



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA



TESIS:

ESTUDIO FASE II ALEATORIO

**EFICACIA DE LA ADICIÓN DE CISPLATINO A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, TRIPLE NEGATIVO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. MARIA CRISTINA AGUILAR MARTINEZ

TUTOR:

DRA. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS

México, D.F. Julio de 2014



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. ABELARDO MENESES
DIRECTOR DEL HOSPITAL**

**DRA. SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. GERMAN CALDERILLO RUÍZ
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

**DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS
TUTOR DE TESIS**

**DRA. MARIA CRISTINA AGUILAR MARTINEZ
TESISTA**

CONTENIDO

- MARCO TEÓRICO.....Página . 4
- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....Página .12
- METODOLOGÍA.....Página .13
- RESULTADOS.....Página .20
- DISCUSIÓN.....Página .28
- CONCLUSIONES.....Página .29
- BIBLIOGRAFÍA.....Página .30
- ANEXOS.....Página .31

ESTUDIO FASE II ALEATORIO

EFICACIA DE LA ADICIÓN DE CISPLATINO A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, TRIPLE NEGATIVO

MARCO TEORICO

Epidemiologia

El cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres a nivel mundial de acuerdo al globocan 2012 se registraron 1,676, 633 nuevos casos y una mortalidad 521,817 casos. (Ferlay J, 2012) En EUA se estima para 2014 cerca de 232,670 nuevos casos y una mortalidad de 40,000 casos, el 61% de los casos son enfermedad localizada, 32% enfermedad regional y solo 5% son metastasicos al momento del diagnóstico. (SEER, 2010)

En México el cáncer de mama es un grave problema de salud pública teniendo un padrón epidémico siendo el primer lugar en incidencia en las neoplasias malignas, a partir del año 2006 desplazó al cáncer de cérvix uterino en el número de muertes en mujeres mexicanas entre los 30- 54 años. En base a los datos del Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM), en al año 2003 se notificaron 12,952 nuevos casos de los cuales 464 (4%) se reportaron como carcinoma in situ. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) para el año 2007 se presentaron 744 casos nuevos de los cuales un 68% fueron enfermedad localmente avanzada y un 12% enfermedad metastasica (Mohar A, 2009)

Clasificación molecular

Gracias a los avances en la biología molecular de acuerdo a la expresión génica se se han logrado determinar los subtipos moleculares de cáncer de mama usando análisis de microarray, de tal manera que Perou y cols. Describen cuatro subtipos de cáncer de mama siendo los siguientes: Luminal A y B, Her 2 Positivo, basal like, tejido mamario normal y claudin Low estos son carcinomas ductales invasivos triple negativos

caracterizados por disminución en la expresión de genes que codifican las proteínas de adhesión celular como son E-cadherina, occludina, claudinas 3,4 y 7. Tumores Claudin low muestran transición epitelio mesenquima, alta expresión de HIF, respuestas sistema inmune y procesos biológicos asociados células madre. (Schmadeka R, 2014)

El subtipo Luminal A es determinado por tener receptor de estrógenos y progesterona, pero Her 2 negativo y ki 67 menor de 14% mientras que luminal B se subclasifica en Her 2 positivo o Her 2 negativo este se caracteriza por tener receptor estrógeno positivo, receptor de progesterona puede ser negativo o bajo ki 67 mayor de 14%, luminal B Her positivo se caracteriza por receptores de estrógeno positivos, cualquier ki 67 y cualquier valor de receptor de progesterona. El subtipo Her 2 positivo, tiene ausencia de receptor hormonales pero sobreexpresión y/o amplificación de Her 2 y finalmente el subtipo triple negativo este subgrupo tiene ausencia de receptores hormonales y Her 2 negativo. (Goldhirsch A, 2013)

Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN)

Respecto a la incidencia del cáncer de mama el subtipo triple negativo representa el 12 al 24% de los casos, estos ocurren generalmente en mujeres jóvenes afroamericanas o con ascendencia africana y bajos recursos socioeconómicos. Tiende a ser más agresivo, una recurrencia más temprana, mayor probabilidad de metástasis viscerales y a sistema nervioso central. En un estudio de 1,601 mujeres con cáncer de mama 180 fueron triple negativo con una tasa de recurrencia a distancia de 33.9% comparado con un 20.4% en aquellas que no eran triple negativo. CMTN tiende a tener una buena respuesta inicial a la quimioterapia, ellos recurren más rápidamente que otros tipos de cáncer de mama generalmente del primer al tercer año. La recurrencia a distancia es más común que la local y la media de supervivencia libre de recurrencia es de 9 meses. (Schmadeka R, 2014)

Estudios de imagen

La relación patología – imagen es integral en el diagnóstico de cáncer de mama, la presentación más común del cáncer de mama triple negativo (CMTN) en la mastografía es una masa sin calcificaciones (49%), masa hiperdensa (89%), con halo (68%) o forma lobular (28%), o márgenes circunscritos (32%) mientras que en los otros subtipos se presenta con forma irregular, márgenes espiculados, calcificaciones sospechosas. Cuando se realiza la valoración de pacientes con alto riesgo para CMTN podemos apoyarnos del ultrasonido mamario (sensibilidad de 92-100%) y resonancia magnética (reforzamiento T2 intratumoral, forma lobulada y márgenes no espiculados). Desafortunadamente estas lesiones no son detectadas por estos estudios de imagen en etapas tempranas, la mayoría son diagnosticados por una masa palpable o secreción del pezón. (Schmadeka R, 2014) Ver imagen 1

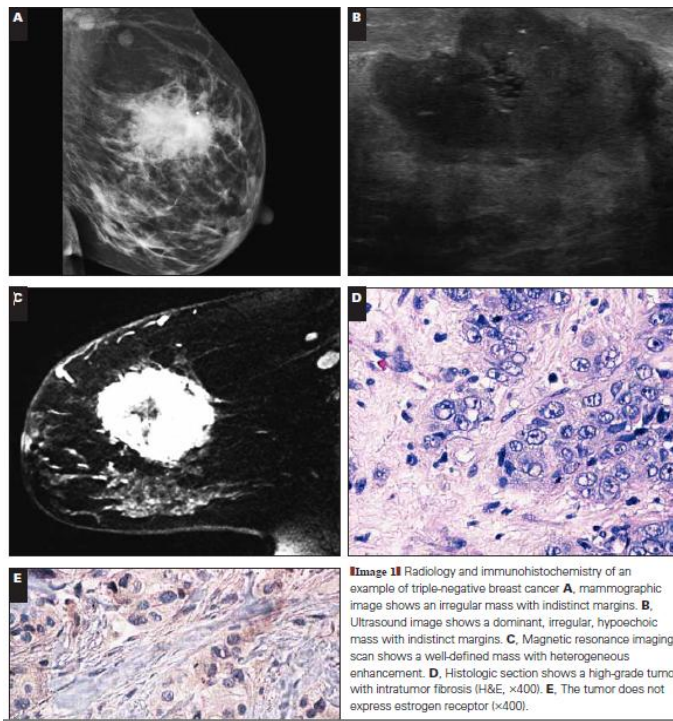


Imagen 1: Radiología de paciente con cáncer de mama triple negativo a) mastografía con masa irregular con márgenes indefinidos. b) Imagen de ultrasonido que muestra una masa irregular hipoeoica. c) Resonancia magnetica que muestra con reforzamiento heterogéneo y una masa bien definida. D) Corte histológico que muestra un tumor de alto grado con fibrosis intratumoral.

Patología

Histológicamente la mayoría de los CMTN son clasificados como carcinoma ductal invasivo de alto grado, carecen de expresión de receptores de estrógeno y progesterona así como de Her 2. CMTN son típicamente caracterizados por ser de alto grado, zonas necróticas centrales, áreas de proliferación fibrotica con gran hialinización. Presentan vasos sanguíneos de varios tamaños pero generalmente tienen paredes gruesas, comúnmente observado un infiltrado linfocítico perilobular en el tejido adyacente al tumor y un infiltrado linfocítico intratumoral. Lehmann y cols. Reportaron de acuerdo a la expresión genética fueron determinados siete subtipos de cáncer de mama triple negativo Basal like 1, basal like 2, inmunomodulador, mesenquimatoso, receptor luminal de andrógeno, célula madre mesenquimatoso e inestable (Schmadeka R, 2014) Ver imagen 2

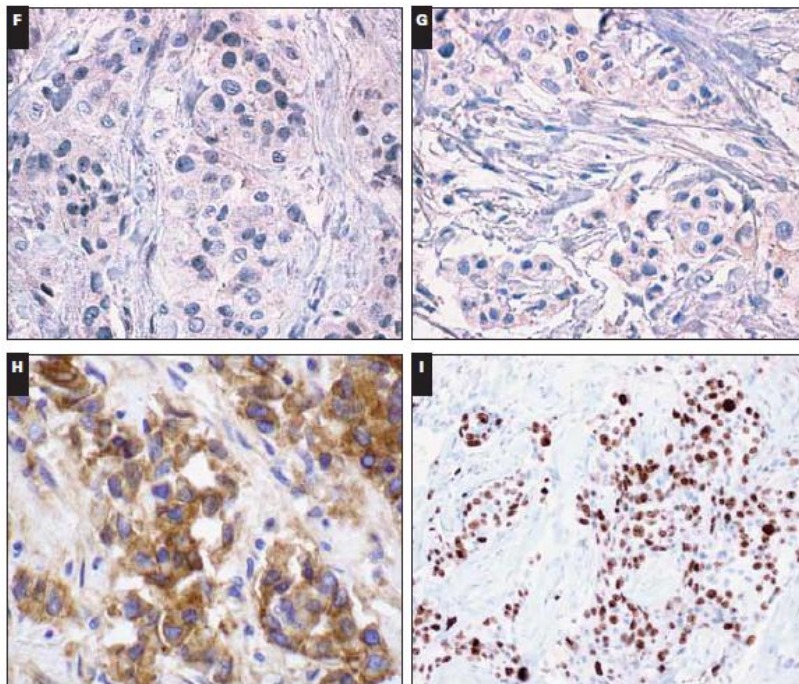


Imagen 2. F) Tumor no expresa receptor de progesterona G) Tumor que no sobreexpresa Her 2, H) Tumor muestra expresión de citoqueratinas 5 y 6, I) Tumor el cual muestra una alta tasa de proliferación la cual es mayor de 60%

CMTN, Basal like y Cáncer de mama en pacientes con BRCA 1

El término Basal like fue acuñado para describir los tumores que sobreexpresan genes que caracterizan células epiteliales basales del cáncer de mama basado en ensayos por microarray. Sin embargo la histología y fenotipo de inmunohistoquímica de CMTN y basal like se superponen aunque no son sinónimos. Una discordancia mayor del 30% es determinada en ambos grupos. Basal like ocurre en 15 – 20% de todos los subtipos de cáncer de mama y como el CMTN tiende a ocurrir en mujeres jóvenes premenopáusicas afroamericanas o con ascendencia africana, tiene un pobre pronóstico, mutación de p53, comparte características con el triple negativo. Sin embargo solamente el 55- 85% de los tumores basal like son triple negativos por inmunohistoquímica, estos generalmente sobreexpresan citoqueratinas (CK) 5/6, CK14, CK 17, laminina, Receptor del factor de crecimiento epidérmico, p16 y p53. (Schmadeka R, 2014)

Más del 75% de las mujeres que presentan mutación BRCA 1 tienen un fenotipo triple negativo, basal like o ambos. Mutaciones en el BRCA 1 y 2 se caracterizan por defectos en el proceso de recombinación homóloga de reparación del daño en la doble cadena de DNA. Comparado con la población normal presentan 20 – 30 veces mayor riesgo de cáncer de mama. Sin embargo solo las mutaciones en BRCA 1 son asociadas con tumores basal like. (Schmadeka R, 2014)

Carcinoma metaplasico de la mama es una entidad rara compromete menos del 1% de todos los carcinomas de la mama, es más frecuentemente triple negativo en cuanto al inmunofenotipo y perfil genómico acorde a tumor basal like. Este tumor es histológicamente heterogéneo y puede ser puramente epitelial o mixto con componente mesenquimal. Los componentes de este tumor no se ven en los otros subtipos y pueden tener diferenciación, condroide, ósea y sarcomatoide. Estos tumores frecuentemente sobreexpresan EGFR con un pobre pronóstico. Pacientes con ganglios linfáticos positivos sometidos a tratamiento adyuvante tienen una supervivencia libre de

progresión de 44% comparados con 72.5% carcinomas ductales invasivos triple negativo. (Schmadeka R, 2014)

Carcinoma medular corresponde a un 3 – 5% de los carcinomas invasivos de la mama, con características inmunofenotípicas al triple negativo, pero su característica molecular corresponde al grupo basal like. (Schmadeka R, 2014)

Carcinoma de tipo glandula salival representan solo el 2% de todos los primarios de mama, su características por inmunohistoquímica corresponden al triple negativo, la mayoría de estos tienen diferenciación epitelial y mioepitelial pero varia de acuerdo a cada caso. El subtipo carcinoma adenoideo quístico expresan proteína p63 y c-KIT. (Schmadeka R, 2014)

Tipo de cirugía en CMTN

En un estudio publicado en JAMA 2014 se incluyeron 1851 pacientes de 29 a 85 años con EC I a III, las cuales se sometieron a tratamiento con cirugía conservadora de la mama, siendo el objetivo principal la recurrencia local y el secundario la recurrencia regional, a distancia y SG. Un 12.6% (234 pacientes) eran cáncer de mama triple negativo, 72% luminal A, 3.5% luminal B, 3.5% Her 2 positivo. En este estudio las pacientes más jóvenes corresponden al grupo de CMTN 56 años vs 60 años, así como mayor tamaño tumoral 2.8 vs 1.8 p 0.01, El grado tumoral G3 86% vs 28% en tumores no triple negativo. El análisis multivariado muestra que no hay incremento en el riesgo de recurrencia entre el CMTN comparado con el luminal A con HR 1.4(IC 95%, 0.6-3.3), con luminal B HR 1.6 IC 95%0.5-5.2 p -0.43 y en Her 2. Solamente el tamaño tumoral se considero un predictor de recurrencia locorregional (HR 4.7 IC 95%, 1.6 – 14.3, p-0.006). Por lo que la cirugía conservadora de la mama en tumores triple negativo no se asocia con incremento en la recurrencia locorregional comparado con tumores no triples negativo. Sin embargo el fenotipo de CMTN se asocia a pobre supervivencia global. Por lo que la cirugía conservadora de la mama esta indicada en pacientes con CMTN. (Gangi A, 2014)

Respuesta Patológica en CMTN

La respuesta patológica completa en cáncer de mama es definida de cómo la desaparición completa microscópicamente de cáncer invasor en mama y axila (Kolacinska A, 2011).

La respuesta patológica completa se ha propuesto como un criterio indirecto para la predicción a largo plazo de beneficio clínico, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. (Kolacinska A, 2011)

En estudio publicado Cortazar 2014, se incluyeron cerca de 11,955 pacientes para analizar la respuesta patológica en neoadyuvancia. RPC (Desaparición del tumor de mama y ganglios linfáticos (ypT0 ypN0 o ypT0/is ypN0) se asoció con mejor SLP (ypT0 ypN0: hazard ratio [HR] 0.44, IC del 95%: 0.39 – 0.51; ypT0/is ypN0: HR 0.48, 0.43 – 0.54) y en SG (0.36, 0.30 – 0.44; 0.36, 0.31 – 0.42) que en aquellos donde se erradico solo el tumor de la mama (ypT0/is; SLP: HR 0.60, IC del 95% 55 – 0.66; OS 0.51, 0.45 – 0.58). (Cortazar P, 2014)

Un metanálisis publicado en 2014, se realizó un análisis entre la presencia de Respuesta Patológica completa en cáncer de mama triple negativo, el cual es un tumor con pobre pronóstico, con fuerte invasión tumoral y mayores tasas de respuesta patológica completa, por lo que Tasa de respuesta patológica completa es un factor pronostico en cáncer de mama triple negativo. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre RPC en cáncer de mama triple negativo posterior a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Se incluyeron 27 estudios con un total de 9,460 pacientes, OR relación entre la Respuesta patológica completa y los subtipos de cáncer de mama (CMTN vs No CMTN) fue 3.02 con un IC 95% 2.66 – 3.42, La RPC en CMTN fue de 28.9% IC 95% 27-30%, y en pacientes con no CMTN fue 12.5% IC 95%11-13.4%. Por lo que las mayores tasas de RPC se presentan en CMTN que en los no CMTN. En estos metanálisis

los esquemas de quimioterapia fueron Paclitaxel seguido FAC, AC-Taxano, FEC, Carboplatino AUC 6, TAC- D. Siendo las mayores tasas de RPC en el grupo de FEC x 6 ciclos seguido de paclitaxel por 4 ciclos trisemanales con Tasa de RPC 57% en el grupo de CMTN, comparado con 34% en el grupo no CMTN. Siendo todos el grupo de CMTN a favor del beneficio con quimioterapia neoadyuvante. (Wu K, 2014)

Obesidad y Cancer de mama

Se definirá como sobrepeso aquellas pacientes con IMC (Indice de masa corporal) mayor de 25, mientras que obesidad con IMC mayor de 30. De acuerdo al estudio publicado en el 2014 en cuando a la relación entre el IMC y el subtipo histológico en cáncer de mama, se incluyeron 779 pacientes con Receptor de estrógenos positivos, 182 pacientes CMTN y 60 pacientes con sobreexpresión de Her 2, la edad media fue de 20 a 44 años, respecto al grupo de CMTN fueron mujeres mas jóvenes, origen afroamericano, con edad temprana en el primer embarazo y contaban generalmente con una mastografía. Se demostró en el grupo de CMTN que presento un aumento en el IMC mayor de 10 kg/m² tomando como base los 18 años fue asociado con 2.0 IC 95% 1.2-3.3 con una p-0.02 en el desarrollo de CMTN. (Kawai M, 2014)

Estudios quimioterapia neoadyuvante en CMTN

La eficacia de la terapia neoadyuvante fue demostrado de manera concluyente en un estudio prospectivo de 1,118 pacientes entre 1985 y 2004 en el Centro de Cáncer MD Anderson (Houston, TX) los esquemas que recibieron fueron FAC, FEC, T-FAC, T-FEC y AC; de los cuales un 23% eran CMTN, una Respuesta Patologica Completa (PCR) se demostró en el 22% de los pacientes con CMTN comparado con las formas no CMTN la cual fue de un 11% (p-0.034), pero disminuyo la supervivencia libre de progresión (p-0.001) y la supervivencia global (SG) (p-0.001) en tres años, así como incremento en el riesgo de metástasis viscerales con una p -0.001. Pacientes con enfermedad residual para CMTN tienen peor SG comparado con el grupo no CMTN (p-0.0001), cabe descartar que

en este estudio la respuesta Patologica Completa (RPC) incluyo a pacientes con cáncer in situ. (Liedtke C, 2008; Liedtke C, 2008)

JUSTIFICACION

El cáncer de mama triple negativo se ha asociado con pobre pronóstico debido a la biología agresiva del tumor y la resistencia a terapias endocrinas así como a la resistencia a los agentes anti-HER2, y algunos esquemas de quimioterapia citotóxica.

Se ha descrito una mayor prevalencia de este subtipo molecular en mujeres de etnia africana o hispana. Clínicamente los tumores triple negativo se caracterizan por su gran tamaño al diagnóstico, alto grado nuclear, elevadas tasas de proliferación determinadas por índice Ki67 elevado, así como altas tasas de recurrencia, metástasis a distancia y pobre supervivencia.

El empleo de cisplatino en cáncer de mama ha probado ser efectivo en pacientes metastásicos combinado con quimioterapia en primera y segunda línea

El cáncer de mama triple negativo es una entidad clínica de pronóstico desfavorable, altamente prevalente en nuestro medio, por lo que modificar las estrategias de tratamiento que mejoren este pronóstico, siempre serán una gran contribución.

OBJETIVOS

General:

Determinar la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciban quimioterapia combinada con cisplatino vs quimioterapia estándar

Especificos:

- Determinar el perfil de seguridad
- Establecer la asociación pronóstica entre obesidad y respuesta patológica completa

HIPOTESIS:

La quimioterapia basada en CDDP mejorará la tasa de respuesta patológica completa en 40% al compararla con 30% con el tratamiento estándar (aumento absoluto de 10%).

METODOLOGIA

Diseño de la investigación

Estudio aleatorio, abierto, fase II, con una distribución 1:1 en pacientes con carcinoma localmente avanzado de mama, triple negativo. Se aleatorizarán a recibir quimioterapia basada en Cisplatino combinado con antraciclenos y taxanos ó quimioterapia estándar basada en antraciclenos y taxanos.

La duración de la quimioterapia será 24 semanas y estará basada en el grupo experimental de 12 aplicaciones semanales de paclitaxel y cisplatino seguido de 4 ciclos de adriamicina y cisplatino cada 21 días. En el brazo estándar se utilizará paclitaxel semanal por 12 semanas seguido de 4 ciclos de FAC (5FU, Adriamicina, Ciclofosfamida) administrado a intervalos de 21 días. Se realizarán exámenes de laboratorio que incluyen biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática antes del tratamiento y el día 1 de los ciclos subsecuentes. En un lapso no mayor a 4 semanas del término de la quimioterapia neoadyuvante la paciente será sometida a cirugía para tratamiento local.

La toxicidad será evaluada en cada ciclo de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Cancer de los EU (Common Toxicity Criteria versión 4).

La respuesta patológica mediante la evaluación histológica de la pieza quirúrgica. Respuesta patológica completa se define como la ausencia de células malignas en mama y en axila, puede estar presente fibrosis o carcinoma in situ.

El análisis se realizará mediante el método de intención de tratamiento.

Al término de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía, se dará por concluida la intervención y las pacientes recibirán radioterapia adyuvante de acuerdo a los criterios institucionales.

Para la evaluación de BRCA, se tomará una muestra de sangre venosa 5 ml, antes de iniciar el tratamiento

La detección de las mutaciones de BRCA1 y BRCA2 se hará con secuencia directa.

Universo o población:

La población de estudio son pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y sin tratamiento oncológico previo.

Procedimientos de Entrada

Se obtendrá un informe de consentimiento de cada paciente después de que se explique la naturaleza del estudio

Criterios de inclusión:

Se podrán incluir pacientes en este estudio sólo si cumplen todos los siguientes criterios:

1. Mayor de 18 años.
2. Estado de funcionamiento Karnofsky ≥ 70 .
3. Prueba de embarazo negativa y/o potencial de reproducción terminado.
4. Cáncer de mama en etapas clínicas IIA-IIIIC (T2-4, N1-3, M0), triple negativo, con confirmación histológica. El diagnóstico será obtenido con aguja de corte y BAAF de las adenopatías axilares o supraclaviculares sospechosas.
5. Enfermedad medible.

6. Sin tratamiento oncológico previo.
7. Hb igual o mayor de 10g/L. (Se permite la transfusión previa al tratamiento para alcanzar este nivel de hemoglobina). Leucocitos mayores o igual a 3000/mm³. Plaquetas igual o mayores a 100 000mm³. Función hepática: Bilirrubina total menor de 1.5 X veces el valor normal, transaminasas menores de 1.5 X veces el valor normal. Función renal: Creatinina sérica normal. Si elevada, la depuración medida en orina de 24 hrs deberá ser mayor de 60mL/min.

Criterios de exclusión:

Los pacientes no serán incluidos para participar en el estudio por cualquiera de las siguientes razones:

1. Pacientes que estén embarazadas o amamantando.
2. Cáncer previo dentro de los últimos 5 años o una segunda malignidad primaria (excepto carcinoma del cérvix in situ o carcinoma de células basales de la piel tratado adecuadamente).
3. Trastornos sistémicos serios concomitantes incompatibles con el estudio a la discreción del investigador.

Criterios de eliminación:

1. Progresión de la enfermedad.
2. Tumor inoperable al término del tratamiento neoadyuvante (definido como tumor >5 cm y/o fijo a pared y/o con persistencia de edema y/o ulceración de la piel). Estas pacientes serán sometidas al tratamiento asignado por el servicio.
3. Retiro del consentimiento.

Duración de la participación

Los pacientes participarán en este estudio durante el periodo previo al tratamiento, que incluye la evaluación de su elegibilidad, durante la quimioterapia, el procedimiento quirúrgico y la vigilancia post tratamiento hasta completar 3 años. Los pacientes podrán retirarse del estudio por progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, retiro del consentimiento por parte del paciente o decisión del investigador para suspender la participación del paciente en el estudio. En caso de suspenderse el tratamiento, el paciente continuara en vigilancia o bajo tratamiento fuera de protocolo por el servicio tratante.

Muestra

El tamaño de muestra se calculó en base una fórmula de proporciones, considerando la proporción de respuesta patológica completa para el grupo de CDDP de 40% y para el grupo de estándar de 30%, una diferencia absoluta de 10%, una alfa a una cola de 0.05 y un poder estadístico del 80%, se requiere un total de 40 pacientes por grupo de estudio.

Asignación de Pacientes

La asignación del tratamiento será aleatoria en bloques de 4.

Administración de quimioterapia

Premedicación para Paclitaxel:

Dexametasona 8 mg, clorotrimetón 10 mg, ranitidina 50 mg IV diluidos en 100 ml solución glucosada 5% infundidos en 10 minutos.

Quimioterapia:

Paclitaxel 80 mg/m² SC real diluidos 500 ml solución salina 0.9% infundidos en 1 hora.

Cisplatino 30 mg/m² SC real diluidos en 500 ml solución salina 0.9% infundidos en 1 hora.

Premedicación para Adriamicina/Cisplatino:

Dexametasona 16 mg sol. Salina 0.9% 100 cc para 10 min, palonosetron 0.25mg IV Bolo, Aprepitant 125 mg VO Dia 1 y 80 mg VO día 1 y 2.

Quimioterapia:

Adriamicina 50 mg/m² SC real diluidos en 250 ml solución salina 0.9% IV infundidos en 30 minutos.

Cisplatino 75 mg/m² SC real diluidos en 250 ml solución salina 0.9% IV infundidos en 60 minutos.

Ajustes de Dosis

La quimioterapia se administrara como planeado con un nivel mínimo de 1500 neutrofilos totales, 100 mil plaquetas y Hb >10 gr/dl. Con una cuenta inferior a esas cifras se diferirá la dosis 1 ó 2 semanas, hasta la recuperación total o grado 1.

En cualquier evento de toxicidad hematológica o no hematológica grado 4 la dosis para el siguiente y subsecuentes ciclos se reducirá un 10%, si aun así la toxicidad grado 4 se repite, la dosis de quimioterapia se reducirá un 25% (15% más de reducción).

Durante tratamiento Concomitante no se permitirán otros tratamientos de quimioterapia, inmunoterapia, hormonal antitumoral, radiación o fármacos experimentales mientras los pacientes estén en el estudio.

Los pacientes deben recibir cuidado de soporte completo, incluyendo transfusiones de sangre y sus derivados antibióticos, antieméticos incluyendo esteroides,

antidiarreícos, analgésicos, etc., cuando el investigador lo considere apropiado. Los pacientes pueden recibir factores de crecimiento para mielosupresión prolongada.

Evaluación de Eficacia y Seguridad

Medidas de Eficacia

No más de 14 días antes del inicio del medicamento en estudio, el estado de la enfermedad de cada paciente será evaluada con los siguientes procedimientos:

Historia médica y examen físico, incluyendo medidas de estatura y peso.

Evaluación del estado de desempeño (escala de Karnofsky).

Medición de lesiones palpables o visibles, así como aquellas determinadas por estudios de imagen.

La eficacia y toxicidad serán examinadas en cada paciente con las siguientes evaluaciones:

- Al inicio de cada ciclo:
Medida de peso y talla (IMC)
Evaluación del estado de desempeño.
BH, QS, PFH, Electrolitos.
Historia médica y examen físico limitados, incluyendo medición de lesiones tumorales que son medibles por examen físico.
Evaluación de toxicidad con los criterios establecidos por NCI.
- Al finalizar el tratamiento con el medicamento de estudio:
Examen físico, determinación del IMC y estudio de imagen inicial para determinar la respuesta clínica.
Respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica.

- Después de completar la terapia, los pacientes serán evaluados de la siguiente manera:
Visitas de seguimiento Post-estudio serán realizadas cada 4-6 meses los primeros 3 años y posteriormente de forma anual hasta completar 3 años o hasta progresión.
- Información que se obtendrá durante este periodo será:
Historia Clínica y examen físico limitados
Evaluación del estado de desempeño
Peso y mediciones de lesiones del tumor (si hubiese recurrencia o progresión) que sean medibles por examinación física o mediante los estudios de imagen que se requiera
Fecha de recaída o progresión

Seguridad

Será evaluada con los criterios establecidos por el CTC NCI v4.

Estrategia general:

Métodos y Técnicas de recolección de la información

De manera prospectiva, una vez que la paciente firmaba consentimiento, sus datos eran introducidos en la base de datos, hecha en Excel versión Windows 8 y posteriormente vaciados al sistema SPSS Versión 21.

Las pacientes eran monitorizadas durante cada ciclo de tratamiento de forma clínica y en paralelo se capturaba la información de seguridad, vaciándola al sistema SPSS Versión 21.

Al término de la quimioterapia, las pacientes incluídas eran valoradas por el grupo quirúrgico, de acuerdo a la respuesta y a las características iniciales del tumor se definía el

tipo de procedimiento y éste se realizaba en un lapso menor a 6 semanas. De dos a cuatro semanas después de la cirugía, la paciente fue valorada en oncología médica para completar el informe de seguridad y de eficacia (respuesta patológica). Finalmente se vaciaron los datos al sistema SPSS versión 21 para realizar posteriormente el análisis de la información.

Plan de análisis estadístico

La captura y procesamiento de la base de datos se realizará con el paquete SPSS versión 21.0

Las características demográficas, clínicas, de enfermedad serán analizadas, mediante estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, razones y proporciones.

Para los parámetros principales de escala nominal y ordinal se empleará Prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher. Se realizará un análisis multivariado para determinar las asociaciones, se considerará como significativo una p a dos colas menor a 0.05

Para medir asociación, se utilizará análisis multivariado

RESULTADOS

Se incluyeron 68 pacientes en el estudio de las cuales uno se excluyó por ser etapa clínica IV, otro por ser receptores hormonales positivos y aun están pendientes realizar procedimiento quirúrgico en 24 pacientes. Por lo que el análisis de datos se realizó en 42 pacientes.

De acuerdo a la recolección y análisis de información se determina que la edad promedio de las pacientes fue de 42 años (mínimo 27 y máximo 78 años).

En el grupo estándar 15 pacientes (78%) pertenecen al grupo de 40-60 años mientras que en el grupo experimental fueron 15 pacientes del mismo grupo de edad (60%).

Para ambos grupos dos pacientes tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus ($p=0.040$), mientras que 3 pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial en el brazo estándar 4 pacientes en el brazo experimental con una $p=0.38$. Respecto al antecedente familiar de cáncer de mama en el brazo estándar fue de un caso en primer grado y uno en segundo grado, mientras que en el brazo experimental fue un caso en primer grado y dos en tercer grado con una $p=0.343$.

En cuanto a las características del tumor previo al tratamiento con quimioterapia fueron las siguientes: el tamaño tumoral en el brazo estándar fue en la mayoría de los casos T2 y T3 sumando un 74% ($p=0.49$), siendo el mismo valor para el brazo experimental. El número de ganglios positivos fue en la mayoría de los casos N1 y N2 sumando el 74% mientras que en el brazo de cisplatino fue de 68% sumando N1 y N2 ($p=0.36$). Respecto a la etapa clínica la mayoría de los casos fueron EC IIB y IIIA con 21 y 53% respectivamente para brazo estándar y para el brazo experimental la mayoría de los casos fueron para las EC IIB, IIIA y IIIB con 26%, 43% y 22% respectivamente. El Ki 67 con una media de 48% en el brazo estándar mientras que un 67% en el brazo experimental. La histología fue mayor al 90% en ambos grupos con una $p=0.70$, mientras que el grado nuclear fue grado 3 en más del 80% en ambos grupos con una $p=0.97$. Ver tabla 1.

Respecto al tratamiento quirúrgico fue mastectomía en el 76% en el brazo estándar y 70% en el brazo experimental ($p=0.44$). Ver tabla 1.

TABLA 1 Características generales de los pacientes

Características	Brazo A Tratamiento estandar		Brazo B Cisplatino		p
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	
Edad					
20-29	1	5	1	4	
30-39	2	11	3	13	
40-49	6	32	7	30	
50-59	8	42	8	35	
60-69	1	5	4	17	
70-79	1	5	0	0	
T prequimioterapia					
T1	3	16	1	4	0.49
T2	6	32	6	26	
T3	8	42	11	48	
T4	2	11	5	22	
N prequimioterapia					
N0	3	16	5	22	0.363
N1	11	58	12	52	
N2	3	16	6	26	
N3	2	11	0	0	
Etapa Clínica					
IIA	2	11	2	9	0.31
IIB	4	21	6	26	
IIIA	10	53	10	43	
IIIB	1	5	5	22	
IIIC	2	11	0	0	
Histología					
Ductal	18	95	22	96	0.7
No ductal	1	5	1	4	
Grado nuclear					
1	1	5	1	4	0.97
2	2	11	3	13	
3	16	84	19	83	
Tratamiento quirúrgico					

Cirugía conservadora	4	24	5	22	0.44
Mastectomía	13	76	16	70	
No acepto cirugía	0	0	2	9	
Radioterapia Adyuvante		.			0.53
Si	15	79	18	86	
No	4	21	3	14	

Respuesta Patológica Completa

En cuanto al análisis de la respuesta patológica no se valoró esta en 4 pacientes debido a que 2 pacientes no aceptaron el tratamiento quirúrgico (corresponden al brazo experimental) y dos progresaron durante el tratamiento estas pertenecen al grupo de tratamiento estandar.

De acuerdo a nuestro objetivo principal que fue respuesta patológica completa en el grupo en el grupo experimental fue de 57% y un 37% en nuestro brazo estándar apoyando nuestra hipótesis de un aumento en el 10% de RPC comparado con el brazo estándar en el cual es solo de un 30% y en el brazo de cisplatino fue de 57% logrando un aumento del 17% en nuestro estudio, pero con una p 0.43 la cual no fue estadísticamente significativa. Ver tabla 2

En el subanálisis de datos posterior al tratamiento neoadyuvante se observa que en el grupo experimental hay un mayor porcentaje de N0 (90%) , comparado con el brazo estándar N0 (59%) con una p-0.09 ya que en la etapificación inicial del tumor para el grupo estándar la mayor proporción de N era para el N1 con un 57% al igual que en el grupo experimental con un 52%. Ver tabla 2

En cuanto a la respuesta clínica fue mayor en el grupo experimental con T0 y T1 de 43% y 33% mientras que en grupo estándar 35 y 24% respectivamente con una p=0.71 Ver tabla 2

Se evaluó la respuesta por imagen en 85% de los pacientes con Respuesta completa en 21% en brazo control y 35% en brazo experimental con una p 0.64. Ver tabla 2

TABLA 2. Resultados Respuesta Patológica completa

Características	Brazo A Tratamiento estandar		Brazo B Cisplatino		p
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	
RPC					
RPC mama y axila	7	37	13	57	0.43
Sin respuesta	10	53	8	35	
No valorada	2	11	2	9	
RP Tumor					
Respuesta completa	11	65	14	67	0.98
Ca in situ	1	6	1	5	
Residual invasor	5	29	6	29	
RP ganglios					
ypN0	10	59	19	90	0.09
ypN1	5	29	1	5	
ypN2	0	0	1	5	
ypN3	2	12	0	0	
Respuesta clínica					
T0	6	35	9	43	0.71
T1	4	24	7	33	
T2	7	41	5	24	
T3	0	0	0	0	
T4	0	0	0	0	
Respuesta imagen					
RC	4	21	8	35	0.64
RP	10	53	12	52	
PE	2	11	1	4	
No valorado	3	16	2	9	

Obesidad y cáncer de mama

Respecto a nuestro objetivo secundario determinar la frecuencia de Obesidad y sobrepeso, se encontró que el grupo experimental presento un 43% de obesidad y 22% de obesidad mientras que en el grupo control observamos una mayor porcentaje de pacientes sobrepeso 42% y obesidad 37%, con un 35% de pacientes en peso normal en grupo experimental versus un 21% en grupo de tratamiento estandar con una p - 0.33. Ver Tabla 3

TABLA 3. Índice de Masa Corporal

Características	Brazo A Tratamiento estandar		Brazo B Cisplatino		p
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	
IMC					
Normal	4	21	8	35	0.33
Sobrepeso	8	42	5	22	
Obesidad	7	37	10	43	

Relación de Respuesta patológica completa e índice de masa corporal

En cuanto al análisis de la respuesta patológica completa en relación con la obesidad se presento en un 35% con RPC vs 45% donde no hubo respuesta, en el grupo de sobrepeso RPC 25% vs 36%, mientras que en el grupo de peso normal fue donde se observa el mayor porcentaje de RPC siendo de 40% vs 18 donde no hubo respuesta. Por lo que concluidos si hay una relación importante entre el Índice de masa corporal y la tasa de Respuestas patológicas completas. Ver tabla 4.

TABLA 4. Índice de masa corporal (IMC) y tasas de respuesta patológica completa

Características	RPC		Sin respuesta		p
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	
IMC					
Normal	8	40	4	18	0.29
Sobrepeso	5	25	8	36	
Obesidad	7	35	10	45	

Analisis de Seguridad

En el brazo estándar se suspendió el tratamiento con quimioterapia (1- 8 semanas) en un 79% mientras que en el brazo experimental en un 85% con una p-0.187

Respecto a las toxicidades hubo mayor presencia de toxicidad hematológica gastrointestinal y hematológica a favor del grupo experimental: en cuanto a la toxicidad hematológica la mayor proporción de los casos fue para anemia grado 1 siendo 50 eventos en el grupo experimental, mientras que la leucopenia fue mas frecuente el grado 1 tambien en el grupo experimental sin que esta condicionara suspensión de tratamiento sistémico. La neutropenia grado 3 fue mas frecuente en el grupo experimental 14 eventos vs 3 eventos en el grupo de tratamiento estándar con una P estadísticamente significativa menor de 0.04.

La toxicidad gastrointestinal fue mas frecuente en el grupo de experimental siendo el grado 1 y grado 2 mas frecuente con 12 eventos en cada uno con una p 0.066.

La fatiga se presento en ambos grupos siendo mas frecuente para el grupo de Cisplatino siendo 26 eventos vs 18 eventos con una p-0.1

La hiperglicemia grado 1 fue frecuente en ambos grupos con 22 eventos en tratamiento estándar vs 17 eventos en grupo experimental, solo presentándose eventos grado 3 y grado 4 en dos ocasiones, lo que correlacióna con las dos pacientes diagnosticadas con Diabetes Mellitus antes del inicio del tratamiento sistémico.

Características	Brazo A Tratamiento estandar	Brazo B Cisplatino	p
	Total eventos	Total eventos	
Anemia			
Grado 1	25	50	0.32
Grado 2	2	15	0.39
Grado 3	0	4	0.42
Grado 4	0	1	0.35
Leucos			
Grado 1	41	65	0.28
Grado 2	4	14	0.38
Grado 4	0	3	0.1
Neutropenia			
Grado 1	4	5	0.36
Grado 2	13	17	0.16
Grado 3	3	14	0.04
Grado 4	1	4	0.58
Trombocitopenia			
Grado 1	0	0	
Grado 4	0	1	0.35
Nausea			
Grado 1	15	24	0.329
Grado 2	4	19	0.006
Grado 3	4	17	0.047
Vomito			
Grado 1	2	12	0.12
Grado 2	3	12	0.108
Grado 3	2	8	0.066
Neuropatia			
Grado 1	19	13	0.16
Grado 2	4	9	0.588
Grado 3	1	1	0.89
Nefropatia			0.53
Grado 1	3	8	0.628

Fatiga			
Grado 1	18	26	0.1
Grado 2	3	5	0.64
Hiperglicemia			
Grado 1	22	17	0.966
Grado 2	6	3	0.728
Grado 3	1	2	0.361
Grado 4	0	1	0.358

DISCUSION

De acuerdo a lo reportado en la bibliografía se demuestra que el cáncer de mama triple negativo es un tumor con alta tasa de proliferación, frecuentemente en mujeres jóvenes, afroamericanas, con una alta tasa de respuesta patológica completa pero con un alto porcentaje de recurrencias locorregionales y a distancia, con pobre supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en nuestro análisis no se realizó estudio sobre la Supervivencia global ni supervivencia libre de progresión debido a que aun la mayoría de las pacientes han sido sometidas a tratamiento quirúrgico por lo que se analizo como objetivo principal la respuesta patológica completa observándose que fue en nuestro estudio mayor del 57% que de acuerdo a nuestra hipótesis logramos un 7% mas de lo inicialmente planeado Beneficio de 17% comparado con el tratamiento estándar que fue de 37% pero con una p que no fue estadísticamente significativa.

Respecto al análisis de la relación entre obesidad y CMTN se observo una aumento de OR 2 en pacientes con un aumento de 10 kg/m² tomando como base los 18 años, en nuestro estudio si se observo una mayor tasa de Respuesta patológica completa en el grupo de peso normal.

En cuanto al análisis de seguridad se observo mayores eventos en grupo experimental sobre todo en toxicidad hematológica y gastrointestinal la cual concuerda con lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES

Respecto al análisis de nuestro estudio podemos concluir que si existe un beneficio al agregar tratamiento basado en platinos ya que nos dan una tasa de respuesta Patologica completa mayor del 57%, pero una p no estadísticamente significativa por lo que consideramos es necesario incluir mas pacientes las cuales se incluirán ya que se haya sometido a tratamiento quirúrgico el cual esta pendiente.

Respecto a nuestros objetivos secundarios logramos observar la importante relación que hay entre la obesidad y la tasa de respuestas patológicas completas ya que estas fueron mayores en el grupo de peso normal mayor de 40%, mientras en el grupo de pacientes obesas fue del 30%.

En cuanto a nuestro análisis de seguridad se observo mayor eventos de toxicidad hematológica en el grupo experimental sobre todo anemia grado 1 con 50 eventos y leucopenia grado 1 con 65 eventos sin ser estos causa de diferimiento del tratamiento sistémico pero si la neutropenia grado 3 en el grupo experimental con una p -0.04 pero si causo suspensión de tratamiento sistémico.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal los eventos mas frecuentes fueron en el grupo experimental con nausea grado 1 en total de 24 eventos y grado 2 con 19 eventos con una p-0.006 estadisticamente significativa. Respecto al vomito este fue mayor también en el grupo experimental con Grado 1 y Grado 2 con 12 eventos.

Por lo que podemos concluir que nuestro tratamiento basado en cisplatino nos ofrece una mejor tasas de respuesta patológica completa pero asociado a una mayor toxicidad tanto hematológica y gastrointestinal siendo estas las mas importantes

A pesar de las tasas de respuesta patológica completa no son estadísticamente significativas por lo que esperamos se realice la cirugia de las pacientes que aun se encuentran pendientes donde se realizaran un nuevo análisis esperando una p estadísticamente significativa.

Bibliografía

- Cortazar P, Z. L. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *10*.
- Ferlay J, B. F. (2012). *GLOBOCAN 2012*. (International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.) Recuperado el 20 de julio de 2014, de Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.: www.globocan
- Gangi A, C. A. (2014). Breast-conserving Therapy for Triple Negative Breast Cancer . *JAMA*, 252-258.
- Goldhirsch A, W. E. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast. *1(18)*.
- Kolacinska A, C. J. (2011). Pathological complete response in younger and older breast cancer patients. *8(2)*.
- Liedtke C, M. C. (2008). Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in patients with triple Negative Breast Cancer. *26*.
- Mohar A, B. E. (2009). Recursos disponibles para el tratamiento del cáncer de mama en México. *51*.
- Schmadeka R, H. B. (2014). Triple-Negative Breast Carcinoma current and emerging concepts. *141*.
- SEER. (2010). *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. Recuperado el 20 de julio de 2014, de www.seer.cancer.gov
- Wu K, Y. Q. (2014). Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, 12.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACION

ESTUDIO FASE II ALEATORIO: EFICACIA DE LA ADICIÓN DE CISPLATINO A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, TRIPLE NEGATIVO

JUSTIFICACION:

La invitamos a que participe en un estudio de investigación. Los médicos del Instituto Nacional de Cancerología están interesados en estudiar si pacientes con el tipo de cáncer que usted tiene, pudieran beneficiarse de una nueva combinación de agentes quimioterapéuticos.

PROPOSITO:

Usted ha sido diagnosticada de un cáncer de mama en una etapa llamada localmente avanzada. El tratamiento estándar o aceptado mundialmente para casos como el de usted, es la aplicación de quimioterapia que consiste en 12 aplicaciones semanales de un medicamento llamado Paclitaxel y posteriormente del esquema llamado FAC porque incluye Fluorouracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida por 4 ciclos cada 21 días. Posteriormente se realiza una cirugía del pecho y después podrá o no recibir radiaciones. Con este tratamiento habitualmente se logra que el tumor se reduzca o desaparezca a la palpación en aproximadamente 3 de cada 4 pacientes, pero sólo en 3 de cada 10 cuando se analiza la pieza quirúrgica el tumor desaparece por completo y aproximadamente en 30-40 de cada 100 pacientes la enfermedad volverá a presentarse a los 3 años. Por lo anterior, es muy importante que se investiguen nuevas formas de tratamiento para tratar de obtener mejores resultados del tratamiento.

El tratamiento que se le propone dentro de este protocolo de investigación, consiste en la adición de un agente de quimioterapia llamado cisplatino, con la intención de que estos medicamentos influyan sobre el tumor de una manera que incremente la respuesta a la quimioterapia, es decir, que haga más efectiva la quimioterapia.

Ambos medicamentos se emplean en el tratamiento del cáncer a través de la vena o de un catéter venoso central junto con la quimioterapia estándar.

IDENTIFICACION DEL PROCESO EXPERIMENTAL

El tratamiento que usted recibirá junto con la quimioterapia, ha sido aprobado desde hace muchos años para su venta por la Secretaría de Salud para el tratamiento de cáncer de testículo, pulmón y ovario entre otros. Sin embargo, existe evidencia que esta combinación de medicamentos mejora el efecto de la

quimioterapia y por lo tanto las posibilidades de que el paciente responda al tratamiento y de mejorar la supervivencia.

Este estudio está diseñado para 80 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que deseen participar en el estudio y cumplan con los criterios de inclusión del estudio, sean asignados al azar a recibir QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO o QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR

Una vez que usted acepte participar en el estudio se llevarán a cabo exámenes de laboratorio previos al tratamiento. Se le tomarán muestras de sangre antes de cada aplicación de quimioterapia. Al concluir el tratamiento se le repetirán los estudios para evaluar si hubo o no respuesta al tratamiento.

El presente documento de consentimiento informado, entregado por su médico de asistencia, previa consulta oral, es parte del protocolo del ensayo y ha sido aprobado por el Comité de Ética correspondiente. Lo recibe antes de ser sometido a cualquier proceder de tipo médico, relacionado con el ensayo.

RESPONSABILIDAD PARA EL PACIENTE

Al aceptar participar en este estudio, usted se compromete a asistir a sus consultas en las fechas descritas, informarnos de cualquier malestar que presente y si usted se muda o no regresa a la clínica, se tratará de llamarla para averiguar cómo se encuentra de salud.

RIESGOS Y MOLESTIAS ESPERABLES DEL TRATAMIENTO EXPERIMENTAL

Es esperable que usted tenga las molestias propias de la quimioterapia como náusea, vómito, caída de cabello, baja en el número de glóbulos rojos (anemia), baja en los glóbulos blancos (neutropenia), cansancio, Sin embargo, es posible también que se agreguen algunas molestias como alteración en la función del riñón y disminución en la capacidad de audición por el uso de cisplatino.

Hasta el momento no hay evidencias que este tratamiento pueda producir otros efectos que pongan en riesgo su vida, sin embargo, en caso de registrarse un episodio de este tipo, el hospital cuenta con los recursos indispensables para contrarrestarla. Cualquier nuevo hallazgo durante su participación en el estudio, el cual pueda comprometer su seguridad, le será notificado inmediatamente.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA (TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS).

Su participación en este estudio clínico es completamente voluntaria puede decidir participar en el estudio o no. Si decide participar en el estudio, podrá retirarse cuando así lo deseé. En cualquier caso, su decisión no afectara la atención ni los cuidados médicos a que usted tiene derecho en este Instituto, ni le proporcionará ningún beneficio al cual no tenga otros motivos que mejorar su salud. Usted o su representante legal pueden negarse a participar o pueden dejar cuando así lo requieran el estudio. Todo lo que tiene que hacer es decirselo al doctor del estudio.

Además la participación de usted puede ser terminada por el doctor del estudio si por alguna razón necesita medicación adicional, o si experimenta una reacción secundaria relacionada o no con el medicamento de estudio o por razones

administrativas. Si la participación es terminada en cualquier momento durante el estudio, debe pasar por los procedimientos de terminación de estudio o cualquier otro procedimiento que el doctor del estudio considere necesario para la seguridad de usted.

PAGOS Y COMPENSACIONES

Se le informa claramente sobre la condición totalmente gratuita de cada uno de los procedimientos a los que tendrá acceso mediante el estudio (todas las pruebas diagnósticas, los medicamentos de estudio y la quimioterapia), y a su vez, la no-remuneración por su participación, así mismo se le informa que no habrá indemnizaciones de ningún tipo.

Se le realizarán las pruebas para la detección de embarazo, si procede. Como se desconocen las alteraciones que pueda ocasionar el producto en su sistema reproductor utilizará un método anticonceptivo en caso de estar en edad fértil.

Ha tenido tiempo suficiente para decidir su participación, sin sufrir presión alguna y sin temor a represalias en caso de rechazar la propuesta. Inclusive, se le ha dado la oportunidad de consultarlo con su familia y de hacer todo tipo de preguntas, hasta que usted quede satisfecho con las respuestas. La entrega del documento se realizará en presencia de un testigo que dará fe de este proceso.

ACCESIBILIDAD AL EXPEDIENTE CLÍNICO.

Como constancia, quedará en su poder una copia de este documento. Cualquier enmienda en el mismo se le informará en la siguiente consulta. También se le ha explicado que la información es de carácter confidencial; no serán divulgados o publicados, ni su identidad, ni los detalles personales de la historia clínica, salvo al investigador promotor, monitor(s), auditor(s) u otra agencia reguladora que inspeccionarán y/o registrarán los resultados para asegurar la calidad y análisis de los datos.

Finalmente, deberá consultar con su médico de asistencia cualquier posible participación en otro estudio. Una vez que esté de acuerdo en participar en esta investigación, asumirá la responsabilidad de cumplimentar las pruebas e imágenes que le indique el médico que realizará el estudio.

En caso de cualquier duda sobre sus derechos puede dirigirse al Presidente del Comité de Bioética del Instituto Nacional de Cancerología, **Dra Myrna Candelaria Hernández** o con la Secretaria **Dra. MariCruz Pérez Amador** al teléfono 56280400 ext 338. Cualquier duda sobre aspectos particulares de su participación en el estudio (procedimientos, medicamentos, etc,) deberá consultarla con el investigador principal del estudio, Dr. Fernando Lara Medina, al teléfono 56280400 ext 295.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____, declaro que leído este formulario de consentimiento cuyo contenido me fue explicado a mi entera satisfacción por lo que ejerciendo mi libre poder de elección y voluntad expresa por este medio, doy mi consentimiento para ser incluido como sujeto en el Ensayo Clínico: **“ESTUDIO FASE II ALEATORIO: EFICACIA DE LA ADICIÓN DE CISPLATINO A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, TRIPLE NEGATIVO”**.

Nombre y apellidos del paciente Edad Fecha (día/mes/año)

Firma del paciente

Nombre del testigo (1) Fecha
(día/mes/año)

Firma del testigo Parentesco con el Paciente

Dirección del testigo Teléfono del
Testigo

Nombre del testigo (2)
(día/mes/año)

Fecha

Firma del testigo

Parentesco con el Paciente

Dirección del testigo
Testigo

Teléfono del

La naturaleza y el propósito de los procedimientos descritos arriba, y los riesgos que implica la participación en el estudio le han sido explicados los testigos y/o tutores.

Nombre de la Persona que explicó el consentimiento

Fecha (día/mes/año)

Firma de la Persona que explicó el consentimiento
el Consentimiento

Cargo

Firma del Investigador

Fecha (día/mes/año)

