



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División estudios de postgrado

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TESIS

Estudio prospectivo fase II para evaluar respuestas patológicas del esquema de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con Cáncer de mama localmente avanzado a base de docetaxel, ciclofosfamida mas trastuzumab en pacientes con Her 2 positivo y docetaxel, ciclofosfamida en Her 2 negativo

Para obtener el título de especialista en

ONCOLOGIA MEDICA

Presenta

Dr. Noé Flores Anaya

Asesor de tesis:

Dr. Alejandro Juárez Ramiro

Registro número: 309/09

México 2010



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.

# APROBACION DE TESIS

Dr. Di Silvio López Mauricio.  
Jefe Coordinación de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís  
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dr. Alejandro Juárez Ramiro  
Asesor de Tesis  
Medico Adscrito al Servicio Oncología Médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres origen, sustento y perpetuación de esta empresa y las futuras

A una gran persona que me ha permitido compartir la vida me ha brindado su apoyo, paciencia, confianza y que día a día me alienta a seguir adelante; mi esposa Angélica

A mis hermanos Emmanuel y Omar por su apoyo y comprensión

A la Dra. y M. en C. Aura Argentina Erazo Valle Solís por su confianza, apoyo y sobre todo por creer en mi

Al Dr. y M. en C. Vicente Rosas Barrientos por su apoyo para llegar a donde estoy

A mis compañeros de residencia

A todos los pacientes que me permitieron servirles

**ESTUDIO PROSPECTIVO FASE II PARA EVALUAR RESPUESTAS PATOLOGICAS DEL  
ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN  
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO CON DOCETAXEL,  
CICLOFOSFAMIDA Y TRASTUZUMAB EN HER 2 POSITIVO Y DOCETAXEL,  
CICLOFOSFAMIDA EN HER 2 NEGATIVO**

# INDICE

Agradecimientos .....	3
Resumen .....	5
I. Introducción .....	8
II. Merco Teórico .....	9
III. Problema .....	11
IV. Justificación.....	12
V. Objetivos .....	13
VI. Material y Métodos .....	14
VII. Resultados .....	18
VIII. Discusión .....	21
IX. Conclusiones .....	23
X. Referencias .....	24
XI. Anexos .....	26

## RESUMEN:

### Introducción:

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en morbilidad y mortalidad en México, 30-50% corresponde a etapas localmente avanzadas. La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento estándar. Los esquemas que incluyen antraciclinas son los más comúnmente utilizados, sin embargo se desconoce si un esquema sin antraciclinas incrementa las respuestas patológicas completas

### Objetivo:

Evaluar la seguridad y respuestas patológicas completas de los esquemas TC en pacientes Her 2 negativo y TCH en pacientes Her 2 positivo con cáncer de mama localmente avanzado en el "CMN 20 de Noviembre".

### Material y Métodos:

Se incluyeron 18 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, 10 de las cuales completaron tratamiento con 8 ciclos de quimioterapia adyuvante, 6 pacientes recibieron esquema Tc y 4 pacientes esquema TCH; 9 pacientes fueron candidatas a tratamiento quirúrgico. 2 pacientes que recibieron esquema TC presentaron respuesta patológica completa (33%) y 2 pacientes que recibieron TCH presentaron respuesta patológica completa (50%) con toxicidad aceptable.

### Conclusión:

Quimioterapia adyuvante sin antraciclinas es tolerable y ofrece tasa de respuesta patológica completa mayor a esquema con antraciclinas con toxicidad aceptable.

**PALABRAS CLAVE:** FEC, Neoadyuvancia, Respuestas Patológicas, Toxicidad.



## SUMMARY

### Introduction:

The breast cancer is the second morbidity and mortality cause in Mexico, almost 30 to 50% corresponding to locally advanced stages. The standard treatment neoadjuvant chemotherapy. Schemes including anthracyclines are widely used, however if a scheme without anthracyclines rises the complete pathological responses remains unknown.

### Objective:

To evaluate safety and complete pathological responses to TC schemes in HER2 negative patients and to TCH schemes in Her 2 positive patients with locally advanced breast cancer in the Medical Center National "20 de Noviembre".

### Material and Method:

18 Patients with locally advanced breast cancer were included, 10 of them went through 8 complete cycles of adjuvant chemotherapy, 6 patients received TC scheme and 4 patients received scheme TCH, 9 patients underwent surgical treatment. 2 patients with TC scheme showed complete pathological responses (33%) and 2 patients with TCH scheme showed complete pathological responses (50%) with acceptable amount of toxicity.

### Conclusion:

Neoadjuvant chemotherapy without anthracyclines gives tolerance to patients and it offers a better average of complete pathological response than to anthracyclines with acceptable amount of toxicity

Key words: FEC, Neoadjuvant, Pathological responses, Toxicity

## I. INTRODUCCIÓN

En México se presentaron en 2003, de acuerdo al Registro Histopatológico Nacional de Neoplasias Malignas, 3,889 muertes por cáncer de mama y se diagnosticaron 12,433 nuevos casos en la población femenina, considerándose la neoplasia maligna más frecuente en mujeres.(1)

Es además el ISSSTE la tercer institución en el país con mayor cantidad de defunciones de acuerdo a las cifras dadas a conocer por la Secretaría de Salud, comprendiendo al 10.8% (426 mujeres) de la población.(1)

Esto es parte de la transición epidemiológica que sufre nuestro país, encontrando así una tendencia a la alza en esta neoplasia, que de acuerdo al Registro Hospitalario de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología también ocupa el primer lugar de frecuencia.(2)

Asimismo, en Estados Unidos, el cáncer de mama representa la patología neoplásica más frecuente en la mujer con cifras estimadas para este año de 182,460 nuevos casos y 40,480 muertes en mujeres asociadas a esta enfermedad.(3)

En las estadísticas mundiales, se sabe que el cáncer de mama ocupa ya la primera causa de incidencia en las enfermedades neoplásicas, con una relación estandarizada por edad de 37.4 por 100,000 habitantes, con diferencias importantes entre los países ricos y pobres, con cifras de 67.8 y 23.8, respectivamente. Esto es producto de las diferencias dietéticas, estilos de vida y patrón reproductivo, independientemente de las características genéticas de cada población.(4)

En nuestro Hospital por ser Centro de Referencia y por contar con los recursos necesarios para atender Integralmente a las pacientes con este tipo de Neoplasia es necesario realizar este tipo de investigaciones para valorar el efecto en nuestra población sin exponer el beneficio clínico a las pacientes.

## II. MARCO TEORICO

El Cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes que afecta a mujeres en todo el mundo. En el año 2002 Globocan reportó 1´151,000 casos de cáncer de mama en el mundo con más de 300,000 muertes reportadas en mujeres.

El Cáncer de mama ocupa desde 2006 el primer lugar como causa de muerte por cáncer en la mujer Mexicana, superando al cáncer cervicouterino. Según el último informe del INEGI (2) el cáncer de mama fue responsable del 15% de todas las muertes atribuibles al cáncer

Las principales modalidades de tratamiento para las pacientes con cáncer mamario es la Cirugía y/o Radioterapia que pueden controlar la enfermedad loco-regional en la mayoría de las pacientes. Sin embargo más del 60% de ellas eventualmente morirán a causa de la diseminación de la enfermedad.

Las posibilidades quirúrgicas para el manejo del tumor incluyen la Cirugía Conservadora y la Mastectomía Radical Modificada, mientras que la Radioterapia Adyuvante a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales es parte del tratamiento multidisciplinario de las pacientes con cáncer mamario localmente avanzado.

La ideal de usar quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama operables se originara de la observación clínica y experimental, tanto como de la hipótesis teórica de crecimiento celular tumoral y diseminación

La Quimioterapia Neoadyuvante es parte fundamental del tratamiento de toda paciente con cáncer de mamario operable. La reducción del volumen tumoral y la erradicación de las micro metástasis es de suma importancia además de que un elevado porcentaje de respuestas clínicas y patológicas completas hace que las pacientes pueden ser sometidas a cirugía conservadora

Desafortunadamente no todas las pacientes responden a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas. En un esfuerzo por mejorar la tasa de respuesta del tumor primario con antineoplásicos como Docetaxel, un agente activo en cáncer de mama ha sido evaluado en varios estudios clínicos en forma neoadyuvante incluyendo NSABP B-27, GEPAR, y estudio Aberdeen, en donde se demostró que la incorporación de este agente duplica el porcentaje de respuestas patológicas completas y con ello la probabilidad de tener sobrevidas mayores

En el año 2006 el Dr. Jones publicó un artículo de la combinación de docetaxel y Ciclofosfamida (TC) como tratamiento adyuvante del cáncer de mama vs la combinación de Doxorrubicina y Ciclofosfamida (AC), demostrándose en las 1,016 pacientes incluidas una sobrevida libre de enfermedad del 86% a 66 meses de vigilancia y sobrevidas globales del 90%, por lo que fue considerado por primera vez la posibilidad de utilizar esquemas sin antraciclinas que hasta entonces se consideraban estándares de tratamiento sin embargo se acompañaban de toxicidad cardíaca y riesgo de segundas neoplasias.

Uno de los estudios más importantes en cáncer de mama con sobreexpresión de Her-2 evaluando el uso de docetaxel y trastuzumab es el BCIRG 006, en este proyecto poco más de 3000 pacientes fueron aleatorizadas a 3 grupos de tratamiento con quimioterapia: Secuencial de adriamicina mas ciclofosfamida por 4 dosis y posteriormente 4 ciclos de docetaxel (AC-T), el segundo grupo el mismo esquema AC-T más trastuzumab iniciando con el ciclo 1 de docetaxel (AC-TH) y finalmente, el grupo tres con el esquema de carboplatino más docetaxel y trastuzumab (TCH). Los resultados en supervivencia a 4 años demostraron un beneficio en el grupo que recibió trastuzumab ( AC-T 86%, AC-TH 92% y TCH 91%) así como en el intervalo libre de enfermedad a 4 años (AC-T 77%, AC-TH 83% y TCH 82%). Interesante en este estudio fue hallazgo de que un esquema sin antraciclinas es igual de eficaz que la terapia considerar como estándar por muchos años ( esquemas con antraciclinas) con el gran beneficio de tener menor toxicidad cardíaca que el esquema AC-TH. No existe en este momento evidencia de que el esquema TCH sea mejor que AC-TH, sin embargo, se sabe que este es igual de efectivo pero con un mejor perfil de seguridad por lo que puede ser utilizado de primera línea (21).

No existe información sobre la combinación de docetaxel y Ciclofosfamida (TC) como tratamiento neoadyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada, por lo que el estudio actual pretende brindar la información necesaria sobre las respuestas patológicas, sobrevida global e intervalo libre de recurrencia con esta combinación, que ha demostrada ser superior en adyuvancia

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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 de piel o pared torácica, o bien conglomerados axilares o supraclaviculares (IIB -T3, N0, M0- , IIIA, IIIB y IIIC), el manejo estándar actual es con terapia sistémica neoadyuvante previo a manejo quirúrgico, los principales esquemas de poliquimioterapia suelen tener antraciclinas, algunos combinados o de manera secuencial con taxanos. Dentro de las ventajas potenciales de la neoadyuvancia están: acción temprana sobre la enfermedad micrometastásica, mejor control local con cirugía y radioterapia al obtenerse respuesta de la enfermedad locorregional, conocer la sensibilidad a los fármacos y por último puede favorecer la preservación de la mama. En general, el 70- 80% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante tienen respuesta clínica, pero en el mejor de los casos solo el 20-25% tienen respuestas patológicas completas (pCR), lo cual es el factor pronóstico más importante repercutiendo en incremento de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG), en el resto de las pacientes el beneficio es muy similar a su administración postoperatoria.<sup>2</sup> A pesar del uso reciente de tratamientos biológicos, la quimioterapia continúa siendo el tratamiento estándar, y en la mayoría de los centros, el único.

#### IV. JUSTIFICACION

Existe suficiente evidencia en relación a la seguridad y eficacia del trastuzumab y bevacizumab como forma de tratamiento en cáncer de mama avanzado, por otro lado la sinergia entre un taxano (paclitaxel/docetaxel) y trastuzumab se ha demostrado en varios estudios. Los esquemas con ciclofosfamida y docetaxel han demostrado ser bien tolerados y activos pero han sido poco explorados en el terreno de la neoadyuvancia cuando se agrega trastuzumab. El uso de antraciclinas se considera no deseable cuando se utiliza trastuzumab y no existe gran información con el uso de antraciclinas. Es necesario valorar la eficacia y seguridad como tratamiento neoadyuvante de esquemas sin antraciclinas más un anticuerpo monoclonal y considerando al docetaxel como uno de los más activos fármacos en cáncer de mama y el impacto de los anticuerpos monoclonales proponemos valorar un esquema de docetaxel y ciclofosfamida más trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo o docetaxel y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama Her-2 negativo

## V. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la tolerancia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sometidas a tratamiento neoadyuvante con docetaxel y ciclofosfamida más trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo y Docetaxel, Ciclofosfamida en pacientes con HER – 2 negativo

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar la tasa de respuestas clínicas y patológicas en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado sometidas a tratamiento neoadyuvante con docetaxel y ciclofosfamida más trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo y Docetaxel, Ciclofosfamida en pacientes con HER – 2 negativo

## VI. MATERIAL Y METODOS

### CRITERIOS DE INCLUSION

1. Consentimiento informado.
2. Confirmación histopatológica (determinación de receptores hormonales y Her2Neu )
3. Mujeres entre 18 y 70 años.(mayores de 70 años a consideración del Investigador).
4. Enfermedad en etapas IIB, IIIA, IIIB.
5. Sin Tratamiento previo de Quimioterapia
6. Estado funcional (ECOG) 0 o 1
7. Función Cardíaca, hepática y renal normales
8. Requisitos de Laboratorio

#### Hematología:

Neutrófilos  $\geq 2.0 \times 10^9/L$ .  
Plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ .  
Hemoglobina  $\geq 10g/DL$

#### Función cardíaca:

Electrocardiograma o Ecocardiograma normales, en caso de considerarse necesario se evaluará por FEVI (MUGA Scan)

#### Función renal:

CREATININA SERICA  $\leq 1.5 \text{ MG/DL}$

#### Función hepática:

Bilirrubina total  $\leq 1U \text{ LN}$ , ASAT(SGTO) y ALAT (SGPT)  $\leq 2.5ULN$ , Fosfatasa Alcalina  $\leq 5 \text{ LN}$

Las Pacientes con ASAT y/o ALAT  $> 1.5 \text{ LNS}$  asociados con fosfatasa alcalina  $> 2.5 \text{ LNS}$  no se consideran aptas para el estudio.

9.- Prueba negativa de embarazo (en orina o en sangre) obtenida dentro de los siete días anteriores al registro para todas las mujeres con potencial reproductivo



## CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Tratamiento Previo para el Cáncer de Mama (Inmunoterapia, Hormonoterapia, Quimioterapia, Radioterapia)
- 2.-Carcinoma Inflamatorio.
3. -Cáncer de mama Bilateral
4. -Pacientes Embarazadas o en Periodo de Lactancia
5. -Cáncer de mama metastásico.
6. -Neurotoxicidad Sensorial o Motora grado 2 o mayor de acuerdo con los criterios de la NCI.
7. -Enfermedades o condiciones clínicas serias:
  - a) Insuficiencia Cardíaca
  - b) Transtornos Psiquiátricos
  - c) Infección Activa
  - d) Úlcera Péptica Activa
  - e) Diabetes Mellitus descompensada
8. -Antecedentes o condición actual de neoplasia diferente del carcinoma de mama.
9. -Tratamiento Crónico con Corticoesteroides.
10. -Participación en otro Estudio de Investigación.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Progresión o no respuesta ( enfermedad estable posterior a la administración de 4 ciclos) del cáncer durante el tratamiento
2. Deseo de abandonar el estudio
3. Toxicidad grave (se excluye astenia, alopecia, hiporexia, etc.)grado 3-4 en 2 ó mas ocasiones que no revierte o mejora con las medidas de apoyo o con la reducción y ajuste de dosis de quimioterapia

## CONSIDERACIONES ETICAS

- Todo paciente ingresado al estudio Firmará una Carta de Consentimiento Informado, en donde en forma escrita y en lenguaje no médico se le explicará sobre los objetivos del estudio, el plan de tratamiento y los posibles efectos adversos del mismo. (Anexo 3).
- El estudio se realizará de acuerdo a los Criterios de la Convención de Helsinki.  
Estudio aprobado por el Comité de Etica e Investigación

## ANALISIS ESTADISITICO.

Los datos serán recabados en Hoja Recolectora Se utilizarán medidas de tendencia central promedio y DE , así mismo para las variables cuantitativas se utilizará t de Student y para las variables ordinales con prueba de Wilcoxon . Se puede efectuar análisis de asociación mediante coeficiente de correlación de Spearman.

## RECURSOS Y APOYO LOGISTICO

1. Personal del Servicio de Oncología Médica ( Residentes, Médicos Adscritos, Enfermería), que se encuentren en turno.
2. Personal del Servicio de Oncología Quirúrgica de la Sección de Tumores de Mama (Residentes y Médicos Adscritos en turno).
3. Personal de Laboratorio, para la toma de muestras y procesamiento de las mismas, en turno.

Personal del Servicio de Radiología e Imagen (Médicos Adscritos, Residentes, Enfermería y Técnicos en turno), para la realización, procesamiento e interpretación de los estudios de gabinete

## VII. Resultados

Se incluyeron 18 pacientes con cáncer de Mama localmente avanzado (véase *tabla 1*), de las cuales al reporte preliminar 10 pacientes finalizaron tratamiento con Quimioterapia Neoadyuvante (8 ciclos de tratamiento), el resto se encuentran aún recibiendo tratamiento neoadyuvante; 4 recibieron esquema TCH (Docetaxel, Ciclofosfamida y Trastuzumab) por ser Her 2 positivo y 6 esquema TC (Docetaxel y Ciclofosfamida) por ser Her 2 negativo.

9 pacientes fueron candidatas a tratamiento quirúrgico de las cuales a 4 pacientes se les realizó cirugía conservadora (cuadrantectomía) y en las otras 5 pacientes mastectomía radical modificada, 1 paciente presentó respuesta parcial a tratamiento con QT Neoadyuvante pero no fue operada a consideración de cirujano oncólogo indicando Radioterapia Neoadyuvante.

<b>Tabla 1 Características Demográficas N=18 (%)</b>	
<b>Edad</b>	
<b>Media (rango)</b>	55 (37 - 82)
<b>Tumor</b>	
<b>T2</b>	3 (17)
<b>T3</b>	12 (67)
<b>T4a</b>	0
<b>T4b</b>	2 (11)
<b>T4c</b>	1 (5)
<b>Ganglios</b>	
<b>N0</b>	3 (17)
<b>N1</b>	11 (61)
<b>N2</b>	4 (22)
<b>RE</b>	
<b>Positivos</b>	6(33)
<b>Negativos</b>	12(67)
<b>RP</b>	
<b>Positivos</b>	7 (39)
<b>Negativos</b>	11(61)
<b>Her 2</b>	
<b>Positivo</b>	7 (39)
<b>Negativo</b>	11 (61)

De las 10 pacientes que culminaron tratamiento al análisis preliminar 5 presentaron respuesta clínica completa al tumor y de estas 10 pacientes 7 tenían tumor a nivel ganglionar. De estas últimas 7 pacientes 6 presentaron respuesta clínica completa.

De las 9 pacientes operadas 4 pacientes alcanzaron respuesta patológica completa a nivel de Tumor.

De las 9 pacientes operadas 6 tenían actividad tumoral a nivel ganglionar al inicio del tratamiento, alcanzando las 6 respuesta patológica completa.

De las 5 pacientes con respuesta clínica completa 4 presentaron respuesta patológica completa a nivel tumoral y a nivel ganglionar 6 pacientes con respuesta clínica completa a nivel ganglionar 6 presentaron respuesta patológica completa. (tabla 2)

<b>(Tabla 2) Respuesta N=10 (%)</b>	
<b>Respuesta clínica (tumor)</b>	
Completa	5 (50)
Parcial	5 (50)
No respuesta	
<b>Respuesta (ganglionar)</b>	
Completa	9 (90)
Parcial	1 (10)
No respuesta	
<b>Respuesta patológica (tumor)</b>	
Completa	4(40)
Parcial	5(50)
No evaluable	1(10)
<b>Respuesta patológica (ganglionar)</b>	
Completa	9 (90)
Parcial	0
No evaluable	1 (10)

#### Intensidad de dosis

1 paciente completo 6 ciclos de los cuales 5 ciclos fue al 75%, otras 2 pacientes requirieron disminución de dosis del 25% en 6 ciclos y una de ellas se redujo al 50% en 4 ciclos. El resto de las pacientes completaron tratamiento al 100% manteniendo una intensidad de dosis del 92% al análisis de ambos esquemas.

## Cirugía

De las 18 pacientes incluidas, al análisis preliminar 10 completaron 8 ciclos de quimioterapia y 9 de estas pacientes se sometieron a cirugía. En 5 pacientes la cirugía realizada fue Mastectomía radical modificada y en 4 se realizó cirugía conservadora (cuadrantectomía).

Concluyendo en este análisis preliminar que la cirugía conservadora se realizó en el 44% de las pacientes.

## Toxicidad

De 78 eventos de quimioterapia se presentó toxicidad de la siguiente forma (de acuerdo a criterios de WHO)

Toxicidad hematológica se presentaron 2 eventos grado 3 que solo uno requirió retraso de 3 días de tratamiento y los otros 2 eventos se presentaron en último ciclo, en diferentes pacientes.

Existió un evento grado 4 que requirió ajuste de toda la quimioterapia dosis y suspensión de trastuzumab.

En lo que respecta a eventos no hematológicos náusea y emesis grado 3 en 1 paciente siendo el resto de la toxicidad grado 1 y 2. (Véase Tabla 3)

**Tabla 3: Efectos Adversos**

<b>Toxicidad</b>	<b>Grado 1-2</b>	<b>Grado 3-4</b>
<b><i>Hematológica</i></b>		
<b>Neutropenia</b>	0	3
<b>Anemia</b>	2	0
<b>Plaquetas</b>	0	0
<b><i>No Hematológico</i></b>		
<b><i>Dermatológico</i></b>		
<b>Diarrea</b>	20	1
<b>Neuropatía</b>	14	0
<b>Mucositis</b>	18	0
<b>Epifora</b>	8	0
<b>Sx fuga capilar</b>	4	0
<b>Nausea</b>	10	1
<b>Emesis</b>	4	1
<b>Astenia</b>	65	0
<b>Alopecia</b>	68	0
<b>Hipertensión</b>	0	1

## VIII. DISCUSION

En los últimos años se ha incrementado el interés en el uso de quimioterapia neoadyuvante, con el objetivo primordial de negativizar el tumor primario en la glándula mamaria y la actividad tumoral a nivel axilar, lo que permite realizar cirugías conservadoras como cuadrantectomía.

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ofrece ventajas al tratamiento con quimioterapia adyuvante desde el punto de vista práctico y teórico; la ventaja práctica incluye la respuesta clínica y la correlación entre una respuesta corta y una respuesta mayor con la supervivencia global ,a mayor respuesta mayor supervivencia y viceversa y mas posibilidad de realizar cirugía conservadora, le ventaja teórica es utilizar terapia sin resistencia cruzada que se valora in vivo con la respuesta tumoral medible.

Se prefiere administrar toda la quimioterapia antes de la cirugía por diversas razones, 1) la intensidad de dosis es mayor neoadyuvante que adyuvante, la toxicidad es menor, y 3) desde el aspecto psicológico es mejor para las pacientes sobre por la alopecia .

Actualmente se recomienda de 6 a 8 ciclos antes de llevar a tratamiento quirúrgico siempre y cuando se tenga respuesta clínica gradual a tratamiento.

En este estudio presentamos un informe preliminar del resultado de la respuesta tumoral para pacientes que completaron 8 ciclos de quimioterapia a base de ciclofosfamida y docetaxel con trastuzumab para Her2neu positivo y sin este último con Her2neu negativo

De las 10 pacientes que terminaron 8 ciclos de Quimioterapia 9 fueron evaluables y sometidas a tratamiento quirúrgico, sólo 1 caso (10%) no fue evaluable por no ser candidata a cirugía a pesar de haber tenido respuesta clínica parcial del 80% y fue candidata a Radioterapia neoadyuvante

De las 9 pacientes operadas el 44% (4 pacientes) presentaron respuesta patológica completa, de las pacientes que alcanzaron respuesta clínica completa 80% (4 pacientes) presentaron respuesta patológica completa, de estas el 50% recibió esquema con TCH y el 50% esquema TC respondiendo de la misma forma Her 2 positivo que Her 2 negativo

De las pacientes que presentaron respuesta patológica completa el 50% (2 pacientes) fue triple negativo y 50% RE y RP negativos con Her 2 positivo.

Los resultados comentados son preliminares ya que el 44% de la pacientes no ha finalizado tratamiento de quimioterapia

Sin embargo a pesar del número reducido de la muestra los datos proporcionados corresponden a lo reportado a nivel Internacional referente al porcentaje de respuestas completas con esquema sin antraciclinas (44%), con toxicidad hematológica y no hematológica grado 3-4 en solo 9% siendo manejable.

Los resultados de un estudio retrospectivo realizado en este mismo Centro Médico en el 2008 de paciente con cáncer de Mama Localmente avanzado, que recibieron QT neoadyuvante a base de esquema con antraciclinas ( FEC 75 y FEC 100) los resultados reportados son los siguientes:

Respuesta clínica completa (no se diferencia entre tumor ni ganglionar) fue de 18% para FEC 75 y 40% para FEC 100.

Para FEC 75 la tasa de respuesta patológica completa fue 14.7% y para FEC 100 de 28%, en este estudio no se administró trastuzumab por no estar indicado en el tratamiento de cáncer de mama, esta aprobación se realizó después de la revisión retrospectiva.

La tasa de respuesta patológica con el esquema TCH para Her 2 positivo y TC para Her 2 negativo en este estudio es de 40% , versus 28 % obtenida en el retrospectivo analizado en este centro médico lo que marca una diferencia considerable en relación a este reporte preliminar; es decir la positividad o negatividad de Her2Neu ,no influyó en la respuesta patológica obtenida

Los resultados de estudios internacionales con quimioterapia Neoadyuvante a base de Antraciclinas + Taxanos alcanzan un rango de respuesta patológica completa de: 14.3% (von Minckwitz et al, 2005 –GEPARDUO-) hasta el 30.8% (Smith et al, 2002 – Aberdeen-) y en estudios con trastuzumab + QT en Her 2 positivo se documentan respuestas patológicas completas del 12% (Bines et al 2003) hasta del 65% (Buzdar et al 2005)

Tomando en cuenta los resultados de estas referencias, lo observado en nuestra población en pacientes con Her 2 negativo con quimioterapia neoadyuvante sin antraciclinas presenta mayor tasa de respuesta patológica completa ( en este estudio se reporta 33%) y en pacientes con Her 2 positivo + quimioterapia sin antraciclinas la respuesta patológica completa documentada en este estudio es del 50% comparable con lo reportado a nivel Internacional, aunque la muestra de este estudio es pequeña y puede influir en el porcentaje por lo que posteriormente se hará el análisis de una muestra más grande.

## IX. Conclusiones

Un esquema Neoadyuvante sin antraciclinas ofrece mayor tasa de respuesta clínica y patológica comparado con grupo histórico que recibió esquema FEC 100 siendo tolerable con toxicidad hematológica y no hematológica aceptable,

Docetaxel + ciclofosfamida en pacientes con Her 2 negativo ofrece una tasa de respuesta patológica del 33%, semejante a la tasa de respuesta con esquemas a base de antraciclinas y taxanos.

Docetaxel + Ciclofosfamida + Trastuzumab ofrece una tasa de respuesta patológica completa del 50%, semejante a lo reportado a nivel internacional, esperando que este porcentaje cuando realicemos el análisis final que incluye un numero mayor de pacientes

La toxicidad grado 3-4 se presentó en el 9 % de los casos siendo manejable.

Se requieren de estudios fase 3 para comparar esquemas neoadyuvantes con antraciclinas y taxanos concomitante y secuencial vs esquemas sin antraciclinas para valorar el mejor esquema de tratamiento.



## X. REFERENCIAS

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México (<http://www.dgepi.salud.gob.mx>)
2. Kuerer HM, Newman LA, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axilar lymph node response to doxorubicin based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17(2):460-9
3. Fisher B, Bryant J, Wolmark, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16(8):2672-85
4. Bonadona G, Brusamolina E, Valagusa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976;294:405-10
5. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised tyrials. Lancet 1998;352:930-42
6. J. G. Foncillas. Biología molecular en cáncer. Programa interactivo de formación. Provenza, Barcelona 2003. Prous Science
7. Perry MC, et al. The american Society of clinical oncology, Educational book, 41<sup>st</sup> annual meeting, Orlando, florida 2005.
8. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, et al. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non metastatic breast cancer. Can Treat rev 2005;31:283-302
9. Kuroi K, Bando H, Saji S, et al. Weekly schedule of docetaxel in breast cancer: evaluation of response and toxicity. Breast cancer 2003;10(1):10-4
10. Tabernero J, Climent MA, Lluch A, et al. A multicentre, randomized phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol, 2004;15(9):1358-65
11. E. Rivera, J.A. Mejia, B. Arun, R. Adinin, R. Walters, et al. Phase III study of docetaxel weekly versus every 3 weeks in patients with metastatic breast cancer. Final results. Journal of Clinical oncology, 2006 ASCO annual meeting proceedings part I. Vol 24, No 18s (june 20 supplement), 2006:574
12. Michael C. Perry, Clay M. Anderson, Donald C. Doll, Vikas Malhotra, Nasir Shahab, James E. Wooldridge. The Chemothreapy Sourcebook. LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS. Philadelphia 2004.

13. Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimen for Her-2 positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2008;13:515-525
14. Salmón DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her-2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her.2. . *Engl. J Med* 2001;344-783
15. Marty M, Cognetti F, Martaninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: The M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274
16. Millar K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl Med* 2007;357:2666-2676
17. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *CANCER, Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. Lippincot Williams and Wilkins. 2005.
18. Pegram MD, Lopez A, Majka M, et al. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000;27(suppl 11):21-25
19. Fountzilas G, Athanassiades A, Papadimitriou V, et al. Paclitaxel and carboplatin as first line chemotherapy for advanced breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1998;12(suppl 1):45-48
20. Fitch RA, Suman VJ, Mailliard JA, et al. N9932: phase II cooperative group trial docetaxel (D) and carboplatin (CBDCA) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003:22-23
20. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing ACT with ACTH and with TCH in the adjuvant treatment of Her2 positive early breast cancer patients. Second interim analysis. Available at: [www.bcirg.org](http://www.bcirg.org). Accessed January 22, 2007

# ANEXOS

## Consentimiento Informado

México D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_

Carta de consentimiento informado del estudio titulado:

### **ESTUDIO PROSPECTIVO FASE II PARA EVALUAR RESPUESTAS PATOLOGICAS DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO A BASE DE DOCETAXEL Y CICLOFOSFAMIDA MÁS TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON HER 2 POSITIVO**

Estimado

Sr.(a). \_\_\_\_\_

Usted padece una enfermedad llamada cáncer de mama y su médico le está invitado(a) a participar en un estudio para evaluar respuestas patológicas del esquemas de tratamiento con quimioterapia Neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado a base de Docetaxel y Ciclofosfamida mas Trastuzumab en pacientes con HER- 2 positivo

Usted es candidato(a) recibir tratamiento a base de Docetaxel y Ciclofosfamida más Trastuzumab en pacientes con HER- 2 positivo, que es un tratamiento con quimioterapia y otro medicamento que no es quimioterapia, que lo que va a hacer es unirse a los receptores de las células tumorales, evitando con esto que en el interior de la célula tumoral se lleve a cabo la estimulación para su crecimiento. Sin embargo, a pesar de que este tipo de tumor tiene un gran número de estos receptores en las células tumorales; pueden existir ciertas alteraciones en la forma de los receptores que al llegar el medicamento no puede unirse a ellos; o también en ciertas circunstancias puede ser que haya un número pequeño de estos receptores; lo cual nos puede originar resistencia o poca efectividad del tratamiento que recibirá.

Quimioterapia es un tratamiento que destruye las células malignas en nuestro cuerpo. Por actuar sobre células cancerosas que se duplican rápidamente, también pueden ejercer sus efectos en células normales que tiene características similares teniendo los siguientes efectos:

- ~ Caída de cabello que es reversible generalmente al término del tratamiento
- ~ Asco y vómito de duración e intensidad variable de acuerdo a cada medicamento y susceptibilidad de cada paciente (estos disminuyen al máximo con pre-medicación)
- ~ Baja de defensas que con alguno de estos tratamientos puede ser intensa y que inclusive puede ocasionar internamiento para aislamiento y aplicación de antimicrobianos
- ~ Baja de plaquetas lo cual es raro, pero puede ocasionar sangrados y ameritar internamiento y transfusión de plaquetas
- ~ Ulceras en la boca que en algunos casos pueden imposibilitar la alimentación. Estas úlceras generalmente ceden con tratamiento local y sencillo
- ~ Y la bioterapia se administra intravenosamente, con premedicación ( esteroide y el uso de antihistaminicos intravenoso o vía oral), también se administrará la primera dosis en 2 hrs y las posteriores para 1 hora.

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal, se trata de sustancias que pueden localizar las células cancerosas y unirse a ellas dondequiera que estén en el cuerpo. El trastuzumab destruye las células cancerosas que producen la proteína HER2.

El trastuzumab se administra por vía intravenosa (es decir, en la vena) en el hospital- La primera dosis se administra por medio de una infusión de 90 minutos. Si esta dosis se tolera, la infusión puede acortarse

Los principales efectos adversos relacionados al tratamiento son síntomas relacionados durante la infusión del medicamento, principalmente con la primera administración; como es fiebre, escalofrío, dolor abdominal, astenia, dolor torácico, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos; artralgia, mialgia, rash, bochornos, lesiones en la piel como ronchas y comezón, cansancio, cefalea, falta de aire y baja de presión arterial; sólo síntomas severos se llegan a presentar en el 1% de la población;

Estos efectos son prevenibles para disminuir el riesgo al máximo de que se presenten, se administrara un medicamento llamado antihistaminico para evitar esta sintomatología. Otro efecto adverso que se presente en aproximadamente 3% de los pacientes es insuficiencia cardiaca, por lo que se mantendrá en vigilancia médica y solicitaremos estudios de control como electrocardiograma y ecocardiograma para vigilar alteraciones, en la función de su corazón y suspender el medicamento al menor indicio de afección del corazón

En el hospital estamos realizando un estudio para evaluar respuestas patológicas del esquemas de tratamiento con quimioterapia Neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado a base de y Ciclofosfamida mas Trastuzumab en pacientes con HER- 2 positivo en la población de nuestro país.

Debe usted saber que para reducir la posibilidad de que usted presente complicaciones graves, se han valorado sus laboratorios y antecedentes personales, y por no contar con factores de riesgo para éstas, se le está ofreciendo ser parte del grupo de pacientes que utilizarán Docetaxel y Ciclofosfamida mas Trastuzumab en pacientes con HER- 2 positivo para establecer así la respuesta a este tratamiento

**Debe usted saber que para reducir la posibilidad de que usted presente complicaciones graves, se han valorado sus laboratorios y antecedentes personales y por no contar con factores de riesgo para éstas se le está ofreciendo ser parte del grupo de pacientes que utilizara Docetaxel, Ciclofosfamida y Trastuzumab en pacientes HER 2 positivo para establecer así el beneficio de este tratamiento**

**Si usted desea participar en el estudio deberá ser de forma consciente y voluntaria, debe estar enterado(a) que no realizará gasto alguno, que no recibirá recompensa económica por ingresar y que su única responsabilidad al ingresar al estudio es acudir a consulta y responder las preguntas que normalmente realizamos, independientemente de si se está o no en un proyecto de investigación, en las visitas de seguimiento que se realizarán de acuerdo a las normas del Servicio.**

**Por otro lado, si acepta ingresar al estudio de igual forma puede retirar su autorización y abandonar el estudio cuando usted así lo decida. En caso de aceptar ingresar al estudio y posteriormente abandonarlo o no aceptar ingresar al proyecto, la atención medica por parte del personal de la institución no se verá afectada por lo que puede expresar de forma abierta su rechazo.**

Las normas propias de la institución y del país obligan a que usted firme de forma voluntaria este consentimiento, en caso de aceptar ingresar al proyecto debe firmar esta hoja junto con dos testigos para así cumplir con las regulaciones existentes.

## Paciente

Yo \_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades y de forma voluntaria acepto que he sido invitado a participar en el proyecto titulado **ESTUDIO PROSPECTIVO FASE II PARA EVALUAR RESPUESTAS PATOLOGICAS DEL ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO A BASE DE DOCETAXEL Y CICLOFOSFAMIDA MÁS TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON HER-2 POSITIVO** informando a la institución y mi medico tratante el(la) Dr.(a) \_\_\_\_\_ que

\_\_\_\_\_ (Acepto / No acepto) ingresar al estudio.

1. He leído el consentimiento informado para este estudio y he recibido una explicación acerca de la naturaleza, propósito, duración y efecto de riesgos del estudio. Me han contestado todas mis preguntas de manera satisfactoria
2. Estoy de acuerdo en participar en este estudio y estoy de acuerdo en cooperar totalmente con el investigador y me pondré en contacto con el de inmediato si luego he sufrido un síntoma raro o inesperado durante el estudio. Durante el curso del estudio notificaré al investigador de cualquier otro tratamiento médico que pudiera recibir por otra situación.
3. He informado al investigador de todas mis enfermedades y medicamentos que estoy tomando y de las consultas que he recibido en los últimos 6 meses.
4. He informado a los investigadores de cualquier participación mía en otros estudios clínicos en el último año
5. Entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo rehusarme a participar o puedo retirarme del estudio en cualquier momento que lo desee, sin multas o pérdida de los beneficios a los que tengo derecho
6. Estoy consciente que si no coopero totalmente con las solicitudes y recomendaciones del investigador, podría hacerme daño al participar en este estudio
7. Comprendo que cualquier información que esté disponible durante el curso del estudio que pudiera afectar mi disponibilidad para participar me será revelada lo antes posible
8. Estoy de acuerdo en que los resultados del estudio pueden mostrarse a las autoridades apropiadas y en foros médicos de investigación nacional o extranjeros.
9. Mi nombre y dirección se mantendrá bajo carácter de confidencialidad
10. Entiendo que durante el proceso de tratamiento no puedo embarazarme y si así es mi deseo debo informarlo inmediatamente a mi medico ya que el riesgo de afectar mi embarazo por el tratamiento es muy alto, si durante el tratamiento me embarazo y no se notifica inmediatamente estoy de acuerdo en que se presente mi caso al comité de ética para valorar la interrupción de mi embarazo
11. El comité de Ética y/o Consejo de Revisión Institucional o las autoridades locales o extranjeras podrá desear examinar mis registros médicos a fin de verificar la información recopilada. Al firmar este consentimiento informado, otorgo el permiso para la revisión de mis registros.

<b>Paciente:</b>  _____	<b>Médico:</b>  _____
Nombre y Firma Teléfono de Contacto: _____	Nombre y Firma del Médico Tratante o Investigador Teléfono de contacto 5200-5003 Ext. 144-35 *
<b>Testigo 1:</b>  _____	<b>Testigo 2:</b>  _____
Nombre y Firma Teléfono de Contacto: _____	Nombre y Firma Teléfono de Contacto: _____
<p><b>*Investigadores Principales:</b> Dr. Fernando Aldaco Sarvide y Dr. Noé Flores Anaya. Teléfono de contacto: 5200-5003 Ext. 144-35. Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, México, D.F. (Edificio de Consulta Externa, Primer piso, Consultorio 103).</p> <p>Presidente del Comité de Ética: Dr. Abel Archundia García Teléfono de contacto: 5200-5003 ext. 14622 y 14629 Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, México, D.F.</p>	

## **HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### REGISTRO BASAL

Nombre: _____	Edad: _____
No Paciente: _____	Peso: _____
Teléfono: _____	Talla: _____
Fecha de Nacimiento: _____	Fecha de Ingreso al proyecto: _____
Superficie Corporal: _____	Fecha de diagnóstico: _____

Sitio del Primario: _____	Estadio clínico: (Etapa y TNM): _____
Antecedentes de importancia:	

### Reporte de Patología inicial


### Tratamiento de QT Neoadyuvante


ECOG (Estado funcional):	
--------------------------	--

### Exploración física (datos de importancia):

1.
2.
3.
4.
5.
6.



Laboratorio (Fecha:     /     /     ):		
Hb	ALT	Otros
Leucocitos	AST	
Neutrófilos	BT                      BI	
Plaquetas	Magnesio	
Calcio	Creat. Sérica	
Albúmina	Glucosa	

Estudios de gabinete:		
Estudio	Fecha (dd/mm/aaaa)	Hallazgo (medición)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

Reporte de patología


Comentarios:


---

Nombre y Firma del recolector de datos, y fecha

**REGISTRO DE CITA PARA TRATAMIENTO:      1   2   3   4   5   6   7   8**

No Paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de Cita: \_\_\_\_\_  
 No.Ciclo de quimioterapia: \_\_\_\_\_

Registro de Toxicidad					
Toxicidad	Grado	Toxicidad	Grado	Toxicidad	Grado

ECOG (Estado funcional): \_\_\_\_\_

Exploración física (datos de importancia):

1.
2.
3.
4.
5.
6.

Laboratorio (Fecha:    /    /    ):		
Hb	ALT	Otros
Leucocitos	AST	
Neutrófilos	BT                      BI	
Plaquetas	Magnesio	
Calcio	Creat. Sérica	
Albúmina	Glucosa	

Estudios de gabinete:		
Estudio	Fecha (dd/mm/aaaa)	Hallazgo (medición)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

Valoración de la Respuesta (especificación)

Respuesta completa:	
Respuesta parcial:	
Enfermedad Estable:	
Progresión:	
No Evaluable:	

Comentarios:


---

Nombre y Firma del recolector de datos, y fecha

### REGISTRO DE FIN DE TRATAMIENTO

No Paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de Cita: \_\_\_\_\_

Registro de Toxicidad					
Toxicidad	Grado	Toxicidad	Grado	Toxicidad	Grado

ECOG (Estado funcional): \_\_\_\_\_

Exploración física (datos de importancia):

1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
Laboratorio (Fecha:     /     /     ):		
Hb	ALT	Otros
Leucocitos	AST	
Neutrófilos	BT	BI
Plaquetas	Magnesio	
Calcio	Creat. Sérica	
Albúmina	Glucosa	

Estudios de gabinete:		
Estudio	Fecha (dd/mm/aaaa)	Hallazgo (medición)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

Valoración de la Respuesta (especificación)	
Respuesta completa:	
Respuesta parcial:	
Enfermedad Estable:	
Progresión:	
No Evaluable:	

Comentarios: (MOTIVO DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO)


Número de ciclos aplicados: \_\_\_\_\_

Motivo de suspensión:

- |                |                               |                          |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|
| Toxicidad ( )  | Retiro de consentimiento ( )  | Evento adverso serio ( ) |
| Progresión ( ) | Suspensión de tratamiento ( ) |                          |

---

Nombre y Firma del recolector de datos, y fecha

## REGISTRO DE SEGUIMIENTO

No Paciente: \_\_\_\_\_ Fecha de Cita: \_\_\_\_\_

Registro de Toxicidad Tardía					
Toxicidad	Grado	Toxicidad	Grado	Toxicidad	Grado

ECOG (Estado funcional): \_\_\_\_\_

Exploración física (datos de importancia):

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

Estado actual de la enfermedad:

Progresión \_\_\_\_\_  
Muerte \_\_\_\_\_

Sin progresión \_\_\_\_\_

**Fecha de progresión** \_\_\_\_\_

**Fecha de muerte** \_\_\_\_\_

### COMENTARIOS


\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del recolector de datos, y fecha