

## XVIII. Anexos

### Anexo 1. *Formato de recolección*

---

Quimioterapia neoadyuvante basada en el esquema ciclofosfamida doxorubicina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado

	FORMATO RECOLECCIÓN		
Día	Mes		Año
Fecha			
Instigador			Paciente
			RA

Edad de la paciente al momento del

inicio de la neoadyuvancia

--	--

99 Sin información

Fecha de nacimiento

D	D	M	M	A	A	A	A

Estado menopausia

1		Premenopáusica
2		Potmenopáusica
9		Sin información

ECOG

0		Normal, sin síntomas
1		Con restricciones para realizar tareas que requieran fuerza física, pero en estado ambulatorio.
2		Ambulatorio y apto para cuidar de sí mismo; incapacitado para realizar otro tipo de trabajo. Vigilia >50%
3		Limitado solamente su cuidado personal. Acostado o sentado mas del 50% de sus horas de vigilia.
4		Incapacidad total. Imposibilidad de su cuidado personal. Debe permanecer en cama o sentado.
5		

Estadio clínico

1		Estadio 0 (TisN0)
2		Estadio I (T1N0)

Estadificación clínica: T

1		Tx tumor primario no valorable
2		T0 No evidencia de tumor primario
3		Tis Carcinoma in situ
4		T1 Tumor hasta de 2 cm
5		T2 Tumor > 2 cm pero < 5 cm
6		T3 Tumor > 5 cm
7		T4 Pared torácica, piel, ambos o inf
9		Sin información

Estadificación clínica N

1		NX Ganglios regionales no valorables
2		N0 No adenopatías
3		N1 Ipsilaterales axilares móviles
4		N2 Ipsilaterales axilares fijos o mamarios internos ipsilaterales
5		N3 Infraclaviculares, supraclaviculares mamarios internos + axilares
9		Sin información

Estadificación clínica M

1		MX No evaluable
2		M0 No metástasis distantes
3		M1 Metástasis distantes óseas
4		M1 Metástasis viscerales
9		Sin información

Receptores para estrógenos

1		Positivos
---	--	-----------

3	Estadio IIA (T2N0, T0N1, T1N1)
4	Estadio IIB (T2N1, T3N0)
5	Estadio IIIA (T0T1T2N2, T3N1N2)
6	Estadio IIIB (T4, cualquier N)
7	Estadio IIIC (Cualquier T, N3)
8	Estadio IV
9	Sin información

Tipo histológico invasor

1	Ductal
2	Lobulillar
3	Otros tipos infiltrantes
9	Sin información

Componente intraductal extenso

1	Sí
2	No
9	Sin información

Multicentricidad

1	Sí
2	No
9	Sin información

Ganglios resecaados comprometidos por tumor

1	Ninguno
2	De 1 a 3 ganglios
3	4 o más ganglios
9	Sin información

2	Negativos
9	Sin información

Receptores para progestágenos

1	Positivos
2	Negativos
9	Sin información

Sobreexpresión de HER2 por IHQ

1	Negativa (1+/0)
2	Indeterminado (2+)
3	Positiva (3+)
9	Sin información

Amplificación de HER2 por FISH

1	Positivos
2	Negativos
9	Sin información

Grado de diferenciación

1	I/III Bien diferenciado
2	II/III Moderadamente diferenciado
3	III/III Mal diferenciado
9	Sin información

Numero de ciclos quimioterapia

1	Un ciclo
2	Dos ciclos
3	Tres ciclos

Márgenes del espécimen quirúrgico definitivo

1		Negativos
2		Positivos
9		Sin información

Respuesta clínica al finalizar QT neoadyuvante

1		Respuesta completa
2		Respuesta parcial
3		Enfermedad estable
4		Progresión locoregional
5		Progresión a distancia
9		Sin información

Fecha del procedimiento quirúrgico

4		Cuatro ciclos
5		Cinco ciclos
6		Seis ciclos
9		Sin información

Respuesta patológica completa

1		Sí
2		No
9		Sin información

**VALORACIÓN PRIMER CICLO**

Fecha primer ciclo

Fecha recolección

Dosis A/C

Toxicidad cardíaca

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV


Toxicidad hemato trombocitopenia

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Fiebre

1		Grado I
---	--	---------

5	Muerte
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal vomito

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal diarrea

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal colitis

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin informacion

2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No Fiebre
9	Sin información

Toxicidad hemato neutropenia

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática Bilirrubinas

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática TGO/TGP

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV

Toxicidad gastrointestinal mucositis

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No Toxicidad
9		Sin información

Toxicidad gastrointestinal nausea

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hematológica anemia

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hemática leucopenia

1		Grado I
---	--	---------

5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hepática Fsfatasa

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad renal creatinina

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Respuesta Clínica

1		Respuesta completa
2		Respuesta parcial
3		Enfermedad estable
4		Progresión loco regional
5		Progresión a distancia
9		Sin información

2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

**VALORACIÓN SEGUNDO CICLO**

**Fecha segundo ciclo**

Fecha recolección 

--	--	--

Dosis A/C 

--	--

**Toxicidad cardíaca**

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Muerte
6		No toxicidad
9		Sin información

**Toxicidad gastrointestinal vomito**

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V

**Toxicidad hemato trombocitopenia**

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

**Fiebre**

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No Fiebre
9		Sin información

**Toxicidad hemato neutropenia**

1		Grado I
2		Grado II

6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal diarrea

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal colitis

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal mucositis

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No Toxicidad
9	Sin información

3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática Bilirrubinas

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática TGO/TGP

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática Fosfatasa

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V

Toxicidad gastrointestinal nausea

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hematológica anemia

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hemática leucopenia

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Valoración respuesta clínica

6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad renal creatinina

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Respuesta Clínica

1	Respuesta completa
2	Respuesta parcial
3	Enfermedad estable
4	Progresión loco regional
5	Progresión a distancia
9	Sin información

Toxicidad hemato trombocitopenia

VALORACIÓN TERCER CICLO

Fecha tercer ciclo

--	--	--

Fecha recolección

--	--	--

Dosis A/C

--	--

Toxicidad cardíaca

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Muerte
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad gastrointestinal vomito

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad gastrointestinal diarrea

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicad

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Fiebre

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No Fiebre
9		Sin información

Toxicidad hemato neutropenia

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hepática Bilirrubinas

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III

9	Sin información
---	-----------------

Toxicidad gastrointestinal colitis

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal mucositis

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No Toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal nausea

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hematológica anemia

4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática TGO/TGP

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática Fosfatasa

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad renal creatinina

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hemática leucopenia

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

9		Sin información
---	--	-----------------

Respuesta Clínica

1		Respuesta completa
2		Respuesta parcial
3		Enfermedad estable
4		Progresión loco regional
5		Progresión a distancia
9		Sin información

VALORACIÓN CUARTO CICLO

Fecha cuarto ciclo

Fecha recolección

Dosis A/C


Toxicidad cardíaca

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV

Toxicidad hemato trombocitopenia

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Fiebre

1		Grado I
---	--	---------

5	Muerte
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal vomito

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal diarrea

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad gastrointestinal colitis

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No Fiebre
9	Sin información

Toxicidad hemato neutropenia

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática Bilirrubinas

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Toxicidad hepática TGO/TGP

1	Grado I
2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV

Toxicidad gastrointestinal mucositis

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No Toxicidad
9		Sin información

Toxicidad gastrointestinal nausea

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hematológica anemia

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hemática leucopenia

1		Grado I
---	--	---------

5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad hepática Fosfatasa

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Toxicidad renal creatinina

1		Grado I
2		Grado II
3		Grado III
4		Grado IV
5		Grado V
6		No toxicidad
9		Sin información

Respuesta Clínica

1		Respuesta completa
2		Respuesta parcial
3		Enfermedad estable
4		Progresión loco regional
5		Progresión a distancia
9		Sin información

2	Grado II
3	Grado III
4	Grado IV
5	Grado V
6	No toxicidad
9	Sin información

Anexo 2. Clasificación del cáncer de mama por estadios clínicos (TNM)

1. Tumor primario (T)

- Tx: No determinado
- T0: Sin evidencia de Tumor primario (no palpable)
- Tis: Carcinoma *in situ*
  - Tis (DCIS): Carcinoma ductal *in situ*
  - Tis (LCIS): Carcinoma lobulillar *in situ*
  - Tis (Paget): Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.
- T1: Tumor menor de 2 cm en su diámetro mayor
  - T1 mic Microinvasión menor 0,1 cm en su diámetro mayor
  - T1a Tumor > 0,1 cm, pero no > 0,5 cm en su diámetro mayor
  - T1b Tumor > 0,5 cm, pero no > 1,0 cm en su diámetro mayor
  - T1c Tumor > 1,0 cm, pero no > 2,0 cm en su diámetro mayor
- T2: Tumor > 2 cm, pero no > 5 cm en su diámetro mayor
- T3: Tumor > 5 cm en su diámetro mayor

- T4: Tumor de cualquier tamaño:
  - Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).
  - Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).
  - Carcinoma Inflamatorio.

## 2. Compromiso ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx: no evaluados.
- N0: ausencia de adenopatías palpables.
- N1: metástasis axilares homo laterales móviles palpables.
- N2: metástasis axilares homo laterales fijas o metástasis en mamaria interna homo laterales detectables por estudios de imágenes (menos linfocintigrafía) o detectables por examen clínico, en ausencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
  - N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares homo laterales fijos entre sí o a otras estructuras.
  - N2b: metástasis en mamaria interna homo lateral detectables por estudios de imágenes ó examen clínico (menos linfocintigrafía), en ausencia de evidencia clínica de ganglios linfáticos metastásicos axilares.
- N3: metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homo laterales o metástasis en ganglios linfáticos de mamaria interna homo laterales detectables por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios linfáticos

axilares; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homo laterales, con o sin compromiso de ganglios linfáticos axilares o de mamaria interna.

- N3a: metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homo laterales y ganglios linfáticos axilares.
- N3b: metástasis en ganglios linfáticos homo laterales de mamaria interna y ganglios linfáticos axilares.
- N3c: metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares.

### 3. Metástasis a distancia (M)

- Mx: no evaluadas
- M0: sin metástasis demostrables
- M1: metástasis presentes (incluso adenopatías supraclaviculares)

#### *Anexo 3. Agrupación por estadios*

<b>Estadio 0</b>	TisN0M0
<b>Estadio I</b>	T1N0M0
<b>Estadio II A</b>	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0
<b>Estadio IIB</b>	T2N1M0 T3N0M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0N2M0 T1N2M0

	T2N2M0 T3N2M0
<b>Estadio IIB</b>	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
<b>Estadio IIC</b>	TN3M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T, cualquier N, M1

Anexo 4. Toxicidad hematológica de acuerdo grados toxicidad NCI versión 3.0

<b>Línea Hemática</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G5</b>
<b>Hemoglobina</b>	10 g/dl	8-10 g/dl	8-6.5 g/dl	< 6.5 g/dl	Muerte
<b>Leucopenia</b>	800 /mm <sup>3</sup>	800-500 /mm <sup>3</sup>	500-200 /mm <sup>3</sup>	< 200/mm <sup>3</sup>	Muerte
<b>Trombocitopenia</b>	75000 mm <sup>3</sup>	75000-50000 mm <sup>3</sup>	50000-25000 mm <sup>2</sup>	<25000 mm <sup>3</sup>	Muerte
<b>Neutropenia</b>	1500/mm <sup>3</sup>	1500-1000 mm <sup>3</sup>	1000-500 mm <sup>3</sup>	< 500 mm <sup>3</sup>	Muerte

Anexo 5. Toxicidad no hematológica de acuerdo grados toxicidad NCI versión 3.0

<b>Paraclínico</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G5</b>
--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

<b>Fiebre</b>	38-38 grados	39-40 grados	> 40 g x <24 horas	> 40 grados > 24 horas	Muerte
<b>Insomnio</b>	Ocasional	Dificultad para dormir	Frecuente	Inposibilidad para dormir	-
<b>Sudoracion</b>	Infrecuente	Frecuente			
<b>Anorexia</b>	Perdida del apetito	Alteración para comer con malnutrición leve	Alteración para comer, con desnutrición	Alteración para comer, requiere nutrición y líquidos intravenosos	Muerte
<b>Mucositis</b>	Eritema en la mucosa	Ulceración	Ulceración sangrado leves traumas	Necrosis del tejido, sangrado espontaneo	Muerte
<b>Vómito</b>	1 episodios en 24 horas	2-5 episodios Requiere líquidos intravenosos < 24 horas	> 6 episodios Requiere liquidos intravenosos > 24 horas	Pone en peligro la vida	Muerte
<b>ALT</b>	> 2,5 xULN	2.5 – 5.0 x ULN	5-20 x ULN	> 20 x ULN	

<b>AST</b>	> 2,5 xULN	2.5 – 5.0 x ULN	5-20 x ULN	> 20 x ULN	
<b>Creatinina</b>	> 1,5 x ULN	1,5-3.0 x ULN	3.0-6.0 x ULN	> 6.0 x ULN	Muerte
<b>Neutropenia Febril</b>			Presente	Asociado sepsis , shock, hypotension	Muerte

*Anexo 6. Cardiotoxicidad según criterios de New York Heart Association (NYHA)*

- Grado I : No limitan sus actividades , no síntomas con actividades cotidianas
- Grado II : Leve limitación a la actividad cotidiana
- Grado III : Marcada limitación a la actividad, sintomática en reposo
- Grado IV : Deben permanecer en reposo, los síntomas se exacerban incluso en reposo

*Anexo 7. Complicaciones y ajuste de dosis de doxorubicina y ciclofosfamida, esquema propuesto por cáncer care Ontario*

- Doxorubicina

La mielosupresión es la causa más común de toxicidad limitantes de dosis; infecciones graves y mortales pueden ocurrir asociada con la misma.

La Hiperuricemia activa durante los períodos de lisis celular, que es causada por la quimioterapia citotóxica de tumores con muy alta tasa de proliferación (por ejemplo, algunas leucemias y linfomas), pueden minimizarse con alopurinol e hidratación. En los pacientes hospitalizados la orina puede ser alcalinizada, por adición de bicarbonato de sodio a los líquidos endovenosos, si existe el riesgo de lisis tumoral.

La Cardiotoxicidad puede manifestarse como efecto inicial de forma aguda y transitoria con alteraciones electrocardiográficas, hasta en un 41% de los pacientes, y de forma acumulativa más tarde, en esta presentación, la relación es dosis-dependiente. En la forma aguda los cambios en el electrocardiograma suelen ser reversibles y no guardan relación con el total de dosis, recibida con la posibilidad de volver a las lecturas de referencia dentro de unos pocos días a dos meses y generalmente no son indicación para suspender la doxorubicina.

Las arritmias agudas que amenazan la vida raramente se han comunicado. El más grave de todos los efectos adversos es la cardiotoxicidad dosis-dependiente (0.4-9% de los pacientes), que tiene una relación asociada a la mortalidad por la misma tan alta como del 61%. El inicio de la cardiomiopatía se producen 6 meses o más después de la terapia. La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva en dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup> es de 1 - 2%, en contraste con el 30% de incidencia con dosis acumulada > 550 mg/m<sup>2</sup>. Algunos pacientes con factores de riesgo como (tumores mediastínicos radiación, antraciclina previas, edad avanzada mayores de 65 años, hipertensión) tienen un riesgo mayor y pueden desarrollar a un mayor cardiotoxicidad con dosis menores acumulativas de doxorubicina por lo que se recomienda deben recibir las dosis acumulativas de doxorubicina <400mg/m<sup>2</sup>. En adultos con factores de riesgo la función cardíaca deberá tener vigilancia (ecocardiograma o MUGA scan) el cual debe realizarse antes del tratamiento y periódicamente durante tratamiento. Todos los pacientes que han recibido dosis total acumulada de 450 mg/m<sup>2</sup> y en los que el tratamiento con doxorubicina se indica para continuación deben someterse a evaluación antes de continuar el tratamiento.

El riesgo de cardiotoxicidad puede ser menor con regímenes semanal; la dosis total acumulada no debe superar los 700mg/m<sup>2</sup> incluso con los regímenes semanales. Dexrazoxano se puede utilizar como un cardioprotector en pacientes con cáncer metastásico o enfermedad avanzada que se

encuentran en riesgo de desarrollar cardiotoxicidad al recibir la quimioterapia que contiene doxorubicina.

Niños menores de 15 años de edad son más propensos a desarrollar falla cardíaca a partir de una dosis acumulativa inferior a los 550 mg/m<sup>2</sup>. En niños, la clínica cardiotoxicidad aumenta rápidamente con una dosis acumulada de alrededor de 450 mg/m<sup>2</sup>, pero los pacientes pueden tener un umbral más bajo y el desarrollo de toxicidad en una dosis más baja significativamente. La monitorización cardíaca debe hacerse con un mínimo de cursos alternos, y con dosis > 300mg/m<sup>2</sup>. Disfunción cardíaca puede aparecer varios meses o años después de de la terapia con antraciclina, por lo tanto la vigilancia debe continuar después de la terapia se ha completado.

Rayas Eritematosas (un fenómeno de liberación de histamina) a lo largo de la vena proximal al sitio de la inyección se ha comunicado, y debe diferenciarse de una extravasación. Esta reacción por lo general se presenta dentro de los 30 minutos posterior a la aplicación. La inyección puede continuar, con mayor lentitud en el mismo sitio o puede ser cambiado a otro sitio. Difenhidramina 25 mg (1 mg/kg/dosis en niños), o 100 mg de hidrocortisona (1 mg/kg/dosis en niños), por IV lento en un lapso de aplicación de 5 minutos puede acelerar la defervescencia de la reacción.

La necrosis del tejido que se produce con extravasación puede ocurrir días o semanas después del tratamiento.

Las reacciones en la piel generalmente se producen sólo si el medicamento se da un plazo de 7 días posterior a la radiación. Rara vez, las reacciones se presentan después del día 30.

- Complicaciones Mayor del 10%:

- Cardiovascular: ECG anomalías Transitoria (taquicardia supraventricular, cambios de la onda ST, extrasístoles ventriculares o auricular), generalmente asintomática y autolimitante.
- Falla cardiaca Congestiva: Relacionados con la dosis, puede durar 7-8 años después del tratamiento. Son factores de riesgo: Dosis acumulada (la cardiomiopatía congestiva se presenta en menos del 5% de los pacientes y puede presentarse con dosis acumulativas superiores a los 400 mg/m<sup>2</sup> aunque el límite promedio para la misma esta alrededor de los 550 mg/m<sup>2</sup> o en regímenes de infusión continua de 800 a 1000 mg/m<sup>2</sup>, en concurrencia con radioterapia hasta 450 mg/m<sup>2</sup>), Radiación previa sobre mediastino / pericárdico, enfermedad cardiovascular, edad, antecedentes de Hipertensión, Estenosis aórtica y el uso de ciclofosfamida (o de otros agentes cardiotóxicos. Independientemente de la dosis acumulada, en caso de la fracción de eyección ventricular izquierda es <30% a 40%, la droga generalmente no se emplea.
- Dermatológicos: Alopecia
- Gastrointestinales: Náuseas y vómito agudos (21% a 55%), mucositis, ulceración y necrosis de colon, la anorexia, y la diarrea, estomatitis, esofagitis
- Genitourinario: Decoloración de la orina (color rojo)
- Hematológicas: Mielosupresión, leucopenia (75%), la toxicidad limitante de la dosis WBC: Moderada. Las plaquetas: Moderada. El inicio (días): 7. Nadir (días): 10-14. Recuperación (días): 21-28
- Local: Quimioterapia Vesicante

- Del 1% al 10%:
  - Cardiovascular: Aguda: Arritmias, bloqueo cardíaco, pericarditis, miocarditis, - Enrojecimiento facial; Tardía: Falla Cardíaca (relacionada con la dosis acumulada, por lo general una duración total máxima dosis de 450-550 mg / m<sup>2</sup>; posiblemente mayor con perfusión continua)
  - Dermatológicos: Hiperpigmentación ,lesiones eritematosas en formas de rayas a lo largo de la vena si se administra rápidamente
  - Endocrinas y metabólicas: Hiperuricemia
- Menos de 1%: Pacientes pediátricos pueden presentar mayor riesgo de enfermedad neoplásica más tarde, especialmente leucemia Mieloide aguda (pacientes pediátricos).Radiaciones Los pacientes que han tenido antes de la irradiación previa pueden presentar reacciones incluyen enrojecimiento, calor, eritema, estas pueden progresar a grave descamación y ulceración.

Modificaciones y ajuste de dosis: Directrices para la dosificación también incluir la consideración de los glóbulos blancos. Puede reducirse la dosis y/o retrasarse en los pacientes con depresión de la médula ósea debido a citotóxicos o radiaciones, infiltración del tumor, en médula ósea y en los ancianos. Con frecuencia se administra en combinación con otros citotóxicos lo que puede potenciar el efecto a nivel citológico hematológico.

- La dosis máxima de acuerdo al riesgo de cardiotoxicidad: En regímenes de cada 3 semanas los pacientes con factores de riesgo cardíaco deben recibir una dosis máxima de 400 mg/m<sup>2</sup> y de 550 mg / m<sup>2</sup> si no hay factor de riesgo cardíaco si la administración es semanal la dosis

máxima aceptada en pacientes sin factores con factores de riesgo es de 550 mg/m<sup>2</sup> y sin factores de riesgo de 700 mg / m<sup>2</sup>

- Dosis con insuficiencia renal: no requiere ajuste
- Dosificación con insuficiencia hepática: La doxorubicina está contraindicada en pacientes con trastornos hepáticos graves, sobre todo con elevados niveles de bilirrubina. Debería considerarse la posibilidad de modificación de dosis para los pacientes con graves aumentos de las transaminasas, hay datos limitados sobre el uso de doxorubicina en esta opción ya que estos pacientes son sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos. Recomendaciones de ajuste de dosis

<b>Bilirrubina (mol/L)</b>	<b>% dosis habitual</b>
<b>1-2ULN</b>	50%
<b>2-4xULN</b>	25%
<b>&gt;4xLSN</b>	0%

- Dosis en los ancianos: Usar con precaución.
- Dosificación en la obesidad: El aclaramiento sistémico es inferior, se recomienda utilizar con precaución
- Dosis en presencia de alteración citológica hematológica: En general, la dosis programada de quimioterapia debe ser retrasada hasta que se haya recuperado el número de recuento de plaquetas  $\geq$  a  $100 \times 10^9$  / L. Neutrófilos / granulocitos se haya recuperado a  $\geq 1,5 \times 10^9$  /L. Si se considera esencial continuar con el régimen de quimioterapia en el día previsto de

tratamiento, o los retrasos de 2-3 semanas no se han traducido en la recuperación adecuada, se podría considerar la posibilidad de administrar el régimen de dosis con las siguientes reducciones:

<b>Porcentaje de dosis palneada</b>	<b>Recuento plaquetario (10<sup>9</sup>/L)</b>		<b>Neutrofilos/granulocit os recuento (10<sup>9</sup>/L)</b>
<b>75%</b>	70 - 100	y	≥1.5
<b>50%</b>	50 - 70	y / o	1-1.49
<b>Parar o discontinuar</b>	<50	y/ o	<1

<b>Modificación de la dosis por mielosupresió n con experiencia en el ciclo anterior: plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>Conteo de Neutrofilos (10<sup>9</sup>/L)</b>			
	<b>Recuento de</b>	>1,5	1 - 1.49	0.5 - 0.99

<b>Palquetas</b>				
<b>≥100</b>	100% <sup>1</sup>	100%	75%	50%
<b>50-99</b>	100%	100%	75%	50%
<b>25-49</b>	75%	75%	75%	50%
<b>&lt;25</b>	50%	50%	50%	50%

- **Ciclofosfamida:**

Cistitis hemorrágica se produce debido al contacto directo con la mucosa de la vejiga activa por metabolitos tóxicos que se acumulan en la orina concentrada. Esto ocurre en el 10% de los pacientes y puede ocurrir durante o después de varios meses de tratamiento. La Cistitis hemorrágica puede ocurrir en > 40% de los pacientes que recibieron altas dosis de ciclofosfamida para el trasplante de médula ósea. Concomitante o anterior a la terapia de radiación de la pelvis puede aumentar el riesgo de esta complicación. La cistitis parece dar lugar a la inflamación crónica conduce a la fibrosis, telangiectasia del epitelio de la vejiga y el cáncer de vejiga. Los casos graves pueden ser mortales. Medidas profilácticas para reducir la incidencia de cistitis incluyen el drenaje vesical, el riego de la vejiga, hiperhidratación, diuresis forzada y la administración de mesna. Sin embargo, la hiperhidratación puede llevar al riesgo de sobrecarga de líquidos y el desequilibrio electrolítico, en particular dado el efecto antidiurético de la ciclofosfamida. Parece que el mesna y la hiperhidratación son igualmente eficaces en la prevención de la cistitis inducida por ciclofosfamida. El fármaco debe suspenderse de inmediato y no re-infundirlo en lo posible, en pacientes que desarrollen esta complicación.

Varios métodos de tratamiento de la hematuria se han establecido, dependiendo de la gravedad de la hemorragia. Los casos leves pueden ser controlados por simples medidas, como el riego con solución salina normal. Instilaciones intravesicales de astringentes (alumbre, nitrato de plata) o la administración sistémica de antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico) son también muy eficaces. La hemorragia moderada de la vejiga, implica la realización de cistoscopia para evacuar la vejiga y los coágulos de la vejiga, la irrigación continua a fin de prevenir la formación del coágulo recurrente. El tratamiento puede ser intentado con astringentes o antifibrinolíticos. La administración intravesical de prostaglandinas también se ha recomendado, además de los tratamientos anteriormente mencionados. La cistoscopia está recomendada en la hematuria grave, el tratamiento comienza con formol intravesical (la solución acuosa de formaldehído), fenol o intravesical o administración de prostaglandinas y puede proceder a una intervención quirúrgica. La Electrocauterización, la criocirugía, la desviación de flujo de la orina, la ligadura de la arteria hipogástrica o la cistectomía se han defendido en este tipo de situaciones.

La co-administración de mesna es muy recomendada para la terapia de altas dosis  $> 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$  (como en el trasplante de médula ósea) o en los que persiste la hematuria microscópica transitoria o hematuria macroscópica. Si se produce hematuria macroscópica persistente con ciclofosfamida la terapia debe interrumpirse permanentemente.

Hiperuricemia activa: Durante los períodos de lisis celular, que es causada por la quimioterapia citotóxica y los períodos de proliferación masiva de los tumores (por ejemplo, algunas leucemias y linfomas), pueden minimizarse con alopurinol e hidratación. En los pacientes hospitalizados la orina puede ser alcalinizada, mediante la adición de bicarbonato de sodio a los líquidos intravenosos.

Neumonitis intersticial y la fibrosis pulmonar: Se producen de vez en cuando con frecuencia, estas complicaciones no responden al retiro de ciclofosfamida y la terapia con corticosteroides y a menudo

es mortal cuando se encuentra en una etapa avanzada hasta el punto de que los síntomas son clínicamente evidentes. Los signos y síntomas suelen incluir taquicardia, disnea, tos no productiva, crepitantes, infiltrados intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax, hipoxemia y disfunción ventilación/perfusión. La biopsia de pulmón es el único método seguro de diagnóstico. El fármaco debe interrumpirse ante la primera pista de toxicidad pulmonar, y todas las demás posibles causas de neumonitis deben descartarse. Es más frecuente en pacientes con linfomas Hodgkin y no Hodgkin. No parece estar asociado a la duración, ruta, dosis, u horario de administración.

La administración de la ciclofosfamida en dosis superiores a 30-40 mg / kg, se ha asociado con la retención de agua e hiponatremia dilucional. La disminución del flujo de la orina, la disminución del sodio sérico y la osmolaridad y el aumento de osmolaridad de orina se producen 4 a 12 horas después de la administración de ciclofosfamida y resuelve dentro de las primeras 20 a 24 horas después de la terapia. Esto se relaciona con un efecto tóxico directo de los metabolitos alquilantes a nivel renal de los túbulos distales. El SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH) puede ser también un factor contribuyente. La condición es variable, aunque la limitación de tratamiento diurético puede ser útil en la situación en la que el paciente ha dejado de orinar (sobre todo si esto ocurre durante las primeras 24 horas de terapia ciclofosfamida), con el fin de reducir al mínimo el contacto de los metabolitos tóxicos con la mucosa de la vejiga. Pacientes susceptibles deben ser controlados ante el riesgo de descompensación cardíaca. Si el aumento de peso es excesivo (1.5-2 kg) durante la hidratación, el volumen de fluido IV debe reducirse.

Congestión nasal o facial puede ocurrir con una rápida inyección. Si es molesta para el paciente, la lentitud de la velocidad de infusión puede mejorar los síntomas.

Toxicidad cardíaca y la insuficiencia cardíaca aguda (necrosis hemorrágica) puede ocurrir, especialmente con dosis altas utilizadas en la preparación de pacientes para el trasplante de médula

ósea ( $> 120$  mg/kg) y tratamiento adicional con doxorubicina o concomitante con daunorubicina o en la terapia con radiación en campos en los que se incluya el corazón.

Taponamiento cardíaco se ha observado en pacientes que recibieron ciclofosfamida antes de trasplante de médula ósea. Se recomienda especial precaución en pacientes con pre-existente enfermedad cardíaca antes de la radiación cardíaca.

Lesiones recurrentes a un sitio previamente irradiado puede ocurrir semanas a meses después de la radiación.

Neoplasias secundarias se han desarrollado en algunos pacientes tratados, a menudo varios años después de la administración. Las neoplasias más frecuentes han sido el cáncer de vejiga urinaria, la leucemia linfocítica y el linfoma no Hodgkin. Los pacientes que desarrollen cáncer de la vejiga por lo general tienen una historia de cistitis hemorrágica.

- Más del 10%:
  - Dermatológicos: Alopecia (40% a 60%), pero por lo general el pelo crece nuevamente una vez suspendido el tratamiento si bien puede ser un color diferente y / o textura. La caída del cabello por lo general comienza 3-6 semanas después del inicio de la terapia.
  - Endocrinas y metabólicas: Fertilidad: Puede causar esterilidad; interfiere con la espermatogénesis y ovogénesis; pueden ser irreversibles en algunos pacientes; presentándose supresión gonadal (amenorrea)
  - Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, por lo general a partir 6-10 horas después de la administración; anorexia, diarrea, mucositis, estomatitis y también se observan

- Genitourinario: Grave, cistitis hemorrágica aguda (7% a 40%)
- Hematológicas: Trombocitopenia y anemia son menos comunes que leucopenia.  
El inicio: 7 días. Nadir: 10-14 días. Recuperación: 21 días.
- Del 1% al 10%:
  - Dermatológicas: Rubor facial, erupción de la piel
  - Del sistema nervioso central: Dolor de cabeza
  - Renales: Insuficiencia renal, SIADH pueden ocurrir por lo general con dosis > 50 mg / kg (o 1 g/m<sup>2</sup>), necrosis tubular aguda que por lo general se resuelve con la interrupción de la droga.
  - Respiratorias: Congestión nasal, relacionada con la rápida administración endovenosa, rinorrea, y estornudos durante o inmediatamente después de la infusión.
- Menos del 1%: La terapia de altas dosis puede causar disfunción cardíaca manifestada como falla cardíaca ; La miocarditis hemorrágica es esporádica pero fatal

La Ciclofosfamida también puede potenciar la toxicidad cardíaca de las antraciclinas. -Otras reacciones adversas incluyen reacciones anafilácticas, oscurecimiento de la piel / uñas, mareos, colitis hemorrágica, ureteritis hemorrágica, hepatotoxicidad, hiperuricemia, hipopotasemia, ictericia, neoplasias malignas secundarias (por ejemplo, el carcinoma de vejiga), Síndrome de Stevens – Jonson, Necrólisis epidérmica tóxica; neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar se observa ocasionalmente con dosis altas

Modificaciones y ajuste de dosis: Existen numerosos esquemas de dosificación y dependen de la enfermedad, la respuesta y la terapia concomitante. Directrices para la dosificación también deben

incluir la consideración de la toxicidad hematológica celular sobre los glóbulos blancos. Puede reducirse la dosis y / o retraso en los pacientes con depresión de la médula ósea debido a citotóxicos o terapia de radiación.

- Recomendaciones para la hidratación deben ser seguidas de la siguiente forma, en adultos: Oral todos los días: 1-5 mg / kg de forma permanente, valora la respuesta / toxicidad. Preparaciones orales puede ser preparadas en disoluciones de la ciclofosfamida inyectable en Elixir USP a una concentración de 1-5 mg / ml. Intravenosa: Preparaciones para administración cada 2-4 semanas: 40-50 mg / kg x 1 dosis o dividido en 2-5 días. Administraciones cada 3-4 semanas: 500-1500 mg / m<sup>2</sup>.
- Trasplante de médula ósea: Dosis mucho más altas se utilizan para la ablación del tumor antes de trasplante de médula ósea que para los regímenes de tratamiento estándar, por ejemplo, 1,8-2,4 g/m<sup>2</sup>/day IV de 2-4 días o 50-90 mg / kg / día IV x 1 -4 días podrá utilizarse en combinación con otros fármacos citotóxicos.
- Compromiso de la médula ósea: Disminución de la dosis 30-50%. Dosificación en mielosupresión: Modificar de acuerdo con el protocolo por el cual el paciente siendo tratado, si no hay directrices disponibles, se debe proceder igual que las recomendaciones dadas para el tratamiento en toxicidad por doxorubicina.
- Dosis con insuficiencia renal: La insuficiencia renal puede conducir a la reducción de la excreción de metabolitos y aumento de la toxicidad. La dosis puede ser reducida a la mitad o en una dosis del intervalo entre el 50-100% si CrCl <0,3 ml / segundo. (Recomendado por BCCA).
- Dosificación con insuficiencia hepática: No se requiere ajuste, pero se debe tener precaución especial con la ciclofosfamida oral.

- Dosis en pacientes de edad avanzada: No se requiere modificación de dosis, pero debe usarse con precaución.

#### *Anexo 8. Valoración Respuesta clínica a la neoadyuvancia según criterios WHO*

Calculados sobre dos dimensiones

- Respuesta Clínica Completa: No evidencia de tumor
- Respuesta Parcial: Disminución en 50% en el tamaño del tumor
- Respuesta Estacionario: Disminución no mayor del 50% en el tamaño del tumor
- Progresión: Aparición de nuevas lesiones o aumento tumoral mayor del 25%
  - *Anexo 9. Criterios Fisher Valoración respuesta patológica*
- De acuerdo con los criterios de Fisher, la respuesta patológica completa se define como la ausencia microscopía de tumor invasor, el hallazgo de in-situ sin componente invasor también se considera como respuesta patológica completa.
- La respuesta patológica completa (pCR) se define como ausencia total de carcinoma infiltrante. Si la reducción es del 50% se denomina respuesta parcial (PR). Se define como enfermedad estable (SD) si la reducción es menor del 50% y/o el aumento del diámetro es menor del 25%. Cuando el diámetro del tumor aumenta más de un 25% hablamos de progresión de la enfermedad (PD) (37).

#### *Anexo 10. Protocolo informe de patología cáncer de mama:*

- 1) Tipo histológico
- 2) Receptores hormonales: estrógenos y progestágenos
- 3) HER2/neu (sobre expresión) mediante Herceptest (3 +)

- 4) Grado de diferenciación
- 5) Invasión linfo vascular y perineural

Anexo 11. *Score utilizado para clasificación receptores hormonales H-Score (Allred-Score)*

<b>Proporción Score</b>	<b>Porcentaje Células positivas</b>
<b>0</b>	0
<b>1</b>	<1 %
<b>2</b>	1-10 %
<b>3</b>	10-33 %
<b>4</b>	33-66%
<b>5</b>	> 66 %

<b>Intensidad Score</b>	<b>Intensidad de positivo</b>
<b>0</b>	Negativo
<b>1</b>	Leve
<b>2</b>	Intermedio
<b>3</b>	Fuerte

<b>Total Score (Intensidad + Intensidad)</b>	<b>Interpretación</b>
<b>0,2</b>	Negativo
<b>3,4,5,6,7,8</b>	Positivo

Anexo 12. *Score utilizado para evaluación Her2: Hercep Test® x Inmunohistoquímica*

<b>Score</b>	<b>Criterio</b>	<b>Correlación Fish (amplificación)</b>
<b>Negativo</b>	No inmunorreactividad	0-3 %
<b>1+ (Negativo)</b>	Débil Inmunorreactividad en > 10 % células tumorales	0-7 %
<b>2+(Débil positivo)</b>	Moderada inmunorreactividad en > 10 % células tumorales	25-35 %
<b>3+(Positivo)</b>	Fuerte inmunorreactividad > 10 % de las células Tumorales	75-90 %

Anexo 13. *Grado Histológico - Clasificación de Bloom Richardson*

Diferenciación Glandular

- Formación de túbulos en el 75% o más del tumor 1
- Formación de túbulos en el 10- 75% del tumor 2
- Formación de túbulos en menos del 10% del tumor 3

#### Pleomorfismo Nuclear

- Variabilidad escasa en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales 1
- Variabilidad moderada en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales 2
- Variabilidad marcada en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales 3

#### Índice Mitótico

- De 0 a 6 mitosis por 10 campos (40X) 1
- De 7 a 10 mitosis por 10 campos (40X) 2
- Más de 10 por 10 campos (40X) 3

Una vez determinados los indicadores, se realiza la suma de los 3 números obtenidos, resultando un valor máximo posible de 9, quedando establecido el grado histológico como sigue:

- Grado I (Bien diferenciado) 3, 4 , 5
- Grado II (Moderadamente diferenciado) 6 - 7
- Grado III (Pobrementemente diferenciado) 8- 9

## FORMATO DE RESUMEN EJECUTIVO

<b>Título del trabajo de grado</b>
"EXPERIENCIA CLÍNICA DEL USO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON DOXORRUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, BOGOTÁ, COLOMBIA"
<b>Autores (nombres y apellidos completos):</b> Nombre del residente y otros si los hay.
Alicia Quiroga Echeverri
Sandra Esperanza Díaz Casas
Luis Guzman Abi-Saab
Ricardo Elías Bruges Maya
Jesús Oswaldo Sánchez
Natalia Arango Acevedo
Isabel Cristina Durango
Diana Rios
<b>Asesores:</b>
Temático: Jesús Oswaldo Sánchez
Metodológico: Martha Báez
<b>Especialidad</b>
Oncología Clínica
<b>Introducción: (algunos antecedentes, problema, justificación y objetivo general)</b>
<p>A nivel mundial el empleo de esquemas de quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada de la mama es una práctica de uso rutinario, con la cual se pretende como objetivo principal hacer operable la lesión neoplásica, para mejorar el control locoregional de la enfermedad, evaluar sensibilidad al tratamiento y realizar tratamiento sistémico de posibles micro metástasis. La información disponible en estudios con enfermedad temprana sugiere mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y global cuando se alcanza una respuesta patológica completa.</p> <p><i>Problema de investigación:</i></p> <p>En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), centro de referencia público en salud, especializado en el estudio y tratamiento del cáncer en Colombia, el 53,7% de los pacientes que consultan por enfermedades malignas de la mama se encuentran en estadios clínicos localmente avanzados (Estadio Clínico IIB 23,3%, IIIA 12,4%, IIIB 59,4% y IIIC 6%) por lo su tratamiento inicial es siempre quimioterapia neoadyuvante.</p> <p>Al inicio de la década de los noventa en el INC se empezaron a introducir esquemas de quimioterapia neoadyuvante, uno de ellos con medicamentos como la doxorubicina y la ciclofosfamida, el cual se posicionó por sus buenos resultados y por la evidencia de ensayos clínicos como el NSABP B-18 y el NSABP B-27. Actualmente los esquemas de primera línea en quimioterapia neoadyuvante en el INC son a base antraciclinas.</p> <p>Cuando se evalúa la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante se toman en cuenta los siguientes desenlaces: respuesta clínica, porcentaje de cirugía conservadora, respuesta patológica y toxicidad asociada al tratamiento.</p> <p>Aunque el esquema de doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ha sido empleado por más de diez años en la institución; el estimativo de los desenlaces en cuanto a respuesta clínica, porcentaje de cirugía conservadora, respuesta patológica y toxicidad asociada al tratamiento, no han sido medidos y registrados de manera sistemática, de tal manera que hoy en día cuando se plantean cambios en los esquemas de quimioterapia de primera línea para</p>

manejo de la enfermedad localmente avanzada de la mama, carecemos de información sobre cual ha sido el comportamiento de la enfermedad.

#### *Justificación*

Pese a que en el Instituto Nacional de Cancerología el uso de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama se hace de manera rutinaria dado el alto porcentaje de tumores localmente avanzados, no se conoce en términos reales el porcentaje de respuesta clínica, patológica, ni el promedio de cirugías conservadoras. Los estudios clínicos (NSABP 18 y 27) que han evaluado la quimioterapia neoadyuvante han sido realizados en su mayoría pacientes con estados clínicos tempranos. La mamografía y el ultrasonido son útiles para evaluar la respuesta para clínica a la quimioterapia. Existen reportes clínicos del uso de otros métodos diagnósticos como la resonancia magnética y el PET para la evaluación de la respuesta a la terapia neoadyuvante, pero ninguno de estas pruebas diagnósticos es lo suficientemente preciso como para sustituir el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica como el mejor método para determinar la respuesta patológica del tumor a la quimioterapia neoadyuvante. Sólo dos terceras partes de las pacientes que presentan una respuesta clínica completa durante el tratamiento serán confirmadas por patología; mientras que aproximadamente el 5% de las que son consideradas como respuestas clínicas parciales tendrán una respuesta patológica completa (con anomalías residuales atribuibles principalmente a la cicatrización). Por lo tanto, la tasa global de respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos es del 13% con el uso de antraciclina y del 27% con el uso de taxanos. Los primeros estudios que compararon quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante tuvieron como objetivo evaluar la respuesta clínica y patológica así como el impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. Dentro de los estudios más representativos de neoadyuvancia con quimioterapia están el NSABP B18, el EORTC 10902 y el NSABP B27. Dependiendo del estadio de la enfermedad y el régimen específico, la tasa de respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante oscila entre el 8 y el 63%. Los estudios de quimioterapia neoadyuvante en tumores localmente avanzados en su mayoría emplean esquemas con base en antraciclina, han mostrado una respuesta clínica completa entre el 4 al 62% y respuesta patológica completa entre el 3 y 46%. Es importante caracterizar los desenlaces asociados a la aplicación de la poliquimioterapia con el esquema AC en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el INC para determinar si son iguales a los reportados en la literatura mundial. Estos resultados servirían para la toma de decisiones desde el punto de vista clínico y como base de estudios prospectivos con otros esquemas de tratamiento.

#### *Objetivo General*

Describir las variables epidemiológicas, clínicas, patológicas (toxicidad de la quimioterapia, respuesta clínica, respuesta patológica, tipo de cirugía) de las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología tratadas con el esquema habitual de quimioterapia en primera línea de tratamiento protocolo con doxorubicina más ciclofosfamida (AC) durante el periodo del 2009-2011

#### **Materiales y métodos (Tipo de estudio, población muestra, procedimientos y técnicas de recolección de el información)**

El presente estudio es una cohorte de tipo prospectivo, que incluye pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante con el esquema AC. El tiempo de observación va desde el momento del inicio de la quimioterapia neoadyuvante hasta el postoperatorio temprano de la cirugía de mama definitiva, en promedio 18-24 semanas. Criterios de inclusión: Diagnóstico de cáncer de mama epitelial infiltrante confirmado por histopatología en el INC, edad mayor de 18 años, estadio clínico IIB, IIIA, IIIB y IIIC de acuerdo a la AJCC 7th edición, ECOG menor o igual a 2, estudios de extensión negativos (gammagrafía ósea, radiografía de tórax y ecografía hepática o sus equivalentes, realizados en los últimos 2 meses).

Criterios de exclusión: Tratamiento oncológico previo para cáncer de mama, contraindicación para recibir antraciclinas, disfunción hepática severa o alteración en los valores séricos de las pruebas hepáticas (mayor 3 veces límite superior de lo normal); disfunción renal severa o alteración en los valores séricos de las pruebas renales (creatinina mayor a 1.5mg/dL o depuración menor de 50mL/min); pacientes en edad fértil que no acepten un método de planificación familiar, embarazo, antecedentes de otros cánceres (excepto aquellos cánceres de piel que no correspondan a melanomas y carcinoma del cuello uterino in situ).

Esquema de tratamiento: Las pacientes recibieron ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> día 1 más doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> día 1, cada 21 días en infusión endovenosa, por cuatro ciclos, seguido de control quirúrgico locorregional de la enfermedad.

Los datos se recolectaron cuando la paciente asistió a sus controles por las consulta de oncología clínica y la clínica de seno. Se evaluó la respuesta clínica de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud, la medición de la repuesta patológica se realizó por los criterios de Fisher y se determinó el porcentaje de cirugía conservadora y de cirugía radical. La toxicidad se definió por los criterios de la National Cancer Institute versión 3.0.

El componente descriptivo del análisis estadístico se realizó usando porcentajes para variables categóricas, medias y desviaciones estándar para variables continuas. En el componente analítico se evaluaron los eventuales patrones de asociación entre variables categóricas mediante la prueba exacta de Fisher. Los análisis se efectuaron con un programa estadístico.

El protocolo tuvo la aprobación del los Comité de Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología. La investigación fue clasificada como una investigación sin riesgo.

### **Resultados: (los más relevantes con datos no es necesario tablas ni figuras)**

Se incluyeron 106 pacientes, de las cuales 86 completaron los 4 ciclos propuestos, la mediana de edad fue de 50,5 años, la mayoría de la pacientes estaban en estado IIIB (62%), el 57,5% eran receptor de estrógeno positivo, 32,6% Her2 positivo y 21,7% triple negativo. Se encontró respuesta clínica completa en 5,8% (n=5), respuesta clínica parcial en 37,2% (n=32), enfermedad estable en 52,3% (n=45) y progresión de la enfermedad en 3,5% (n=3). Se logró realizar cirugía conservadora en el 25% (n=18). La respuesta patológica completa se alcanzó en 8,2% (n=6). Tres pacientes presentaron neutropenia febril. No se presentaron muertes asociadas al tratamiento.

### **Discusión:**

Algunos de los desenlaces como respuesta patológica completa y cirugía conservadora están dentro del rango de los valores informados para enfermedad localmente avanzada, pero por debajo de todos los desenlaces para enfermedad temprana en estudios que emplean esquemas neoadyuvantes basados en antraciclinas.

El INC atiende a pacientes de bajos recursos provenientes de ciudades o municipios de diferentes regiones del país. Las entidades prestadoras de salud con frecuencia cambian el sitio de atención de los pacientes, interrumpiendo los tratamientos y afectando así los desenlaces. De tal manera que para asegurar un pronto control se mantuvo por muchos años el esquema AC como terapia sistémica preoperatoria, pero esperamos demostrar con datos locales el beneficio del tratamiento neoadyuvante completo con AC, taxanos y trastuzumab según el estado del Her2 (estudio en curso) y motivar los cambios necesarios para optimizar los tratamientos.

### **Palabras Clave. Según MeSH ,DeCs**

breast neoplasms	antineoplastic drugs	neoadjuvant therapy	doxorubicin	cyclophosphamide
neoplasias de la mama	quimioterapia	terapia neoadyuvante	doxorubicina	ciclofosfamida