



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA  
METASTÁSICO CON SOBREENPRESIÓN DE HER2 EN TRATAMIENTO DE  
PRIMERA LÍNEA CON QUIMIOTERAPIA Y TRASTUZUMAB

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:  
ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA  
DR. JOSÉ ADALBERTO TORIZ HERNÁNDEZ

ASESOR CLÍNICO: DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ  
ASESOR CLÍNICO: DR. JUAN ALEJANDRO SILVA  
ASESOR METODOLÓGICO: DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, MARZO DE 2015  
FOLIO R-2015-3602-10



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.



"2016, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorización**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO HIPERTECNOLÓGICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

17/116 20/03/2015

**DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Sobrevida Libre de Progresión en mujeres con Cáncer de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER 2 en tratamiento de primera línea con Quimioterapia y Trastuzumab**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-1015-3502-10

ATENTAMENTE

  
**DR. (A) PEDRO ESCUBERO DE LOS RÍOS**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

NOA 1163/14/15 Y PRODUCCIÓN DE FOLIOS NOA 116

---

Dr. José Adalberto Toriz Hernández  
Médico Residente de Oncología Médica  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

---

Dr. Mario A. Pérez Martínez  
ASESOR CLINICO  
Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

---

Dr. Juan Alejandro Silva  
ASESOR CLINICO  
Jefe de Servicio de Oncología Médica  
Profesor Titular del Curso de Oncología Médica  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

---

Dr. Gabriel González Ávila  
ASESOR METODOLÓGICO  
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Título del Protocolo

Sobrevida Libre de Progresión en mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 en tratamiento de primera línea con quimioterapia y trastuzumab.

Disciplina del Protocolo

Oncología Médica

Tipo de Investigación

Clínica

Tema Prioritario IMSS

Cáncer / Cáncer de Mama

Justificación

Evaluar la supervivencia libre de progresión (efectividad, perfil de toxicidad) en pacientes con tratamiento con cáncer de mama metastásico con quimioterapia y anticuerpos monoclonales, dado la relevancia que tiene para el Instituto, por el alto costo de dicho tratamiento.

Unidad donde se desarrolla el protocolo

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Delegación D.F. Sur

Datos Personales del Investigador

Dr. José Adalberto Toriz Hernández

Correo electrónico: dradaltoriz@hotmail.com

Residente de 3er año de Oncología Médica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur

Datos Personales del Asesor Clínico

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez

Categoría contractual: Médico No Familiar

Correo electrónico: maryoperez@aol.com

Teléfono: (55) 56276900

Adscrito al servicio de Oncología Médica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur

Datos Personales del Asesor Clínico

Dr. Juan Alejandro Silva

Categoría contractual: Médico No Familiar

Correo electrónico: drsilva@mexis.com

Teléfono: (55) 56276900

Jefe de Servicio de Oncología Médica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur

Datos Personales del Asesor Metodológico

Dr. Gabriel González Ávila

Categoría contractual: Médico No Familiar

Correo electrónico: gabriel.gonzalez@imss.gob.mx

Teléfono: (55) 56276900

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI Delegación D.F. Sur

Vínculo con Desarrollo de Tesis

Curso: Sub-Especialidad

Área: Oncología Médica

Alumno: Toriz Hernández José Adalberto

Tutor: Pérez Martínez Mario Aquilino

Institución que avala el programa: Universidad Nacional Autónoma de México

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por guiarme durante este largo camino, por haberme dado fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de mi vida.

Agradezco a toda mi familia, a los que están y los que ya partieron, por haber estado siempre conmigo.

A mi madre, Leticia Hernández, quien nunca dudó de mí y ha dado incondicionalmente cada uno de sus días para enseñarme a ser la persona que el día de hoy soy; que siempre debemos ser humildes, gracias por inculcarme valores y principios y enseñarme que el trabajo dignifica al hombre.

A mi padre, Miguel Ángel Soto, quien me enseñó que la vida no es nada fácil, que uno debe superarse a sí mismo, quien me enseñó a no decir, no puedo; gracias por forjar mi carácter y mi coraje para conseguir mis objetivos y que debemos aprender de nuestros errores.

A mi hermano, Miguel Soto, quien pese a la distancia durante todos estos años; siempre me ha recibido con una sonrisa y con los brazos abiertos, recordándome que la familia es primero.

A mi esposa, Sofía Márquez, quien ha estado conmigo desde el inicio de este sueño, quien ha compartido conmigo día a día los logros y tropiezos, quien ha sido blanco de mi desesperación y angustia, de mi risa y alegría, quien pese a la ausencia, siempre se mantuvo de pie a mi lado para apoyarme.

Agradezco a mis asesores y maestros, quienes con su paciencia, madurez, conocimientos y profesionalidad, me orientaron y apoyaron con un interés y una entrega que ha sobrepasado, con mucho, todas las expectativas que, como alumno, deposité en su persona.

A mis compañeros y amigos.

## Índice

Antecedentes	8
Planteamiento del Problema	11
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y Métodos	15
Criterios de Selección	16
Definición de Variables	19
Procedimientos	23
Análisis Estadístico	24
Aspectos éticos	25
Recursos	26
Cronograma de Actividades	27
Resultados	29
Discusión	40
Bibliografía	43
Anexos	46

**Antecedentes.**

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres en los Estados Unidos y ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer, únicamente después del cáncer de pulmón. (1)

De acuerdo al informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2012, se diagnosticaron 1 380,300 nuevos casos, representando el 23 % de los cánceres en las mujeres. (2)

La Sociedad Americana de Cáncer estima que 235,000 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama invasivo y 40,430 morirán debido a esta enfermedad en el 2014; siendo así el cáncer de mama el tumor maligno más frecuente en las mujeres en los Estados Unidos. (3)

De acuerdo al informe del GLOBOCAN 2012, con más de 408,200 nuevos casos y más de 92,000 muertes, el cáncer de mama ocupará el primer lugar en cáncer en América Latina en cuanto a casos nuevos y el segundo en cuanto a muertes por cáncer en mujeres. En América Latina y el Caribe, el 27% de los nuevos casos de cáncer y el 15% de las muertes por cáncer son debidos al cáncer de mama. De acuerdo a predicciones basadas en el crecimiento poblacional, se estima que en el año 2030 se presentarán más de 596,000 nuevos casos y más de 142,000 muertes por cáncer de mama.(4)

En México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, según el Sistema de Información para la Vigilancia Epidemiológica, en el año 2000 se registraron 3,726 nuevos casos y en el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, los nuevos casos diagnosticados en el año 2003 fueron 12,952.(5)

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se realiza la encuesta de coberturas y prevalencias llamada ENCO-PREVENIMSS que recoge información de una muestra importante del total de derechohabientes, donde reportan que la prevalencia global de cáncer fue de 14.8 casos por 1,000 derechohabientes de 20 y más años; el cáncer cervicouterino, de mama y próstata fueron los más frecuentes (11.2, 6.6 y 2.6 por 1000, respectivamente). (6)

En nuestro hospital, la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de acuerdo a un último informe de la epidemiología del cáncer, se observó una mayor frecuencia de cáncer en mujeres (44,539, 59.9%); reportando que el cáncer en la mujer es más frecuente entre los 50 y 60 años. De acuerdo a esta publicación los principales cánceres en mujeres fueron: de mama y cervicouterino. Al revisar la mortalidad, el cáncer de mama es la segunda causa de defunción en mujeres (19.3%) y de acuerdo a las tendencias

en los últimos ocho años, se observa un aumento en el cáncer de mama; concluyendo que esta neoplasia en nuestra unidad al igual que en el resto del mundo está identificada como el tipo con mayor tasa de incidencia y mortalidad, encontrando que en el Hospital de Oncología una tasa de 17.4% de los casos nuevos atendidos son por cáncer de mama. (7)

El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad.

Aproximadamente del 5 al 10% del cáncer de mama son metastásicos al momento del diagnóstico, de estos, la supervivencia a 5 años es del 20 a 25 %. (8)

El tipo histológico más común es el carcinoma ductal, seguido del carcinoma lobulillar.

Hoy en día es importante identificar subtipos biológicos del cáncer de mama mediante estudio de inmunohistoquímica (IHQ), puesto que esto tiene importancia pronóstica y predictiva, ya que es posible identificar subgrupos con un mejor pronóstico (hormonosensibles ó luminales) y otros de comportamiento biológico más agresivo (Her 2 neu positivo y Triple Negativo). (9)

El impacto clínico que tiene el cáncer de mama metastásico HER 2 sobre expresado es muy importante ya que es una enfermedad muy agresiva, con altas tasas de recurrencia y muertes pese al tratamiento; quedando establecido que esta enfermedad se clasifica como de alto riesgo de acuerdo a la sobre expresión del HER2 a diferencia de los tumores que no lo expresan y que los factores pronósticos que lo determinan son la presencia de receptores hormonales negativos, intervalo libre de enfermedad menor a un año, enfermedad metastásica extensa o afectación visceral y la misma sobre expresión de HER2, asociado esto a una progresión de la enfermedad más rápida que otros tipos de cáncer de mama.

El cáncer de mama metastásico es incurable, de ahí que su tratamiento es paliativo y los objetivos terapéuticos son mejorar la calidad de vida, mediante la paliación efectiva de los síntomas, prolongar la sobrevida y con un perfil de seguridad aceptable.

La toma de decisiones de tratamiento en el cáncer de mama metastásico comprende la definición precisa del tipo biológico, además de identificar categorías clínicas por sitios de actividad en bajo y alto riesgo, y con base en esto dirigir los recursos de tratamiento para lograr el objetivo terapéutico con un perfil de seguridad idóneo. (10)

Previamente, el tratamiento estándar para estos pacientes se basaba en la utilización de quimioterapia combinada con antraciclinas y taxanos, sin una

respuesta adecuada en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad y control de síntomas, con altas tasas de recurrencia, progresión y muerte.

Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos biológicos de la enfermedad, ha permitido el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos dirigidos contra procesos biológicos vitales de las células tumorales, cambiando el curso clínico de la enfermedad y logrando los objetivos de tratamiento efectivo.

Uno de estos descubrimientos ha sido la identificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano perteneciente a la familia HER (HER2), el cual está presente en el 25 a 30 % de todos los casos de cáncer de mama. Se ha podido demostrar que dicho gen produce una proteína (Her 2), cuya sobre-expresión en las células tumorales se asocia con un peor pronóstico y con resistencia a los agentes de quimioterapia más activos en esta enfermedad. (11).

Dicho conocimiento ha permitido el desarrollo de un nuevo agente terapéutico, Trastuzumab, que es un anti-cuerpo monoclonal murino contra dicho receptor, y tal bloqueo inhibe la proliferación de las células neoplásicas, facilitando el efecto de la quimioterapia y logrando un control más duradero de la enfermedad. Así mismo esto se consigue sin deterioro de la calidad de vida y aumentando la rapidez de la paliación de los síntomas en pacientes con enfermedad activa. (12).

Lo anterior quedó demostrado en el ensayo clínico controlado realizado por el Dr. D. Slamon et al, donde se demostró la eficacia y seguridad del uso de quimioterapia más Trastuzumab vs quimioterapia sola en las pacientes con cáncer de mama metastásico Her 2 neu positivo. La adición de Trastuzumab a la quimioterapia demostró un mayor tiempo libre de progresión (media 7.4 meses versus 4.6 meses), una mayor tasa de respuesta objetiva (50 por ciento versus 32 por ciento), una mayor duración de respuesta (media 9.1 meses versus 6.1 meses), menor tasa de muerte a un año (22 por ciento versus 33 por ciento), mayor sobrevida (media 25.1 meses versus 20.4 meses) y una reducción del 20 por ciento en el riesgo de muerte. (13).

Actualmente, existen nuevos agentes dirigidos que aumentan los resultados de eficacia alcanzados por Trastuzumab, en el tratamiento del cáncer de mama avanzado Her 2 neu positivo, sin aumentar su toxicidad ni deterioro de la calidad de vida de las pacientes. (14,15).

De esta manera no existe controversia que el uso de terapias blanco molecular dirigidas en contra del receptor Her 2 neu asociado a quimioterapia es el estándar de tratamiento a nivel mundial para el cáncer de mama metastásico con sobre expresión de HER2.

## **Planteamiento del Problema.**

El cáncer de mama metastásico es incurable, de ahí que su tratamiento es paliativo y los objetivos terapéuticos son mejorar la calidad de vida, mediante la paliación efectiva de los síntomas y prolongar la sobrevida con un perfil de seguridad aceptable.

En México mueren diariamente 10 mujeres a consecuencia del cáncer de mama en etapa metastásica. Actualmente el cáncer de mama en nuestra unidad representa el 40 % de la atención médica en el servicio de Oncología Médica y el uso de tratamiento dirigido como trastuzumab implica un alto costo en la atención de las pacientes que se atienden a diario.

En las mujeres mexicanas, el cáncer de mama se presenta 10 años antes que las mujeres de otras partes del mundo; entre los 35 y 40 años, lo que significa que al momento del diagnóstico, ya se ha tenido un desarrollo de por lo menos una década; así también datos publicados indican que las mujeres hispanas se presentan con cáncer de mama a una edad más temprana y con enfermedad en estadios más avanzados, perfiles similares observados en las mujeres afro americanas.

Es importante desde el punto de vista médico, conocer la eficacia y la seguridad de dicho tratamiento, debido a que no existen antecedentes nacionales ni institucionales evaluando el efecto de la quimioterapia con anticuerpos anti-Her 2 neu en pacientes mexicanas con cáncer de mama avanzado Her 2 neu positivas.

De esta manera se pretende determinar cuál es la sobrevida libre de progresión en mujeres con cáncer de mama metastásico con sobre expresión de HER2 con tratamiento de primera línea con Trastuzumab y quimioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **Justificación.**

Actualmente el cáncer de mama en nuestra unidad representa el 40 % de la atención médica en el servicio de Oncología Médica, y el uso de tratamiento dirigido como trastuzumab implica un alto costo en la atención de las pacientes que se atienden a diario.

De ahí que para garantizar un uso racional y efectivo de los recursos, existe el programa institucional de Catálogo II (Torre de Control), en el cual se permite el uso de dichos recursos bajo el rubro de paciente específico (identificado por IHQ), con lo que se pretende alcanzar el mejor resultado de tratamiento sin riesgos para los pacientes ni derroche de recursos institucionales.

Debido a que no existen antecedentes de publicaciones nacionales ni institucionales evaluando el efecto de la quimioterapia con anticuerpos anti-Her 2 neu en pacientes mexicanas con cáncer de mama avanzado Her 2 neu positivas; es por esta razón que se pretende demostrar el beneficio en sobrevida libre de progresión, tasas de respuesta y toxicidad en las pacientes mexicanas con cáncer de mama metastásico Her 2 neu positivo atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el programa de acceso institucional de Catálogo II en primera línea de tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab.

**Hipótesis.**

De acuerdo a la Ley General de Salud de México en su Título Quinto referente a la Investigación para la Salud, en su capítulo único y artículo 100 que estipula las bases para desarrollar investigación en seres humanos, dada la naturaleza retrospectiva de este trabajo, no se requiere de hipótesis.

## **Objetivos.**

General: Conocer la Sobrevida Libre de Progresión con Quimioterapia más Trastuzumab en primera línea de tratamiento en mujeres con cáncer de mama metastásico Her 2 neu positivo atendidas en el Servicio de Oncología Médica en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el programa de acceso institucional de Catálogo II en primera línea de tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab.

Primario: Evaluar la Sobrevida Libre de Progresión con Quimioterapia más Trastuzumab en primera línea de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico, con HER2 sobre expresado.

Secundarios: Tasas de Respuesta y Toxicidad del tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab en primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 sobre expresado.

## **Material y Métodos.**

Diseño.

Estudio de Cohorte histórica.

Universo de Trabajo.

Todas las mujeres que se encuentren en la base de datos de registro del servicio de Oncología Médica; incluidas en el programa Catálogo II del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de cáncer de mama metastásico y que hayan recibido como tratamiento de primera línea quimioterapia más trastuzumab.

Tipo de Muestreo.

Muestreo No Probabilístico por conveniencia.

Tamaño de la Muestra.

Al ser un estudio Observacional Retrospectivo, Descriptivo y Transversal, el tamaño de la muestra estará dado por el número de pacientes registradas en el programa institucional Catálogo II (Torre de Control) del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el diagnóstico de cáncer de mama metastásico y que se les dio tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab como primera línea de tratamiento; en el período comprendido entre los años 2008 y 2013.

## **Criterios de Selección.**

Inclusión.

Mujeres de 18 a 70 años de edad.

Diagnóstico de cáncer de mama metastásico, confirmado por reporte de histopatología.

Contar con Reporte Histopatológico y/o revisión de laminillas confirmando sobreexpresión de HER2 en el sitio de metástasis.

Confirmación del status de HER2+ por medio de inmunohistoquímica 3+ o uso de Hibridación fluorescente in situ (FISH) o Hibridación cromogénica in situ (CISH).

Confirmación del status metastásico, por medio de la evaluación clínica de lesiones medibles y estudios de imagen como Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética, PET-CT, Gamagrama Óseo, Ultrasonografía.

Pacientes que hayan iniciado tratamiento de primera línea con quimioterapia y Trastuzumab para la enfermedad metastásica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes que hayan mantenido su seguimiento y tratamiento en esta unidad, específicamente en el servicio de Oncología Médica; hasta el momento de progresión de la enfermedad, muerte o abandono del tratamiento.

Exclusión.

Mujeres en quienes no se haya confirmado el diagnóstico de cáncer de mama metastásico.

Mujeres en quienes no se pueda confirmar el status de Her 2 sobre expresado con el reporte de Inmunohistoquímica 3+

Mujeres que cuenten con reporte de Inmunohistoquímica 2+, pero que no cuenten con reporte de Hibridación fluorescente in situ para la confirmación del status de Her 2 sobre expresado.

Portadoras de una segunda neoplasia y/o que se encuentren en tratamiento de quimioterapia citotóxica para otro tipo de neoplasia que no sea cáncer de mama.

Presencia de actividad tumoral metastásica en Sistema Nervioso Central.

Que se encuentren con algún otro tratamiento molecular o citotóxico fuera de la unidad.

Inicio de tratamiento fuera de la unidad en la fecha establecida de valoración.

La decisión de excluir pacientes con enfermedad metastásica en Sistema Nervioso Central se argumenta con base en:

1. De forma internacional, los ensayos clínicos de fase III sobre el tratamiento de cáncer de mama metastásico o recurrente excluyen a estos pacientes debido al pobre pronóstico que presentan posterior a la identificación de la lesión metastásica en SNC. (13), (21), (22), (23), (24), (25).

2. Los criterios de selección para la autorización de Trastuzumab en el programa institucional Catalogo II del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI; no incluyen pacientes con esta condición dado el pobre beneficio que conlleva el uso de este medicamento de alto costo en el pobre pronóstico de estos pacientes.

Considerando lo anterior, la muestra en la cual se llevara a cabo el estudio de evaluación, estos pacientes no presentan este criterio de inclusión.

Eliminación.

Datos clínicos perdidos durante el seguimiento del tratamiento médico.

## **Definición de Variables.**

### **Variables Independientes**

#### **1. Quimioterapia de primera línea.**

**Tipo de variable:** Cualitativa nominal.

**Definición conceptual:** Agente citotóxico utilizado a dosis estandarizadas y de acuerdo al esquema elegido, como tratamiento inicial en los pacientes con cáncer de mama metastásico.

**Definición operacional:** Agente citotóxico (paclitaxel, docetaxel o capecitabine) utilizado como monodroga y a dosis estandarizadas para el tratamiento del cáncer de mama, administrado de acuerdo al agente elegido, de forma oral o intravenosa por esquema trisemanal o semanal.

**Escala de medición:** 1) paclitaxel, 2) docetaxel, 3) capecitabine.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

#### **2. Trastuzumab.**

**Tipo de variable:** Cualitativa nominal

**Definición conceptual:** Anticuerpo monoclonal murino que actúa en contra del receptor HER2, bloqueándolo e inhibiendo la proliferación de las células neoplásicas.

**Definición operacional:** Anticuerpo monoclonal murino administrado de forma intravenosa en esquema trisemanal, a dosis de 8 mg/kg de peso de inducción y 6 mg/kg de mantenimiento, en combinación con la quimioterapia de primera línea y hasta la evidencia de progresión de la enfermedad.

**Escala de medición:** 1) trastuzumab.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

### **Variables Dependientes**

#### **1. Sobrevida Libre de Progresión.**

**Tipo de variable:** Cuantitativa y continua.

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido que comprende desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa. (16), (17), (18)

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico, hasta que se presenta de forma objetiva progresión de la enfermedad.

**Escala de medición:** Meses.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

## **2. Tasa de Respuesta.**

**Tipo de variable:** Cuantitativa

**Definición conceptual:** Proporción de pacientes con reducción del tamaño tumoral en una cantidad predefinida y durante un periodo de tiempo mínimo. Se define como la suma de respuesta completa y respuesta parcial. (16), (18)

**Definición operacional:** La suma de respuestas completas y respuestas parciales obtenidas al analizar los pacientes que se incluyeron en el estudio de tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico.

**Escala de medición:** Porcentajes o proporciones.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

## **3. Toxicidad.**

**Tipo de variable:** Cualitativa ordinal.

**Definición conceptual:** Presencia de efectos secundarios esperados, derivados del uso del tratamiento de intervención, quimioterapia y Trastuzumab, los cuáles se esperan posterior a la primera dosis del tratamiento y se vigilarán durante la administración del mismo, los cuáles serán evaluados en cuanto a severidad, frecuencia y duración de acuerdo a los criterios de toxicidad (CTC) de la OMS.

**Definición operacional:** Presencia de efectos secundarios esperados, derivados del uso del tratamiento de intervención, quimioterapia y Trastuzumab, los cuáles se esperan posterior a la primera dosis del tratamiento y se vigilarán durante la administración del mismo,

**Escala de medición:** Se realiza la medición teniendo en cuenta que cuentan con dos dimensiones, una subjetiva y otra objetiva, las cuales serán valoradas en la consulta médica mediante el interrogatorio, exploración física y evaluación de

estudios de laboratorio y gabinete, serán graduadas de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad (CTC) de la OMS.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

### **Variables Potencialmente Confusoras**

#### **1. Edad.**

**Tipo de Variable:** Cuantitativa discreta.

**Definición conceptual:** Tiempo de vida de una persona medida en años.

**Definición operacional:** Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de iniciar el tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico.

**Escala de medición:** Número de años.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

#### **2. ECOG.**

**Tipo de variable:** Cualitativa ordinal.

**Definición conceptual:** Escala de evaluación del estado funcional ó desempeño de un paciente con cáncer.

**Definición operacional:** Número del estado funcional del paciente según escala de ECOG.

**Escala de medición** De 0 a 5

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

#### **3. Comorbilidades.**

**Tipo de variable:** Cualitativa nominal.

**Definición Conceptual:** Condición médica que existe simultáneamente pero con independencia de otro trastorno o enfermedad, acorde a los criterios médicos existentes.

**Definición operacional:** Número de trastornos o condiciones médicas que padece el paciente al momento de iniciar el tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico.

**Escala de medición:** Portador o no portador de Comorbilidades.

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

#### **4. Sitio de metástasis**

**Tipo de variable:** Cualitativa nominal

**Definición conceptual:** Presencia de lesiones neoplásicas derivadas de la enfermedad primaria, en localización anatómica distinta a esta última, en el individuo en estudio y tratamiento, las cuales son medibles por clínica o por estudios específicos de gabinete para evaluar la respuesta al tratamiento de intervención.

**Definición operacional:** Presencia de lesiones neoplásicas derivadas de la enfermedad primaria, las cuales se evaluarán con respecto a número, tamaño y localización por medio de estudios de gabinete (radiografía, ultrasonido, tomografía, resonancia magnética) desde el inicio del tratamiento de primera línea hasta la evidencia de progresión de la enfermedad.

**Escala de medición:** Actividad tumoral documentada por estudios de imagen (pulmón, pleura, hígado, hueso, sistema nervioso central, pared torácica, tejidos blandos, ganglios regionales regionales, ganglios linfáticos no regionales).

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

#### **5. Número de metástasis.**

**Tipo de variable:** Cuantitativa.

**Definición conceptual:** Número de lesiones neoplásicas a distancia, derivadas del tumor primario en sitios anatómicos distintos a este último.

**Definición operacional:** Número de lesiones neoplásicas derivadas del tumor primario en sitios anatómicos distintos a este último, las cuáles serán medidas en número, tamaño y volumen desde el inicio del tratamiento de primera línea con quimioterapia y Trastuzumab, hasta la evidencia de progresión de la enfermedad.

**Escala de medición:** Actividad tumoral documentada por estudios de imagen (pulmón, pleura, hígado, hueso, sistema nervioso central, pared torácica, tejidos blandos, ganglios regionales regionales, ganglios linfáticos no regionales).

**Fuente:** Instrumento de recolección de datos.

## **Procedimientos.**

Se realizará la búsqueda de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico que se encuentren registradas en el programa institucional Catálogo II (Torre de Control) del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se seleccionara todas aquellas pacientes que cumplieron de forma adecuada con los criterios de inclusión, los lineamientos del Catalogo II y que recibieron tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab como primera línea y que continuaron adecuadamente el tratamiento médico hasta la evidencia de progresión de la enfermedad.

Se verificara en el Sistema de Información de Consulta Externa en Hospitales (SICEH) y dentro del servicio de archivo clínico, los expedientes electrónicos y físicos; respectivamente, se cuente con las notas médicas donde se establezca la presencia de enfermedad medible, los reportes histopatológicos que corroboren la sobre expresión de Her2 neu y los estudios de imagen como Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética, Gamagrama Óseo donde se confirme el estado metastásico y recurrente del cáncer de mama desde el inicio del tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad.

### **Análisis estadístico.**

Una vez obtenidos los resultados se realizarán los cálculos de estadística descriptiva expresada en porcentajes para las variables cualitativas y medias para las variables cuantitativas.

Debido a que la respuesta de interés es el tiempo libre de progresión, deberá estimarse la probabilidad acumulada de supervivencia en cada grupo mediante un método actuarial. Se empleará el método de Kaplan – Meier, que consiste en dividir el tiempo en intervalos en función de los tiempos en los que se observan eventos y, para cada intervalo, calcular la probabilidad de sobrevivir ( $s_i$ ) a partir de las muertes el intervalo ( $m_i$ ) y los pacientes vivos al inicio del intervalo ( $n_i$ ) mediante la fórmula  $s_i = m_i/n_i$ .

Se utilizarán entonces pruebas de análisis estadístico como las Curvas de Kaplan y Meier para determinar la supervivencia libre de progresión y Regresión de Cox para ajustar contra potenciales variables confusoras.

Los datos obtenidos se expresarán de forma numérica y en gráficas de pastel y/o barras según sea necesario para representar los objetivos buscados tales como supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y toxicidad.

### **Aspectos éticos.**

De acuerdo a la Ley General de Salud de México, en el Título Quinto que corresponde para la Investigación para la salud, en su artículo 98 indica que en las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos.

Por este motivo se realizara un documento dirigido al comité de bioética del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI para hacer de su conocimiento la realización y el motivo del presente protocolo de estudio con el nombre de Sobrevida Libre de Progresión en pacientes con Cáncer de Mάma Metastάsico con sobre expresi3n de HER 2 en tratamiento de primera lnea con Trastuzumab y quimioterapia.

**Recursos.**

Humanos: La recolección de datos se llevará a cabo por el personal investigador o autor del protocolo de investigación en cuestión.

Financieros: No se contempla la utilización de recursos financieros en la recolección de datos, análisis y resultados para la realización de este protocolo de estudio.

Físicos: Registro de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado dentro del programa institucional Catálogo II (Torre de Control) del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Sistema electrónicos computacionales que cuenten con el acceso al Sistema de Información de Consulta Externa en Hospitales (SICEH) del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Expediente físico de las pacientes con cáncer de mama avanzado que recibieron tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab en el del servicio de Oncología Médica.

Hojas de papel, bolígrafos tinta negra, folders tamaño carta, para la captura y recolección de datos.

## **Cronograma de Actividades.**

### Recolección de Información.

Se solicitará de manera escrita a la Jefatura del Servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología el registro de pacientes dentro del programa institucional Catalogo II con el diagnóstico de cáncer de mama metastásico tratados con quimioterapia y Trastuzumab en el período comprendido entre los años 2008-2013.

Se realizará la búsqueda de pacientes de acuerdo a la base de datos mencionada en el Sistema de Información de Consulta Externa en Hospitales (SICEH) del Hospital de Oncología y en los expedientes clínicos dentro del servicio de Archivo Clínico.

Se verificará en el SICEH y en el expediente clínico que las pacientes dentro de la base de datos de cáncer de mama avanzado, cuenten con los documentos y estudios necesarios para inclusión dentro del protocolo de investigación.

Se realizará una base de datos que incluya a cada una de las pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia y trastuzumab.

La Recolección de Información se llevara a cabo por el Médico Residente investigador o autor de dicho protocolo de investigación.

### Análisis de Datos.

Se realizará el análisis estadístico correspondiente evaluando los datos de sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y toxicidad de las pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab de acuerdo a la base de datos la cuál incluirá la fecha de diagnóstico de enfermedad metastásica, la fecha de inicio del tratamiento médico, el esquema de quimioterapia recibido junto con Trastuzumab, número de ciclos de tratamiento recibidos, fecha de diagnóstico de progresión de enfermedad, toxicidad asociada de acuerdo a esquema de tratamiento recibido.

Los resultados de los análisis estadísticos serán evaluados continuamente por los asesores clínicos y metodológicos.

Actividades:

Revisión de la literatura: Julio – Agosto 2014.

Integración del protocolo: Septiembre 2014.

Revisión y correcciones al protocolo: Diciembre 2014 – Enero 2015.

Solicitud de evaluación al CLIEIS: Enero 2015.

Correcciones ante observaciones hechas por el CLIEIS: Febrero 2015.

Recolección de datos: Diciembre 2014 – Febrero 2015.

Estadística descriptiva y analítica: Marzo 2015.

Análisis de resultados: Marzo 2015.

Conclusiones: Marzo 2015.

Presentación de los resultados: Marzo 2015.

## **Resultados**

### **Población de Estudio**

Se analizó una base de datos que contiene a las pacientes con Cáncer de Mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre el período comprendido del 2008 al 2014, con un total de 3140 pacientes; de las cuáles se obtuvieron un total de 105 pacientes (3.34%) con etapa clínica IV o recurrente; finalmente se analizaron 56 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para este protocolo de estudio.

De estas 56 pacientes con enfermedad metastásica o recurrente; se analizó el uso de quimioterapia + trastuzumab como primera línea de tratamiento, diferenciando los distintos esquemas de tratamiento utilizados, el estatus del perfil hormonal, el sitio de metástasis al inicio del tratamiento y evaluando la sobrevida libre de progresión; así como las tasas de respuesta y las toxicidades presentadas.

La edad media de las pacientes estudiadas es de 58 años (IC 95%, 46 a 70); el tiempo medio de uso de terapia blanco molecular fue de 8.9 meses (IC 95%, 2.7 a 15.6); el estatus del receptor hormonal fue de 61% para receptores hormonales negativos y del 39% para receptores hormonales positivos; los sitios de metástasis al diagnóstico fueron en orden de frecuencia; múltiples sitios (2 o más sitios) 34%, metástasis óseas 25%, metástasis ganglionar o locorregional 21%, visceral 18% y mama contralateral 2%. Las características de la población se muestran en la tabla 1.

### **Tiempo de uso de trastuzumab**

La media de exposición a trastuzumab medido en meses fue de 8.9 (IC 95%, 2.7 a 15.5); teniendo exposiciones prolongadas de hasta 30 meses.

### **Estatus del Receptor Hormonal**

La estratificación de los receptores hormonales, se realizó con base a su positividad o no; siendo mayor la negatividad de los mismos; representando un 61% de la población estudiada; y solo un 39% presentaban receptores hormonales positivos.

**Tabla 1. Características de la Población**

	<b>n (%)</b>
<b>Edad Media en años</b>	58.41
IC 95%	(46-70)
<b>Tiempo de Uso de Trastuzumab (meses)</b>	8.98
IC 95%	(2.71-15.75)
<b>Sitios de Metástasis al Diagnóstico</b>	
Visceral	10 (18)
Ósea	14 (25)
Ganglionar o Locorreional	12 (21)
Múltiples	19 (34)
Mama Contralateral	1 (2)
<b>Esquema de Tratamiento</b>	
Secuencial Antraciclinas y Taxanos	19 (34)
Basado en Antraciclinas	5 (9)
Basado en Taxanos	11 (20)
Basado en Gemcitabine	5 (9)
Basado en Capecitabine	8 (14)
Basado en Vinorelbine	4 (7)
Otros esquemas	4 (7)
<b>Estatus de Receptores Hormonales</b>	
Receptores Positivos	22 (39)
Receptores Negativos	34 (61)

## Sobrevida libre de progresión

Se evaluaron los distintos esquema de quimioterapia recibidos como primera línea de tratamiento, categorizándose en esquemas secuencial (antraciclinas + taxanos), antraciclinas solos, taxanos solos, basados en gemcitabine, capecitabine, vinorelbine y otros esquemas.

La media de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 8.9 meses entre todos los esquema de tratamiento, la mayor SLP se evidenció con los esquemas basados en gemcitabine y capecitabine, seguido por el esquema secuencial; 14.4 meses, 14.3 meses y 12.3 meses respectivamente, sin existir diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.151$ ). Tabla 2.

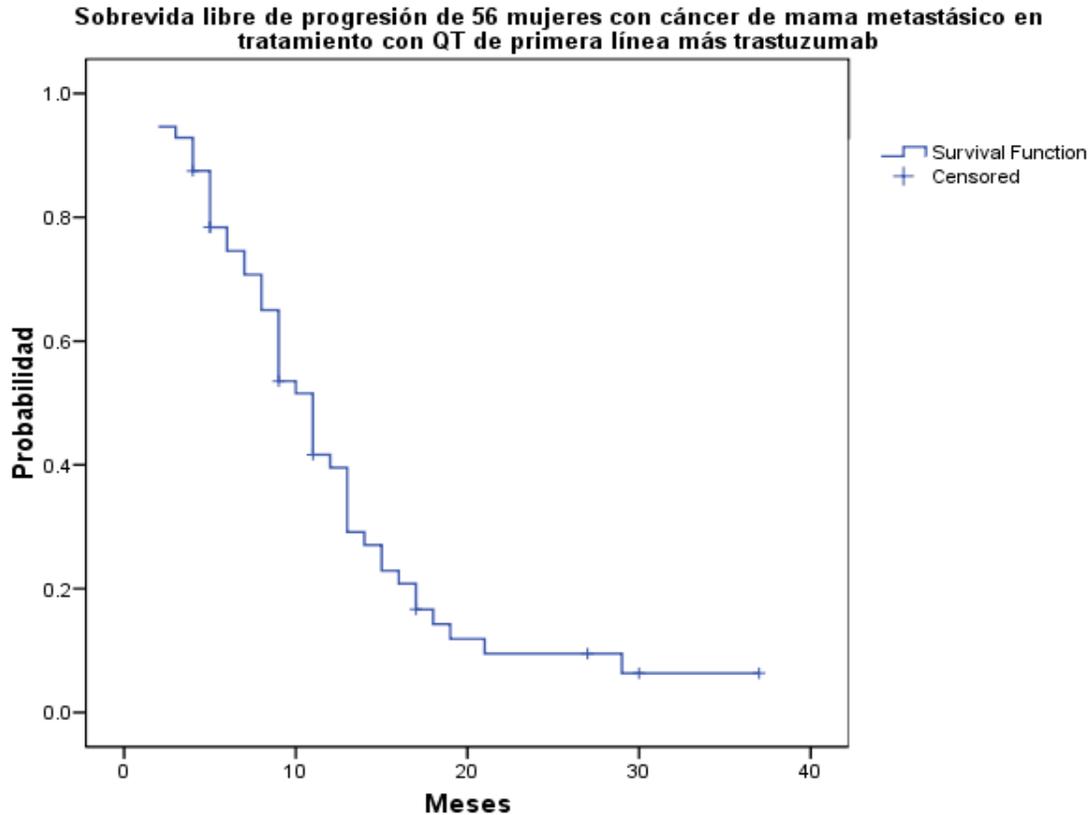
Los esquemas con los que se obtuvieron menor SLP son representados bajos el rubro de otros esquemas, principalmente basados en ciclofosfamida; así como los basados en vinorelbine.

De los 56 pacientes estudiados, el 34% recibió quimioterapia secuencial como primera línea de tratamiento; 20% recibió esquema basado en taxanos; seguido de capecitabine con un 14%, representando el grosor de esquemas de quimioterapia recibidos de primera línea en cáncer de mama avanzado.

Se evidencia una similitud en la SLP entre los esquemas basados en capecitabine y gemcitabine; sin embargo sin diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 2. Sobrevida Libre de Progresión después del Tratamiento de Quimioterapia				
	Media de SLP en meses	Desviación Estándar	IC 95%	
Secuencial Antraciclinas y Taxanos	12.32	5.31	7.0	17.6
Basado en Antraciclinas	6.20	2.95	3.3	9.1
Basado en Taxanos	10.45	9.57	0.9	20.0
Basado en Gemcitabine	14.40	9.04	5.4	23.4
Basado en Capecitabine	14.38	8.99	5.4	23.4
Basado en Vinorelbine	4.75	3.59	1.2	8.3
Otros Esquemas	0.00	3.37	0.0	0.0

Valor de  $P = 0.151$



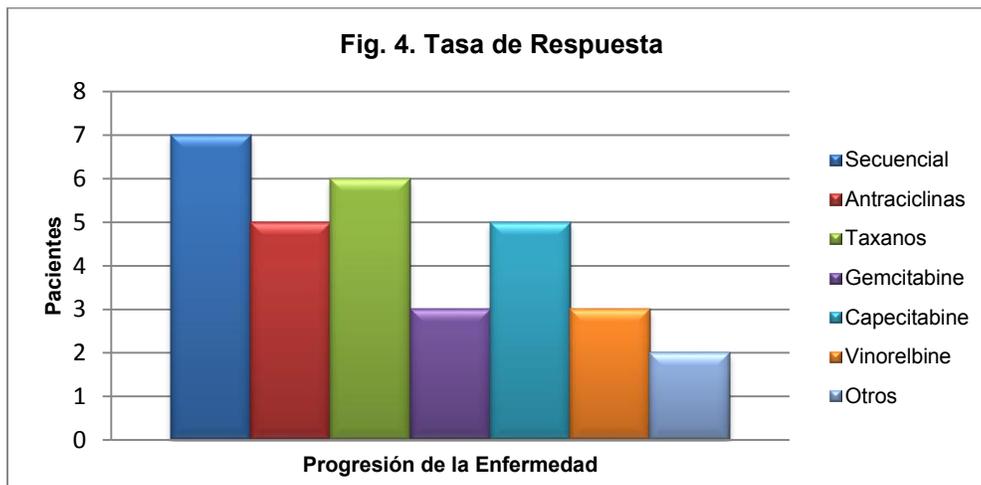
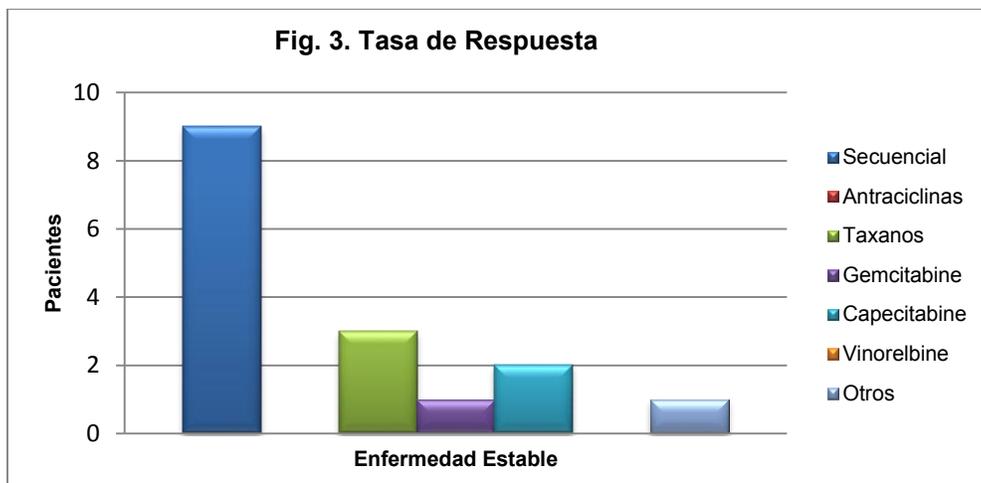
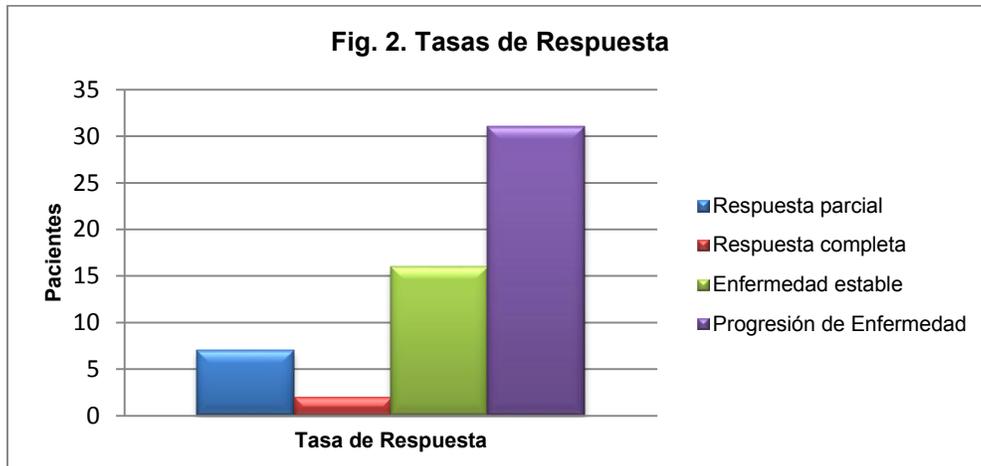
**Objetivos secundarios**

**Tasa de Respuesta**

En relación a la tasa de respuesta; en general se evidencio un mayor número de progresión de enfermedad como principal respuesta, 31 pacientes (55%); seguida de enfermedad estable, 16 pacientes (28.5%); respuesta parcial, 7 pacientes (12.5%); y 2 pacientes con respuesta completa (3.5%). Fig. 2.

Los esquemas que ofrecieron mayor número de estabilidad de enfermedad como tasa de respuesta fueron; el esquema secuencial con 9 pacientes (56%); seguido del esquema basado en taxanos con 3 pacientes (18%). Fig. 3.

En relación a progresión de la enfermedad como tasa de respuesta; los esquemas de quimioterapia que tuvieron mayor número de incidencias de esta fueron; secuencial, 7 pacientes (2.5%); basado en taxanos, 6 pacientes (19%); basado en antraciclinas, 5 pacientes (16%) y capecitabine, 5 pacientes (16%). Fig. 4.

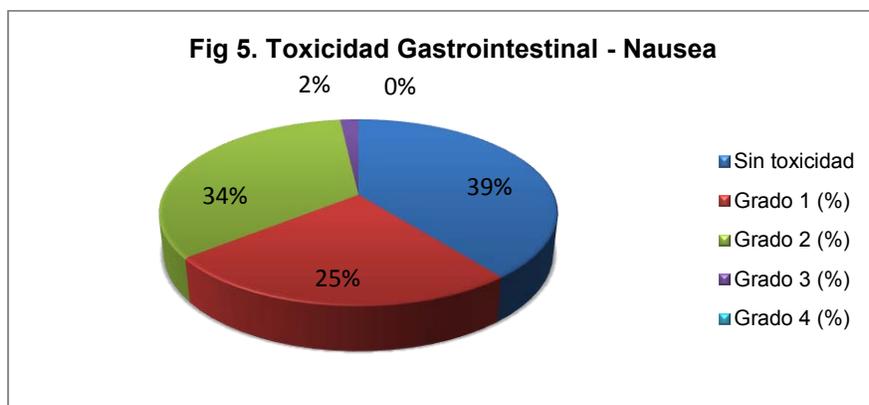


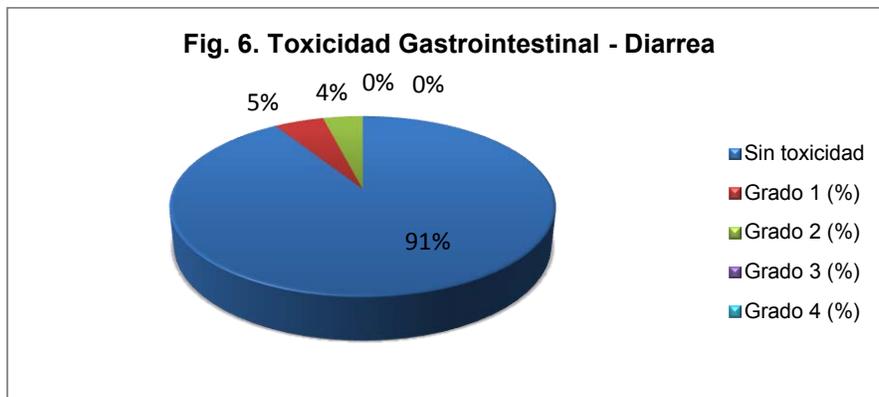
La respuesta objetiva global fue del 16%, siendo mayor como con el esquema de gemcitabine (20%), seguido por el esquema basado en taxanos (18.1%) y el esquema secuencial (15.7%) Tabla 3.

Tabla 3. Respuesta global								
Respuesta	Todos (n=56)	Secuencial (n=19)	Antraciclinas (n=5)	Taxanos (n=11)	Gemcitabine (n=5)	Capecitabine (n=8)	Vinorelbine (n=4)	Otros (n=4)
	n (%)							
Respuesta objetiva	9 (16.%)	3 (15.7%)	0 (0%)	2 (18.1%)	1 (20%)	1 (12.5%)	1 (25%)	1 (25%)
Respuesta completa	2 (3.5%)	1 (5.2%)	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Respuesta parcial	7 (12.5%)	2 (10.5%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (20%)	1 (12.5%)	1 (25%)	1 (25%)
Enfermedad estable	16 (28.5%)	9 (47.3%)	0 (0%)	3 (27.2%)	1 (20%)	2 (25%)	0 (0%)	1 (25%)
Progresión de Enfermedad	31 (55.3%)	7 (36.8%)	5 (100%)	6 (54.5%)	3 (60%)	5 (62.5%)	3 (75%)	2 (50%)

## Toxicidad

La medición de la toxicidad se categorizo de acuerdo a los grados y a los sitios de su presentación; la nausea fue la toxicidad más frecuente bajo el rubro de toxicidades gastrointestinales; abarcando el 59% entre toxicidad G1 y G2 y siendo el esquema secuencial el que tuvieron más reportes de esta toxicidad de todos os grados. Fig. 5 y Fig. 6.

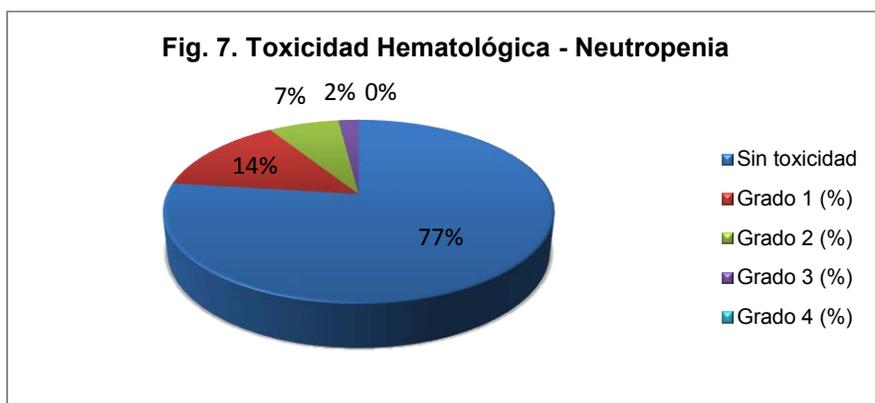


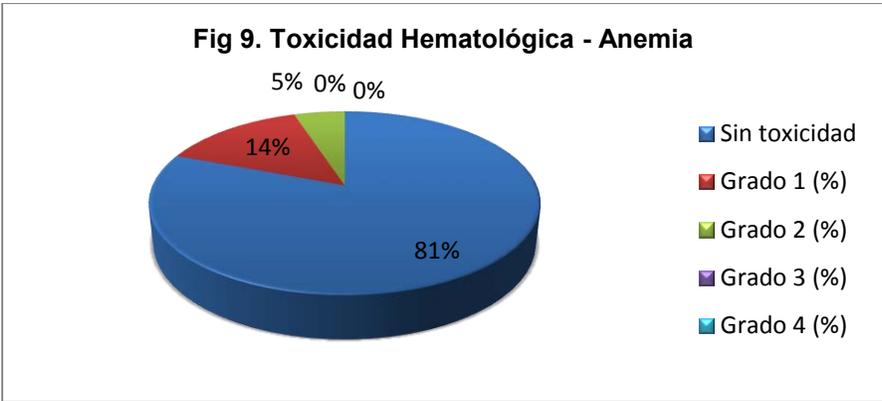
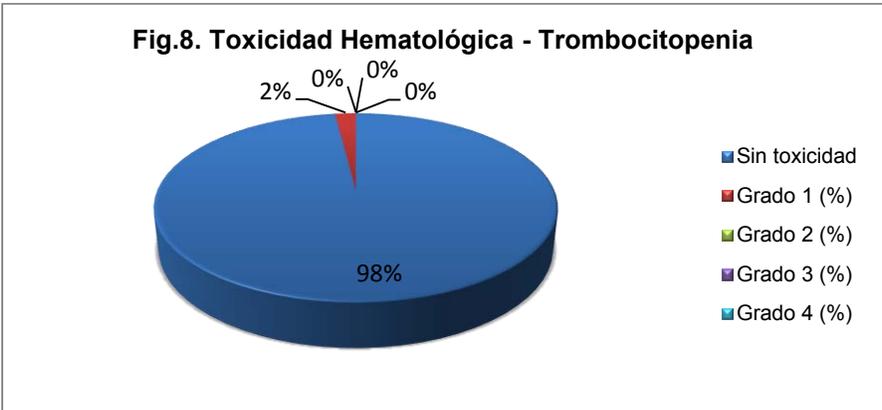


La toxicidad hematológica por neutropenia se presentó en el 23% de los pacientes; representadas en su mayoría por toxicidad G1 y G2; sin haberse reportado casos de neutropenia febril, ni necesidad de suspender el tratamiento o el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y siendo el esquema secuencial el que mayor número de casos presentó esta toxicidad. Fig. 7.

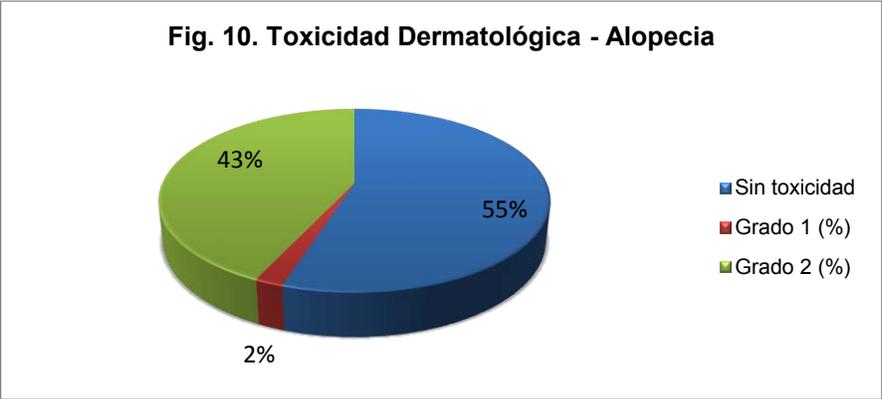
La trombocitopenia sólo fue reportada en un 2% bajo el rubro de toxicidad G1 siendo el esquema basado en gemcitabine el que reportó dicha toxicidad. Fig. 8.

La toxicidad hematológica por anemia representó un 19%, únicamente con aparición de toxicidad G1 y G2, sin necesidad de apoyo transfusional en los pacientes estudiados; siendo el esquema secuencial el que abarcó la mayoría de este tipo de toxicidad. Fig. 9.

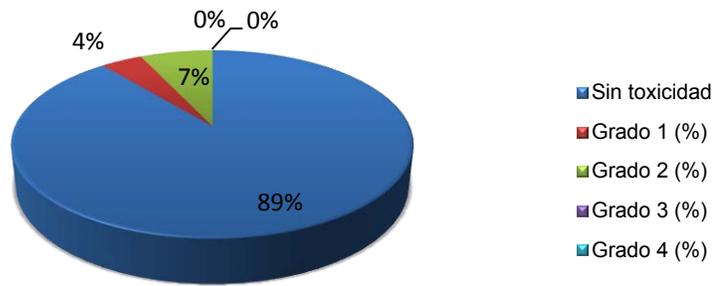




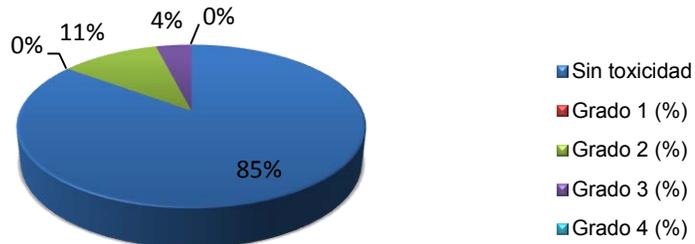
La alopecia como toxicidad dermatológica se presentó en 45% del total de los pacientes; reportándose prácticamente sólo en los esquemas que contienen antraciclinas; así mismo la mucositis y el síndrome mano pie, presentaron un total de 11% y 15% de toxicidades dermatológicas del G1 hasta G3, respectivamente; siendo el esquema basado en capecitabine el principal tratamiento que presentó este tipo de toxicidades. Fig. 10, Fig. 11 y Fig. 12.



**Fig. 11. Toxicidad Dermatológica - Mucositis**

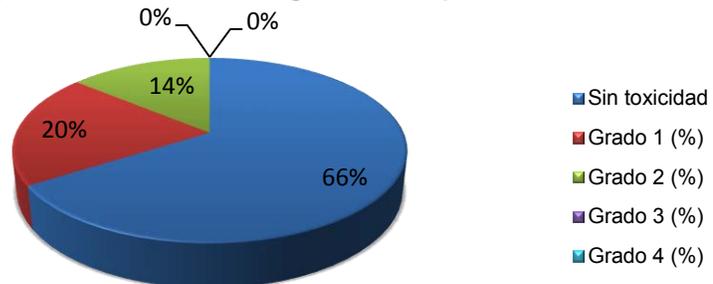


**Fig. 12. Toxicidad Gastrointestinal - Síndrome Mano Pie**

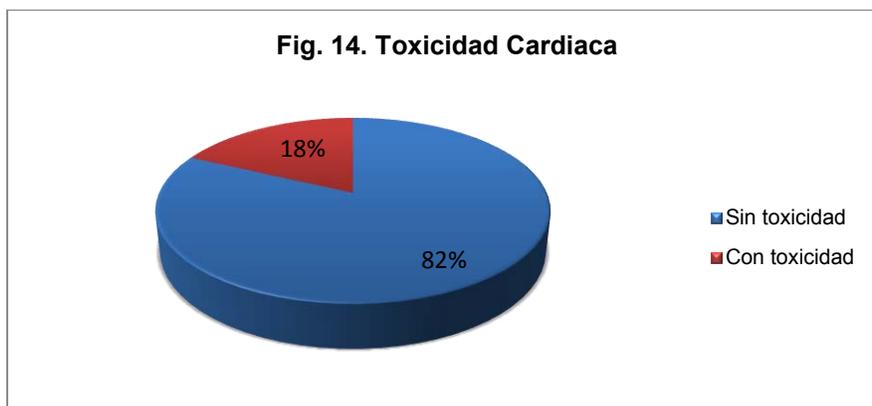


La neuropatía sensitiva periférica se presentó en un 34%, siendo una de las principales toxicidades registradas en los pacientes analizados; presentándose como toxicidad G1 y G2; siendo el esquema basado en taxanos como el principal representante de esta toxicidad. Fig. 13.

**Fig.13. Toxicidad Neurológica - Neuropatía Sensitiva**



La toxicidad cardíaca de cualquier grado; manifestada como disfunción ventricular izquierda, se presentó en el 18% de todos los pacientes analizados, sin embargo no hubo necesidad de suspender el tratamiento con trastuzumab de forma definitiva, siendo esta más frecuente en los grupos donde se utilizó antraciclinas como esquema de base de quimioterapia. Fig. 14.



## Progresión

La presencia de progresión de enfermedad, definida como el incremento mayor del 20% de la suma de los diámetros de las lesiones o aparición de una nueva lesión; se analizó de acuerdo a los rubros estudiados.

De acuerdo al estatus de los receptores hormonales; se presentó mayor progresión en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos, 29 pacientes (85.2%) vs positivos 18 pacientes (81.8%) sin diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.503$ )

Según el sitio de metástasis al diagnóstico; no se presentó diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.623$ ), sin embargo porcentualmente el grupo con mayor progresión fue el ganglionar y locorregional con 91.6%, seguido del grupo con metástasis múltiples (más de 2 sitios metastásicos; incluyendo pulmón, hepático y óseo simultáneamente) con un 89.4%; siendo los pacientes con metástasis óseas únicamente; los que presentaron menor porcentaje de progresión con un 71.4%.

En relación al esquema de tratamiento de quimioterapia utilizado de primera línea; la progresión se presentó en mayor porcentaje en los esquemas basados en antraciclinas y en gemcitabine; 100% en ambos grupos, y el esquema con menor porcentaje de progresión fue el basado en capecitabine con 62.5%; sin diferencia estadísticamente significativa.

<b>Tabla 4. Análisis bivariado de factores pronósticos para progresión</b>					
<b>Factor</b>		<b>n (%)</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Estatus Hormonal</b>					
	Positivo	18 (81)	1.23	0.73 - 4.1	0.5
	Negativo	29 (85)			
<b>Sitio de metástasis al diagnóstico</b>					
	Visceral	8 (17)			0.22*
	Óseo	10 (21.3)			
	Ganglionar o LR	11 (23.4)			
	Múltiples	17 (36.2)			
	Mama contralateral	1 (2.1)			
*Chi cuadrada de tendencia lineal					

Los sitios de progresión con mayor porcentaje de presentación fueron; visceral 31.9%; óseo 25.5%, ganglionar y locorreional 21.2%; seguidos de sistema nervioso central y múltiples sitios (más de 3 sitios metastásicos) con 10.6% para ambos grupos; sin diferencia estadísticamente significativa.

<b>Regresión Logística Binaria</b>						
	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
<b>Step 0 Constant</b>	1.653	0.364	20.638	1	0	5.222

## Discusión

Se corroboró la eficacia del tratamiento de quimioterapia más trastuzumab como primera línea de tratamiento en el cáncer de mama metastásico o recurrente.

El tratamiento con trastuzumab y quimioterapia comparado con quimioterapia sola, incrementa de forma significativa la sobrevida libre de progresión, en los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Si bien, se observó un mayor beneficio porcentual con el uso de esquemas basados en gemcitabine y capecitabine, el número de pacientes que recibieron este tratamiento fue menor en comparación con los que se encontraban bajo el esquema secuencial y de taxanos; y el número reducido de pacientes en el estudio pudo haber anulado la evidencia de mayor beneficio en términos de sobrevida libre de progresión en estos últimos grupos.

Otra posible explicación a esta diferencia observada puede ser la modificación de la dosis de taxanos de acuerdo a decisión del médico tratante, debido a la principal toxicidad demostrada que fue la neuropatía sensitiva periférica, que en cuyo caso, afectaría el desenlace final.

Sin embargo la sobrevida libre de progresión demostrada con el esquema basado en taxanos (10.4 meses) es similar a la demostrada en diversos ensayos clínicos fase II y III de tratamiento de primera línea basado en trastuzumab y taxanos para cáncer de mama metastásico con amplificación del gen HER2 o sobreexpresión proteica.(13, 23, 26, 27).

Esto respaldado con base en que los ensayos clínicos aleatorizados recientes que utilizan trastuzumab y taxanos como primera línea de tratamiento; demuestran medias de SLP mayor vs otros agentes.

Las tasas de respuesta parcial y completa no presentaron diferencia en relación a todos los esquemas de quimioterapia; sin embargo la enfermedad estable como tasa de respuesta sobresalió en los esquemas secuenciales y basados en taxanos; representando más del 70% de la estabilidad de enfermedad.

Como se sabe, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico progresan al tratamiento; y no es la excepción en este caso; presentando un alto porcentaje de progresión como tasa de respuesta, superando el 50%.

La tasa de respuesta objetiva en este estudio retrospectivo es baja en comparación con los ensayos clínicos internacionales; pudiendo justificarse de forma principal al número reducido de pacientes; y a la diversidad de esquemas de quimioterapia analizados; que si bien podemos analizar; el esquema secuencial y el basado en

taxanos presentan tendencia a un mayor porcentaje con respecto al número de pacientes y al resto de esquemas de quimioterapia analizados; necesitándose entonces un mayor número de pacientes para poder diferenciar si en verdad existe una mayor tasa de respuesta objetiva o si es en realidad la tasa de respuesta que se obtiene en la población mexicana con cáncer de mama metastásico tras haber recibido una primera línea de tratamiento con quimioterapia más trastuzumab.

Se analizó también el estatus de receptores hormonales y los sitios de metástasis al diagnóstico como factores pronósticos de progresión; debido a que en relación a la positividad de los receptores hormonales; algunos ensayos clínicos fase III mencionan mayor sensibilidad al tratamiento con taxanos y en cuando estos son negativos se reconoce como un factor de alto riesgo de progresión; sin embargo se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.5$ )

Los sitios de metástasis al diagnóstico se analizaron para factores pronósticos de progresión ya que la presencia de metástasis viscerales, así como el número de metástasis, son sumamente reconocidos como factores de alto riesgo; que cambian incluso la decisión del tratamiento inicial en las pacientes con cáncer de mama metastásico; no encontrándose en el análisis bivariado de estos factores, diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.22$ ); sin embargo con una chi cuadrada de tendencia lineal. (9, 10, 11)

El cáncer de mama es una entidad heterogénea con varios subtipos moleculares distintos, cada uno con su propia y distintiva biología, características clínicas y pronóstico. La amplificación del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se produce aproximadamente en un 20% de las pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM).

Los tumores con amplificación del HER2 tienen características clínicas distintivas, como resistencia relativa a la hormonoterapia, incidencia elevada de recidivas y corta sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Se ha demostrado en ensayos clínicos controlados anteriores la reducción del riesgo relativo de muerte, las tasas de respuesta, la duración de la respuesta, el tiempo para el fracaso del tratamiento, así como el aumento significativo en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, habiendo obtenido hace 14 años con el estudio del Dr. Dennis Slamon un aumento a 7.4 meses en la SLP y una sobrevida media de 25.1 meses en los grupos que recibieron quimioterapia mas trastuzumab; hasta la actualidad, en donde el estudio del Dr. José Baselga demostró que el doble bloqueo HER2 con Pertuzumab más Trastuzumab y Docetaxel como primera línea de tratamiento ofrece una SLP de 18.5 meses y con una sobrevida media hasta el

día de hoy, de 50 meses; alguna nunca antes observado en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. (21)

La cardiotoxicidad como principal preocupación relacionada como efecto adverso asociado al trastuzumab, se demostró ya con anterioridad que el único factor de riesgo asociado con falla cardíaca es la edad avanzada; desconociéndose aun el mecanismo real de la misma y que los resultados de nuestro estudio con un porcentaje de positividad de 18%, es similar a la reportada en los ensayos clínicos internacionales.

Es por esto que es de suma importancia hacer una adecuada categorización de los pacientes que se beneficiaran con el uso de terapia blanco molecular anti HER2, analizando en centros especializados y con experiencia el perfil de la sobre expresión de HER2, ya que solamente los pacientes con tumores positivos para HER2 por hibridación in situ por fluorescencia (FISH) se beneficiaran del tratamiento con trastuzumab en la enfermedad metastásica; demostrándose que solamente el 24% de los tumores HER2 2+ por IHQ son positivos por FISH, mientras que para los tumores HER2 3+ por IHQ, este índice es del 89%.

Debido a esta alta heterogeneidad; pese a que la evaluación de la población en este estudio fue a partir del año 2008; los criterios de inclusión fueron rigurosos para poder elegir solo a aquellas pacientes que cumplieran con la confirmación del estatus de HER2+ por medio de inmunohistoquímica 3+ o uso de Hibridación fluorescente in situ (FISH) o Hibridación cromogénica in situ (CISH), y pese a una base de datos tan sólida como la analizada; en el pasado estos datos podrían afectar al día de hoy este análisis y el cambio en los resultados esperados.

Resaltando así que esta heterogeneidad se ve reducida gracias al programa institucional de Catálogo II (Torre de Control) del Hospital de Oncología, en el cual se permite el uso de dichos recursos bajo el rubro de paciente específico (identificado por IHQ), otorgando a las pacientes, tratamientos innovadores y altamente efectivos, con terapias seguras y con uso racional de los recursos institucionales.

## **Bibliografía:**

1. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology. Version 3.2014.
2. Igene, H. Global Health Inequalities and Breast Cancer: An Impending Public Health Problem for Developing Countries. *Breast J* 2008 14(5): 428-34.
3. Desantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64:52-62.
4. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*: 2014.
5. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de población 2000-2030. México.
6. Acosta CB; González FE, Ramirez RG, Medina RI, Fernández GI, et al. Encuesta Nacional de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social ENCOPREVENIMSS. México, IMSS, 2010;145-148.
7. Martínez YL y Cols. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013;81:508-516.
8. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriadkides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practices Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Supplement7); vii11-vii19.
9. Cardoso F, et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014; 00:1-18, 2014.
10. Erazo AA y cols. Recomendaciones en cáncer de mama metastásico. *GAMO* 2009; 8 (Suplemento 2).
11. N.S. El Saghir et al. Treatment of metastatic breast cancer: State-of-the-art, subtypes and perspectives. *Crit Rev Oncol/Hematol* 80 (2011) 433-449.
12. Jones B. Maximizing the response to Herceptin therapy through optimal use and patient selection. *Anti-Cancer Drugs* 2001, 12 (suppl 4): S11-S17.
13. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. *N Eng J Med* 2001; (344): 783-792.

14. Verma S, et al. Trastuzumab Emtansina for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med* 2012;367:1783-91.
15. Baselga J, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Eng J Med* 2012;366:109-19.
16. Evaluation of surrogate variables in Oncology. Advanced and metastatic breast cancer. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. AETSA 2009.
17. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of Oncology* 20: 460-464, 2009.
18. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. May 2007.
19. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guidelines (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228 – 247.
20. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología*. 2012.
21. Baselga J, Cortés J, Sung-Bae K, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2012; 366:109-119.
22. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III Randomized Study Comparing Docetaxel plus Trastuzumab with vinorelbine plus Trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 29:264-271, 2010.
23. Valero V, Forbes J, Pegram M, et al. Ensayo fase III multicéntrico y aleatorizado de comparación de docetaxel y trastuzumab con docetaxel, carboplatino y trastuzumab como quimioterapia de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico con amplificación del gen HER2 (estudio BCIRG 007): dos regímenes terapéuticos muy activos. *J Clin Oncol* 29: 149-156. 2010.
24. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2- Positive Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med* 2012; 367: 1783 – 1791.
25. Krop I, Kim S, González A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer

(TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 689 – 699.

26. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment. *J. Clin Oncol* 23:4265-4274, 2005.
27. Robert N, Leylando-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2786-2792, 2006.
28. Cortazar P, Justice R, Johnson J, et al. US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 30:1705-1711.

## **Anexos:**

Hoja de recolección de datos:

Documento en el cual se plasmará uno a uno los pacientes y datos cumplidos de acuerdo a los criterios de inclusión que estipula el protocolo de estudio.

El documento llamado hoja de recolección de datos, deberá incluir los siguientes puntos para contar con un adecuado orden e identificación de los datos recolectados:

Nombre, número de afiliación de seguro social, edad, fecha de nacimiento, etapa clínica al momento del diagnóstico, enfermedad metastásica de inicio o enfermedad recurrente, número de sitios metastásicos, sitios metastásicos identificados, medición de los sitios metastásicos, estudios de gabinete basales, estudios de gabinete durante seguimiento, estudios de gabinete donde se identifica la progresión, presencia de ajuste de dosis, presencia de interrupción del tratamiento, presencia de toxicidades asociadas al tratamiento, estudios de gabinete que evidencien la presencia de toxicidad.

La evaluación de la respuesta en función del tamaño tumoral se realizará con base en los Criterios de Recist 1.1

**Progresión de la Enfermedad:** La suma del diámetro máximo de la lesión se incrementa en  $\geq 20\%$  o aparición de una nueva lesión. (RECIST 1.1) (19), (20)

**Enfermedad estable:** La suma de las lesiones disminuye  $< 30\%$  o el tamaño incrementa en menos del 20 % en un período definido. (RECIST 1.1) (19), (20)

**Respuesta parcial:** La suma del diámetro máximo de todas las lesiones disminuye  $\geq 30\%$ ; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión en las lesiones. (RECIST 1.1) (19), (20)

**Respuesta completa:** Desaparición completa de la lesión objetivo u otras lesiones en un período inferior a 4 semanas. (RECIST 1.1) (19), (20)

La medición de la efectividad y respuesta de los procedimientos terapéuticos a los que fueron sometidos los pacientes oncológicos en este protocolo de estudio se realizó por medio de RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors ); el cual es el método para monitorizar el tratamiento mediante medidas unidimensionales de los tumores, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la TAC, la IRM, y la PET. (19), (20)

Mediciones hechas por el médico oncólogo posterior a la administración de cuatro ciclos de quimioterapia identificados en los informes de estudios radiológicos del

expediente clínico de cada paciente. Variable cualitativa dicotómica. 0)= Sin progresión, 1)= Con progresión.

Se clasificarán los resultados de las variables subrogadas (Sobrevida Libre de Progresión, Tasa de Respuesta) como significativos ( $p > 0.05$ ) o no significativos.

Las variables continuas se expresarán como mediana y las variables categóricas como porcentajes.