

**“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”.**

Autores

Alicia Quiroga Echeverri
Natalia Arango
Ricardo Elías Brugés
Lina Angélica Buitrago
Sandra Esperanza Díaz
Isabel Cristina Durango
Luís Hernán Guzmán
Diana Rios
Jesús Oswaldo Sánchez

Instituto Nacional de Cancerología

Facultad de medicina, Programa de Oncología Clínica,

Universidad el Bosque

21 Noviembre de 2013

Universidad El Bosque

Facultad de medicina, Programa de Oncología Clínica.

“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”.

Línea de investigación: Cáncer de mama

Instituto Nacional de Cancerología.

Investigación institucional.

Investigador principal: Alicia Quiroga Echeverri

Co-investigador: Jesús Oswaldo Sánchez, Sandra Esperanza Díaz, Luís Hernán Guzmán, Diana Rios, Ricardo Elías Bruges, Natalia Arango, Isabel Cristina Durango, Lina Angélica Buitrago.

Asesor temático: Jesús Oswaldo Sánchez.

Asesor metodológico: Martha Báez.

La Universidad el Bosque, no se hace responsable de conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos:

A la jefe Jenny Quevedo quien con su valioso trabajo contribuyo al desarrollo de éste protocolo.

Guía de Contenido

	Página.
Resumen	8
Abstract	9
I. Introducción	10
II. Marco teórico	11
III. Problema	22
IV. Justificación	23
V. Objetivos	24
1. Generales	24
2. Específicos	25
VI. Propósitos	25
VII. Aspectos metodológicos	26
1. Tipo de estudio	26
2. Población de referencia y muestra	26
a. Población de referencia	26
b. Población elegible	26
c. Criterios de inclusión	26
d. Criterios de exclusión	27
e. Variables	27

f.	Técnica de recolección de la información	47
VIII.	Materiales y métodos	48
IX.	Aspectos estadísticos	57
X.	Aspectos éticos	57
XI.	Organigrama	57
XII.	Cronograma	57
XIII.	Presupuesto	58
XIV.	Resultados	59
XV.	Discusión	68
XVI.	Conclusiones	73
XVII.	Referencias	73

Lista de tablas y gráficas

	Página.
Tabla 1	13
Tabla 2	16
Tabla 3	16
Tabla 4	18
Tabla 5	28
Tabla 6	58
Tabla 7	59
Tabla 8	59
Tabla 9	62
Tabla 10	65
Tabla 11	66
Tabla 12	67
Anexos	80

Resumen

Objetivos: Describir las características clínicas, patológicas, la respuesta clínica y patológica, toxicidad y porcentaje de cirugía conservadora de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y ciclofosfamida.

Métodos: Se realizó un muestreo por conveniencia para evaluar prospectivamente el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama localmente avanzado con esquema doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) en el Instituto Nacional de Cancerología entre marzo de 2010 y octubre de 2011.

Resultados: 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 estadio 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.

Conclusiones: El porcentaje de respuesta completa y de cirugía conservadora fue similar a la reportado para enfermedad localmente avanzada pero inferior a los estudios de referencia con esquemas de antraciclinas para cáncer de mama temprano.

Palabras claves:

Términos DECS: neoplasias de la mama; quimioterapia; terapia neoadyuvante; doxorrubicina; ciclofosfamida.

Abstract

Objectives: To describe the clinical and pathological characteristics, clinical and pathological responses, toxicity and percentage of patients with conservative surgery with locally advanced breast cancer receiving anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy.

Methods: This was a convenience sample to assess prospectively the neoadjuvant treatment of locally advanced breast cancer with doxorubicin and cyclophosphamide scheme (AC) in the Instituto Nacional de Cancerología between March 2010 and October 2011.

Results: 106 patients were included, of which 86 completed the 4 cycles of chemotherapy, the median age was 50,5 years, most patients were in stage IIIB (62%), 57,5% were estrogen receptor positive, 32,6% Her2 positive and 21,7% triple negative. Complete clinical response was found in 5.8% (n=5), partial clinical response in 37,2% (n=32), stable disease in 52,3% (n=45) and progressive disease in 4,5% (n=4). We accomplished a conservative surgery in 25% (n=18) and pathologic complete response was reached in 8,2% (n=6). Three patients had febrile neutropenia. There were no treatment-related deaths.

Conclusions: The percentage of complete response and breast-conserving surgery was similar to that reported for locally advanced disease but below pivotal studies with anthracyclines schemes for early breast cancer.

Key words:

MeSH terms: breast neoplasms; antineoplastic drugs; neoadjuvant therapy; doxorubicin; cyclophosphamide

I. Introducción

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados (1), en Colombia ocupa el primer lugar en incidencia con más de 7.000 casos nuevos por año y el primero en mortalidad (2.381 muertes) (2).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, el 50,8% de las pacientes atendidas con diagnóstico de carcinoma mamario se encuentran en estadios clínicos localmente avanzados (3). Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tienen mayor riesgo de recidiva locorregional, metástasis a distancia y mortalidad si se manejan únicamente con tratamientos locoregionales (cirugía y radioterapia) (1,5,6).

En la década de 1980 a 1990 se introdujo la quimioterapia neoadyuvante como manejo estándar de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, demostrando a través de múltiples ensayos clínicos beneficio sobre el control loco regional de la enfermedad, con disminución del tamaño tumoral, convirtiendo en operables lesiones neoplásicas inicialmente clasificadas como inoperables (7-10). Al comparar el manejo con quimioterapia adyuvante vs quimioterapia neoadyuvante se concluyó que no hay diferencias estadísticamente significativas, en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años (11;12). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa con la neoadyuvancia, se demostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global (10;13).

Teniendo en cuenta que la mayoría de los ensayos clínicos relevantes que evaluaron el uso de quimioterapia neoadyuvante fueron realizados en pacientes con cáncer de mama temprano se planteo este estudio para evaluar la experiencia institucional en cáncer de mama localmente avanzado.

II. Marco teórico

El término cáncer de mama localmente avanzado se refiere los estadios clínicos IIB, IIIA, IIIB y IIIC, definidos según los criterios de Haagensen y Scout como tumores mayores de 5cm, compromiso de la piel, de la pared torácica, ganglios axilares fijos, presencia de nódulos satélites, edema, compromiso ganglionar de la cadena mamaria interna o de las regiones infraclavicular y/o supraclavicular (14). Estos tumores se consideran inoperables de entrada, ya sea porque son técnicamente no resecables o dentro de las categorías de enfermedades con un riesgo extremadamente alto de metástasis, recidiva local, y/o muerte, a pesar de la resección quirúrgica agresiva (14). De acuerdo con los datos del SEER (Surveillance Epidemiology and end Results) la tasa de supervivencia global a 3 años es del 70% y a 5 años del 55% en pacientes con estos estadios clínicos (15).

En el reporte del anuario estadístico del INC 2007 mostró que el cáncer de mama en mujeres se encontraba una distribución por estadios clínicos así: in situ 4%; I 5,4 %; IIA 11,4%; IIB 16,3%; IIIA 6,7%; IIIB 24,9%; IIIC 4,0%; IV 4,9%; sin datos 22,5% (pacientes remitidas de otra institución) lo que indica que el cáncer de mama llega a los centros especializados estatales en estadios más tardíos, si se comparan éstos con centros privados nacionales y con las estrategias de salud pública de países desarrollados; lo que se traduce en desenlaces no eficaces en el ámbito clínico y económico (16).

En la Clínica San Pedro Claver, del Seguro Social, se observó, con una leve variación, la misma tendencia que en el Instituto Nacional de Cancerología, pues el cáncer in situ representa 6,8% de los estadios, el 35,3% se encuentra en estadios I y IIA y 39,6% de los casos en los estadios IIB-IV. En

contraste, en la Clínica del Country, que es un centro médico privado, el cáncer in situ representa 8,5%, los estadios I y IIA el 50,8% y los estadios IIB-IV el 40,7% de los casos (17).

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, ya que incluye varias opciones terapéuticas: tratamiento quirúrgico, sistémico con quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas; y tratamiento con radioterapia. La terapia sistémica incluye la quimioterapia neoadyuvante que consiste en la administración de quimioterapia antes del procedimiento quirúrgico con el objetivo de disminuir el volumen tumoral para volver lo inoperable operable y aumentar el número de cirugías conservadoras (12).

En un principio el manejo de los tumores localmente avanzados era únicamente quirúrgico y el tipo de procedimiento estándar era la mastectomía radical de Halsted, que ofrecía una supervivencia de menos de 20% a 5 años (18). Los primeros ensayos clínicos que utilizaron otros tipos de tratamiento, combinando la radioterapia y la cirugía, lograron mejorar en el control local entre un 79% y un 89%, pero sólo mostraron un modesto impacto en la supervivencia global a cinco años del 33% al 50% (16). Pacientes quienes fueron tratadas con radioterapia primaria también presentaron un riesgo alto de recurrencia de la enfermedad y muerte, así como también complicaciones tales como fibrosis de la pared costal, linfedema, plexopatía braquial, úlcera y necrosis de la piel. La quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y radioterapia surgió a nivel mundial como el enfoque más común para el cáncer de mama localmente avanzado, incluyendo el inflamatorio (16). Las preguntas persisten en relación con la secuencia y la elección de determinados regímenes de quimioterapia, la extensión de la cirugía (incluida la utilidad de la biopsia del ganglio centinela) y las indicaciones de radioterapia.

El primer reporte del uso de quimioterapia neoadyuvante para enfermedad localmente avanzada fue publicado en 1970 por De lena y desde entonces el uso de quimioterapia sistémica neoadyuvante se ha convertido en el estándar de tratamiento en estos estados clínicos, logrando impactar su pronóstico (19). El objetivo que se persigue con la terapia neoadyuvante es disminuir el volumen tumoral para permitir el abordaje quirúrgico de tumores considerados no operables inicialmente y realizar mayor número de cirugías conservadoras, en las que son operables pero para cirugía radical de entrada.

Los ensayos clínicos de terapisa neoadyuvantes miden la eficacia y seguridad de estos esquemas de tratamiento a través de la evaluación de la respuesta clínica, patológica, el número de cirugías conservadoras y la toxicidad de los agentes terapéuticos (20).

Para estandarizar la evaluación de la respuesta clínica a los diversos tratamientos que se ofrecen a los pacientes con cáncer se utilizan unos criterios de medida que se han agrupado en dos clasificaciones, la primera la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) tomada en dos dimensiones y la segunda es la clasificación de RECIST tomada en su dimensión mayor, las cuales aparecen en la tabla a continuación (13).

Tabla 1. *Medición de la respuesta a la neoadyuvancia según escalas WHO y RECIST*

Respuesta	WHO [*]	RECIST ^{**}
Completa	No evidencia tumor	No evidencia tumor
Parcial	Disminución 50%	Disminución 30%
Estable	Disminución menor 50%	Disminución menor 30%
Progresión	Aumento mayor 25%	Aumento mayor 20%

(*)WHO: World Health Organization. (**)RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (13)

La tasa de respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante oscila entre el 8 y el 63% sin embargo, también se debe evaluar la respuesta paraclínica a través de las imágenes diagnósticas como la mamografía y la ecografía mamaria que utiliza parámetros de las clasificaciones ya descritas anteriormente (21).

La respuesta más importante de medir después de la quimioterapia neoadyuvante es la patológica ya que sólo dos tercios de las pacientes que presentan una respuesta clínica completa durante el tratamiento serán confirmadas patológicamente, 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 localmente avanzado operable oscila entre el 3,5 y 30% (9;22).

Los primeros estudios que compararon la 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 B-18, el EORTC 10902 y el NSABP B-27 (23-25).

El estudio NSABP B-18 incluyó 1523 pacientes con cáncer de mama temprano, sin embargo tan solo 1234 pacientes (81%) fueron evaluadas para determinar la respuesta patológica. Se aleatorizaron 626 pacientes para recibir 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (AC) adyuvante y 608 pacientes recibieron este mismo régimen como terapia preoperatoria; después de 9 años de seguimiento los resultados de este estudio mostraron una respuesta clínica global del 80% y respuesta clínica completa del 54% en tumores menores de 2 cm, del 32% en tumores de 2 a 5 cm y del 19% en

tumores mayores de 5 cm. No hubo impacto en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo entre los pacientes que tuvieron respuesta patológica completa, un 13%, se observó un incremento significativo en la supervivencia global y libre de enfermedad. En el grupo de quimioterapia neoadyuvante se realizaron 12% más de cirugías conservadoras que en el grupo de quimioterapia adyuvante (23).

El estudio EORTC 10902 asignó de manera aleatoria 698 pacientes para recibir 4 ciclos de 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida antes o después de cirugía. Con una mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos de tratamiento para supervivencia global (HR = 1,09, IC 95% 0.83-1.42, $p = 0,54$), supervivencia libre de progresión (HR = 1,12, IC del 95% 0.90-1.39, $p = 0,30$), recurrencia locoregional o recurrencias a distancia (HR = 1,16, IC 95% 0.77-1.74). La quimioterapia preoperatoria se asoció con un aumento en el número de cirugías conservadoras en un 30%. Sólo el estadio clínico del tumor, el compromiso nodal y el grado histológico fueron factores pronósticos independientes para la supervivencia global. Se reportó una respuesta clínica del 49% y patológica completa del 4% en el grupo de pacientes que recibieron la quimioterapia neoadyuvante (24).

El estudio NSABP B-27 asignó aleatoriamente a 804 pacientes para recibir 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con AC, a 805 pacientes las asignó a recibir 4 ciclos quimioterapia neoadyuvante con AC y docetaxel, y finalmente a 802 pacientes AC y adyuvancia con docetaxel. Los tres grupos tenían tamoxifen como tratamiento coadyuvante. Los resultados demostraron que la adición de taxanos al esquema de AC no incidió significativamente en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. Se reportó una respuesta clínica completa del 65% en el grupo que recibió docetaxel neoadyuvante comparado contra 40% en el grupo que recibió solo AC neoadyuvante. Se reportó una respuesta patológica completa en el grupo que recibió taxanos del 26% ($p < .0001$). Las

pacientes que lograron una respuesta patológica completa persisten en el seguimiento del estudio con mejor supervivencia libre de progresión y global en comparación con las pacientes que no la alcanzaron (25).

Los resultados de toxicidad de los estudios del grupo NSABP se muestran en la tabla 3. La toxicidad grado 2 con el esquema AC reportada en el estudio NSABP B-18 fue de 55,9% para quimioterapia neoadyuvante y 53,8% para quimioterapia adyuvante (23;25).

Tabla 2. *Toxicidad no hematológica en el estudio NSABP-B18 (23)*

Toxicidad	Quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia Adyuvante
Nausea	50%	53%
Vomito	11,2%	10,3%
Alopecia completa	65,6%	65,1%

Tabla 3. *Toxicidad grado 4 y 5 reportada en el estudio NSABP B-27 (25)*

Toxicidad	Quimioterapia neoadyuvante (AC/Taxano[*])
Granulocitopenia	7,3%
Neutropenia febril	1,3%

Vomito	0,8%
Flebitis	0,5%

(*)AC/Taxano : doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel

La eficacia de la adición de taxanos para el régimen neoadyuvante también fue reportado en estudio TAX 301 de Aberdeen, en el cual se incluyeron 162 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado para ser tratadas con cuatro ciclos de quimioterapia de inducción con adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CAVP); aquellas con respuesta al régimen inicial se asignaron aleatoriamente para continuar CAVP hasta completar 8 ciclos o cambiar a cuatro ciclos de docetaxel. El número de cirugías conservadoras en mujeres que recibieron docetaxel secuencial fue aproximadamente el doble (31 vs 15%) que en las pacientes que recibieron sólo CAVP. Un informe preliminar del ultimo reporte del seguimiento de este ensayo sugiere un beneficio en la supervivencia global a 5 años para las mujeres que recibieron docetaxel secuencial de 97 vs 78% en el otro grupo (26).

En un artículo de revisión publicado por Mathew en el Journal of Cancer Surgery, reporta resultados de los estudios EORTC-NCIC-SAKK en los cuales analizó los beneficios de la intensidad de dosis de antraciclinas versus dosis estándar en 400 pacientes, sin mostrar beneficio clínico (8). El estudio de Aberdeen, el cual comparo regímenes de antraciclinas versus antraciclinas mas taxanos, en tumores en su mayoría mayores de 5 cm, mostró tasas de respuesta clínica completa entre un 16 hasta 34% y respuestas patológicas completas entre 16 y 34% en favor de la combinación de antraciclinas mas taxanos (26). Hortobagyi et al. publican un estudio en 1988 que incluyó pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (estadios IIIA y IIIB) aleatorizados en cuatro brazos utilizando quimioterapia neoadyuvante con FAC en todos los grupos con las siguientes intervenciones; en el

grupo uno se adicionó al tratamiento la radioterapia, en el grupo número dos cirugía más radioterapia, en el grupo tres solo cirugía y en el grupo cuatro ninguna terapia locoregional. Reportando una respuesta clínica completa en general del 29% para estadio IIIA y de 12% para estadio IIIB (21).

El meta-análisis de Mauri et al., evaluó el beneficio de la terapia neoadyuvante frente a la terapia adyuvante en 9 ensayos aleatorizados, que sumaban 3946 pacientes con cáncer de mama. No se encontraron diferencias significativas entre la terapia neoadyuvante y adyuvante relacionados con la supervivencia global $RR = 1,00$ (IC 95% 0,90 a 1,12), progresión de la enfermedad $RR = 0,99$ (IC 95% 0,91 a 1,07), recurrencia de la enfermedad $RR = 0,94$, (IC 95% 0,83 a 1,06). Sin embargo, la terapia neoadyuvante fue asociada con un mayor riesgo de recurrencia locoregional de la enfermedad $RR = 1.22$ (IC 95% 1,04 a 1,43), en comparación con la terapia adyuvante. Se observó heterogeneidad en las tasas de respuesta clínica completa, oscilaron entre 7 y 65% ($p < .001$), respuesta patológica 4% a 29% ($p < .001$) y adopción de tratamiento conservador local 28 al 89% ($p < .001$) con el tratamiento neoadyuvante (10).

Los estudios de quimioterapia neoadyuvante en tumores localmente avanzados en su mayoría emplean esquemas con base en antraciclinas, mostrando una respuesta clínica completa entre el 4 al 62% y una respuesta patológica completa entre el 3 y 46% (10).

Tabla 4. *Resumen de los estudios de quimioterapia neoadyuvante en tumores localmente avanzados.*

Autor	Numero	% de tumores	Esquema de	% pCR	% de Cirugías
	Pacientes	localmente	Quimioterapia	(Respuesta	Conservadoras
		avanzados		patológica	
				Completa)	

Heys	50	59%	CVAP-T [*]	16%	46%
	47	60%	CVAP+T [*]	34%	67%
Therasse	217	100%	FEC ^{**}	31%	NR
	220	100%	EC ^{**} +Fulgratin	27%	NR
Semiglazov	118	> 70%	D+P ^{***}	6%	24%
	121	> 70%	Anastrazol	3%	33%
			Exemestano		
Ezzat	126	88%	PC ^{****}	16%	29%
Matteis	18	80%	ET ⁺	13%	17%
Lebowitz	29	70%	T+CAP+AC ⁺⁺	7%	59%
Espinosa	50	100%	ET ⁺	18%	12%
Kao	16	100%	P+Vino ⁺⁺⁺	46%	NR
Than	51	73%	Taxanos	11%	9%
Querer	372	89%	FAC ^{**}	12%	29%
Erol	74	100%	CMF ⁺⁺⁺⁺	19%	4%
Favret	64	100%	FAC ^{**}	NR	6%
Agoglu	28	100%	FAC ^{**}	3%	100%

Colozza	30	100%	CisAC ⁻	7%	NR
McIntosh	166	73%	CVAP [*]	15%	25%
Baldini	68	100%	FAC/FEC ^{**}	3%	NR
Fisher	1523	13%	AC ⁺⁺	cCR	Subgrupo LABC ⁻
				16%	175% mas conservadoras y 12% en general

(*)CVAP+D: Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina, Prednisona con o sin Docetaxel. (**)FEC o FAC: Ciclofosfamida, Epirubicina o Doxorrubicina con o sin Fluoracilo. (**)D+P: Docetaxel y Prednisona. (****)PC: paclitaxel, ciclofosfamida. (+)ET: Epirubicina y Paclitaxel. (++)T+Cap+AC: Docetaxel, Capecitabina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida. (+++)P+Vino: Paclitaxel, Vinorelbine. (+++++)CMF: Ciclofosfamida, Metotrexate y Fluorouracilo. (~)CisAC: cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida. (~~)LABS cáncer de mama localmente avanzado (10;23-25)

Además de la quimioterapia neoadyuvante existe la posibilidad en un grupo seleccionado de pacientes, específicamente mujeres con edad superior a 60 años, que tengan contraindicaciones para recibir quimioterapia o quienes la rechacen, de usar hormonoterapia por 4 a 6 meses previo al tratamiento quirúrgico. Dentro de los estudios representativos de hormonoterapia neoadyuvante se encuentran el P024 publicado en Breast Cance Res Tret 2007 (27) que incluyo 337 pacientes posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, en dos grupos; en el primer brazo las pacientes fueron asignadas a recibir letrozol 2,5 mg vía oral día por 4 meses y en el otro tamoxifeno 20mg día vía oral durante el mismo periodo de tiempo. Este estudio mostró una respuesta clínica con

letrozole del 55% en comparación con un 36% del grupo asignado a recibir tamoxifeno lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.001$), evidenciando un mayor número de cirugías conservadoras con un 45% para el grupo de pacientes que recibieron letrozole y un 35% para las pacientes que recibieron tamoxifeno ($p = 0.022$).

El estudio IMPACT (Immediate Preoperative Arimidex Tamoxifen or Combined with Tamoxifen) publicado Journal of Clinical Oncology comparó el tratamiento con anastrozol frente a tamoxifeno solo o en combinación con el mismo (3 brazos) en 330 pacientes, mostrando una respuesta clínica similar en la intervención con anastrozol (37%) en comparación con tamoxifeno (36%). De igual manera tampoco encontró diferencias significativas en el número de cirugías conservadoras ($p = 0.03$) (28).

El estudio PROACT (Pre-operative Arimidex Compared to Tamoxifen) incluyó 314 pacientes y comparó anastrozol 1 mg vía oral día frente a tamoxifeno 20mg vía oral día administrados durante un periodo de 3 meses mostrando una respuesta clínica del 49% para el grupo que recibió anastrozol comparado con un 39% para el grupo asignado a recibir tratamiento con tamoxifeno sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.08$). El número de cirugías conservadoras fue mayor en el grupo de pacientes que recibió anastrozol 43% frente a un 30% en el grupo que recibió tamoxifeno ($p = 0.04$) (29). En general la neoadyuvancia con hormonoterapia presentó tasas de respuesta patológica completa entre el 2 y 7%.

Como se ha mencionado, existen múltiples agentes utilizados en terapia neoadyuvante, sin embargo un esquema óptimo con baja toxicidad, costos, altas tasas de respuesta clínica y patológica no se ha establecido aún.

En el INC no existen estudios clínicos que hayan valorado el impacto real del esquema estándar de neoadyuvancia para cáncer de mama localmente avanzado. Por tal motivo es necesario conocer esta información para reafirmar esta conducta y compararla con otros esquemas reportados en la literatura

III. Problema

En el Instituto Nacional de Cancerología, 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.

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 (AC), el cual se posicionó por sus buenos resultados y por la evidencia de ensayos clínicos como el NSABP B-18 (23) y el NSABP B-27 (25). Actualmente los esquemas de primera línea en quimioterapia neoadyuvante en el INC son a base antraciclina.

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 (11).

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

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

Pregunta de investigación

¿Cuales son las características clinicopatológicas, así como de la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas por primera vez en el Instituto Nacional de Cancerología con un esquema habitual con base en Doxorrubicina más Ciclofosfamida?

IV. 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 locamente avanzados, no se conoce en términos reales el porcentaje de respuesta clínica, patológica, ni el promedio de cirugías conservadoras. Los estudios clínicos (NSABP B-18 y B-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) (13). 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% (25) con el uso de antraciclinas y del 27% con el uso de taxanos (26). 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 B-18, el EORTC 10902 y el NSABP B-27. 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% (8;10).

Los estudios de quimioterapia neoadyuvante en tumores localmente avanzados en su mayoría emplean esquemas con base en antraciclinas, han mostrado una respuesta clínica completa entre el 4 al 62% y respuesta patológica completa entre el 3 y 46% (20).

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.

V. Objetivos

1. 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 durante el periodo del 2010-2011

2. Objetivos Específicos

- a. Describir la respuesta clínica con el uso de quimioterapia neoadyuvante con base en el esquema doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional Cancerología.
- b. Describir la respuesta patológica con el uso de quimioterapia neoadyuvante con base en el esquema doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional Cancerología.
- c. Determinar el porcentaje de cirugía conservadora y cirugía radical luego de recibir tratamiento neoadyuvante con la combinación de quimioterapia con base en el esquema de doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional Cancerología.
- d. Describir el perfil de toxicidad hematológica y no hematológica en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología tratadas con el esquema descrito de quimioterapia neoadyuvante (en cada ciclo).

VI. Propósito

Se espera con este estudio ofrecer información sobre el curso de la enfermedad localmente avanzada en relación a características como es respuesta clínica y patológica, porcentaje de cirugía conservadora y descripción de acuerdo a factores pronósticos tales como receptores hormonales y estado del Her2. Conocer esta información permitirá evaluar las intervenciones y crear modificaciones cuando los resultados así lo sugieran.

VII. Aspectos metodológicos

1. Tipo de estudio:

Cohorte de tipo prospectivo, que incluyó 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.

2. Población de referencia y muestra:

- Población de referencia: Pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de mama localmente avanzado, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología entre Marzo de 2010 y Octubre de 2011.
- Población elegible: Pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de mama localmente avanzado, atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología que cumplan los criterios de inclusión.
- Criterios de inclusión:
 - Género femenino.
 - 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 (30).
 - 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 (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, enfermedad pulmonar preexistente, hipertensión arterial no

controlada, arritmia cardíaca sintomática o en tratamiento, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad coronaria sintomática o con medicación, miocarditis o pericarditis aguda, enfermedad coronaria aguda o en tratamiento médico, infarto agudo de miocardio en los últimos seis meses) (10).

- 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 convencionalmente aceptados dentro del manejo del paciente con cáncer de mama.
- Pacientes embarazadas.
- Antecedentes de otros cánceres (excepto aquellos cánceres de piel que no correspondan a melanomas y carcinoma del cuello uterino in situ).
- Hombres con diagnóstico de cáncer de mama.

- Variables

Tabla 5. *Variables*

Nombre y Variable	Definición operativa	Naturaleza	Medición
Edad	Años cumplidos al inicio de la quimioterapia, registrado en la historia clínica	Cuantitativa discreta	Años
Menopausia	Interrupción permanente de las menstruaciones, secundario disminución de	Cualitativa nominal	SI

	la producción de estrógenos del ovario, por un periodo de 12 meses, valorada al ingreso por historia clínica.		No
Estado Funcional	Estado funcional de la paciente al inicio del tratamiento clasificado por la escala ECOG, valorado por examen físico de ingreso.	Cualitativa ordinal	0-5
Tamaño tumoral	Medición de los diámetros perpendiculares mayores del tumor al inicio del estudio, en mm. Valorado por examen físico de ingreso.	Cuantitativa ordinal	Reporte en mm
Estado de nódulos regional	Tamaño y número de ganglios linfáticos regionales de la mama, según TNM. Valorado por examen físico de ingreso.	Cualitativa ordinal	Nx-N3
Metástasis	Presencia de compromiso de tejidos blandos, hueso o vísceras por el tumor primario de la mama, según TNM. Valorado por ecografía hepática, radiografía de tórax y gammagrafía ósea.	Cualitativa nominal	Mx-M0-M1
Estadio clínico	Globalización del compromiso local, regional y a distancia de la enfermedad	Cualitativa ordinal	E0-E4

	mamaria, según clasificación TNM. Valorado por médico tratante.		
Tipo histológico	Características histopatológicas del tumor. Valorado por estudio de patología del INC.	Cualitativa nominal	Ductal, Lobular, otros
Grado de diferenciación del tumor	Característica histopatología del tumor teniendo en cuenta número mitosis, pleomorfismo, formación túbulos según clasificación Bloom Richarson. Valorado por estudio de patología del INC.	Cualitativa ordinal	1-3
Componente intraductal extenso	Presencia de tumor al interior de los conductos mamarios. Valorado por estudio de patología del INC.	Cualitativa nominal	SI/NO
Multicentricidad	Compromiso de la mama por tumor en dos o más cuadrantes diferentes, o con una distancia mayor a 4 cm. Valorado por clínica, mamografía, ecografía.	Cualitativa nominal	SI/NO
Receptores de estrógeno	Valoración inmunohistoquímica de la expresión del receptor estrogénico a nivel nuclear en las células del tumor en el espécimen de biopsia tumor primario de la mama. Valorado por estudio de patología	Cualitativa nominal	Positivo – Negativo

	del INC según criterios de All Red.		
Receptores de progesterona	Valoración inmunohistoquímica de la expresión del receptor progestágeno a nivel nuclear en las células del tumor en el espécimen de biopsia tumor primario de la mama Valorado por estudio de patología del INC según criterios de All Red.	Cualitativa nominal	Positivo – Negativo
Receptor de Her2	Valoración inmunohistoquímica de la expresión del receptor Her2 a nivel membrana en las células del tumor en el espécimen de biopsia tumor primario de la mama. Valorado por estudio de patología del INC según criterios Hercep test.	Cualitativa nominal	Positivo – Indeterminado – Negativo
Amplificación del gen Her2	Valoración del gen Her2 en el cromosoma 17 mediante técnica FISH cuando en resultado por inmunohistoquímica es indeterminado. Valorado en el INC servicio de genética	Cualitativa - Nominal	Positivo – negativo
Ciclos de quimioterapia	Numero de ciclos administrados durante la quimioterapia neoadyuvante con el esquema AC por el servicio de oncología	Cuantitativo Discreto	1-4

	clínica del INC.		
Respuesta Clínica	Valoración clínica del tamaño tumoral post quimioterapia al finalizar esquema de tratamiento propuesto, mediante criterios de la organización mundial de la salud (WHO). Valorado por los servicios de oncología clínica y mastología.	Cualitativo ordinal	Completa – parcial – estacionaria – progresión
Respuesta patológica	Valoración histopatológica del espécimen quirúrgico para medir la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante según criterios de Fisher. Valorado por el servicio de patología del INC.	Cualitativo ordinal	In situ – invasivo – ausencia de tumor
Toxicidad cardíaca primer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NYHA. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-4
Toxicidad cardíaca segundo ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular post administración de los agentes	Cuantitativa discreto	1-4

	quimioterapéuticos mediante los criterios de NYHA. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.		
Toxicidad cardíaca tercer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NYHA. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-4
Toxicidad cardíaca cuarto ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NYHA. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-4
Toxicidad hematológica anemia primer ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5

Toxicidad hematológica anemia segundo ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica anemia tercer ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica anemia cuarto ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica leucopenia primer ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios	Cuantitativa discreto	1-5

	de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.		
Toxicidad hematológica leucopenia segundo ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica leucopenia tercer ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica leucopenia cuarto ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica	Valoración paraclínica y clínica de los efectos adversos a nivel del sistema	Cuantitativa	1-5

neutropenia primer ciclo	hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	discreto	
Toxicidad hematológica neutropenia segundo ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica neutropenia tercer ciclo	Valoración paraclínica y clínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica neutropenia cuarto ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5

Toxicidad hematológica trombocitopenia primer ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica trombocitopenia segundo ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica trombocitopenia tercer ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hemático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hematológica trombocitopenia cuarto ciclo	Valoración paraclínica de los efectos adversos a nivel del sistema hematológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios	Cuantitativa discreto	1-5

	de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.		
Toxicidad gastrointestinal nausea primer ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal nausea segundo ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal nausea tercer ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post	Cuantitativa	1-5

nausea cuarto ciclo quimioterapia	administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	discreto	
Toxicidad gastrointestinal vomito primer ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal vomito segundo ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal vomito tercero ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5

Toxicidad gastrointestinal vomito cuarto ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal diarrea primero ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal diarrea segundo ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal diarrea tercero ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios	Cuantitativa discreto	1-5

	de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.		
Toxicidad gastrointestinal diarrea cuarto ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal mucositis primer ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal mucositis segundo ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad gastrointestinal	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post	Cuantitativa	1-5

mucositis tercero ciclo quimioterapia	administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	discreto	
Toxicidad gastrointestinal mucositis cuarto ciclo quimioterapia	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de NCI versión 3. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreto	1-5
Toxicidad hepática primer ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel hepático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cualitativa nominal	Si – no
Toxicidad hepática segundo ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel hepático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química	Cualitativa nominal	Si - no

	sanguínea de la función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC		
Toxicidad hepática tercer ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel hepático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina). Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cualitativa nominal	Si – no
Toxicidad hepática cuarto ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel hepático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cualitativa nominal	Si – no
Toxicidad renal primer ciclo	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel renal post	Cualitativa nominal	Si – no

quimioterapia	administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función renal (creatinina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.		
Toxicidad renal segundo ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel renal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función renal (creatinina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cualitativa nominal	Si - no
Toxicidad renal tercer ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel renal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función renal (creatinina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cualitativa nominal	Si – no
Toxicidad renal cuarto ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel renal post administración de los agentes	Cualitativa nominal	Si – no

	quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función renal (creatinina). Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.		
Toxicidad general fiebre primer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante medición temperatura corporal. Criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general fiebre segundo ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante medición temperatura corporal. Criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general fiebre tercer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante medición temperatura corporal. Criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5

Toxicidad general fiebre cuarto ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante medición temperatura corporal. Criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general astenia primer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general astenia segundo ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general astenia tercer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios N.C.I V3. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa discreta	1-5

Toxicidad general astenia cuarto ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general alopecia primer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general alopecia segunda ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general alopecia tercer ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa discreta	1-5
Toxicidad general alopecia cuarto	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los	Cuantitativa	1-5

ciclo	agentes quimioterapéuticos mediante criterios NCI versión 3.0. Valorado por el servicio de oncología clínica del INC.	discreta	
Cirugía	Tipo procedimiento quirúrgico realizado a la mama comprometida y a la axila ipsilateral posterior al tratamiento quimioterapia neoadyuvante por el servicio de mastología	Cualitativa nominal	Conservadora – radical
Ganglio comprometidos por tumor	Cuantificación del numero ganglios axilares comprometidos por tumor al examen histopatología del espécimen quirúrgico. Valorado por el servicio de patología	Cualitativo ordinal	1-2-3

- Técnica de recolección de la información:

El instrumento de recolección de datos fue la hoja de recolección de datos que estuvo disponible en cada uno de los servicios del hospital y que se encuentra en el Anexo 1, fue diligenciada por el servicio tratante del paciente en el momento de la consulta inicial y de las consultas de seguimiento. Antes del inicio del estudio se realizó una reunión de socialización con los líderes de los diferentes servicios involucrados en el estudio en el Intituto Nacional de Cancerología en la que se llevó a cabo la sensibilización del estudio y presentación del instrumento de recolección de información.

VIII. Materiales y métodos

Toda paciente que ingrese al Instituto Nacional de Cancerología y sea valorada tanto en los servicios de Oncología clínica, Gaica (central de urgencias), Cirugía de mama y tejidos blandos que se considere curse con un estadio clínico definido por criterios de la AJCC como IIB, IIIA, IIIB, IIIC (Anexo 2-3), será valorada por el grupo de Investigación para establecer si cumple o no con los criterios de inclusión contemplados en el protocolo; si los cumple se incluirá en el estudio, previo asentimiento.

Las pacientes serán evaluadas mediante examen físico por el grupo investigador garantizando el mismo evaluador, que incluye escalas funcionales ECOG, tensión arterial, peso, talla, tamaño tumoral y deberán cumplir con los parámetros que de forma general se han establecido para inicio de este tipo de tratamiento lo cual contempla adecuada función de la médula ósea (plaquetas $>100000/\text{mm}^3$, hemoglobina $>9 \text{ gr/dl}$, recuento absoluto de neutrofilos $>1500 \text{ células}/\text{mm}^3$), función renal (creatinina de $<1,5 \text{ mg/dl}$, depuración de creatinina en orina de 24 horas mayor de 60 ml/min o filtración glomerular isotópica mayor de 60 ml/min), función hepática (AST y ALT menos de dos veces elevadas del límite normal, fosfatasa alcalina menos de dos veces el límite superior de lo normal, bilirrubinas totales menos de 1.5 el límite superior) y función cardíaca adecuada (función ventricular izquierda con fracción de eyección mayor del 50%).

Una vez realizada esta valoración se definirá la inclusión definitiva de las pacientes, quienes recibirán en promedio de 4 ciclos de tratamiento con el esquema AC (doxorrubicina 60 mg/m^2 más ciclofosfamida 600 mg/m^2) el cual se administrará de forma habitual, así:

- Doxorrubicina: Viene en presentación vial, líquido rojo, protegido de la luz, con 50 miligramos en 25 mililitros. Dosis de 60 mg/m^2 cada 21 días, tiempo de infusión promedio de tres a cuatro horas.

- Ciclofosfamida: Viene en presentación vial liofilizado, polvo blanco, para reconstruir en 40 mililitros de agua destilada, quedando 1000 miligramos en 40 mililitros. Después de reconstruido tiene una vida media de 8 días bajo condiciones de refrigeración. Dosis de 600 mg/m² cada 21 días, tiempo de infusión promedio de 1 hora.

La mezcla de estos medicamentos se realiza en una cámara de flujo laminar, en una relación de AC 1:10. Se agrega la cantidad calculada para cada paciente en 500 mililitros de dextrosa al 5% en agua destilada.

Las pacientes deberán firmar el consentimiento informado (el de uso habitual del servicio cuando se administra una terapia oncológica), de aplicación de quimioterapia institucional además de una nota marginal para autorizar el empleo de los datos obtenidos en el análisis y publicación de la enfermedad, manteniendo oculta su identidad.

Los cálculos a administrar los realiza el médico oncólogo clínico y son administrados por el personal de enfermería por vía intravenosa.

Las pacientes serán evaluadas al finalizar cada ciclo, mediante examen físico, incluyendo escalas funcionales ECOG, tensión arterial, peso, tamaño tumoral para establecer las posibles complicaciones inherentes al tratamiento y se revisara de forma habitual un perfil bioquímico que incluye la evaluación de la función hepática, renal y hematológica mediante la toma de exámenes tales como transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina, LDH, cuadro hemático; las pacientes que durante la evaluación presenten riesgo para desarrollar neutropenia febril durante el tratamiento ó presenten esta complicación recibirán terapia con factores estimulantes de colonias en los próximos ciclos, intervención habitual dentro del tratamiento de este tipo de pacientes.

Aquellas en quienes se determine toxicidad hepática o renal grado III, o IV por criterios de la NCI versión 3,0 (31) serán evaluadas para definir una suspensión temporal o definitiva del tratamiento o

determinar ajustes de la medicación de acuerdo a las guías de manejo propuestas por Cancer care Ontario (Anexo 4-7). Pacientes con toxicidad cardiaca grado III o IV no continuaran con el tratamiento. En todos estos casos se realizara el manejo de las complicaciones con base en las intervenciones habitualmente empleadas por el servicio (Anexo 4-7). La evaluación de la respuesta clínica esta determinada por una medición que será realizada al comienzo del terecer ciclo pasadas más de 4 semanas de la valoración inicial y se realizara una segunda medición al finalizar la quimioterapia primaria con un intervalo de 4 semanas (Anexo 8).

Una vez concluida la fase de aplicación de quimioterapia las pacientes serán nuevamente valoradas por cirugía de seno y tejidos blandos y se tomara la decisión de realizar cirugía radical (mastectomía con o sin reconstrucción) o cirugía conservadora (cuadrantectomia), siempre incluyendo vaciamiento neoadyuvancia mediante criterios de WHO (Anexo 8) con mamografía y ecografía mamaria (tomadas al finalizar esquema de neoadyuvancia), pre-quirúrgicos, valoración por anestesia y por cirugía plástica oncológica si la paciente desea reconstrucción mamaria.

Las complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico serán tratadas de forma habitual por el servicio de cirugía de mama y otras especialidades médico quirúrgicas.

Los datos correspondientes al desenlace de la evolución clínica así como las variables obtenidas a partir del procedimiento quirúrgico y los resultados de patología serán cuantificados y analizados para posteriormente realizar una publicación de datos tratando de cumplir con los objetivos propuestos.

Se evaluara la respuesta clínica de acuerdo a los criterios de la WHO (Anexo 8) la medición de la repuesta patológica se realizara por los criterios de Fisher (Anexo 9-11) y se determinara el

porcentaje de cirugía conservadora y de cirugía radical. La toxicidad se determinara por los criterios de NCI versión 3.0 (31).

Las pacientes que completen cuatro ciclos de tratamiento, sin respuesta que no puedan ser llevadas a cirugía se presentaran en junta médica para definir el mejor tratamiento, para el análisis serán tenidas en cuenta en la valoración de datos para el reporte final.

1. Manejo de datos:

Los datos obtenidos serán almacenados, en orden de acuerdo con número de cada paciente bajo confidencialidad. Estos serán solo empleados con fines de investigación por el grupo investigador.

2. Procedimientos del estudio:

Mediante instrumentos de recolección de datos previamente diseñados en el protocolo, se hará una prueba piloto para evaluar su funcionalidad y pertinencia para el acopio de información de las variables diseñadas para el cumplimiento de los objetivos del protocolo con un número estimado de 10 pacientes.

El flujograma de atención y recolección de datos será el siguiente:

- Primera visita: atención por mastología y oncología clínica. En esta se llenará el instrumento de recolección con los datos demográficos, resultados de biopsia, estadificación de la enfermedad
- La segunda visita y posteriores: serán entendidas por el servicio de oncología clínica. En estas se diligenciarán los instrumentos de recolección de datos con referencias a las variables: número de ciclos, estado funcional, valoraciones hematológica, renal, hepática, toxicidad, respuesta clínica cada 21 días, con margen de una semana, durante el tratamiento activo de quimioterapia.

- Visita post quimioterapia: atención por mastología. En esta se diligenciará el instrumento de recolección de datos con referencia a respuesta clínica y tipo de cirugía.
- Visita día quirúrgico.
- Visita posquirúrgica. Servicio de mastología. Se diligenciará el formulario de recolección respuesta patológica, ganglios comprometidos.

3. Procedimientos para la inclusión de pacientes

Los pacientes que potencialmente sean considerados como candidatos se le aplicaran los mismos procedimientos utilizados para el diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado en el INC.

4. Conducción del Estudio

El estudio contará con unos investigadores principales de los servicios de cirugía de mama y de oncología clínica. Con unos co-investigadores especialistas en entrenamiento en cirugía de mama y oncología clínica, y un profesional del área de epidemiología clínica. Con un coordinador del estudio y un monitor, apoyo logístico del grupo de trabajo social.

Los investigadores principales, coinvestigadores y coordinadores del estudio se reunirán cada 15 días, para evaluar el desarrollo del estudio y tomar correctivos para la adecuada marcha de este.

5. Sitio de Investigación

Este estudio se realizará en el Instituto Nacional de cancerología y será coordinado por los servicios de Oncología Clínica y Cirugía de seno y tejidos blandos, en las pacientes que asiste a las consultas de los respectivos servicios.

6. Procedimientos para la administración de la quimioterapia

Un día antes o el mismo día de cada quimioterapia el paciente debe ser evaluado por oncología clínica, mediante examen físico, incluye escalas funcionales ECOG, tensión arterial, peso, tamaño tumoral, cuadro hemático, fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubinas y creatinina, como es habitual.

El esquema se administrara cada 21 días por 4 ciclos, así, dosis de doxorubicina a 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² intravenoso.

Los cálculos y cambios de dosis a administrar los realiza el médico oncólogo clínico y serán administrados por el personal de enfermería por vía intravenosa, como es habitual.

Al finalizar el esquema de neoadyuvancia serán remitos al servicio de seno y tejidos blandos para evaluación de la respuesta mediante criterios de WHO (Anexo 8).

7. Procedimientos para la decisión quirúrgica

La decisión quirúrgica a proponer a las pacientes, que reciben la quimioterapia neoadyuvante con AC, la tomará el servicio de seno y tejidos blandos basada en la respuesta clínica del tumor, valoración por imágenes de la mama, mamografía y ecografía, criterios de cirugía conservadora y aceptación de la paciente. Durante esta se tomara la decisión de realizar cirugía radical o cirugía conservadora; siempre incluyendo vaciamiento axilar de los 3 niveles. La evaluación clínica de respuesta a la neoadyuvancia se valorará mediante criterios de WHO (Anexo 8), la mamografía y ecografía mamaria se tomarán al finalizar el esquema de neoadyuvancia a los 21 días de finalizado el último ciclo, si se decide realizar cirugía conservadora, como es usual en el servicio de seno y tejidos blandos.

8. Criterios para Cirugía Conservadora:

- Que el paciente acepte el procedimiento
- No contraindicación para radioterapia
- Adecuada relación seno – tumor
- No multicentricidad: Dos o más tumores primarios en cuadrantes distintos o calcificaciones difusas aparentemente malignas.
- No edema de piel

Si no cumplen los criterios anteriormente descritos se les realizara cirugía radical.

9. Procedimientos para la cirugía conservadora

Los pacientes deben tener todos los criterios de inclusión nombrados, paraclínicos prequirúrgicos, valoración por anestesia.

Se realizara cuantrectomia de acuerdo a técnicas estandarizadas en el servicio de seno y tejidos blandos.

10. Procedimientos para la cirugía radical (Mastectomía Radical Modificada)

Se realizara en paciente con contraindicación para cirugía conservadora, se le solicitara exámenes prequirúrgicos, valoración por anestesia, valoración por cirugía plástica para posibilidad de reconstrucción inmediata.

La mastectomía radical modificada se realizara de acuerdo a técnicas quirúrgicas estandarizadas por el servicio.

11. Procedimientos para el vaciamiento axilar

Este procedimiento se realizara tanto en cirugía radical como en cirugía conservadora.

12. Procedimientos para el seguimiento de las pacientes

Durante quimioterapia:

- Se valorara la paciente a los 21 días de aplicación de la quimioterapia con los paraclínicos como es habitual en el servicio de oncología

Al finalizar quimioterapia:

- El paciente será valorado por el servicio de seno y tejidos blandos para evaluar respuesta clínica mediante criterio WHO (Anexo 8) y paraclínicamente con mamografía y ecografía. Se tomara conducta quirúrgica.

Post-Operatorio:

- Se seguirán los procedimientos usuales realizados en el servicio de seno y tejidos blandos
- Durante los controles postoperatorios se tomaran los datos del reporte de patología según variables del protocolo.

13. Manejo de sustancias o especímenes biológicos

Los especímenes de patología se manejaran de acuerdo con los protocolos seguidos en salas de cirugía y el departamento de patología, como habitualmente se realiza.

14. Seguridad:

Se seguirán las conductas del servicio de oncología clínica que habitualmente están estipuladas para el manejo tanto de las complicaciones asociadas al procedimiento relacionado directamente con el empleo de fármacos, así como también de las posibles complicaciones inherentes a la aplicación de los mismos incluyéndose complicaciones tempranas y tardías de la quimioterapia, garantizando de esta manera una atención integral a todas las participantes del estudio.

15. Archivo de datos y sistematización

- **Digitación de la información:** Una vez realizada la revisión de omisiones, la información será doblemente digitada en un formulario validado e ingresada a una base de datos, para posteriormente ser analizada mediante el software de análisis de estudios epidemiológicos stata versión 10.0.

16. Confidencialidad

Los datos obtenidos se les dará un manejo un manejo con estrictas medidas de seguridad y como se les expresara a los pacientes incluidos en el estudio cuando se firme el consentimiento informado.

17. Aseguramiento de control de la calidad

- **Revisión de omisiones e incoherencias:** Una vez diligenciados los formatos de cada visita serán revisados por el Coordinador de investigación.
- **Digitación de la información:** Una vez realizada la recolección de información será digitada en un formulario validado.

IX. Aspectos estadísticos

Se hará uso de estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas, y frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas.

Las comparación de promedios en las variables tales como edad, tamaño tumoral, ciclos de quimioterapia se realizaran mediante la prueba estadística t de student.

Los análisis bivariados se realizaran mediante la prueba X_2 en las variables que cumplan los supuestos de distribución normal, test de wilkinson.

El análisis estadístico de los datos en el software STATA 10.

X. Aspectos éticos

El protocolo se desarrollará de acuerdo con los preceptos establecidos en el código de Nuremberg y la declaración de Helsinki. De acuerdo con la resolución 8430 de 1993, esta investigación se clasifica como sin riesgo, dado que se hará la intervención habitual en el servicio este o no este dentro del protocolo y simplemente se realizara un registro de la información, por lo que se obtuvo aprobación por parte del Comité de Ética institucional.

XI. Organigrama

El grupo de investigación únicamente está conformado por un investigador principal y los co-investigadora por lo que el organigrama no aplica para este estudio.

XII. Cronograma

Tabla 6. *Cronograma del estudio*

Meses /	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes
Actividad	1 al 7	8 al 9	10	11 al 34	35 al	38 al 39
					37	
Elaboración						
Protocolo						
Aprobación de						
Protocolo						

Ajuste según recomendaciones						
Recolección de datos transcripción						
Análisis de la Información						
Elaboración de Informe Final						

XIII. Presupuesto

Tabla 7. *Presupuesto global*

	FUENTES			
RUBROS	FUNCIONAMIENTO	INVERSION	OTRAS FUENTES	TOTAL
Talento Humano	213.644.029	54.778.562	-	268.422.591
Equipos	2.500.000	-	-	2.500.000
Materiales	1.580.000	-	-	1.580.000
TOTAL	217.724.029	54.778.562	-	272.502.591

XIV. Resultados

Se seleccionaron 106 pacientes, de las cuales se incluyeron 92. La mediana de edad fue de 50,5 años, la mayoría de las pacientes se encontraban en estadio IIIB (62%), eran receptor de hormonal positivo el 57,5%, Her2 positivo (por inmunohistoquímica o FISH) el 32,6% y triple negativo (receptor estrógeno, progesterona y Her2 negativos) el 21,7%. Ver Tabla 8.

Tabla 8. *Características clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema AC en el INC*

Características (n=92)	Número (%)
Edad mediana (años)	50,5 (27 – 77) años
Tipo histológico	
Carcinoma ductal infiltrante	88 (96%)
Carcinoma lobulillar infiltrante	4 (4%)
Grado histológico	
Bien diferenciado	5 (5,4%)
Moderadamente diferenciado	50 (54,3%)
Mal diferenciado	37 (40,2%)
Tamaño tumoral (T)	

T1	1 (1,1%)
T2	16 (17,4%)
T3	16 (17,4%)
T4a	0 (%)
T4b	57 (62%)
T4c	2 (2,1%)
Estado nodal	
N1	59 (64,1%)
N2	26 (28,2%)
N3	3 (3,2%)
Sin dato	5 (4,3%)
Invasión linfovascular	
Presente	89 (97%)
Ausente	2 (2%)
Sin dato	1 (1%)
Estado de los receptores hormonales	

RE (+)y RP (+)	45 (48,9%)
RE (+) y RP (-)	7 (7.6%)
RE (-) y RP (+)	1 (1%)
RE (-) y RP (-)	38 (41,3%)
Datos faltantes	1 (1,1%)
Estado Her2	
Her2 negativo	59 (64,1%)
Her2 positivo inmunohistoquímica	29 (31,5%)
Her2 positivo FISH	1 (1,0%)
Sin dato	3 (3,3%)
Triple negativo	20 (21,7%)
Evaluación pre quirúrgica al inicio de quimioterapia	
Tumor con criterios de inoperabilidad	76 (82,6%)
Cirugía radical	16 (17,4%)

De las 92 pacientes incluidas en el estudio, 86 recibieron los cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante, que son las pacientes sometidas al análisis. Se excluyeron 6 pacientes: 4 por cambio de IPS, 1 por cardiotoxicidad y otra por progresión.

La toxicidad asociada al esquema AC, se evaluó en 92 pacientes (que corresponden a las que al menos completaron un ciclo de tratamiento); las toxicidades más frecuentes grado 3-4 fueron la neutropenia, náuseas y vómito. Ver Tabla 9.

Hubo necesidad de ajuste de dosis (reducción del 20%) en siete pacientes, debido a toxicidad hematológica en 5 casos y gastrointestinal en 2 casos.

Tabla 9. *Toxicidad asociada al uso de quimioterapia neoadyuvante con esquema AC en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el INC*

Tipo de toxicidad, n (%)	Grado 1-2	Grado 3-4
Hematológica		
Neutropenia	13 (11,9%)	15 (13,8%)*
Leucopenia	7 (6,4%)	1 (0,9%)
Anemia	6 (5,5%)	0 (0%)

Trombocitopenia	1 (0,9 %)	0 (0%)
Gastrointestinal		
Mucositis	46 (42,3%)	1 (0,9%)
Diarrea	20 (18,4%)	5 (4,6%)
Vómito	53 (48,6%)	6 (5,5%)
Nauseas	74 (68%)	6 (5,5%)
Coilitis	4 (3,6%)	1 (0,9%)
Cardíaca	1 (0,9%)	0 (0%)
Hepática		
Elevación Bilirrubinas	2 (1,8%)	0 (0%)

Elevación transaminasas	21 (19,3%)	1 (0,9%)
Elevación Fosfatasa	9 (8,2%)	0 (0%)
Generales		
Astenia y adinamia	51 (46,9%)	2 (1,8%)
Reacción en el sitio de venopunción donde se administró el medicamento	1 (0,9%)	0 (0%)

(*)Neutropenia febril en 2,7% (3 pacientes).

La intensidad de dosis relativa fue acorde a lo esperado, en promedio 1,0 en las 86 pacientes que completaron los cuatro ciclos de quimioterapia programados.

Se evaluó la respuesta clínica con base a la clasificación de la WHO únicamente en las 86 pacientes que completaron los 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. La respuesta clínica global fue del 43% (n=37). El 52,3% de las pacientes del estudio se encontraban con enfermedad estable luego de completar el esquema de tratamiento (n=45). Se alcanzó respuesta clínica completa en el 5,8% de la muestra (5 pacientes). Ver Tabla 10.

Tabla 10. *Respuesta clínica de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema AC en relación al estadio clínico*

Estado clínico, % (n)	Respuesta clínica completa	Respuesta clínica parcial	Enfermedad estable	Progresión de la enfermedad	Total
IIB	2,3% (2)	5,8% (5)	11,6% (10)	0% (0)	19,5% (17)
IIIA	0% (0)	3,5% (3)	9,3% (8)	0% (0)	12,6% (11)
IIIB	2,3% (2)	25,6% (22)	30,2% (26)	3,5% (3)	62% (54)
IIIC	1,2% (1)	2,3% (2)	1,2% (1)	0% (0)	5,7% (5)
Total	5,8% (5)	37,2% (32)	52,3% (45)	3,5% (3)	100% (86)

Al igual que la respuesta clínica, la respuesta por imaginología se evaluó, según los criterios WHO, en las 86 pacientes que completaron los 4 ciclos de AC. Tabla 11.

Tabla 11. *Respuesta por imaginología de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema AC*

Tipo de respuesta, % (n)	Mamografía	Ecografía
Completa	1,1% (1)	3,4% (3)

Parcial	11,5%(7)	14,9% (12)
Estable	5,7% (5)	14,9% (14)
Progresión	4,6%(4)	14,9% (13)
Sin dato	77% (69)	51,7% (44)

La respuesta patológica se analizó en las 72 pacientes que fueron llevadas a cirugía por el servicio de mama en el INC. La respuesta patológica completa se logró en 6 pacientes (8,3%).

En el análisis bivariado no se asoció la respuesta patológica o clínica completa con ninguna de las variables analizadas, incluyendo estadio clínico, edad, tumor triple negativo, estado de receptores hormonales y estado del Her2.

El promedio de tiempo entre la terminación de la quimioterapia neoadyuvante con esquema AC y la cirugía fue de 7,2 semanas.

De las 72 pacientes llevadas a cirugía, 57 pacientes (79,2%) fueron consideradas inoperables en la evaluación inicial. De éstas 48 (84,2%) fueron llevadas a mastectomía radical modificada y 9 (15,7%) a cirugía conservadora. A su vez, 15 pacientes (20,8%) consideradas para cirugía radical en la primera evaluación, 9 (60%) fueron llevadas a cirugía conservadora y 6 (40%) a mastectomía radical modificada. Esto se traduce un porcentaje de 25% de cirugía conservadora. Tabla 12.

Tabla 12. *Tipo de procedimiento quirúrgico realizado en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con esquema AC en el INC*

Conducta quirúrgica en la evaluación previa al inicio de quimioterapia, % (n)	MR sin RMI	MR con RMI	CG y VA	MO y VA	Total
Inoperable	41,7% (30)	25% (18)	9,7% (7)	2,8% (2)	79,2% (57)
Cirugía radical	5,6% (4)	2,8% (2)	11,1% (8)	1,4% (1)	20,8% (15)
Total	47,2% (34)	27,8% (20)	20,8% (15)	4,2% (3)	100% (72)

(*)MR sin RMI: Mastectomía sin reconstrucción mamaria inmediata. (**)MR con RMI: Mastectomía radical y reconstrucción mamaria inmediata. (***)CG y VA: Cuadrantectomía mas vaciamiento axilar. (****)MO y VA: Mamoplastia oncológica más vaciamiento axilar

XV. Discusión

El estudio mostró que las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante con el esquema AC, tuvieron una respuesta clínica global de 43% (n=37), respuesta clínica completa de 5,8% (n=5) y respuesta clínica parcial del 37,2% (n=32). Se alcanzo una tasa de cirugía conservadora del 25% (n=18) y una respuesta patológica completa

(pRC) del 8,2% (n=6). La intensidad de dosis relativa fue acorde a lo esperada, en promedio 1,0 en las 86 pacientes que completaron los cuatro ciclos de quimioterapia programada (32;33).

Al comparar estos resultados con los reportados en estudios donde utilizan antraciclicos como base del tratamiento neoadyuvante, tales como el NSABP B-18 y el NSABP B-27 (23;25) encontramos que la tasas de respuesta patológica completa en nuestro estudio fue inferior a la de los brazos que sólo recibieron antracíclicos, siendo del 13% y 12,9%, respectivamente. La tasa de cirugía conservadora en el NSABP B-18 aumento del 60 al 68%. Así mismo la tasa de respuesta clínica global en nuestro estudio fue inferior, 43,7% vs 79% y 86% respectivamente; sin embargo nuestros resultados no son del todo comparables con estos estudios clásicos dado que la mayoría de pacientes incluidas en estos tenían estadios tempranos de la enfermedad (I y II) y nuestro estudio se realizó en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, donde la mayoría de las pacientes estaban en estadio IIIB. Sin embargo es bien conocido, como o demostró el NSABP B-27, que las pacientes que tienen una respuesta patológica completa tienen una mejor supervivencia global que la población que no la presenta (25).

Uno de los estudios representativo de quimioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados es el del grupo Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study, el cual evaluó dos esquemas neoadyuvantes, el AC y el AD (antraciclinas y docetaxel); al comparar nuestros resultados con los de nuestro estudio encontramos que obtuvimos una respuesta clínica completa menor que para este caso fue del 17%, al igual que la respuesta patológica completa reportada del 24%, con tasas de cirugía conservadora similares del 20% (34;35). Las diferencias con nuestro estudio son explicables debido a que ambos grupos de pacientes incluidos en este ensayo clínico recibieron seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante y no cuatro; esta hipótesis fue demostrada por un grupo alemán donde se estableció que la respuesta clínica es dependiente del número de ciclos administrados (36).

El papel del AC neoadyuvante también se evaluó en el estudio TOPIC, donde incluyeron pacientes con cáncer de mama temprano reportó tasas de pCR del 16% con el esquema descrito (37).

Un estudio de 67 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado publicado por Maraz, evaluó el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante basado en antraciclinas, platinos y taxanos; encontró que 2 pacientes presentaron pCR y 26 (30%) fueron llevados a cirugía conservadora de mama, aunque la tasa de cirugía conservadora fue mayor al compararla con la nuestra, la tasa de pCR fue inferior (38).

El estudio CALGB 8944, incluyó pacientes con cáncer de mama estadio III, que recibieron neoadyuvancia con doxorrubicina y adyuvancia con CMF; reportando una tasa de respuesta clínica del 71%, con un 19% de respuesta clínica completa y una respuesta patológica completa del 5%, que es inferior a la reportada con el esquema AC, como lo evidenció nuestro estudio (39).

El estudio publicado por Shen, incluyó 33 pacientes con cáncer de mama en estadio IIIB y IIIC que recibieron 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante; este autor encontró que las pacientes experimentan una reducción del tumor y una resolución de los cambios de la piel con la quimioterapia neoadyuvante, lo cual podría aumentar el número de cirugías conservadoras. Estos pacientes tuvieron tasas favorables de control local a largo plazo y una mejor supervivencia (40).

Un estudio publicado por Angelucci, evaluó un régimen neoadyuvante a base de doxorrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo encontrando una respuesta patológica completa en 9 pacientes (26%), comparándolo con nuestro estudio la pCR fue superior lo cual podría explicarse por el mayor número de agentes de quimioterapia utilizados (41).

Gupta et al. publican un estudio de 69 paciente con cáncer de mama localmente avanzado (IIIB) tratadas con 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con ciclofosfamida, doxorrubicina y 5-fluorouracilo (CAF) o ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF). Las respuestas completas

y la cirugía conservadora de la mama fueron mejores con CAF que con CMF (25 vs 3% y 48,5 vs 12%, respectivamente), que comparadas con nuestro estudio son inferiores respecto a CAF pero superior respecto a CMF (42).

En el estudio de Kim se realizó una evaluación retrospectiva de los beneficios clínicos de la quimioterapia neoadyuvante en 25 pacientes con estadio IIIB, en términos de tasa de respuesta y la mejoría de la supervivencia. La mayoría de estos pacientes fueron tratados con un régimen basado en la antraciclinas, como CAF y CE, y algunos también fueron tratados secuencialmente con docetaxel. Se observó en un paciente (4%) respuesta completa y en 14 (56%) respuesta parcial, obteniendo una tasa de respuesta global en 15 pacientes (60%), inferior a lo reportado en nuestro estudio. Después de la quimioterapia neoadyuvante, el tratamiento locorregional (mastectomía) se llevó a cabo en 24 pacientes, demostrando el beneficio de la intervención (43).

Un estudio de México encontró que la sobreexpresión de HER-2/neu fue un factor pronóstico independiente para respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas en pacientes con cáncer de mama en estadio clínico III (44), en nuestro caso no fue posible demostrar dicha asociación en el análisis bivariado, posiblemente debido al tamaño muestral.

Buscando mejorar los resultados en estos desenlaces (respuesta clínica, cirugía conservadora y respuesta patológica completa) se ha venido adicionando al esquema clásico de quimioterapia basado en antraciclicos, los taxanos, que demostraron en el meta-análisis de M. Trudeau et al, un aumento significativo en la respuesta del tumor a la quimioterapia (45). Los esquemas semanales son mejores que los trisemanales y no hay beneficio con los esquemas de taxanos a dosis densas (46), cuándo se diseñó el presente estudio entre el año 2008-2009 se tenía como estándar de tratamiento neoadyuvante en el INC el protocolo ciclofosfamida mas doxorubicina; los resultados obtenidos en nuestra población

vs los reportados en estudios que utilizaron esquemas de antraciclicos mas taxanos, se encontró que la respuesta patológica, la respuesta global y la tasa de cirugía conservadora están por debajo de lo reportado, como por ejemplo en el NSABP B-27, que reporto respuesta clínica completa para el grupo de taxanos neoadyuvante del 63% y respuesta patológica completa del 26,1%, sin embargo no se modifico la supervivencia global ni el porcentaje de cirugía conservadora (23).

El estudio de Aberdeen demostró que la adición de docetaxel neoadyuvante al esquema de CVAP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisona), en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, aumentaba la tasa de cirugía conservadora de la mama, 67 vs 48% y la respuesta patológica completa, 34 vs 16% (26).

En el estudio de Diéras et al. en el cual se evaluó el uso de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama que no eran candidatas a cirugía conservadora de la mama, se comparó el esquema AP (doxorrubicina y taxanos) vs AC, encontrando una tasa de cirugía conservadora de la mama de 58 vs 45%, una pCR de 16 vs 10% y una tasa de respuesta clínica completa de 89 vs 70% (47), siendo la tasa de pCR similar a la reportada en nuestro estudio.

Respecto a la toxicidad presentada en el estudio, encontramos que en comparación con el estudio Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group hubo una tasa similar de neutropenia febril pero una mayor incidencia de nauseas y vomito grado 3-4 (34;35). En el estudio de Dieras no se reportaron casos de neutropenia febril con el esquema AC, pero si un porcentaje mayor de neutropenia y leucopenia grado 3-4 con respecto a nuestra cohorte (47). Los estudios NSABP B-18 y B-27 no reportaron en su publicación inicial, toxicidades inesperadas con el esquema AC (23;25). En el estudio TOPIC se encontró una mayor tasa de trombocitopenia y trombocitopenia severas respecto a nuestras pacientes (37).

En la población del estudio se encontró una sobreexpresión de Her2 en el 31,9%, la literatura informa 20-25% de positividad (48), pero puede ser mayor en estados avanzados. Se sabe ahora con certeza que la modulación del Her2 con trastuzumab en neoadyuvancia ofrece una mayor tasa de respuesta global, respuesta patológica y supervivencia libre de progresión.

A la fecha se han publicado múltiples estudios sobre el beneficio del trastuzumab en el escenario neoadyuvante, entre estos el estudio de Buzdar, GEPARQUATRO y el NOAH los cuales compararon diversos esquemas de quimioterapia neoadyuvante en pacientes Her2 positivos, con o sin adición de trastuzumab, mostrando respuestas patológicas completas que oscilaron entre el 31,7% y 62% (49-51).

XVI. Conclusiones

Como se aprecia, 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.

En el sistema de salud colombiano la doxorubicina y ciclofosfamida están incluidas dentro del plan obligatorio de salud, no así el docetaxel y para el momento del estudio tampoco el trastuzumab por lo cual requieren aprobaciones adicionales que pueden afectar la regularidad del tratamiento. 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.

XVII. Referencias

- (1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010
- (2) Pardo C et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. INC; 2010
- (3) Instituto Nacional de Cancerología: Empresa social del estado. Anuario estadístico 2010. Volumen 8. Buenos y creativos S.A.S. 2012
- (4) Olivella F, Olivella F, Sánchez R. Serie de casos: variables en cáncer de mama localmente avanzado. Tesis de grado. Instituto Nacional de Cancerología 2013.
- (5) Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- (6) Mieog JSD, Van der Hage JA, Van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. British Journal of Surgery 2007;94(10):1189-200.
- (7) Mayer EL, Carey LA, Burstein HJ. Clinical trial update: implications and management of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. Breast Cancer Res 2007;9:110.
- (8) Mathew J, Asgeirsson KS, Agrawal A, Mukherjee A, Ellis IO, Cheung KL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced primary breast cancers: The Nottingham experience.

European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2007;33(8):972-6.

- (9) Van der Hage JH, van de Velde CC, Mieog SJS. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane database of systematic reviews 2007;(2).
- (10) Mauri D, Pavlidis N, Loannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute 2005;97(3):188-94.
- (11) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. Journal of Clinical Oncology 1997;15(7):2483-93.
- (12) Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012;379(9814):432.
- (13) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. Journal of the National Cancer Institute 2000;92(3):205-16.
- (14) Haagenson CD, Stou, AP. Carcinoma of the breast. Criteria of inoperability. Am Surg 1943; 118:859.
- (15) Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008

- (16) Shenkier, T, Weir, L, Levine, M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170:983
- (17) Instituto Nacional Cancerología. Recomendaciones para la detección temprana del Cancer de Mama en Colombia. Introduccion 2006. Pag.6
- (18) Toonkel, LM, Fix, I, Jacobson, LH, Bamberg N, Wallach CB. Locally advanced breast carcinoma: results with combined regional therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:1583.
- (19) Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, Ross M, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2001; 19:628
- (20) Giordano SH. Update on Locally Advanced Breast Cancer. The Oncologist. 2003; 8:521-530.
- (21) Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, et al. Management of Stage III primary breast cancer with primary Chemotherapy, Surgery and Radioterapy. Cancer 62:2507-2516,1988
- (22) Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, Blondon J, Deniaud E, Mammar H, Laugier A, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:1019

- (23) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(5):778-85.
- (24) van Nes JG, Putter H, Julien JP, Tubiana-Hulin M, van de Vijver M, Bogaerts J, de Vos M, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May;115(1):101-13. Epub 2008 May 18.
- (25) Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(13):2019-27.
- (26) Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clinical breast cancer* 2002;3:S69-S74.
- (27) Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 :33-43.
- (28) Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5108-16. Epub 2005 Jul 5.

- (29) Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, Dube P, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2095-103.
- (30) AJCC Cancer Staging Manual. 7th Ed. New York: Springer, 2010. Pag.345-376
- (31) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (en linea) v3.0 March 31, 2003, Publish Date: August 9, 2006 (accesado en feb 2011). Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>.
- (32) Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1990;8(12):1935.
- (33) Quiñones Ribas C, Pontón Sivillá JL, Margelí Vila M, Cirauqui Cirauqui B, Modamio Charles P, Mariño Hernández EL, et al. Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama. *Farmacia Hospitalaria* 2007;31(5):270-5.
- (34) Mansi JL, Yellowlees A, Lipscombe J, Earl HM, Cameron DA, Coleman RE, et al. Five-year outcome for women randomised in a phase III trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide with doxorubicin and docetaxel as primary medical therapy in early breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group study. *Breast cancer research and treatment* 2010;122(3):787-94.
- (35) Evans TJ, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(13):2988-95.

- (36) VonMinckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2013;25(1):66-73.
- (37) Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Howell A, Ebbs SR, Hickish TF, et al. A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. *Annals of oncology* 2004;15(5):751-8.
- (38) Maraz R, Boross G, Svebis M, Gyánti R, Vizhányó R, Hajnal L, et al. Response rates following neoadjuvant chemotherapy and breast preserving treatment in patients with locally advanced breast cancer. *Magyar sebészet* 2005;58(4):225.
- (39) Kimmick GG, Cirrincione C, Duggan DB, Bhalla K, Robert N, Berry D, et al. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944). *Breast cancer research and treatment* 2009;113(3):479-90.
- (40) Shen J, Valero V, Buchholz TA, Ames FC, Ross MI, Cristofanilli M, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Annals of surgical oncology* 2004;11(9):854-60.
- (41) Angelucci D, Tinari N, Grassadonia A, Cianchetti E, Ausili-Cefaro G, Iezzi L, et al. Long-term outcome of neoadjuvant systemic therapy for locally advanced breast cancer in routine clinical practice. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013;139(2):269-80.

- (42) Gupta P, Bilani L, Rath GK, Misra A, Mishra MC, Shurla NK, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in 69 cases of locally advanced (stage IIb) breast cancer. *The Japanese journal of surgery* 1991;21(6):637-42.
- (43) Kim R, Osaki A, Tanabe K, Toge T. Neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer with stage IIIB. *Oncology reports* 2004;11(6):1265-72.
- (44) Muñoz-Gonzalez D, Zeichner-Gancz I, Candelaria M, Ramirez-Ugalde MT, Perez-Sanchez M, Cervantes-Vazquez G, et al. Her-2/neu expression as a predictive factor for response to anthracycline-based chemotherapy in a Mexican population
- (45) Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M. Neoadjuvanttaxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews* 2005;31(4):283-302.
- (46) Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(25):5983-92.
- (47) Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, NamerMs, Mauriac L, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(24):4958-65.
- (48) Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2011;365(14):1273-83.

- (49) Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clinical Cancer Research* 2007;13(1):228-33.
- (50) Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(12):2024-31.
- (51) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010;375(9712):377-84.