



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FOLIO: 455.2015.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“TOLERANCIA DE LA ESCALACION DE DOSIS DE VINOELBINE ORAL MÁS TRASTUZUMAB Y
LAPATINIB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO O METASTASICO HER2
POSITIVO”**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

DR. AQUILEO ALAN MARTÍNEZ MORENO

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE



ISSSTE

CIUDAD, DE MÉXICO. JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi esposa Leticia Colin “Bomboncito” por todo su apoyo, tiempo y paciencia que me ha brindado en este largo y sinuoso camino.

A mis padres (nunca olvidaré sus enseñanzas, van conmigo siempre en mí corazón), hermanos, sobrinos y nuevamente a mi querida esposa por hacerme recordar con sus sonrisas y alegrías que no todo es medicina en esta vida, todos ustedes son un motor muy importante para mí, recuerden que los necesito y los quiero mucho.

A mi papá por enseñarme a valorar que “lo que uno siembra es lo que cosecha en esta vida” y por alimentar mi espíritu de superación y trabajo sin dejar de mirar mis metas.

A mi mamá por demostrarme siempre su cariño y amor así como enseñarme a ser una persona noble de corazón.

A mi tutor de tesis y profesores de curso que estuvieron ahí en mi aprendizaje como médico oncólogo.

A Dios por estar siempre junto a mí.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLÍS
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO**

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

ASESOR DE TESIS

DR. AQUILEO ALAN MARTINEZ MORENO

AUTOR DE TESIS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
OBJETIVO PRIMARIO.....	9
DISEÑO.....	10
UNIVERSO.....	10
MUESTRA.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
CITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
VARIABLES	15
ANÁLISIS.....	22
RESULTADOS	23
CONCLUSIONES.....	32
DISCUSIÓN.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	35

INTRODUCCIÓN

El proyecto “CLEOPATRA” es un ensayo clínico fase III que evaluó la eficacia de un doble bloqueo Her2 más quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado Her2 positivo (1). Se asignaron dos brazos de tratamiento: docetaxel más trastuzumab versus docetaxel más trastuzumab más pertuzumab (Inhibidor de la dimerización del Her2) reportando una ganancia significativa ($p < 0.005$) en el tiempo a la progresión y supervivencia global (12. Meses vs 18.5 meses y 40.8 versus 56.5 meses respectivamente) en las pacientes con doble bloqueo Her2 por lo que en la actualidad se considera el tratamiento estándar en estas pacientes (1).

El cáncer de mama es un problema de salud en México, ocupando el primer lugar como causa de muerte en mujeres con una tasa de 9 eventos por cada 100,000 mujeres y en el ISSSTE, en 2010 se reportaron un total de 516 muertes por esta patología. (2) Este tipo de cáncer se clasifica desde el punto de vista molecular en 5 grandes sub-tipos: Basalike, luminal A, Luminal B, normal y Her2 positivo (3).

La presencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico Her2 es el más estudiado y representa cerca del 25% de todos los casos de tumores malignos de la mama (4). La presencia del Her2 en años anteriores le confería a la enfermedad una evolución desfavorable debido a la resistencia a los tratamientos habituales en comparación con aquellas pacientes Her negativo (5). El primer fármaco en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo que demostró de forma significativa una mejoría en la tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global comparado contra un tratamiento “estándar” fue el trastuzumab, incrementando de 32% a 50% en la tasa de respuestas así como un incremento en la supervivencia global de 20 a 25 meses con una reducción en el riesgo de muerte del 20%, por

lo que se considera desde hace más de una década al trastuzumab como parte del tratamiento estándar en todas las pacientes Her2 positivo (6,7).

El tratamiento estándar del cáncer de mama avanzado o metastásico HER2+ se basa en el uso de un taxano (paclitaxel o docetaxel) adicional al trastuzumab. Esta combinación ha sido comparada con Vinorelbina más trastuzumab, observándose resultados similares, pero con mejor tolerancia en el grupo de pacientes que recibió Vinorelbina (6,10).

En pacientes con cáncer de mama en quienes ha fallado el trastuzumab se ha utilizado lapatinib, el cual es una molécula pequeña que actúa como un inhibidor dual de Tirosin cinasa del receptor Her2 y Her1 revirtiendo la resistencia al trastuzumab. En el estudio de aprobación del lapatinib se aleatorizó a mujeres con cáncer de mama y falla a trastuzumab a recibir quimioterapia con capecitabina versus capecitabina mas lapatinib observando un tiempo a la progresión de la enfermedad de 4.4 versus 8.4 meses (HR 0.49; $p < 0.05$) en favor del brazo con lapatinib, de tal manera que esta combinación dual de fármacos se utiliza en forma estándar en pacientes con cáncer de mama avanzado Her2+. Resultados similares fueron observados en 296 pacientes con una tasa de beneficio de 24.7% y una supervivencia global mayor de 14 meses, sin incremento de la toxicidad. (9,12)

Un segundo ensayo clínico aleatorizado valoro en 455 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo tres brazos de tratamiento: paclitaxel (quimioterapia) mas trastuzumab versus paclitaxel más lapatinib versus paclitaxel más trastuzumab más lapatinib. La tasa de respuestas patológicas completas (sin evidencia de enfermedad en la mama después del tratamiento corroborada por patología) fue del 51% en el brazo de doble bloqueo versus 24% el brazo de lapatinib y 29% en el bazo de trastuzumab; no se observaron diferencias significativas entre

los brazos de lapatinib versus trastuzumab pero si cuando se comparó el doble bloqueo contra los otros dos brazos ($p=0.0001$). La principal toxicidad reportada en el brazo de doble bloqueo fue diarrea 21%, neutropenia 9% y dermatitis 7% (13).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama avanzado con sobre expresión del marcador Her2 es una enfermedad de mal pronóstico. El tratamiento estándar en cáncer de mama Her2 positivo incluye el uso de quimioterapia más un fármaco anti Her2 (4). Existe evidencia de que el uso de dos fármacos anti Her2 más quimioterapia basada en taxanos es mejor que solo un fármaco antiHer2 en el control de la enfermedad y supervivencia global (1). Los principales estudios con dos fármacos anti Her2 más quimioterapia están basados en taxanos (docetaxel o paclitaxel) (6). El uso del agente de quimioterapia Vinorelbina (más trastuzumab) es igual de eficaz que un taxano con la ventaja de ser de administración oral (9).

El uso de lapatinib y trastuzumab de forma conjunta con y sin taxano ha demostrado un mejor control de la enfermedad y supervivencia global (13). Una limitante del uso de taxanos es que se debe administrar por forma intravenosa cada semana (paclitaxel) o que presentan toxicidad acumulada posterior a varios ciclos de tratamiento por lo que no se pueden dar de forma indefinida (paclitaxel o docetaxel) (10). A diferencia de los taxanos el Vinorelbina es de administración oral y no presenta toxicidad acumulada por lo que se puede dar de forma indefinida hasta progresión de la enfermedad (9).

El uso de Vinorelbina oral más trastuzumab y lapatinib podría ser una opción de tratamiento mejor que solo trastuzumab más taxano más lapatinib debido a que no tiene la

limitante de dosis acumulada y que se administra de forma oral reduciendo las visitas la hospital para la aplicación de los refuerzos (9). En el momento actual existe evidencia de la eficacia y seguridad de vinorelbina más trastuzumab pero no existe información de la combinación de los tres fármacos (Vinorelbina, trastuzumab y lapatinib)

En la actualidad el uso docetaxel más un doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab se considera el estándar en cáncer de mama con sobreexpresión del gen Her2 (1, 2). Una limitante es el hecho de que pertuzumab no se encuentra disponible en las instituciones de salud pública del país por lo que no es posible ofrecer este tratamiento a las pacientes. En el ISSSTE se cuenta con trastuzumab y lapatinib los dos son agentes anti her2 con diferentes sitios de acción por lo que consideramos que podría ser una opción eficaz, alterna y más económica en este grupo de pacientes pero con la limitantes que no existen estudios de seguridad para la combinación de estos dos fármacos más un agente de quimioterapia. En este proyecto se pretende evaluar la seguridad y factibilidad de la combinación utilizando dosis la estándar de la combinación de lapatinib y trastuzumab más la escalación de dosis de Vinorelbina oral.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el uso docetaxel más un doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab se considera el estándar en cáncer de mama con sobreexpresión del gen Her2. Una limitante es el hecho de que pertuzumab no se encuentra disponible en las instituciones de salud pública del país por lo que no es posible ofrecer este tratamiento a las pacientes. Existe evidencia clara del beneficio y seguridad de lapatinib más trastuzumab así como de Vinorelbina y trastuzumab

en cáncer de mama Her2 positivo avanzado de forma preoperatoria o en la enfermedad avanzada y su ventaja es la de poder administrarse por vía oral y no haber mostrado efectos tóxicos importantes a mediano y largo plazo que lo harían más tolerable que docetaxel. Consideramos que el uso de estos tres fármacos de forma combinada podría ser una opción eficaz, alterna y más económica pero con la limitantes que no existen estudios de seguridad para la combinación de estos dos fármacos más un agente de quimioterapia por lo que se pretende realizar un estudio fase I con escalación de dosis de Vinorelbina más dosis estándar de la combinación de lapatinib y trastuzumab. Este estudio servirá de base para el inicio de un estudio posterior de eficacia que demuestre impacto en sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tolerancia de la escalación de dosis de vinorelbine oral más trastuzumab y lapatinib en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo avanzado o metastásico?

OBJETIVOS

Primario: Identificar la dosis máxima tolerada de la escalación de Vinorelbine oral más quimioterapia estándar con trastuzumab y lapatinib en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico Her2 positivo.

Secundario: Conocer la tasa de respuestas, tiempo a la progresión de la enfermedad y supervivencia global a mediano plazo.

DISEÑO

Estudio longitudinal, prospectivo, fase 1 realizado de julio de 2015 a julio de 2016.

UNIVERSO

Pacientes con cáncer de mama Her2 positivo avanzado o metastásico derecho habientes del CMN 20 de noviembre tratadas en el servicio de oncología médica en el periodo comprendido de julio de 2015 a julio de 2016.

MUESTRA

Se incluyeron 2 pacientes con confirmación histopatológica de carcinoma ductal infiltrante Her2 positivo confirmado por inmunohistoquímica y FISH en etapa localmente avanzado o metastásico.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una base de datos con los pacientes con cáncer de mama metastasico Her2 positivo derecho habientes del CMN 20 de noviembre los cuales fueron captados en la consulta externa y hospitalización del servicio de oncología médica en el periodo comprendido del mes

de julio de 2015 al mes de julio de 2016, tanto para la información inicial del tratamiento así como la del seguimiento. La información obtenida fue a través del interrogatorio médico, exploración física, signos vitales, resultados de ecocardiograma y laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, enzimas y electrolitos séricos). Los investigadores principales explicarán a cada paciente las características del estudio, indicando los posibles riesgos y beneficios. Posteriormente solicitará firma del consentimiento informado. Los pacientes recibirán de forma estándar trastuzumab: 8 mg/kg en el primer ciclo (dosis de carga), y posteriormente 6mg/kg cada 21 días a partir del segundo ciclo. Lapatinib a dosis de 1000 mg día de forma continúa en ciclos de 21 días.

En cada nivel de tratamiento se realizara una escalación de dosis de vinorelbine para buscar la máxima dosis tolerada. Los pacientes recibirán pre-medicación con granisetron 1 mg y dexametasona 12 mg por vía intravenosa el día 1 del ciclo junto con el trastuzumab, para ello se canalizaran con un jelco 20 (rosa) o jelco 22 (azul) (ramas de la vena cefálica o venas del dorso de la mano) y solución salina al 0.9% 250cc con tiempo de infusión de 60 min. En el día 7 del ciclo se tomaran tropisetron por vía oral de forma externa al hospital (Excepto en la fracción "a" que será en el hospital). Se permite el uso de loperamida en pacientes con diarrea. La profilaxis secundaria con factores estimulantes de colonias se permitirá en caso de neutropenia grado 3/4. La neutropenia afebril no se considera un evento adverso excepto en aquellos casos en que se presente posterior al uso de factores estimulantes de colonias.

A todos los pacientes se solicitarán los siguientes estudios como parte del protocolo de manejo del servicio de Oncología Médica:

Exploración Física Completa: Será realizada por el investigador asociado en la cama del paciente en presencia de una enfermera del servicio ubicado en el tercer piso cuarta sección del edificio A del hospital.

Ecocardiograma: En el servicio de Ecocardiografía localizado en el tercer piso de la torre de consulta externa, se realizará la evaluación ecocardiográfica completa que incluirá la determinación de la Fracción de expulsión del Ventrículo izquierdo, así como los parámetros convencionales de función ventricular izquierda.

Tomografía Axial Computarizada: Se colocará un catéter jelco calibre 22 en alguna de las venas de los miembros torácicos para administrar solución fisiológica para mantener vena permeable y posteriormente se trasladará al área de Tomografía del servicio de Radiología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. El procedimiento tomográfico se realizará de acuerdo a los estándares establecidos en el servicio de radioterapia y la evaluación de la enfermedad será determinada por el investigador principal y el asociado de acuerdo a los criterios RECIST. (Ver variables)

Biometría Hemática, Química Sanguínea y Pruebas de Función Hepática: De la vena basílica o cefálica de cualquiera de los miembros torácicos, con aguja hipodérmica calibre 22 conectada a jeringa de 20 ml se obtendrán mediante punción directa 20 ml de sangre, los cuales se verterán en tubos estériles con y sin anticoagulante EDTA en la cantidad indicada por el fabricante, se mantendrán en refrigeración a 4°C y posteriormente se transportarán al laboratorio para su evaluación.

Vigilancia de los pacientes

La dosis máxima tolerada (MDT) se considerará cuando no se presenten un evento adverso igual o mayor a un grado 3. Cuando se presente un evento de toxicidad igual a grado 3 se incluirán 3 pacientes más en el nivel donde se presentó el evento; en caso de no presentar un evento nuevamente se considera al nivel como tolerado; en caso de presentarse nuevamente un evento se considera el nivel inferior como la MDT. En caso de presentar en dos o más pacientes un evento grado 3 o un evento grado 4, se considera como un esquema no tolerado. No se incluirán nuevos pacientes en el nivel inmediato superior hasta no completar el número de pacientes asignados para cada nivel ($n = 3$).

Al finalizar los ciclos 1 y 2 de tratamiento se realizara exploración física completa por el investigador principal y asociado en presencia de una enfermera, así como las siguientes pruebas de laboratorio: Biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y química sanguínea.

Eventos adversos

En el caso de que se presenten cualquiera de los eventos adversos (Ver variables) y de acuerdo a la severidad del mismo se tomara la siguiente conducta: En caso de evento adverso de grado 1 o 2 el paciente será manejado en forma ambulatoria hasta la solución del evento. En caso de evento adverso grado 3 o mayor se suspenderá el tratamiento y se iniciara manejo específico para atender el evento, permaneciendo hospitalizado hasta la solución del mismo, informando a las autoridades correspondientes en un término no mayor a 24 hrs.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no candidato a manejo quirúrgico
2. Her2 positivo por FISH/CISH o positivo por inmuno-histoquímicos (+++/+++)
3. ECOG 0-2
4. FEVI basal > 55%
5. Neutrófilos >1500 mm³, hemoglobina >10 mg/dl, plaquetas >120,000 mm³, ALT y AST <1.2 el valor de referencia máximo, bilirrubinas totales en rango normal, depuración de creatinina > 50 ml/min
6. Tolerancia a la vía oral
7. En pacientes con antecedente de trastuzumab adyuvante el intervalo libre de recaída debe ser \geq 6 meses desde la última aplicación. Se permite el uso previo de antraciclinas y taxano de forma adyuvante o un taxano en enfermedad metastásica
8. Consentimiento informado
9. En mujeres en edad fértil se deberá tener una prueba de embarazo negativa y un método de planificación familiar aceptado por el investigador

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Enfermedad metastásica a SNC no controlada
2. Hipertensión o diabetes descontrolada
3. Procesos infeccioso activo

4. Antecedentes de cardiopatía isquémica
5. Tratamiento previo con Vinorelbina o lapatinib
6. Intolerancia a la vía oral

VARIABLES DEPENDIENTES

Diarrea

Transaminasemia

Neutropenia

Náusea

Vómito

Anemia

Creatinina

FEVI

Neuropatía

Estado funcional

VARIABLES INDEPENDIENTES

Escalación de Vinorelbine

Sexo

Edad

Lugar de residencia

Tabaquismo

Comorbilidades

Tratamiento

METODOLOGÍA

Estudio fase I prospectivo de un solo brazo con escalación de dosis de Vinorelbina oral más trastuzumab y lapatinib a dosis estándar realizado de julio de 2015 a julio de 2016 en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico Her2 +++ tratadas en el servicio de oncología médica del CMN 20 de Noviembre. El efecto combinado de Vinorelbine con Trastuzumab y Lapatinib no se conoce por lo que consideramos no ético someter a estos posibles riesgos a una población grande, por lo que se realizó este protocolo de estudio con un tamaño de muestra tipo piloto 3x3 para la escalación de Vinorelbine de la siguiente manera:

Los pacientes recibirán de forma estándar trastuzumab: 8 mg/kg en el primer ciclo (dosis de carga), y posteriormente 6mg/kg cada 21 días a partir del segundo ciclo. Lapatinib a dosis de 750 mg día de forma continua en ciclos de 21 días.

Escalación de dosis de Vinorelbina oral: Se incluirán 3 pacientes en tres niveles (Nivel I, II y III). Para cada grupo las dosis de lapatinib y trastuzumab serán fijas (dosis estándar). En cada nivel de tratamiento se realizara una escalación de dosis de vinorelbina para buscar la máxima dosis tolerada.

Nivel I (3 pacientes): Vinorelbina oral 20 mg/m² día 1 y 8 en un ciclo de 21 días.

Nivel II (6 pacientes): Vinorelbina oral 40 mg/m² día 1 y 8 en un ciclo de 21 días.

Nivel III (9 pacientes): Vinorelbina oral 60 mg/m² día 1 y 8 en un ciclo de 21 días. Debido a que la dosis estándar de Vinorelbina oral como monoterapia es de 60 mg/m² no se incluirán pacientes con una dosis superior al nivel III.

La dosis máxima tolerada (MTD) se considera cuando no se presenten eventos adverso igual o mayor a un grado 3. Cuando se presente un evento de toxicidad igual o mayor a grado 3 se deberá incluir 3 pacientes más en el nivel donde se presentó el evento; en caso de no presentar un evento nuevamente se considera al nivel como seguro; en caso de presentarse nuevamente un evento se considera el nivel inferior como la MDT. En caso de presentar en dos o más pacientes un evento en el nivel I se considera como un esquema no tolerado.

No se podrá incluir un paciente en el nivel inmediato superior hasta no completar el número de pacientes asignados para cada nivel y considerando el nivel como una dosis tolerada. De esta manera se completara la población de estudio con 9 pacientes bajo un esquema de 3 x 3

Los pacientes deberán tener de forma basal exploración física, signos vitales, resultados de ecocardiograma, laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, enzimas y electrolitos séricos. Cada 3 semanas (en el inicio de cada ciclo "fracción a" se realizara exploración física, interrogatorio médico, signos vitales y biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, enzimas y electrolitos séricos. Se realizara un ecocardiograma de control al inicio del estudio y a las 12 semanas durante el tratamiento y a los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento. La base de datos obtenida en este estudio podrá ser usada por residentes de Oncología médica o de otra especialidad para dar seguimiento a los pacientes.

Aspectos éticos

El estudio se ajustara a los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y de la institución en materia de investigación clínica. La información obtenida será manejada en forma confidencial y para asegurar esto, los investigadores se referirán a cada paciente utilizando únicamente el número de expediente y se solicitará firma de consentimiento informado. (Ver anexo)

Consideraciones de bioseguridad

La experimentación (Escalación de Vinorelbine) propuesta en este protocolo está basada en evidencia científica publicada en revistas especializadas de impacto internacional. La tolerancia con dosis máxima en modalidad mono droga de 60 mg/m² de Vinorelbine vía oral ha sido demostrada. (1-13). Los pacientes de este estudio recibirán un tratamiento activo para al cáncer de mama y tienen la misma posibilidad de responder que otros pacientes, no es experimental. En el escenario de que los pacientes progresen o empeoren su estado clínico durante la realización de este estudio, los pacientes serán candidatos a recibir la siguiente opción de tratamiento o la siguiente línea de tratamiento que se encuentre disponible en el hospital.

Consideraciones de bioseguridad para el paciente

El paciente será sometido a diversos procedimientos de estudios de evaluación pre y post procedimiento de escalación de Vinorelbine:

Pruebas de Laboratorio: Representa un riesgo mínimo, el paciente podría sentir un dolor pequeño al momento de toma de muestra sanguínea; en algunas ocasiones se puede llegar a presentar un pequeño hematoma que se quita por si solo en el lapso de 48 horas.

Estudio de Tomografía Axial Computarizada: Es utilizado en forma rutinaria en el servicio de Radiología para evaluar alteraciones estructurales de los órganos de la economía corporal. Se utiliza medio de contraste que se elimina por vía renal; este procedimiento esta estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente

Estudio de Ecocardiografía: No representa riesgos de bioseguridad para el paciente, es un estudio de ultrasonido no invasivo para identificar efectos tóxicos cardiacos de forma temprana.

Cuando el paciente presente un evento adverso menor será atendido inmediatamente por vía telefónica o en presencia directa del investigador responsable del estudio en la consulta externa del servicio de Oncología Médica. Los eventos adversos grado 3 o mayores requieren manejo intrahospitalario por lo que en caso de presentarse el paciente será hospitalizado y será atendido inmediatamente por el personal médico del servicio de Oncología Médica y por el investigador responsable del estudio, permaneciendo el paciente hospitalizado hasta la solución del evento. Las autoridades de la institución serán informadas en un plazo no mayor a 24 horas del evento adverso y los investigadores responsables serán informados de forma inmediata por los médicos del servicio de oncología médica de las condiciones y motivo de ingreso del paciente a hospitalización o a admisión continua.

Vigilancia de los pacientes

La dosis máxima tolerada (MDT) se considerará cuando no se presenten un evento adverso igual o mayor a un grado 3. Cuando se presente un evento de toxicidad igual o mayor

a grado 3 se incluirán 3 pacientes más en el nivel donde se presentó el evento; en caso de no presentar un evento nuevamente se considera al nivel como tolerado; en caso de presentarse nuevamente un evento se considera el nivel inferior como la MDT. En caso de presentar en dos o más pacientes un evento grado 3 o un evento grado 4, se considera como un esquema no tolerado. No se incluirán nuevos pacientes en el nivel inmediato superior hasta no completar el número de pacientes asignados para cada nivel (n = 3).

Al finalizar los ciclos 1 y 2 de tratamiento se realizara exploración física completa por el investigador principal y asociado en presencia de una enfermera, así como las siguientes pruebas de laboratorio: Biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y química sanguínea.

Eventos adversos

De acuerdo a la toxicidad que presente el paciente se modificara el esquema de quimioterapia suspendiendo de forma temporal el fármaco que haya ocasionado los efectos adversos hasta la resolución de los mismos.

En el caso de que se presenten cualquiera de los eventos adversos (Ver variables) y de acuerdo a la severidad del mismo se tomara la siguiente conducta: En caso de evento adverso de grado 1 o 2 el paciente será manejado en forma ambulatoria hasta la solución del evento. En caso de evento adverso grado 3 o mayor se suspenderá el tratamiento y se iniciara manejo específico para atender el evento, permaneciendo hospitalizado el paciente hasta la solución del mismo, informando a las autoridades correspondientes en un término no mayor a 24 hrs.

En el caso de que se presentará cualquiera de los eventos adversos relacionados con la quimioterapia (ver variables en protocolo) y de acuerdo a la severidad del mismo se tomara la

siguiente conducta: En caso de evento adverso de grado 1 o 2 el paciente será manejado de forma ambulatoria con citas semanales o bisemanales sin la suspensión del medicamento. En caso de un evento adverso grado 3 o mayor se suspenderá el tratamiento, se hospitalizará al paciente y se iniciará manejo específico para atender dicho evento en cuestión (el paciente continuará con el tratamiento una vez revertido el efecto adverso y se suspenderá de forma definitiva si vuelve a desarrollar toxicidad grado 3) y en caso de eventos que comprometan la vida se interconsultará a las distintas especialidades del Centro Médico Nacional que auxilien en la recuperación del paciente y permanecerá hospitalizado hasta la solución del mismo, informando a las autoridades correspondientes en un término no mayor a 24 hrs.

La muerte es un evento que puede pasar en este estudio sin embargo esto puede estar en relación a la historia natural de la enfermedad de base del paciente, para discernir entre la historia natural de la enfermedad y el uso de quimioterapia se cuenta con el concepto nadir (máximo efecto tóxico de la quimioterapia) que en el caso de vinorelbine ya se conoce y se encuentra entre los días 7 y 14 que se cuentan a partir del día 1 de recibida la dosis de la quimioterapia, en este tiempo se realizara una vigilancia de los pacientes a través de exámenes de laboratorio que nos permitirán identificar de forma temprana una reacción adversa que amerite la suspensión del medicamento y con ello se buscará evitar complicaciones fatales o complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente relacionados con el uso de la quimioterapia y se continuará con la vigilancia u hospitalización del paciente según se requiera hasta lograr revertir los efectos tóxicos de la quimioterapia tras la suspensión del fármaco relacionado.

Consideraciones de bioseguridad para los investigadores

Los tratamientos de quimioterapia descritos en este protocolo involucran el manejo de muestras biológicas; por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio, guantes de nitrilo, uso de gabinetes de seguridad biológica durante el manejo y disposición de muestras biológicas. Los materiales plásticos que tengan contacto con las muestras biológicas, así como objetos punzo cortantes y residuos biológicos serán manejados hasta su disposición final de acuerdo a lo que indica la NOM-087-ECOL-SSA1-2002; que refiere a la norma para clasificación y especificaciones de manejo de residuos peligrosos biológico infecciosos.

La sangre obtenida mediante punción de vena cefálica o basílica de cualquiera de los miembros torácicos serán manejadas de acuerdo a la normatividad institucional y a la norma oficial NOM-253-SSA1-2012 para el manejo de componente sanguíneos con fines diagnósticos y la investigación propuesta a los lineamientos establecidos por la institución en materia de investigación clínica y a la norma oficial NOM-012-SSA3-2012.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos en Microsoft Excel 2013. Se analizarán cada una de las variables con el programa estadístico SPSS 22.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión, presentando los resultados en tablas y gráficas. Para el análisis de contraste de hipótesis entre 2 grupos utilizaremos prueba U de Mann Whitney y prueba exacta de Fisher para variables cuantitativas y nominales respectivamente y para el contraste simultáneo de tres grupos utilizaremos Kruskal Wallis y

Prueba exacta de Fisher para 3 grupos. Consideraremos significancia estadística con un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS

El estudio realizado fue prospectivo no cegado el cual se realizó de julio de 2015 a julio de 2016 evaluando a 2 pacientes de 9 planeados. La información obtenida de los pacientes fue a través de las consultas otorgadas a los pacientes cada 21 días en un seguimiento de 3 meses, esta información fue escrita en el expediente electrónico "SIAH" del CMN 20 de Noviembre. El tamaño de muestra fue de 2 pacientes, ambas fueron mujeres (100%). La edad promedio comprendida fue de 48 y 49 años, ambos pacientes tienen un perfil molecular HER 2 +++. Con respecto a los fármacos de quimioterapia empleados con anterioridad destaca haber recibido previamente doxorubicina, epirrubicina / docetaxel en esquemas secuenciales por un número de 8 ciclos en total.

El estado funcional para ambos pacientes fue de ECOG 1 al ingreso del estudio, el paciente uno deterioro su estado funcional a ECOG 2 (tabla y gráfico 1) en relación a náusea grado 2 (tabla y gráfico 4) y diarrea grado 2 (tabla y gráfico 3) que ocasiono deshidratación en relación al tratamiento administrado que mejoró con la administración de loperamida y metoclopramida. Para ambos pacientes el estado funcional se vio deteriorado de forma significativa (ECOG 3) al terminó del tercer ciclo de quimioterapia cuando se documentó la progresión de la enfermedad que fue a los 3 meses de iniciado el tratamiento (tabla y gráfico 1).

El paciente 2 curso con diarrea G2 (tabla y gráfico 3) así como náusea grado 2 (tabla y gráfico 4) y vómito grado 2 (tabla y gráfico 5) con mejoría a grado 1 persistiendo en todos los

ciclos de quimioterapia administrados durante el estudio con mejoría parcial al uso de loperamida y metoclopramida, esto pudiera estar en relación a una emesis anticipatoria ya que el paciente 1 no persistió con este grado de emesis y sus características basales fueron similares.

La transaminasemia fue grado 2 (tabla y gráfico 2) para ambos pacientes sin embargo esto no tuvo una repercusión en el estado funcional de los pacientes ni limitó la administración de ninguno de los medicamentos empleados.

La disminución en la fracción de eyección (tabla y gráfico 6) fue significativo para ambos pacientes (15% y 10% respectivamente) a los 3 meses del tratamiento teniendo un factor en común que fue haberse expuesto previamente a taxanos y antraciclinas sin embargo por el tamaño de la muestra no fue posible obtener una asociación entre estos factores.

Características basales		
	Paciente 1	Paciente 2
Quimioterapia previa	FAC / docetaxel	FEC / docetaxel
Radioterapia	Ciclo mamario (julio 2015) RT holocráneo (Diciembre 2015)	Ciclo mamario (junio 2012) RT holocráneo (Diciembre 2015)
Metástasis	SNC (Diciembre 2015)	SNC (Diciembre 2015)
Receptores estrógeno	0%	90%
Receptores progesterona	20%	20%
Her2	+++	+++
Uso de alcohol	No	No
Uso de tabaco	No	No
Hormonoterapia	No	Tamoxifeno (3 años 9 meses)
Histología	Ductal infiltrante	Ductal infiltrante
Última dosis de quimioterapia	Octubre 2014 / Julio 2015	Junio 2011 / Septiembre 2011
Uso previo de trastuzumab	No	Si (septiembre 2011, 1 año)

Tabla 1. Estado funcional (ECOG)

ECOG		
	Paciente 1	Paciente 2
Ciclo 1a	1	1
Ciclo 1b	1	1
Ciclo 2a	1	1
Ciclo 2b	2	1
Ciclo 3a	1	1
Ciclo 3b	1	1
Ciclo 4a	3	3

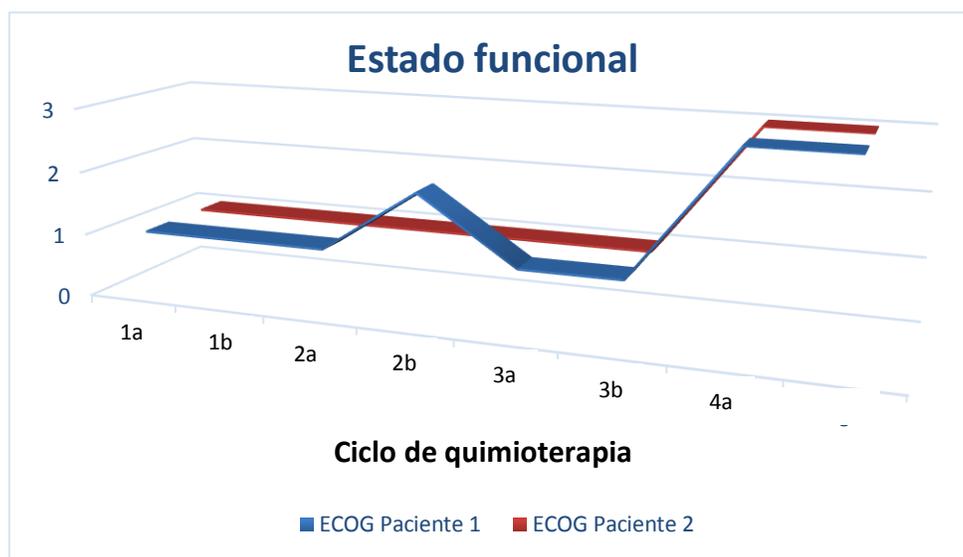


Tabla2. Grado de transaminasemia

TRANSAMINASEMIA		
	Paciente 1	Paciente 2
Ciclo 1a	2	0
Ciclo 1b	0	2
Ciclo 2a	0	2
Ciclo 2b	0	0
Ciclo 3a	0	0
Ciclo 3b	0	0
Ciclo 4a	0	0

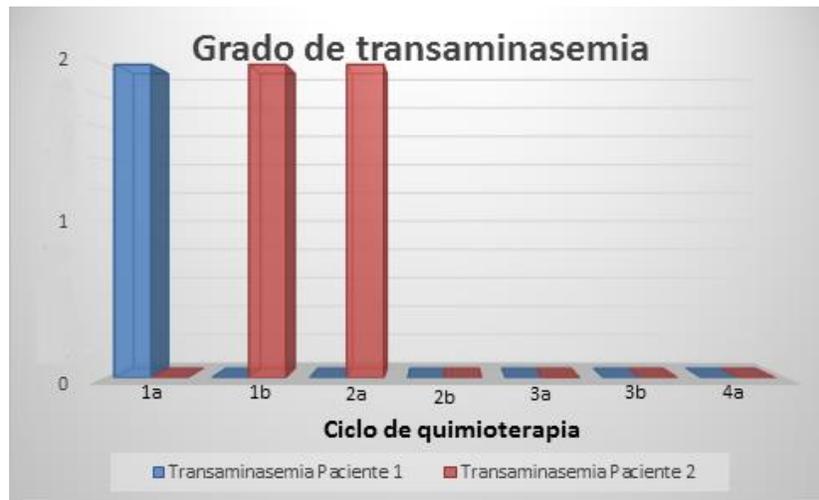


Tabla3. Grado de diarrea

DIARREA		
	Paciente 1	Paciente 2
Ciclo 1a	0	2
Ciclo 1b	2	1
Ciclo 2a	2	1
Ciclo 2b	0	1
Ciclo 3a	0	1
Ciclo 3b	0	1
Ciclo 4a	0	1

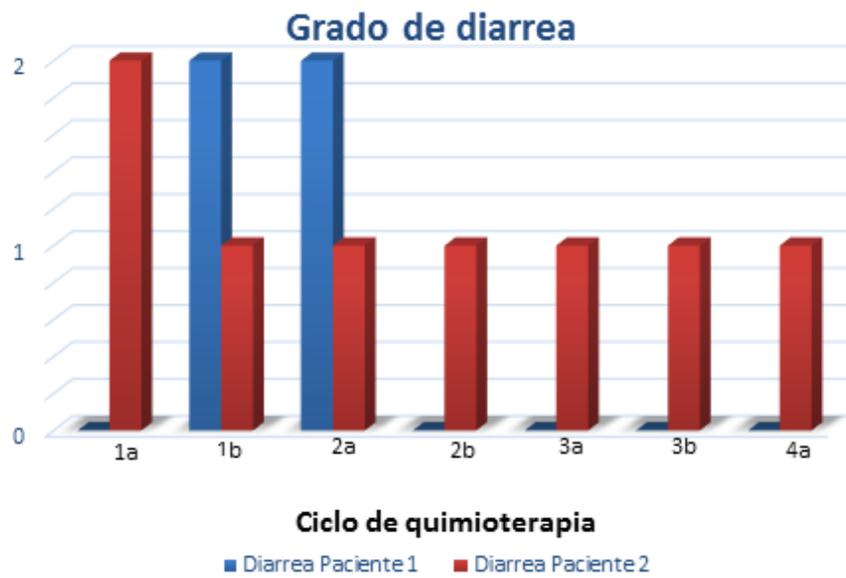


Tabla 4. Grado de náusea

NÁUSEA		
	Paciente 1	Paciente 2
Ciclo 1a	0	2
Ciclo 1b	1	1
Ciclo 2a	2	1
Ciclo 2b	0	1
Ciclo 3a	0	1
Ciclo 3b	0	1
Ciclo 4a	0	1

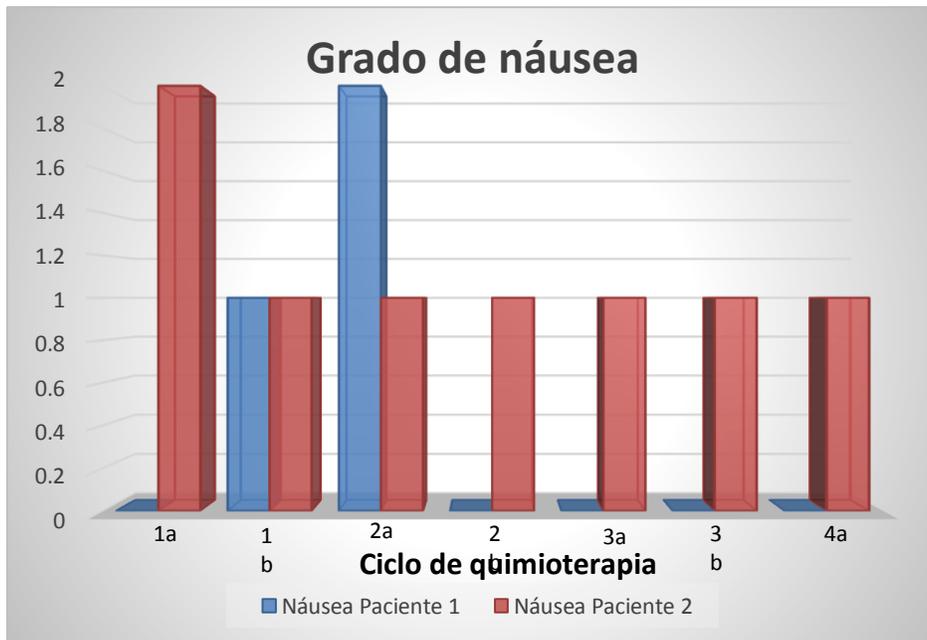


Tabla 5. Grado de vómito

VÓMITO		
	Paciente 1	Paciente 2
Ciclo 1a	0	2
Ciclo 1b	1	1
Ciclo 2a	2	0
Ciclo 2b	0	1
Ciclo 3a	0	1
Ciclo 3b	0	1
Ciclo 4a	0	1

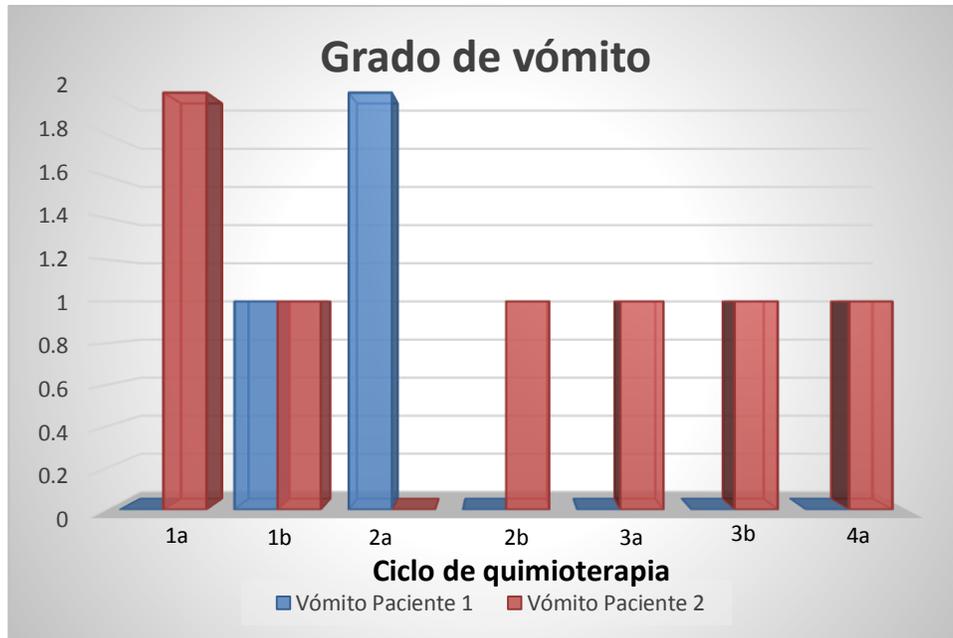
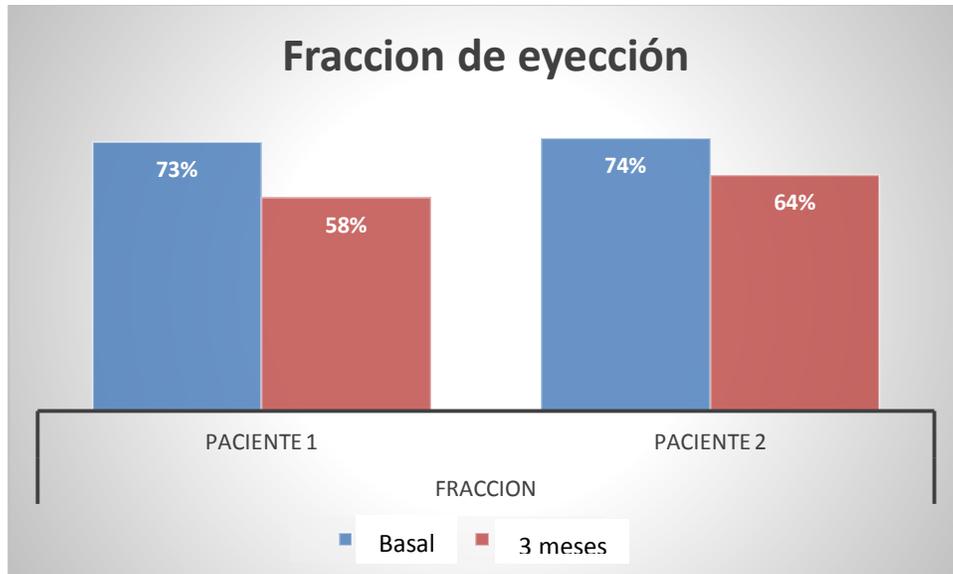


Tabla 6. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FRACCIÓN DE EYECCIÓN		
	Paciente 1	Paciente 2
Basal	73%	74%
A los 3 meses	58%	64%



CONCLUSIONES

El tamaño de la muestra no fue alcanzado por lo que este estudio no fue capaz de demostrar la seguridad de la escalación de dosis de lapatinib/trastuzumab/vinorelbine debido a su baja población. Se debe tener especial cuidado en los pacientes con antecedente de uso de antraciclinas y taxanos ya que esto puede predisponerlos a una mayor disminución en la FEVI sin embargo se requieren más estudios.

DISCUSIÓN

La combinación del esquema trastuzumab/lapatinib/vinorelbine de acuerdo a la población de este estudio demostró ser bien tolerado. El estado funcional inicial de los pacientes fue ECOG 1 el cual se vio modificado por la náusea y vómito grado 2 presente durante la administración de la combinación del tratamiento pero esto fue en un ciclo de quimioterapia y fue más importante cuando se documentó la progresión de la enfermedad.

Los eventos de vómito y náusea se presentaron por igual en ambos pacientes en el primer ciclo de quimioterapia siendo grado 1 y en un paciente se acentuó a grado 2. El antecedente en común fue haber concluido RT a holocráneo y esto pudo haber aumentado el efecto de emesis y vómito en ambos pacientes siendo que persistió en uno de los pacientes durante los 3 ciclos de quimioterapia planeados para este estudio. Estos datos difieren con respecto al estudio publicado por Heinemann y colaboradores en el 2011 titulado *A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer* donde la náusea y vómito reportada fue grado

1 sin embargo los pacientes de este estudio no habían recibido RT en los últimos 3 meses como los pacientes de este estudio.

Con respecto a la diarrea esta fue más importante siendo grado 2 durante los 2 primeros ciclos de quimioterapia en ambos pacientes así como la transaminasemia grado 2 y para el tercer ciclo de quimioterapia ambos eventos pasaron a ser grado 1. Estos datos no muestran diferencia con respecto a los efectos adversos reportados en el estudio realizado por Blackwell y colaboradores en su artículo publicado en el 2010.

En lo que respecta a la cardiotoxicidad, en la población de este estudio, se presentó una disminución de la FEVI que osciló de un 10% a un 15% siendo asintomática para ambos pacientes y sin repercusión hemodinámica siendo menor que en el estudio realizado por Blackwell y colaboradores en el artículo titulado *Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer*. Esto puede estar en relación a que ambos pacientes tenían el antecedente de uso previo de antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina) y taxano (docetaxel).

La transaminasemia reportada en este estudio fue grado 2 para ambos pacientes en el primer ciclo de quimioterapia teniendo mejoría para el segundo ciclo de quimioterapia en ambos pacientes siendo que en este estudio fue menor que en el estudio reportado por Heinemann y colaboradores publicado en el 2011 titulado *A prospective multicenter phase II study of oral and*

i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer.

El tiempo a la progresión en la población de este estudio fue de 3 meses, siendo menor que en el estudio reportado por Heinemann y colaboradores publicado en el 2011 titulado *A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swain SM, Kim SB, Cortes J. Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25: 232-240.
2. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-471
3. Aldaco F, Pérez P, Cervantes G. Mortalidad por Cáncer en México 2000 - 2010: el recuento de los daños. *GAMO*. 2012;11(6):371-379
4. Perou C, Sorlie T, Eisen M. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747-52.
5. Pegram M, Pauletti G, Slamon D. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1998; 52 (3): 65-77.
6. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344 (11): 783-792.
7. Seidman A, Hudis C, Pierri MK. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (5): 1215-1221.
8. Valero V, Forbes J, Pegram MD. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for

patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (2): 149-156.

9. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (10): 2722-2730.

10. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K. 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.* 2011; 29(3):264-271.

11. Geyer CE, Forster J, Lindquist D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 (26): 2733-2743.

12. Blackwell KL, Burstein H, Sledge G, Stein S, Ellis C, Casey M, et al. Updated survival analysis of a randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 09-61.

13. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 2012; 379: 633-640.