



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

**ESTUDIO FASE II PARA ESTABLECER LA TOXICIDAD DEL USO DE TAMOXIFENO
MÁS GEFITINIB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO O METASTÁSICO**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. LORBEN LÓPEZ RODRÍGUEZ



MÉXICO D. F.

AGOSTO 2009.

FOLIO: 118/2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica

Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Asesora de Tesis

Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez
Asesora de Tesis

Dr. Lorben López Rodríguez
Médico Autor de Tesis

DEDICATORIA

Con todo cariño para mi esposa, mis padres y mi hermano, a quienes les debo ser quien soy y quien seré.

A mis compañeras de generación por su amistad y su apoyo.

A mis profesores por su guía y la indiscutible influencia en el proceder clínico, así como su huella en mi ética profesional.

ÍNDICE:

Índice	_____	1
Resumen	_____	2
Abstract	_____	3
Planteamiento del problema	_____	4
Antecedentes	_____	5
Objetivo general	_____	7
Objetivos específicos	_____	7
Hipótesis	_____	7
Justificación	_____	7
Materiales y métodos	_____	8
Definición de variables	_____	10
Resultados	_____	16
Toxicidad	_____	18
Respuestas	_____	19
Discusión	_____	20
Conclusiones	_____	21
Bibliografía	_____	22

RESUMEN:

ANTECEDENTES:

Estudios básicos han demostrado la interacción entre las vías de señalización de estrógenos y del receptor de crecimiento epidérmico tipo 1, por lo que el uso de inhibidores selectivos de una y otra vía, deberían mostrar sinergia. El uso de tamoxifeno y gefitinib ha demostrado in vitro repercusión en la resistencia al Tamoxifeno, no obstante, no existen estudios que evalúen su tolerabilidad.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se reclutaron 13 pacientes durante el periodo comprendido entre octubre del 2008 y junio del 2009 con cáncer de mama metastásico, y administramos tamoxifeno (20 mg/día) y gefitinib (250 mg/día), con evaluaciones clínicas y de laboratorio cada 4 semanas.

RESULTADOS:

La media de tratamientos previos fue 4.6, la media de sitios de metástasis fue 1.8, la media de ciclos recibidos 2.6, mediana de intervalo libre de progresión de 2.1 meses, la toxicidad presentada fue mínima, sin embargo, resaltan dos eventos de trombosis severos, uno asociado a catéter grado 4 y un evento de trombosis venosa profunda grado 3.

CONCLUSIONES:

Los resultados aún son inmaduros para considerar relevante su impacto en intervalo libre de progresión o sobrevida global, pero el número de eventos de trombosis nos hace considerar que este esquema podría incrementar el riesgo de trombosis con respecto a tamoxifeno monodroga.

ABSTRACT:**BACKGROUND:**

Basic studies have demonstrated the interaction between the signaling pathways of estrogen receptor and epidermal growth type 1, so the use of selective inhibitors of either pathway should show synergy. The use of tamoxifen and gefitinib has demonstrated in vitro effect on the resistance to tamoxifen, however, there are no studies to assess its tolerability.

PATIENTS AND METHODS:

We recruited 13 patients during the period between October 2008 and June 2009 with metastatic breast cancer, administering tamoxifen (20 mg / day) and gefitinib (250 mg / day), with clinical and laboratory evaluations every 4 weeks.

RESULTS:

The patients data showed an average of 4.6 prior treatments and 1.8 metastatic sites, an average of 2.6 cycles, median progression-free interval of 2.1 months, the reported toxicity was minimal, however, two events of severe thrombosis, an associated with catheter thrombosis grade 4 event and a grade 3 deep venous thrombosis were recorded.

CONCLUSIONS:

The results are still immature to consider significant impact on progression-free interval or overall survival, but because of the number of events of thrombosis we consider that this scheme may increase the risk of thrombosis compared to tamoxifen alone.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será La tolerancia al uso de Tamoxifeno más Gefitinib en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, con receptores hormonales positivos?

ANTECEDENTES

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

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

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

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

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

En México, la población que se diagnostica con cáncer de mama, lamentablemente es mayoritariamente en estadios avanzados y en un grupo considerable, incluso en estadio metastásico.(1,2,4)

En el tratamiento de cáncer de mama metastásico, existen numerosas alternativas entre las cuales se encuentran los inhibidores hormonales, incluyendo al tamoxifeno y los inhibidores de aromatasas. Este tipo de tratamiento se encuentra limitado a las pacientes con cáncer de mama que poseen receptores hormonales positivos.(5) Sin embargo, se encontró que a pesar de poseerlos, las pacientes pueden no responder de manera favorable por mecanismos de resistencia asociados a rutas alternas de estimulación en el interior de la célula, que disminuyen su acción terapéutica.(6, 7)

Algunos de los elementos celulares implicados en la resistencia al tratamiento con estos agentes antihormonales, son los receptores de factores de crecimiento, entre los cuales destaca la familia de receptores de factores del crecimiento epidérmico. Pues se ha visto que su sobreexpresión está vinculada a la resistencia a la hormonoterapia en las células tumorales.(6, 7)

Esto abre la puerta a buscar alternativas de tratamiento que combinen agentes antihormonales y agentes encaminados a bloquear las vías intracelulares disparadas por los receptores de crecimiento epidérmico. (6, 7)

El tamoxifeno es un trifeniletileno sintético no esteroideo, que se une al receptor de estrógenos intracelular de forma selectiva. Esto afecta a múltiples órganos como el endometrio (hipertrofia y cáncer endometrial), sistema de la coagulación (trombosis), hueso (modulación de la densidad ósea) e hígado (alteraciones del perfil lipídico). Sin embargo, en los sistemas descritos arriba, su efecto tiende a ser agonista, pues imita a los estrógenos en su unión al receptor, mientras que en el tejido mamario se ha observado el efecto opuesto, con inhibición del receptor y bloqueo de su función. (5)

Se sabe que su vida media plasmática es de 14 horas a 7 días, con unión a proteínas plasmáticas del 99%, alcanzando concentraciones estables en plasma tras 4 semanas de administración, y que tras discontinuar el tratamiento se puede mantener su efecto hasta por 6 semanas. Su eliminación es por vía enterohepática en 80% y renal en 20%. Logra niveles extremadamente bajos en sistema nervioso central y por tanto se descarta su uso terapéutico en caso de afección a dicho nivel.(5)

Su toxicidad hasta el momento descrita tras una larga experiencia en su uso desde la década de 1970 a la fecha incluye un número reducido de efectos adversos serios de 5 a 6 por 1,000 pacientes que incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, cataratas, eventos cerebrovasculares y cáncer endometrial. Otros más frecuentes aunque molestos incluyen náusea, bochornos, flujo vaginal y depresión.(5)

Por otra parte, el Gefitinib es un inhibidor de la tirosín cinasa asociada del receptor de factor de crecimiento epidérmico (RFCE), que al unirse a su sitio efector, impide la unión con el trifosfato de adenosina (ATP) y con ello afecta particularmente la vía intracelular de señalización de las cinasas MAP (Proteínas activadas por mitógenos). Esto repercute en la capacidad de proliferación y diferenciación de la célula tumoral.(6)

Su biodisponibilidad es de 60% por vía oral, con una vida media de entre 40 a 50 horas, con cifras plasmáticas estables a los 7 a 10 días. Se adhiere a proteínas plasmáticas en 91%, su eliminación es por vía hepática principalmente en un 86% y por orina en un 4%.(6)

La toxicidad descrita hasta el momento incluye diarrea (37 a 50%) y rash acneiforme (40 a 50%), como las manifestaciones más frecuentes. Otras consideradas como menos frecuentes y de leve intensidad incluyen náusea, prurito, elevación de transaminasas y bilirrubinas, y astenia. Otras consideradas raras, pero con complicaciones consideradas graves o fatales, incluyen erosión o ulceración corneal y neumonitis intersticial.(6)

Las vías de señalización que son inducidas por la activación de los receptores de crecimiento epidérmico y las desencadenadas por los receptores estrogénicos, presentan activación cruzada. Es decir, a pesar de no presentar un estímulo una de ellas a nivel de su respectivo receptor, puede ser estimulada por la otra vía en un punto intermedio entre el receptor y el punto final de la vía de señalización. Esto es nos conduce a proponer que el uso de fármacos que inhiben a cada una de las vías, podrían estar generando un efecto sinérgico y con ello inhibiendo de manera más eficaz y contundente la proliferación y supervivencia de la célula tumoral.(7, 8, 9, 10)

Se han efectuado estudios en los que se ha buscado establecer el efecto biológico del uso de anastrozol y gefitinib en pacientes menos sensibles a anastrozol, sin poder demostrar un beneficio clínico.(11) Pero particularmente en el uso de tamoxifen se ha demostrado en modelos tumorales in vivo, que hay un beneficio desde el punto de vista molecular con retardamiento en el desarrollo de resistencia a este medicamento con el uso de Gefitinib, incluso en aquellos casos donde no se encuentra sobreexpresión de HER2.(12)

Es en este sentido, que buscamos establecer la seguridad del uso de tamoxifeno más Gefitinib en el uso clínico, para poder entonces evaluar su eficacia de manera posterior.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la seguridad del uso combinado de tamoxifeno y gefitinib en la población de pacientes con cáncer de mama metastásico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la frecuencia de efectos adversos asociados al uso combinado de tamoxifeno y gefitinib en la población de pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Determina la respuesta del tratamiento con Tamoxifeno más Gefitinib en los pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Conocer el tiempo a la progresión en la población de pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con Tamoxifeno más Gefitinib.
- Evaluar la sobrevida de la población de pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con Tamoxifeno más Gefitinib.

HIPÓTESIS

El uso de Tamoxifeno más Gefitinib en pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos es factible y seguro.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una patología que ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias en el género femenino y se espera que a futuro se incremente su importancia en nuestra población.

Está demostrado el impacto que la hormonoterapia tiene sobre el control de la enfermedad en las pacientes con cáncer de mama, y de acuerdo a los estudios hasta el momento publicados, se considera que su uso concomitante con gefitinib podría retrasar la falla terapéutica.

No existe un estudio realizado en nuestra unidad, ni en nuestro país en el que se establezca la toxicidad del uso combinado de tamoxifeno y gefitinib en la población de pacientes con cáncer de mama metastásico.

Considero que será de gran utilidad establecer su seguridad, y esto nos permitirá evaluar en forma posterior su impacto en sobrevida, así como estudios posteriores donde se valore su desempeño contra otros fármacos antihormonales en combinación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se reclutaron pacientes durante el periodo comprendido entre octubre del 2008 y junio del 2009, con cáncer de mama metastásico que cumplieran con los criterios de inclusión y que de acuerdo a la Convención de Helsinki, firmaron un formato de consentimiento informado, siempre y cuando estuvieron completamente de acuerdo con su incorporación al estudio.

Se administraron tamoxifeno (20 mg/día) y gefitinib (250 mg/día), determinando de manera inicial y posteriormente cada 4 semanas, estudios de laboratorio para evaluar sus condiciones hematológicas (biometría hemática), hepáticas (enzimas y pruebas de función hepática que incluyan bilirrubinas), perfil lipídico.

Asimismo, se realizó el estudio que se consideró más conveniente o con el que se halla determinado la actividad metastásica, para valorar la progresión de la enfermedad cada 2 ciclos o ante sospecha de la misma.

Se realizó un cuestionario orientado a la toxicidad de los pacientes cada 4 semanas, al inicio de cada ciclo de tratamiento.

Se suspendió la administración de gefitinib ante toxicidad grado 3-4 únicamente por una semana, reiniciando posteriormente con el programa establecido, y de persistir toxicidad 3-4 se suspendió de manera definitiva, sin embargo, se recomendó continuar con tamoxifeno en caso de evidencia de beneficio clínico.

El tamoxifeno fue discontinuado y suspendido su uso de forma definitiva, solamente ante toxicidad de grado 3 ó 4 asociada a éste.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de sexo femenino de 18 años en adelante con cáncer de mama
- Pacientes con receptores hormonales positivos
- Pacientes con etapa II y III no candidatas a quimioterapia neoadyuvante, etapa IV o recurrente con receptores hormonales positivos.
- Creatinina sérica que no supere en 1.5 veces el valor normal máximo o depuración de creatinina > 30 mL/min.
- Cifras de ALT y AST \leq 1.5 el valor normal máximo, y en caso de pacientes con metástasis hepáticas con cifras \leq 2 veces el valor normal máximo.
- Cifras de bilirrubinas \leq 1.2 g/dL.
- Pacientes en edad fértil con un método de planificación familiar aceptado por el investigador.
- Haber entendido y aceptado el tratamiento tras leer el consentimiento informado.
- Estado funcional (ECOG) 0-3.
- Expectativa de vida mínima de 3 meses
- Electrocardiograma no más de 1 mes previo a ingreso, sin datos de cardiopatía isquémica ni arritmias que ameriten tratamiento farmacológico.

- En caso de que la paciente haya recibido tratamiento con inhibidores de aromatasa, deberá haberlo suspendido 2 semanas previas al ingreso.
- En caso de que la paciente haya recibido tratamiento con quimioterapia, deberá haberlo suspendido 3 semanas previas al ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con Diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica sin tratamiento o descontroladas a pesar de recibirlo.
- Antecedente de enfermedad cardiopulmonar o eventos tromboembólicos.
- Metástasis al sistema nervioso central.
- Intolerancia a la vía oral.
- Incapacidad para entender y realizar indicaciones medicas.
- Otras neoplasias.
- Proceso infeccioso activo.
- Uso previo de inhibidores de tirosín cinasa.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Suspender el tratamiento por más de 2 semanas en 1 ciclo o suspender el 50% de las tomas en 2 o más ciclos.
- Evento adverso serio por criterios del NCI (National Cancer Institute) de los Estados Unidos versión 3.0.
- Desarrollar toxicidad grado 3-4 en más de una ocasión.
- Deseo de abandonar el estudio.
- Progresión de la enfermedad.

DISEÑO

Estudio prospectivo, analítico y cuasi-experimental.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.

Nombre: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, y comprenderá el nombre de la paciente que se incorpore al estudio.

Edad: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en años, definida como número de años cumplidos.

Número de paciente: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en números enteros a partir del 1 al 20 y se asignará un número de acuerdo al orden en que se incorporen al estudio.

Teléfono: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, y comprenderá el número telefónico de la paciente con código de larga distancia entre paréntesis en caso de residir fuera del Distrito Federal.

Fecha de nacimiento: Variable

Peso: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en kilogramos y hasta 2 decimales, y corresponderá al peso de la paciente al momento de ser integrada al estudio.

Talla: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros y hasta 2 decimales, y corresponderá al peso de la paciente al momento de ser integrada al estudio.

Superficie Corporal: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros cuadrados y hasta 2 decimales, y corresponderá a la superficie corporal de la paciente calculada mediante la fórmula de Dubois [Superficie Corporal = $(0.007184 * \text{talla})^{0.725} * (\text{peso})^{0.425}$] al momento de ser integrada al estudio.

Fecha de ingreso al proyecto: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de ingreso al proyecto de la paciente.

Fecha de diagnóstico: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de diagnóstico de la paciente.

Estadio clínico (Etapa y TNM): Variable cualitativa, ordinal, con unidad de medición en estadios clínicos I a IV de acuerdo a la clasificación del 2002 del AJCC (American Joint Committee on Cancer) y se agregará entre paréntesis las puntuaciones T, N y M de acuerdo a la escala definida por la clasificación y se utilizará la estadificación previa a iniciar tratamiento propio del cáncer de mama:

Tumor primario (T)

TX: el tumor primario no se puede evaluar

T0: no hay prueba de tumor primario

Tis: carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin invasión del tejido de normal de la mama

Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ

Tis (LCIS): carcinoma lobular in situ

Tis (Paget): enfermedad de Paget del pezón sin tumor. [Nota: la enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.]

T1: tumor no mayor de 2,0 cm en su mayor dimensión

T1mic: microinvasión no mayor de 0,1 cm en su dimensión mayor

T1a: tumor mayor de 0,1 cm, pero no mayor de 0,5 cm en su dimensión mayor

T1b: tumor mayor de 0,5 cm, pero no mayor de 1,0 cm en su dimensión mayor

T1c: tumor mayor de 1,0 cm pero no mayor de 2,0 cm en su dimensión mayor

T2: tumor mayor de 2,0 cm, pero no mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor

T3: tumor mayor de 5,0 cm en su dimensión mayor

T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel, solo como se describe a continuación

T4a: extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral

T4b: edema (incluso piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o ganglios satélites de la piel limitados a la misma mama

T4c: ambos casos T4a y T4b

T4d: carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, fueron extraídos previamente)

N0: no hay metástasis a ganglio linfático regional

N1: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)

N2: metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijo(s) entre sí o entretelado(s), o a ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en ausencia de metástasis clínicamente aparente en ganglio linfático

N2a: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí (entretelados) o a otras estructuras

N2b: metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes* en ausencia de metástasis clínicamente aparente de ganglios linfáticos

N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparentes* en presencia de metástasis clínicamente aparente de ganglio linfático axilar clínicamente evidentes o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es), con compromiso de ganglio linfático mamario axilar o interno, o sin este.

N3a: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)

N3b: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)

N3c: metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

* [Nota: clínicamente aparente se define como lo detectado mediante estudios de imaginología (excluyendo la linfoscintigrafía) o por medio de examen clínico, o si su aspecto patológico es marcadamente visible.]

Clasificación patológica (pN)*

pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, no se extrajeron para su estudio patológico o se extrajeron anteriormente)

pN0: sin metástasis, histológicamente, en los ganglios linfáticos regionales y sin examen adicional de células tumorales aisladas (CTA)

* [Nota: las CTA se definen como células tumorales únicas o agrupaciones pequeñas de células no mayores de 0,2 mm que, generalmente, solo se detectan mediante métodos inmunohistoquímicos (IHQ) o moleculares, pero que pueden ser verificados por tinciones de hematoxilina y eosina (H&E). Por lo general, las CTA no exhiben prueba de actividad maligna como, por ejemplo, proliferación o reacción estromal.]

pN0(I-): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ negativo

pN0(I+): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional, IHQ positivo y sin agrupación IHQ mayor de 0,2 mm

pN0(mol-): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son negativos (RCP-TI)**

pN0(mol+): sin metástasis, histológicamente, en ganglio linfático regional y los hallazgos moleculares son positivos (RCP-TI)**

* [Nota: la clasificación se basa en una disección de ganglio linfático axilares con disección de ganglios linfáticos centinela (GLC) o sin ella. La clasificación basada únicamente en la disección de GLC sin disección posterior de ganglio linfático axilar se designa (sn) para ganglio centinela, por ejemplo, pN0(I+) (sn).]

** [Nota: RCP-TI, siglas de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.]

pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**

pN1mi: micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm)

pN1a: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares

pN1b: metástasis en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente**

pN1c: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de GLC, pero que no es clínicamente aparente** (Si se relaciona con más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar un aumento de la carga tumoral.)

pN2: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes** en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) fijos entre sí o a otras estructuras

pN2a: metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)

pN2b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes* en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares

pN3: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

pN3a: metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares

pN3b: metástasis en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes* en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglio linfático centinela pero que no es clínicamente aparente**

pN3c: metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

* [Nota: clínicamente aparente se define como lo detectado en estudios de imaginología (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante examen clínico.]

** [Nota: clínicamente no aparente se define como lo no detectado por estudios de imaginología (excluyendo la linfoscintigrafía) o un examen clínico.]

Metástasis a distancia (M)

MX: no se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia

M0: no hay metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC		
Estadio 0	Estadio IIB	Estadio IIIB
Tis, N0, M0	T2, N1, M0	T4, N0, M0
	T3, N0, M0	T4, N1, M0
Estadio I		T4, N2, M0
T1*, N0, M0	Estadio IIIA	
	T0, N2, M0	Estadio IIIC**
Estadio IIA	T1*, N2, M0	Cualquier T, N3, M0
T0, N1, M0	T2, N2, M0	
T1*, N1, M0	T3, N1, M0	Estadio IV
T2, N0, M0	T3, N2, M0	Cualquier T, cualquier N, M1

* [Nota: T1 incluye T1mic]

** [Nota: el cáncer de mama en estadio IIIC incluye a pacientes en cualquier estadio T con enfermedad pN3. Los pacientes con enfermedad pN3a y pN3b se consideran operables y se tratan según se describe en la sección sobre Cáncer de mama en estadio I, II, IIIA y cáncer de mama en estadio IIIC operable. Los pacientes con enfermedad pN3c se consideran inoperables y se tratan según se describe en la sección sobre Cáncer de mama en estadios IIIB o IIIC inoperable o cáncer de mama inflamatorio.]

Antecedentes de importancia: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos antecedentes personales no patológicos y personales patológicos que sean considerados importantes en las pacientes por su padecimiento actual y el tratamiento a recibir.

Medicamentos actuales: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos medicamentos que por prescripción o sin ella ingiere la paciente de manera regular.

Fecha de laboratorios: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de los laboratorios más recientes durante la valoración correspondiente.

Hemoglobina: Variable cuantitativa, continua, definida en gramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Leucocitos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Neutrófilos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Plaquetas: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Calcio: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Albúmina: Variable cuantitativa, continua, definida en gramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

ALT: Variable cuantitativa, continua, definida en unidades internacionales por litro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

AST: Variable cuantitativa, continua, definida en unidades internacionales por litro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Bilirrubina Total (BT): Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Bilirrubina Indirecta (BI): Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Depuración de creatinina: Variable cuantitativa, continua, definida en mililitros por minuto, se establecerá la cifra mediante la fórmula Cockcroft-Gault [hombre= $1.23 * \text{Peso} * (140 - \text{edad}) / \text{creatinina}$; mujer= $1.03 * \text{Peso} * (140 - \text{edad}) / \text{creatinina}$] o por la fórmula de orina recolectada en 24 horas [(creatinina urinaria * volumen urinario) / (tiempo en minutos * creatinina plasmática)], según la disponibilidad de los valores reportados en los estudios de laboratorio más recientes.

Creatinina sérica: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Glucosa: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Otros laboratorios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos estudios de laboratorio que presenten alteraciones o sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Estudios de gabinete: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellos estudios de gabinete que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Fecha de estudio de gabinete: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de los estudios de gabinete más recientes durante la valoración correspondiente.

Hallazgos (medición): Variable cuantitativa, continua, definida en milímetros, se establecerá el diámetro de la lesión indicando al menos la cifra mayor.

ECOG: Variable cualitativa, discreta, definida en estadios del 0-4 de acuerdo a la clasificación del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), se establecerá de acuerdo a la clasificación correspondiente al momento de la recolección de datos:

0 - Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.

1 - Limitación para actividades que requieren grandes esfuerzos físicos. Puede hacer trabajos sedentarios

2 - Se vale por sí mismo pero es incapaz de realizar cualquier actividad. Puede deambular más del 50% del tiempo

3 - No se vale por sí mismo. Encamado o en sillón más del 50% del tiempo

4 - Inválido. Encamado o en sillón todo el tiempo

Exploración física: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos hallazgos a la exploración física que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente, particularmente aquellas asociadas a la actividad de la enfermedad.

Comentarios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos datos que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Fecha de visita: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de visita correspondiente.

Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellas manifestaciones clínicas producto de toxicidad por el uso de los medicamentos, consignándose durante las visitas.

Grado de Toxicidad: Variable cualitativa, ordinal, definida en grado de 1-5 de acuerdo a la CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) del NCI (National Cancer Institute) de los Estados Unidos, se determinarán cada visita mediante interrogatorio directo y exploración física de la paciente, según se trate de síntomas o signos, respectivamente.

Valoración de la respuesta: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición basada en los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), será evaluada durante las visitas y al final del tratamiento:

Respuesta completa = Desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial = disminución en un 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.

Progresión = incremento del 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.

Enfermedad estable = cambios menores que no cumplen criterios de respuesta parcial ni progresión.

No evaluable= Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de lesiones en hueso, leptomeninges, ascitis, derrame pleural o pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis en piel o pulmón, lesiones quísticas y masa abdominales que no se ha confirmado por técnicas imagenológicas.

Número de ciclos aplicados: Variable cualitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros del 1-hasta 100, en donde se anotará el número de ciclos completos (cada periodo de 28 días) de tratamiento administrados a las pacientes hasta el final del tratamiento.

Motivo de suspensión: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición que comprende si el motivo de suspensión del tratamiento es por: Toxicidad, retiro de consentimiento, evento adverso serio, progresión de la enfermedad, o suspensión del tratamiento por el paciente, y esta se consignará al concluir su valoración al fin del tratamiento.

RESULTADOS:

Las pacientes fueron reclutadas entre octubre del 2008 y marzo del 2009, siendo un total de 13, todas ellas con actividad metastásica. Las características clínicas de la población seleccionada se incluyen en la tabla 1. Los agentes quimioterapéuticos que más recibieron las pacientes en líneas previas de tratamiento fueron antraciclinas y taxanos. La media de líneas recibidas al momento de la inclusión en el estudio fueron 4.6. Todas las pacientes habían presentado falla a hormonoterapia con alguno u otro medicamento.

Los sitios de metástasis afectados fueron hueso en primer lugar en casi el 70% de los pacientes, pero sólo 1 paciente tuvo únicamente metástasis óseas. El resto tuvo más de un sitio de metástasis.

Tabla 1 - Características de la población	
Edad (media)	56.7 años
Estado funcional:	
ECOG 0-1	12 (92.3 %)
ECOG \geq 2	1 (7.7 %)
Promedio de esquemas administrados	4.6
Pacientes con esquemas con antraciclinas	12 (92.3 %)
Pacientes con esquemas con taxanos	7 (53.8 %)
Pacientes con falla a TMX	7 (53.8 %)
Pacientes con falla a Anastrozol	3 (23 %)
Pacientes con falla a Letrozol	6 (46.1 %)
Pacientes con falla a Exemestano	8 (61.5 %)
Promedio de sitios con metástasis	1.8
Sitios afectados:	
Hueso	9 (69.2 %)
Tejidos blandos	7 (53.8 %)
Hígado	5 (38.5 %)
Pulmón	3 (23 %)
Sistema Nervioso Central	1 (7.7 %)

TOXICIDAD:

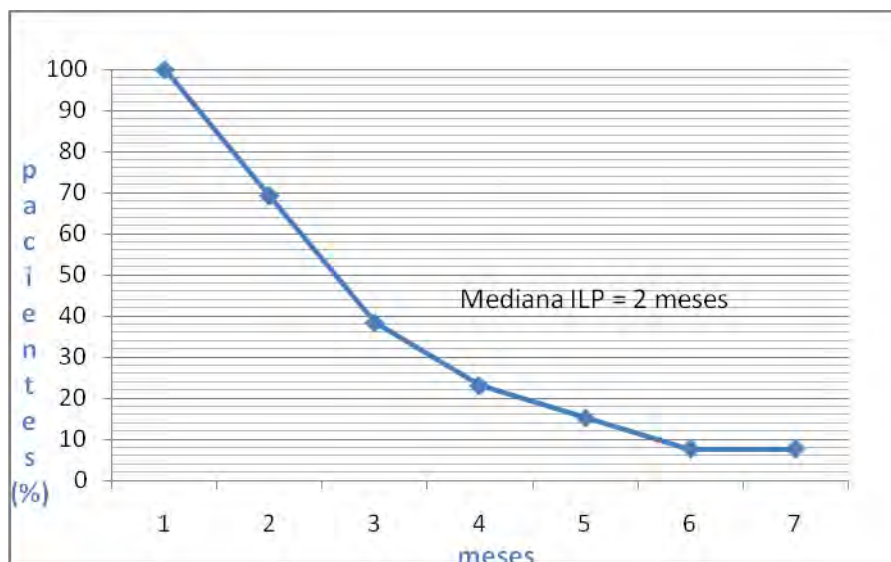
En lo referente a la toxicidad, las pacientes en su mayoría toleraron el tratamiento de forma apropiada, predominando los eventos de astenia, artralgias, dermatosis, bochornos y diarrea, de leve intensidad. No obstante, se presentó un evento de trombosis venosa profunda de miembro pélvico izquierdo en una paciente y otra más presentó una trombosis asociada a catéter venoso central con desarrollo de síndrome de vena cava superior secundario a la obstrucción, ambos eventos fueron motivo para la suspensión definitiva del tratamiento.

Tabla 2 - Toxicidad presentada con Tamoxifeno-Gefitinib				
Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Astenia	23	2	1	-
Náusea	-	1	-	-
Diarrea	8	2	-	-
Dermatosis/Rash	14	-	-	-
Neuropatía	2	1	-	-
Artralgias	15	-	-	-
Mialgias	6	-	-	-
Bochornos	13	-	-	-
Trombosis	-	-	1	-
Trombosis asociada a catéter	-	-	-	1

RESPUESTAS:

Actualmente sólo 4 pacientes se encuentran con manejo con Gefitinib y Tamoxifeno ante ausencia de progresión al momento del recuento de los datos. Los resultados obtenidos en estas pacientes con respecto a las respuestas a tratamiento de acuerdo a criterios de RECIST fueron prácticamente de enfermedad estable y posteriormente progresión. Cabe aclarar que aunque el intervalo libre de progresión fue de sólo 2 meses, esto se debió en parte a que más de la mitad de las pacientes por decisión personal, toxicidad, o bien, una rápida progresión, sólo recibieron un mes (4 pacientes) o dos meses (4 pacientes) de tratamiento.

Tabla 3 – Estadística del Tratamiento con Tamoxifeno-Gefitinib	
Promedio de ciclos recibidos	2.6
Pacientes que recibieron 1 ciclo	4 pacientes
Pacientes que recibieron 2 ciclos	4 pacientes
Motivos de suspensión:	
Decisión de abandonar protocolo	2 pacientes
Progresión	5 pacientes
Toxicidad	2 pacientes
Mediana de ILP	2 meses



DISCUSIÓN:

Las pacientes presentaron una buena tolerancia al tratamiento, considerando que la presencia de toxicidad grado 3-4 fue mínima. Sin embargo, se presentaron 2 eventos de trombosis que se asociaron al uso de Tamoxifeno-Gefitinib, una de ellas tras 3 ciclos de tratamiento y otra con trombosis asociada a catéter que la presentó a sólo 5 días de iniciado el tratamiento.

El número de líneas previas de tratamiento (4.6 líneas) hace que este esquema sea poco valorable desde el punto de vista de eficacia, pues en una quinta línea las respuestas esperadas sólo pueden ser pobres.

El número de ciclos recibidos presentaron una media de 2.6, en donde 4 pacientes recibieron solamente 1 ciclo y 4 pacientes recibieron 2 ciclos, las restantes 5 pacientes recibieron de 3 a 7 ciclos. Los pacientes que lograron más de 2 ciclos de manejo contaban con metástasis a óseas y viscerales, sin que éste fuera un factor asociado a la falla del tratamiento.

El intervalo libre de progresión se encuentra en 2 meses, probablemente afectado en parte por el hecho de que 2 pacientes suspendieron el tratamiento por decisión personal antes de completar 3 ciclos y otra por toxicidad, suspendiendo prematuramente el tratamiento. Asimismo por tratarse de la quinta línea, era de esperarse una disminución en la duración de la respuesta.

Del total de pacientes, sólo 2 han fallecido, por lo que no es posible determinar aún la mediana de sobrevida global.

CONCLUSIÓN:

El número de pacientes limita definitivamente el poder estadístico para conclusiones respecto a la toxicidad del esquema de Gefitinib + Tamoxifeno, no obstante, número de trombosis nos hace suponer que el esquema podría incrementar el riesgo de trombosis con respecto a tamoxifeno monodroga.

El uso de este esquema en una segunda línea tras resistencia a Tamoxifeno monodroga solamente, podría ser más útil para definir la tasa de respuestas y mostrar la eficacia de este esquema.

Los datos se hallan aún inmaduros para determinar un intervalo libre de progresión confiable y definitivamente su impacto en la sobrevida global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico Nacional 2003.
2. Rizo R., Pedro, et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerologia* 2007;2:203-287.
3. Jemal, A. et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
4. Brandan, María Ester y Villaseñor N., Yolanda. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. *Cancerologia* 2006;1:147-162.
5. Hormonal Therapy for Breast Cancer. Lebowitz, P. F. y Swain S. M. en Chabner, Bruce A.; Longo, Dan L. *Cancer Chemotherapy & Biotherapy: Principles & Practices*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. Pp. 809-846.
6. Molecular Targeted Drugs and Growth Factor Receptor Inhibitors. Clark, J. W. en Chabner, Bruce A.; Longo, Dan L. *Cancer Chemotherapy & Biotherapy: Principles & Practices*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. Pp. 641-645.
7. Osborne, C. Kent; Schiff, Rachel; Fuqua, Suzanne A.W.; y Shou, Jiang. Estrogen Receptor: Current Understanding of Its Activation and Modulation. *Clin Cancer Res* 2001;7:4338s-4342s.
8. Wakeling, Alan E.; Nicholson, Robert I.; y Gee, Julia M. W. Prospects for Combining Hormonal and Nonhormonal Growth Factor Inhibition. *Clin Cancer Res* 2001;7:4350s-4355s.
9. Shou, Jiang; Massarweh, Suleiman; Osborne, C. Kent; Wakeling, Alan E.; Ali, Simale; Weiss, Heidi; Schiff, Rachel. Mechanisms of Tamoxifen Resistance: Increased Estrogen Receptor-HER2/neu Cross-Talk in ER/HER2-Positive Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(12):926-35.
10. Johnston SR, Head J, Pancholi S, Detre S, Martin LA, Smith IE, Dowsett M. Integration of signal transduction inhibitors with endocrine therapy: an approach to overcoming hormone resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:524S-532S.
11. Smith IE, Walsh G, Skene A, Llombart A, Mayordomo JI, Detre S, Salter J, Clark E, Magill P, Dowsett M. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3816-3822.
12. Massarweh S, Osborne CK, Creighton CJ, Qin L, Tsimelzon A, Huang S, Weiss H, Rimawi M, Schiff R. Tamoxifen Resistance in Breast Tumors Is Driven by Growth Factor Receptor Signaling with Repression of Classic Estrogen Receptor Genomic Function. *Cancer Res* 2008 68: 826-833.