo a la escala del ECOG.
- Falla a tratamiento previo de esquema con antraciclinas (Doxorrubicina – Epirubicina) de primera línea como tratamiento sistémico primario.
- Tener enfermedad que puede medirse de manera bidimensional, y que no haya recibido radiación previamente.
- Probabilidad de sobrevida de cuando menos tres meses a la fecha de inclusión al estudio.
- Firma de consentimiento informado.
- No encontrarse en ningún protocolo de tratamiento de investigación durante su participación en este estudio.
- Prueba de embarazo negativa en pacientes con edad reproductiva, y encontrarse bajo un método de control temporal o definitivo de la natalidad.
- Pacientes con los siguientes valores de laboratorio:
- Hemoglobina > 10 gr/dl, cuenta de neutrofilos > $1.5 \times 10^9/l$, cuenta plaquetaria > $100,000 \times 10^9$.
- Creatinina serica < 1.5 como limite superior normal.
- Bilirrubina total serica < 2 veces su limite superior basal
- ALAT y/o ASAT < 1.5 veces su valor máximo normal.
- Fosfatasa Alcalina < 2.5 veces el limite superior normal. (Excepto cuando la paciente tenga metástasis óseas y que no presente otras alteraciones hepáticas)
- Calcio serico en limites normales (en caso de Hipercalcemia, se deberá de iniciar manejo medico para control antes de iniciar el estudio)

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Mujeres que tenga prueba de embarazo positiva.
- Pacientes que hayan sido previamente tratadas con un esquema de Docetaxel o Paclitaxel.
- Pacientes que hayan sido tratadas previamente con más de dos esquemas de quimioterapia.
- Pacientes con enfermedad cardiaca clínicamente significativa.
- (Infarto agudo al miocardio 12 meses previos de ingreso al estudio)
- (Pacientes con Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada)
- Pacientes con sospecha ó confirmación de metástasis en Sistema Nervioso Central.
- Pacientes con antecedentes de convulsiones no controladas ó incapacidad mental.
- Pacientes con historia de otro proceso maligno (excepto Carcinoma cervico-uterino in situ y cáncer de mama contralateral) en los 5 años previos a la fecha de entrada a este estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Defunción por causa ajena a tratamiento.
- Progresión clínica o por imagen de la enfermedad
- Inasistencia a citas programadas
- Retiro de consentimiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva. La respuesta y toxicidad serán dadas en números y porcentajes.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se realizara de acuerdo a declaración de Helsinsky y revisiones posteriores y buenas prácticas clínicas de acuerdo a la ley General de Salud en materia de investigación en seres Humanos.

El paciente dará su consentimiento por escrito después de haber recibido información del objetivo de tratamiento, posibles beneficios y efectos colaterales.

No se elabora presupuesto y que no se generaran gastos adicionales al tratamiento habitual de estos pacientes.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos Humanos: Personal médico adscrito a los servicios de Oncología Médica, Servicio de Tumores de Mama, Radioterapia, así como personal paramédico de los servicios mencionados.

Recursos materiales: Instalaciones del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos Financieros: No se requiere carta compromiso de la industria farmacéutica, puesto que los medicamentos utilizados se encuentran disponibles en el cuadro básico de medicamentos y existe una dotación mensual de dichos recursos para el tratamiento habitual de estas pacientes. No se elabora presupuesto ya que no se generarán gastos adicionales al tratamiento habitual de estas enfermas.

CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado la estrategia hasta el momento es antraciclinas 4 ciclos y valorar respuesta e intentar tratamiento quirúrgico, y dado que las respuestas globales que se alcanzan con antraciclinas es de un 15 – 35%, hasta un 85 – 65% de los pacientes muestran falla a antraciclinas, en esta pacientes que fallaron a régimen basado en antraciclinas, se han intentado esquemas diversos basados en taxanes de los cuales aun no se tiene un estándar, por lo cual analizamos el papel de régimen docetaxel/CBP en neoadyuvancia para pacientes con etapas locoregionalmente avanzadas (ECIIIA,ECIIIB, ECIIC) las cuales ya mostraron falla a antraciclinas.

En este estudio se analizo si existe diferencia entre el porcentaje de respuestas clínicas y respuestas patológicas entre el uso de docetaxel comparado con docetaxel/CBP como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama locoregionalmente avanzado.

Se analizaron 38 pacientes los cuales se distribuyeron en dos grupos de tratamiento.
(Grafica 1)

En el grupo control se Incluyeron 19 pacientes a los cuales se dio tratamiento con docetaxel.

El grupo experimental (19 pacientes) se dio tratamiento con docetaxel/CBP.

El análisis de los resultados muestra que la distribución por etapas clínicas, y edad fue similar en ambos grupos de tratamiento.

(Tabla 1 Grafica 2 y 3)

En cuanto a la Histología se reporto un mayor predominio para la Histología Carcinoma Ductal Infiltrante, se reporto un 57.6% en el grupo control y un 31.6% en de los casos fueron lobulillares lo cual solo se reporto en el grupo experimental.
(Tabla 3 y Grafica 4)

Por otra parte se trato de analizar la expresión de receptores hormonales y receptores Her sin embargo tuvimos una gran limitante para analizar este factor y correlacionarlo con el pronostico ya que en un 34.2 % de determinaron como receptores desconocidos.
(Tabla 4 y Grafica 5)

En cuanto a la toxicidad se mostró que los dos regimenes de tratamiento eran seguros no hubo presencia de toxicidades severas que ameritaran hospitalización. La toxicidad resulto mayo en el grupo experimental tanto hematológica y gastrointestinal.
(Tabla 6 y Grafica 7) (Tabla 7 y Grafica 8)

La Toxicidad Gastrointestinal es mayor en el grupo experimental que en el grupo control, se reportan 18 casos en el grupo experimental vs 10 casos en grupo control.
(Tabla 6 y Grafica 7)

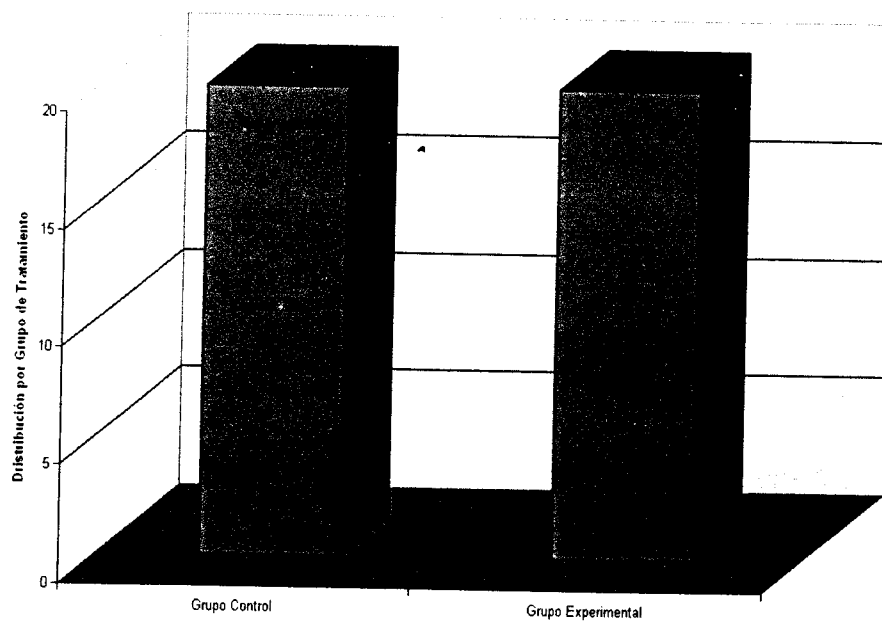
La toxicidad Hematológica fue mayor en el grupo experimental se presentaron 14 casos en el grupo experimental y solo 3 en el grupo control.
(Tabla 7 y Grafica 8)

Los puntos mas relevantes de análisis para este estudio fue la respuesta a tratamiento encontrándose que en el grupo control el porcentaje de progresión loco-regional fue menor que en el grupo experimental, pero cabe mencionar que progresión a nivel sistémico solo se presento en el grupo de tratamiento experimental, de tal manera que el tratamiento en el grupo experimental (Docetaxel/CBP) mostró una mejoría en la progresión a nivel sistémico de tal forma que esto pudo haber impactado en la sobrevida libre de progresión de la enfermedad ya que se encontró una tendencia a un periodo libre de progresión mayor en el grupo experimental, como se mostró en las tablas.
(Tablas 8,9,10, 11 y 12 y Graficas 9,10,11,12,13,14,15,16, 17 y 18)

De tal manera que este estudio muestra que este estudio demostró una superioridad en el periodo libre de progresión para el grupo experimental.

El tratamiento con taxanos en estudios preliminares sugieren que la quimioterapia neoadyuvante con taxanos muestran mayores tasas de respuestas, periodo libre de enfermedad, pero sin embargo aun no hay evidencia que demuestre que los taxanos son superiores a las antraciclina.

TABLAS Y GRAFICAS



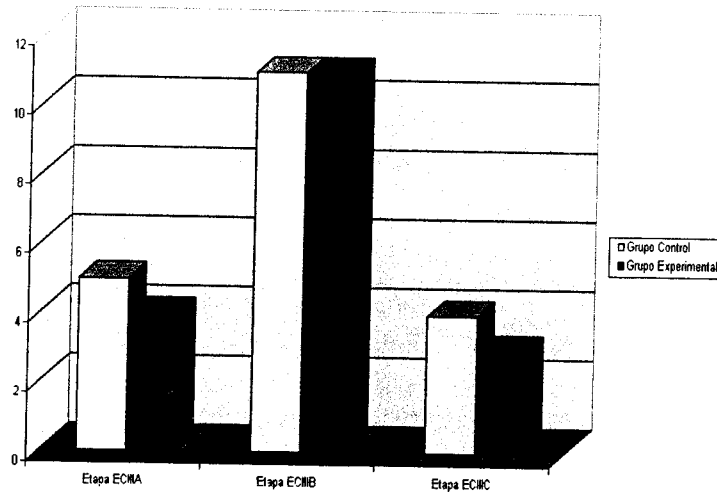
Grafica 1

Presentacion por etapas Clinicas

Count		GRUPO		Total
		Grupo control	Grupo experimental	
Etapa Clinica.	Etapa ECIIIA	5	4	9
	Etapa ECIIIB	11	11	22
	Etapa ECIIIC	4	3	7
Total		20	18	38

Tabla 1

Distribución por Etapas



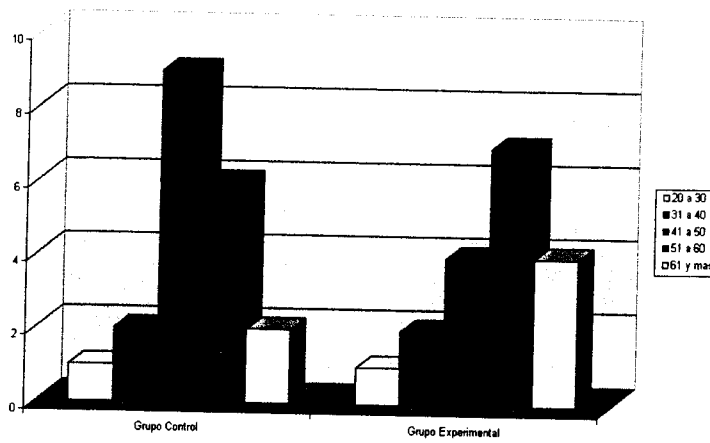
Grafica 2

Tabla 2

Distribucion por edad

Count		EDAD					Total
		20 30	30 40	40 50	50 60	60 y mas	
GRUPO	Grupo control	1	2	9	6	2	20
	Grupo experimental	1	2	4	7	4	18
	Total	2	4	13	13	6	38

Distribución por Grupos de Edad

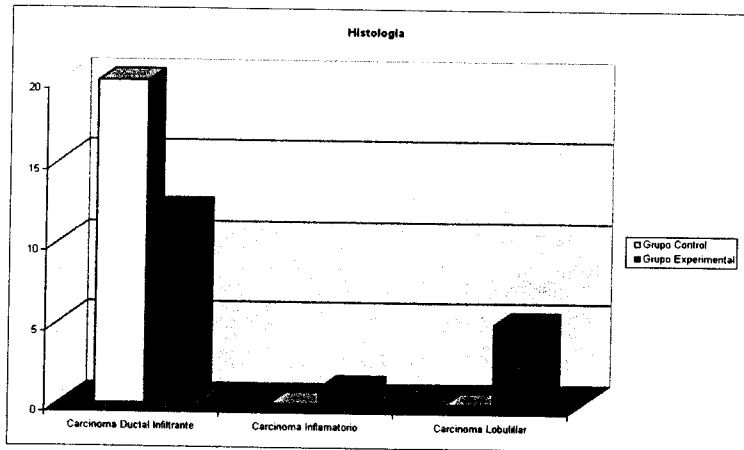


Grafica 3

Correlacion de Histologia en el Grupo control vs Grupo experimental

HISTOLOGIA	GRUPO		Total
	Grupo control	Grupo experimental	
Carcinoma Ductal Infiltrante	20	12	32
% Total	52.6%	31.6%	84.2%
Carcinoma Infiamatorio		1	1
% Total		2.6%	2.6%
Carcinoma lobulillar		5	5
% Total		13.2%	13.2%
Total	20	18	38
% Total	52.6%	47.4%	100.0%

Tabla 3



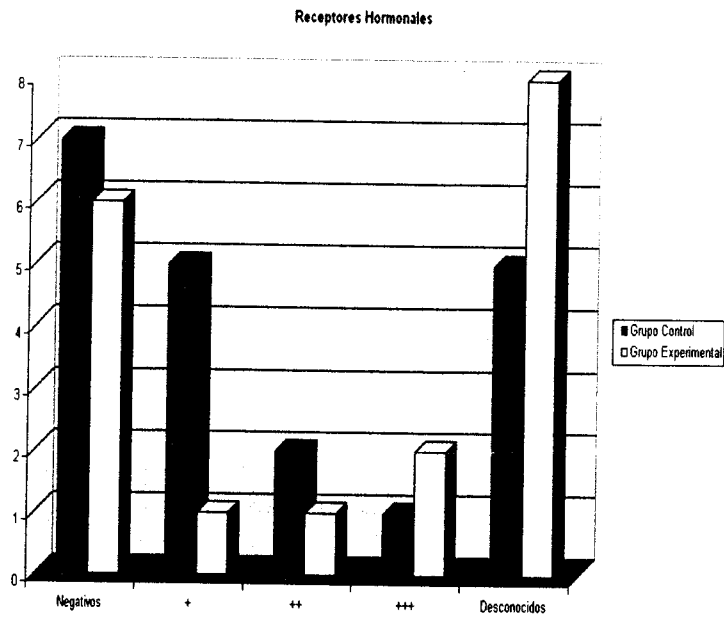
Grafica 4

Expresion de Receptores Hormonales en Grupo control vs Grupo experimental

Count

		GRUPO		Total
		Grupo control	Grupo experimental	
Receptores Hormonales	Negativos	7	6	13
	+	5	1	6
	++	2	1	3
	+++	1	2	3
	Desconocidos	5	8	13
Total		20	18	38

Tabla 4

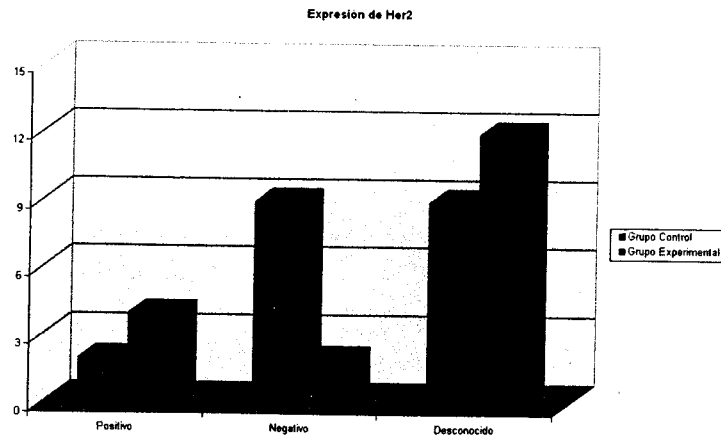


Grafica 5

Correlacion entre Her 2 en Grupo control vs Grupo experimental

		GRUPO		Total
		Grupo control	Grupo experimental	
HER	Positivo	2	4	6
	% Total	5.3%	10.5%	15.8%
	negativo	9	2	11
	% Total	23.7%	5.3%	28.9%
	Desconocidos	9	12	21
	% Total	23.7%	31.6%	55.3%
Total		20	18	38
% Total		52.6%	47.4%	100.0%

Tabla 5



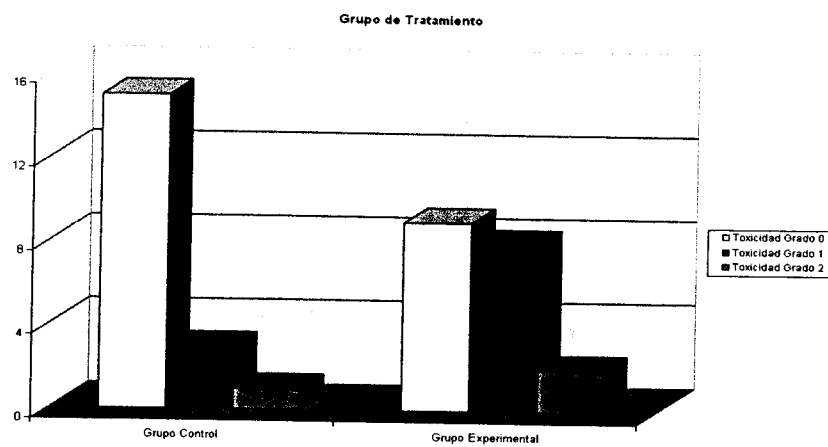
Grafica 6

Toxicidad Gastrointestinal por Grupos de Tratamiento

Count

		Toxicidad Gastrointestinal			Total
		Toxicidad Grado 0	Toxicidad Grado 1	Toxicidad Grado 2	
Grupo	Grupo control	15	3	1	19
	Grupo experimental	9	8	2	19
Total		24	11	3	38

Tabla 6

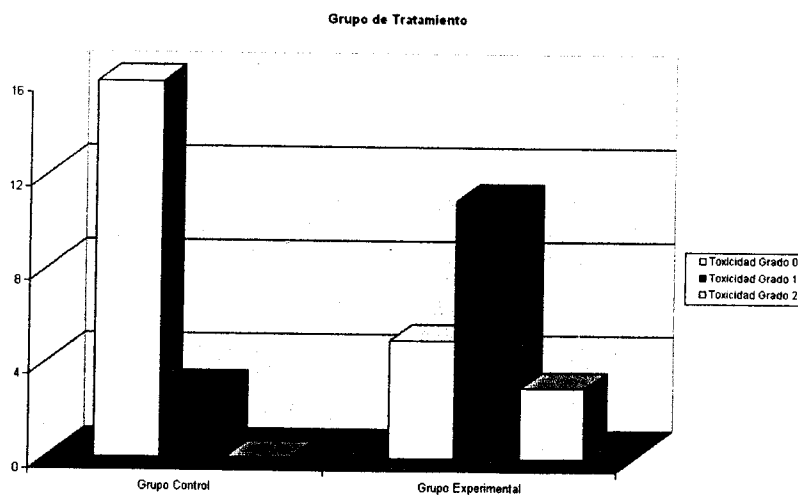


Grafica 7

Toxicidad Hematologica por Grupos de Tratamiento

Count		Toxicidad Hematologica			Total
		Toxicidad Grado 0	Toxicidad Grado 1	Toxicidad Grado 2	
Grupo	Grupo control	16	3		19
	Grupo experimental	5	11	3	19
	Total	21	14	3	38

Tabla 7

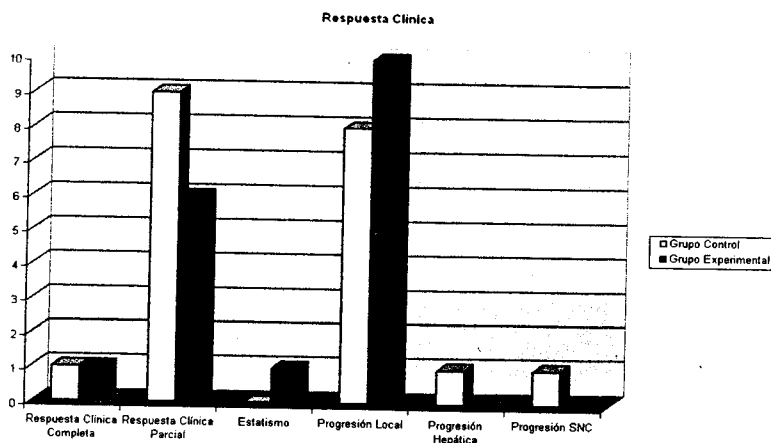


Grafica 8

Respuesta Clínica en Grupo Control vs Grupo experimental

Count		GRUPO		Total
		Grupo control	Grupo experimental	
RESPCLIN	Respuesta Clínica Completa	1	1	2
	Respuesta Clínica Parcial	9	6	15
	Estatismo		1	1
	Progresion local	8	10	18
	Progresion Hepatica	1		1
	Progresion SNC	1		1
	Total	20	18	38

Tabla 8

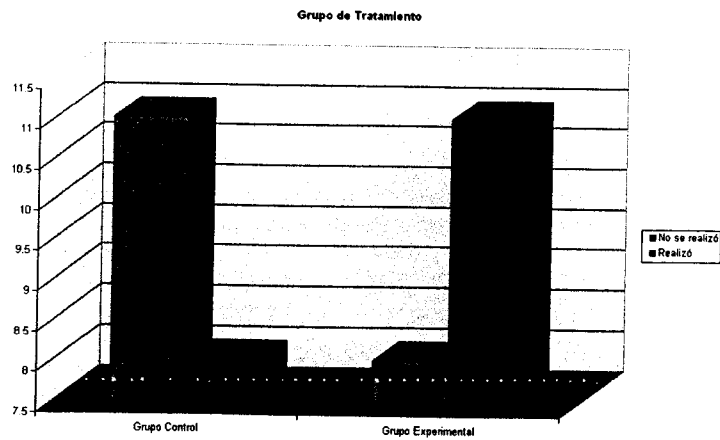


Grafica 9

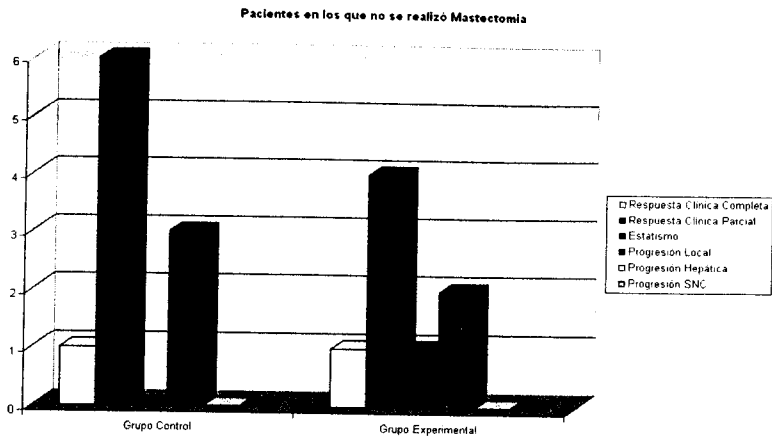
Count

		Realizacion de Mastectomia		Total
		No se realizo	realizo	
Grupo	Grupo control	11	8	19
	Grupo experimental	8	11	19
Total		19	19	38

Tabla 9



Grafica 9



Grafica 10

Periodo libre de progresion en Grupo control vs Periodo libre de progresion en Grupo experimental

Count		Periodo libre de progresion					Total
		1 a 3	4 a 6	7 a 10	11 a 14	15 a 18	
Grupo	Grupo control	6	7	4	1	1	19
	Grupo experimental		2	2	6	7	19
	Total	6	9	6	7	8	38

Tabla 10

Realizacion de Mastectomia en Grupo Control vs Mastectomia en el Grupo experimental

		Respuesta Clinica a Tratamiento					Total	
		Respuesta Clinica Completa	Respuesta Clinica Parcial	Estadismo	Progresion local	Progresion Hepatica		Progresion SNC
No se real	Grupo control	1	6		3		10	
	% Tota	5.6%	33.3%		16.7%		55.6%	
	Grupo experim	1	4	1	2		8	
	% Tota	5.6%	22.2%	5.6%	11.1%		44.4%	
	% Tota	11.1%	55.6%	5.6%	27.8%		100.0%	
realizo	Grupo control		2		4	1	1	8
	% Tota		11.1%		22.2%	5.6%	5.6%	44.4%
	Grupo experim		2		8			10
	% Tota		11.1%		44.4%			55.6%
	% Tota		22.2%		66.7%	5.6%	5.6%	100.0%

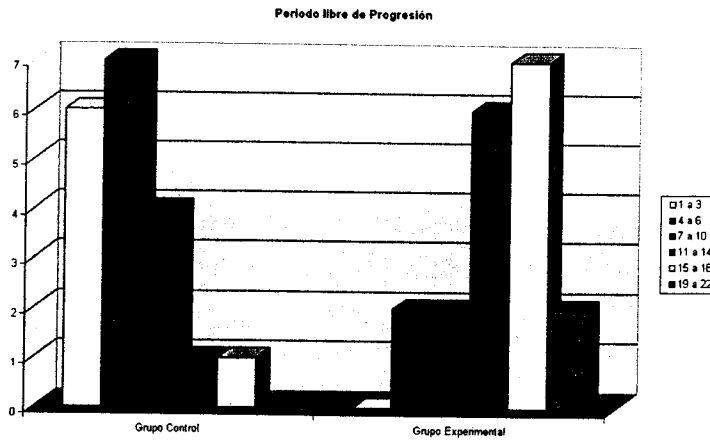
Tabla 11

Correlacion entre etapa Clinica y Grupos de Tratamiento

Count

PLP			Etapa Clinica			Total
			Etapa ECIIIA	Etapa ECIIIB	Etapa ECIIIC	
1 a 3	Grupo	Grupo control	2	3	1	6
	Total		2	3	1	6
4 a 6	Grupo	Grupo control	2	4	1	7
		Grupo experimental		2		2
	Total		2	6	1	9
7 a 10	Grupo	Grupo control		3	1	4
		Grupo experimental	1	1		2
	Total		1	4	1	6
11 a 14	Grupo	Grupo control	2	1		3
		Grupo experimental		4		4
	Total		2	5		7
15 a 18	Grupo	Grupo control	1			1
		Grupo experimental	1	3	3	7
	Total		2	3	3	8
18 a 22	Grupo	Grupo experimental		2		2
	Total			2		2

Tabla 12

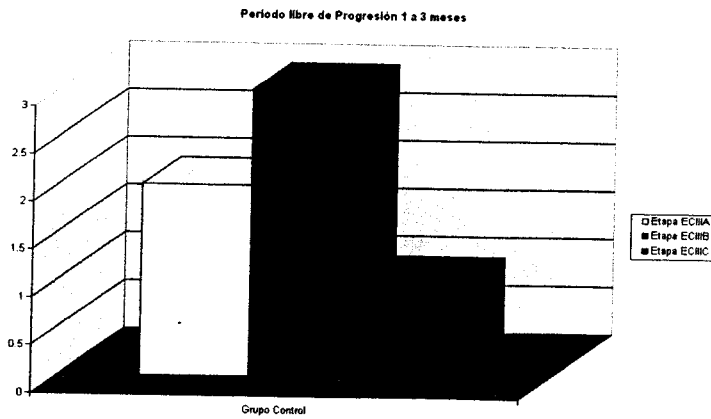


Grafica 11

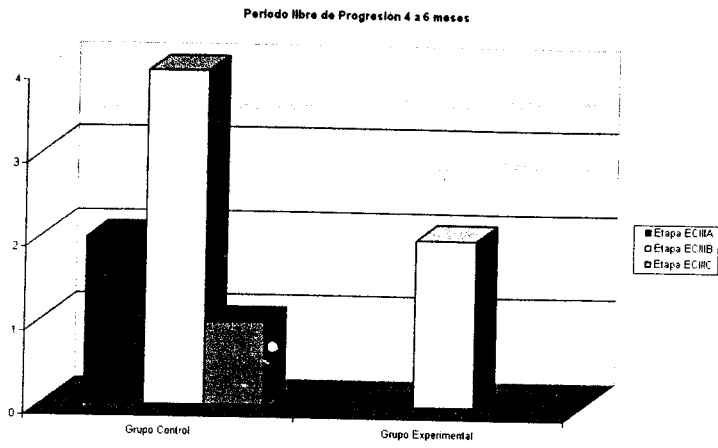
Correlacion entre Respuesta Clinica y Periodo Libre de progresion en los Grupos de Tratamiento

PLP	Respuesta Clinica	Respuesta Clinica	Grupos de Tratamiento		Total
			Grupo control	Grupo experimental	
1 a 3	Respuesta Clinica	Respuesta Clinica Parcial	3		3
		Progresion local	3		3
	Total		6		6
4 a 6	Respuesta Clinica	Respuesta Clinica Completa	1		1
		Respuesta Clinica Parcial	3	2	5
		Progresion local	1		1
		Progresion Hepatica	1		1
		Progresion SNC	1		1
	Total		7	2	9
7 a 10	Respuesta Clinica	Respuesta Clinica Parcial	2	1	3
		Progresion local	2	1	3
	Total		4	2	6
11 a 14	Respuesta Clinica	Respuesta Clinica Parcial	1	2	3
		Estatismo		1	1
		Progresion local		3	3
	Total		1	6	7
15 a 18	Respuesta Clinica	Respuesta Clinica Completa		1	1
		Respuesta Clinica Parcial		2	2
		Progresion local	1		1
	Total		1	4	5
18 a 22	Respuesta Clinica	Progresion local		7	7
	Total			2	2
				2	2

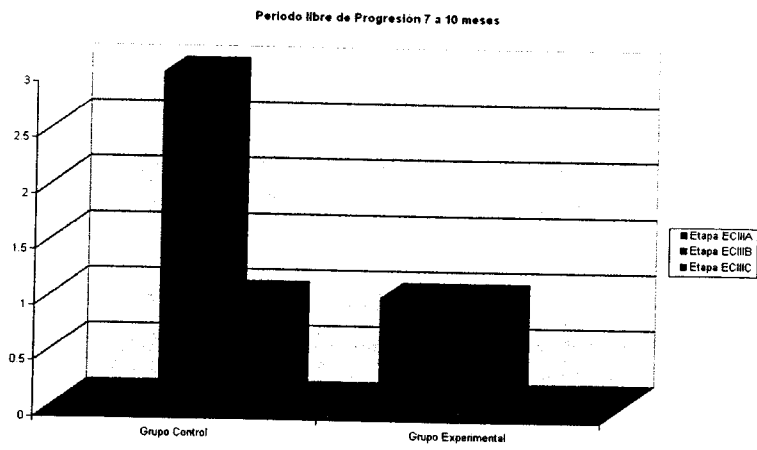
Tabla 13



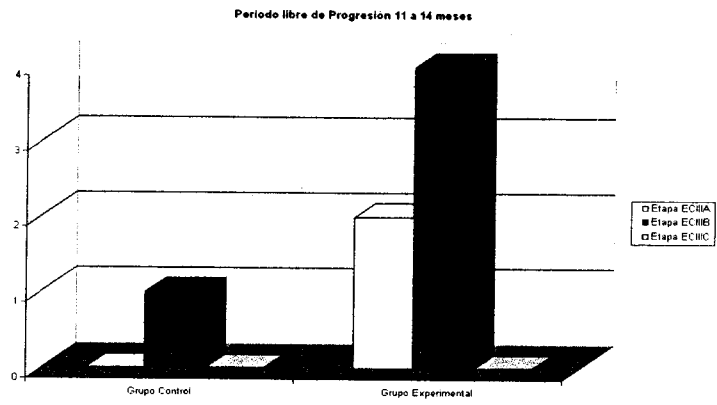
Grafica 12



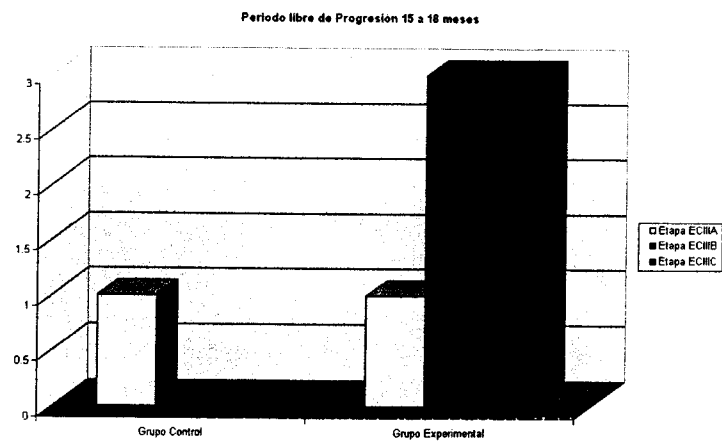
Grafica 13



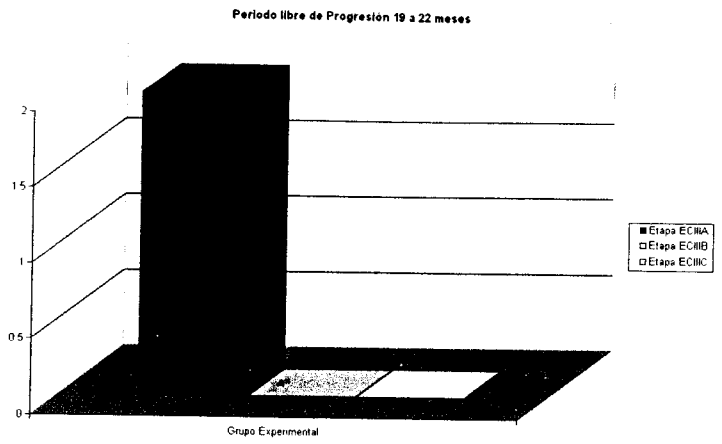
Grafica 14



Grafica 15



Grafica 16



Grafica 17

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Jemal A, Tiwari RC et al Cancer Statistics 2005, *Cancer J Clin* 2004; 54 (1) 8,29.
- 2.- Hortobagay G, Singletary S, Treatment of locally advanced cancer, *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- 3.- Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2355-64.
- 4.- Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al, for the 303 study group. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999.
- 5.- Wolmark N, Wang J, Mamounas et al, Preoperative Chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B 18, *J Natl Cancer Inst Monogr*.
- 6.- Andrew Hutcheon et al Primary Systemic Chemotherapy of large and locally advanced Breast cancer. Educational Book 2005.
- 7.- Gherzi D, WN, Simes J. Taxanes for metastatic breast cancer. In: *The Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software 2003.
- 8.- 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.
- 9.- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;
- 10.- 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;
11. 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.
12. Chollet P, Charier S, Brain E et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 862-866.

13. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994.
14. Mauriac L, Duran M, Avril A et al. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm: Results of a randomised trial in a single centre. *Ann Oncol* 1991.
15. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomized trial-S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 645-652.
16. Powles TJ, Hickish TF, Makris A et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 547-552.
17. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine year results from national Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
18. 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: 2672-2685.
19. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy J-M. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumours larger than 3 cm. *Ann Oncol* 1991; 2: 347-354.