



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

**ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO NO ALEATORIZADO PARA
VALORAR TOLERANCIA DE LAPATINIB SECUENCIAL CON
TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA Her2⁺ LOCALMENTE AVANZADO
NÚMERO DE REGISTRO: 386.2012**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
DR. ALEXANDRO MARTÍNEZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

MÉXICO, D.F., NOVIEMBRE DE 2013



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.

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
ASESOR DE TESIS

DR. ALEXANDRO MARTÍNEZ GARCÍA
AUTOR

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres Arturo y Ana Isabel por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por darme la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Por ser un excelente ejemplo de vida a seguir... los amo.

A mis hermanos Arianna y Abraham, porque son parte importante en mi vida, por su apoyo y amor incondicional.

A Dench, esposa y compañera, por haberme apoyado en las buenas y en las malas, pero sobre todo por su paciencia.

A mis asesores, Dr. Fernando Aldaco y Dra. Perla Pérez por la confianza que depositaron en mí, por su paciencia, su dedicación y su exigencia.

A mis grandes maestros: Guadalupe Cervantes, Laura Torrecillas, Fernando, Perla Pérez, Patricia Cortés, Lupita Díaz y Alex Juárez, de los que soy deudor y heredero, por todo lo que me han enseñado y por ser un estímulo constante en mi vida y mi trabajo.

A las personas (médicos, residentes, enfermeras y pacientes de oncología médica) sin cuyo apoyo no hubiera podido realizar este proyecto...Mil Gracias.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Summary.....	4
Antecedentes.....	6
Justificación.....	16
Pregunta de investigación.....	17
Objetivo.....	17
Material y métodos.....	18
Resultados.....	50
Discusión.....	55
Conclusión.....	58
Anexos.....	59
Bibliografía.....	71

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer¹. El 65% se diagnostica en etapas avanzadas. El tratamiento neoadyuvante, es un estándar de manejo para mujeres con cáncer de mama localmente avanzado⁴. En pacientes Her-2 positivo, el doble bloqueo de HER-2 con Trastuzumab y Lapatinib ha resultado en mejoría de la respuesta tumoral, sin embargo, con mayor toxicidad²⁸, por lo que decidimos realizar este estudio utilizando Lapatinib en administración secuencial con Trastuzumab en combinación con quimioterapia para valorar la tolerancia a este esquema.

Material y métodos: Estudio experimental con muestreo no aleatorio, descriptivo, homodémico, prospectivo, prolectivo, longitudinal y evaluación abierta realizado en la consulta estarna y área de quimioterapia del servicio de oncología médica. Mujeres entre 18 y 65 años con cáncer de mama localmente avanzado, HER-2 positivo. Se administro quimioterapia neoadyuvante con Paclitaxel semanal mas Lapatinib por 12 semanas, secuencial con Epirrubicina/ Ciclofosfamida/ Trastuzumab cada 3 semanas por 4 ciclos y se registró toxicidad de acuerdo a criterios de RECIST.

Resultados: Durante agosto del 2012 a julio del 2013 se incluyeron 5 pacientes. El 60% no concluyo la primera fase de Paclitaxel-lapatinib recibiendo 8.4 dosis semanales de tratamiento combinado, continuando solo con Paclitaxel hasta completar las 12 dosis semanales, por diarrea G3 en un paciente (20%) y G2

persistente en dos pacientes (40%). Se obtuvieron respuestas clínicas completas con el tratamiento con tan solo 4 semanas de tratamiento en el 80% de los pacientes, y respuesta patológica completa en 1 paciente y respuesta parcial en otro, 3 pacientes no son evaluables puesto aun se encuentran en neoadyuvancia y no han sido sometidos a procedimiento quirúrgico.

Discusión: La combinación de Paclitaxel-Lapatinib neoadyuvante, obtiene respuestas clínicas a muy corto tiempo de aplicación, a expensas de incrementar la toxicidad gastrointestinal en particular la diarrea, reportándose en grado 3 hasta en el 20% y requiriendo suspensión del tratamiento hasta en el 60% de los casos, lo que correlaciona con lo reportado en la literatura. Una vez concluida la fase de Paclitaxel-Lapatinib, Epirubicina-Ciclofosfamida-Trastuzumab es mucho mejor tolerado. Estos hallazgos y conclusiones son limitadas por el bajo reclutamiento durante el estudio.

Palabras clave: Cáncer de mama, Her2+, Neoadyuvancia, Lapatinib, Trastuzumab

SUMMARY

Background: Breast cancer is the leading cause of death from malignancy in Women¹. The 65% are diagnosed in advanced stages. Neoadjuvant treatment, is a standard management for women with breast cancer avanzado⁴ locally. In Her-2 positive patients, twice blocking HER-2 with Trastuzumab and Lapatinib has resulted in improved tumor response, however, more toxicidad²⁸, so we decided to conduct this study using sequential administration Lapatinib in Trastuzumab in combination with chemotherapy to assess tolerance to this scheme.

Methods: Experimental study with non-random sampling, descriptive homodemic prospective, prolective longitudinal and open assessment made in the consultation area estarna chemotherapy and medical oncology service. Women between 18 and 65 with locally advanced breast cancer, HER-2 positive. Neoadjuvant chemotherapy was administered with weekly paclitaxel for 12 weeks more Lapatinib, sequential epirubicin / cyclophosphamide / trastuzumab every 3 weeks for 4 cycles and toxicity was recorded according to RECIST criteria.

Results: During August 2012 to July 2013 were included 5 patients. 60% did not conclude the first phase of paclitaxel-lapatinib receiving weekly doses of 8.4 combined treatment with paclitaxel alone continuing to complete the 12 weekly doses G3 diarrhea in one patient (20%) and G2 persistent in two patients (40%). Complete clinical responses were obtained with treatment with only 4 weeks of treatment in 80% of patients, and pathological complete response in one patient

and one partial response in 3 patients were evaluable are still in place and have not neoadjuvancia undergone a surgical procedure.

Discussion: The combination of paclitaxel-lapatinib neoadjuvant clinical responses obtained in a very short time of application, at the expense of increased toxicity including diarrhea gastrointestinal, reporting grade 3 up to 20% and requiring treatment discontinuation in up to 60 % of cases, which correlates with that reported in the literature. Once the phase-Lapatinib Paclitaxel, Epirubicin-Cyclophosphamide-Trastuzumab is much better tolerated. These findings and conclusions are limited by the low recruitment during the study.

Keywords: Breast cancer, Her2+, Neoadjuvant, Lapatinib, Trastuzumab.

I. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con más de 520 000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control¹. En los Estados Unidos, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer, la segunda causa más común de muerte por cáncer y la principal causa de muerte entre las mujeres de 40 a 59 años. Se espera que aproximadamente 232,620 nuevos casos de cáncer de mama invasivo sea diagnosticados en los Estados Unidos en 2011, y que 39,970 mujeres morirán por la enfermedad. La probabilidad de por vida de desarrollar cáncer de mama es una en seis mujeres (una de cada ocho con enfermedad invasiva)². En nuestro país, según el reporte de histopatología (RHP) del 2003 el cáncer de mama ocupaba el segundo lugar de morbilidad en mujeres, después del Cáncer de cérvix in situ con 12,433 casos y la segunda causa de mortalidad con 3,889 casos. En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4,964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años³. Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que éste es uno de los factores de

riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59 años de edad fue de 29.1, en las personas de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil. Por todo lo anterior se le considera hoy en día un problema de salud pública.

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%.

El tratamiento neoadyuvante, se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia), es el método aceptado para mujeres con cáncer de mama localmente avanzado para quienes la cirugía inmediata es inadecuada y es una opción para las mujeres con cáncer de mama operable, especialmente cuando, basándose en el tamaño del tumor, se indica mastectomía en lugar de cirugía conservadora, y la paciente desea un intento de conservación de mama⁴. La quimioterapia (QT) neoadyuvante, fue desarrollada en la década de 1970 con el objetivo de mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado⁵. Con el desarrollo de regímenes de quimioterapia más eficaces, incluyendo combinaciones de taxano, la QT neoadyuvante ahora alcanza una tasa de respuesta clínica de 60 a 90 por ciento y tasas de respuesta patológica completa que van desde 10 a 30%⁶.

El principal beneficio clínico establecido de la QT neoadyuvante, comparado con el tratamiento posoperatorio o adyuvante es la estadificación a la baja de tumores voluminosos para mejorar las opciones de tratamiento⁷.

- Para pacientes con tumores localmente avanzados, cáncer de mama inoperable y cáncer inflamatorio, la QT neoadyuvante se ha vuelto es estándar de tratamiento. El objetivo de la neoadyuvancia es inducir la respuesta tumoral, para facilitar el control local a través de la resección quirúrgica y radioterapia, y mejorar la sobrevida global y libre de enfermedad.
- Para pacientes con estadio temprano, cáncer de mama operable, el tratamiento neoadyuvante ha mejorado las tasas de conservación de mama. Estudios clínicos, individualmente y en meta análisis, han demostrado que para estos pacientes, la neoadyuvancia resulta en sobrevida libre de enfermedad a largo plazo y sobrevida global comparable a la alcanzada con tratamiento sistémico posoperatorio.

El tratamiento neoadyuvante ha sido específicamente comparado con la quimioterapia adyuvante con los mismos esquemas en pacientes con cáncer de mama operable. Estos estudios clínicos no han demostrado diferencia en la sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad entre ambos tratamientos. Sin embargo, la neoadyuvancia resulta en un incremento en las tasas de cirugía conservadora de mama.

Dos estudios importantes que comparan la quimioterapia adyuvante con la quimioterapia neoadyuvante son el “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18” , donde se aleatorizaron 1523 pacientes con cáncer de mama etapas clínicas T1-T3, N0-1 a recibir quimioterapia neoadyuvante o

adyuvante, cada uno con 4 ciclos de esquema AC: Doxorubicina (60mg/m²) y Ciclofosfamida (600 mg/m²)⁸, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global a nueve años (69 vs 70%) o sobrevida libre de enfermedad (ambas 53%) con cualquiera de las 2 modalidades. En el seguimiento a 16 años, la diferencia en sobrevida global entre los dos grupos permaneció sin significancia estadística (HR = 0.99; 95% CI 0.85-1.16)⁹. Este estudio mostro una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta del tumor primario y el desenlace, y la mayoría de pacientes asignados al brazo de quimioterapia neoadyuvante fueron manejadas con cirugía conservadora de mama (68 vs 60%), especialmente aquellas pacientes con tumores mayores de 5 cm al momento de entrar al estudio. La tasa de recaída por cáncer de mama ipsilateral fue ligeramente mayor en el grupo de terapia neoadyuvante (10.7 vs 7.6%), especialmente entre las pacientes jóvenes (menores de 50 años), pero este hallazgo fue atribuido al hecho que las paciente jóvenes no recibieron tamoxifeno y en general, ninguna paciente recibió radioterapia.

El estudio “European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10902” es otro estudio que aleatorizó 698 pacientes con cáncer de mama T1c-T4b a recibir quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, cada una consistiendo en 4 ciclos de esquema FEC: Fluorouracilo (600 mg/m²), Epirubicina (60 mg/m²), y Ciclofosfamida (600 mg/m²)¹⁰. A una media de seguimiento de 56 meses, no se observo diferencia significativa entre ambas terapias en termino de sobrevida global a 4 años (82 vs 84%), sobrevida libre de progresión (65 vs 70%),

y recaída locorregional (10 vs 9.5%). En el grupo de tratamiento neoadyuvante, 23% de los pacientes tuvieron conversión a cirugía conservadora de mama.

Basado en los beneficios antes mencionados, se sugiere la aplicación de quimioterapia neoadyuvantes en11:

- Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado inoperable (estadios IIIA, IIIB y IIIC).
- Pacientes con estadio clínico temprano, cáncer de mama operable cuando el paciente desea preservación de mama y esta no es posible debido al tamaño tumoral o es probable que los resultados cosméticos sean subóptimos, esto incluye a los estadios IIA, IIB, y IIIA T3N1.

Los esquemas basados en antraciclinas y taxanos han sido estudiados extensamente y como consecuencia, ampliamente utilizados. Esquemas neoadyuvantes con involucro de nuevos agentes y/o combinaciones son investigados constantemente, sin embargo, ningún esquema ha demostrado ser superior.

Algunos de los esquemas de QT neoadyuvante basados en antracíclicos incluyen: Doxorubicina (60 mg/m²) y Ciclofosfamida (600 mg/m²) (AC)¹²; Fluorouracilo (600 mg/m²), Epirubicina (60 mg/m²), y Ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC, CEF)¹³; y Fluorouracilo (600 mg/m²), Doxorubicina (60 mg/m²), y Ciclofosfamida (600 mg/m²) (FAC)¹⁴. Estos esquemas neoadyuvantes muestran desenlaces comparables con relación al contexto adyuvante.

La sustitución de Docetaxel por Ciclofosfamida en QT neoadyuvante no mostro ningún beneficio sobre el estándar Doxorubicina y Ciclofosfamida (AC) en un estudio de 363 pacientes (con tumores primarios ≥ 3 cm, carcinoma inflamatorio de

mama o cáncer de mama localmente avanzado) que fueron asignados al azar a seis ciclos de Doxorubicina neoadyuvante más Docetaxel (AD) o AC15. A los 32 meses de seguimiento, no hubo ninguna diferencia significativa entre los tratamientos en la tasa de respuesta clínica global (ORR, 70 frente a 61 por ciento), la respuesta completa patológica (pCR) en mama y axila (12 frente a 16%) o cirugía conservadora de mama (20 por ciento para ambos).

La administración secuencial de Docetaxel a un esquema neoadyuvante basado en antraciclinas resulto en mayores tasas de respuesta y los datos preliminares sugirieron mejoría en la supervivencia¹⁶. Sin embargo, en otros ensayos, no se ha podido mejorar la supervivencia con AC u otros esquemas con antraciclinas¹⁷.

La duración óptima de la QT neoadyuvante no se ha establecido. Una duración prolongada, típicamente seis en vez de 3 o 4 ciclos, ha resultado en tasas más altas de respuesta patológica completa¹⁸⁻²⁰. Las recomendaciones de los expertos es administrar de 4 a 6 ciclos de QT neoadyuvante, en tanto no haya progresión de la enfermedad.

Una ventaja teórica con el tratamiento neoadyuvante es que en caso de progresión de la enfermedad o respuesta tumoral insuficiente, el tratamiento puede ser modificado o suspendido a favor de tratamiento locoregional. Sin embargo, los estudios no han mostrado mejoría en los desenlaces por una sustitución de medio curso del régimen de QT debido a la falta de respuesta inicial. Como se vio en el estudio GeparTrio, más de 2070 paciente con cáncer de mama con enfermedad operable o localmente avanzada, recibieron 2 ciclos trisemanales con esquema TAC (Docetxel, Doxorubicina y Ciclofosfamida)²¹. Los paciente que no alcanzaron disminución en el tamaño tumoral de cuando menos

50% (no respondedores) fueron aleatorizados a recibir 4 ciclos mas de TAC o 4 ciclos de la combinación Vinorelbina mas Capecitabina. En los no respondedores, no hubo diferencia significativa entre los 2 esquemas de tratamiento (continuar el mismo tratamiento o cambiar a un nuevo esquema) en tasas de respuesta por ultrasonido (50.5 vs 51.2%), tasas de respuesta patológica completa (5.3 vs 6.0%), y tasas de conservación de mama.

Quimioterapia Neoadyuvante en paciente con Cáncer de mama HER-2 positivo.

Trastuzumab en combinación con quimioterapia, tanto en el contexto adyuvante y metastásico, ha resultado en una mejoría de la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global para pacientes con cáncer de mama con receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER-2). Para pacientes con HER-2 positivo la adición de Trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante está recomendado basado en la mejoría de las tasas de respuesta patológica completa. Cuando se agrego Trastuzumab, a varios esquemas de quimioterapia neoadyuvante en varios estudios de fase II, resulto en tasas de respuesta patológica completa en un rango de 12 a 76%²². Estudios fase III han demostrado que el agregar Trastuzumab a un esquema neoadyuvante, mejora las tasas de respuesta patológica completa y la sobrevida libre de eventos²³.

En el estudio NOAH (Neoadyuvant Herceptin Trial), 228 paciente con cáncer de mama localmente avanzado HER-2 positivo, fueron asignados al azar a recibir Trastuzumab concomitante con quimioterapia neoadyuvante, seguido de Trastuzumab adyuvante (hasta completar 1 año de tratamiento) o quimioterapia neoadyuvante solamente. La quimioterapia neoadyuvante consistió de tres ciclos de

Doxorrubicina y Paclitaxel (AT) cada 21 días, seguido de cuatro ciclos de Paclitaxel cada 21 días, y luego 3 ciclos de Ciclofosfamida, Metotrexate, y 5-Fluoruracilo (esquema CMF, en los días 1 y 8 cada 28 días)²⁴. Los paciente que recibieron Trastuzumab comparado al brazo que solamente recibió quimioterapia tuvieron una mejoría significativa en las tasas de respuesta patológica completa (43 vs 23%) y sobrevida libre de eventos a 3 años (71 vs 56%). Con una media de seguimiento de 3.2 años, no hubo diferencia significativa en sobrevida global (87 vs 79%). En el estudio GeparQuattro, el subgrupo de 445 pacientes con cáncer de mama operable o localmente avanzado HER-2 positivo recibió Trastuzumab concomitantemente de manera aleatoria con uno de 3 esquemas de quimioterapia neoadyuvante, seguido de Trastuzumab adyuvante por 1 año (64%). Los esquemas de QT neoadyuvante consistieron en 4 ciclos de Epirubicina y Ciclofosfamida seguido de 4 ciclos de Docetaxel (EC x 4 + Docetaxel x 4), cuatro ciclos de Docetaxel concomitante con Capecitabina, o cuatro ciclos de Docetaxel seguido de Capecitabina. Se observo respuesta patológica completa en 31.7% de los pacientes con enfermedad HER-2 positiva. A pesar de la alta tasa de respuesta patológica completa alcanzada en los pacientes con enfermedad HER-2 positivo contra los HER-2 negativo (31.7 vs 15.7%), las tasas de conversión de cirugía no difirió (63 vs 65%, respectivamente) ²⁵. Basados principalmente en el beneficio en sobrevida y tasas de respuesta patológica completa que ofrece Trastuzumab en paciente con cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2 en el contexto adyuvante, se recomienda su inclusión en la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con HER-2 positivo.

Debido a la preocupación de cardiotoxicidad con el uso concomitante de antraciclinas y Trastuzumab, todos los estudios de adyuvancia con Trastuzumab fueron desarrollados utilizando la administración secuencial de ambos agentes. Sin embargo, resultados de 3 estudios fase III de Trastuzumab neoadyuvante en combinación con antraciclinas, han puesto en tela de juicio este dogma. En el estudio HERCULES 120 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo y adecuada función cardiaca, recibieron Trastuzumab (4 mg/kg en dosis de carga IV y posteriormente 2 mg/kg cada semana) mas Ciclofosfamida (600 mg/m²) y Epirubicina (60 mg/m²)(HEC-60) o 90 mg/m² (HEC-90) por 6 ciclos, seguido de Trastuzumab monodroga hasta la progresión. Sesenta pacientes con enfermedad HER-2 negativo recibieron Epirubicina (90 mg/m²) y Ciclofosfamida (EC-90) solamente²⁶. Observándose tasas de respuesta tumoral de 57%, 60%, and 25% en los brazos HEC-60, HEC-90, and EC-90 respectivamente y cardiotoxicidad en 5.0%, 1.7% y 0% con HEC-90, HEC-60 y EC-90 respectivamente, sin evidenciarse muertes relacionadas a cardiopatía. Por lo que se considera una opción de manejo adyuvante o neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.

De los paciente con tumores HER-2 positivos y enfermedad residual, 30% de los tumores pierde la amplificación del HER-2 después de la neoadyuvancia con Trastuzumab y quimioterapia. Por lo tanto, el estado de HER-2 debe ser reevaluado en el tumor residual identificado en la cirugía²⁷.

Lapatinib, un inhibidor dual del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y HER-2, se ha investigado solo o en combinación con Trastuzumab y quimioterapia neoadyuvante. Resultados preliminares sugieren tasas de

respuestas patológicas completas promisorias pero con mayor toxicidad, principalmente diarrea.

El bloqueo dual EGFR/HER-2 con lapatinib/Trastuzumab puede ser más efectivo que utilizar un agente único en combinación con quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento de cáncer de mama HER-2 positivo. Resultados preliminares del estudio Neo-ALTTO, BIG 01-06/EGF 106903 (Neo-adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial) presentados en el Simposio de mama de San Antonio en 2010²⁸, mostraron que el uso concomitante de lapatinib y trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante basada en paclitaxel alcanzo tasas de respuestas respuesta patológica completa significativamente mayores que Trastuzumab o Lapatinib por separado (51.3 vs 29.5 vs 24.7 %, respectivamente).

II. JUSTIFICACION.

Resultados del estudio Neo-ALTTO (BIG 01-06/EGF 106903), han mostrado un incremento significativo en las tasas de respuesta patológica completa con la combinación lapatinib/trastuzumab neoadyuvante comparado con trastuzumab (51% vs 29.5%; $P = .0001$), tasas de respuesta patológica total (mama y ganglionar) (47% vs 28%; $P = .001$), respuesta clínica global a 6 semanas (67% vs. 30%; $P < .001$), respuesta clínica global al momento de la cirugía (80% vs 70.5%; $P = .049$), y porcentaje de paciente con ganglios negativos al momento de la cirugía (69% vs 57%; $P = .03$). La mejoría en las tasas de respuesta patológica completa fue observada tanto en pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos (42% vs 23%; $P = .03$) y receptores hormonales negativos (61% vs 36.5%; $P = .005$) para la combinación de lapatinib/trastuzumab comparado con trastuzumab. Sin embargo, en este estudio el brazo de la combinación lapatinib/trastuzumab estuvo asociado a mayor toxicidad grado ≥ 3 comparado con el brazo de trastuzumab, incluyendo diarrea (23% y 21% vs 2%), toxicidad hepática (13% y 89% vs 1%), neutropenia (16% y 9% vs 3%), y trastornos cutáneos (75% y 7% vs 3%) respectivamente. La toxicidad asociada con lapatinib resulto en una reducción en la dosis de tratamiento planeado de inicio, con solo el 61% de los pacientes completando el estudio en el brazo de lapatinib/trastuzumab, comparado con 92% de los pacientes en el brazo de trastuzumab.

Como ya se comento el uso concomitante de Lapatinib mas Trastuzumab derivó en mayor beneficio a expensas de mayor toxicidad, por lo que proponemos llevar a cabo un estudio en nuestro Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con quimioterapia neoadyuvante mas utilización secuencial con Lapatinib seguido de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama avanzado para valorar su tolerancia, tratando de preservar el beneficio observado en la respuesta tumoral por el doble bloqueo anti-HER-2.

III.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Será bien tolerado el uso secuencial de Lapatinib-Trastuzumab más quimioterapia neoadyuvante a base de Paclitaxel – Epirrubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama Her2⁺ localmente avanzado?

IV.- OBJETIVOS.

Objetivo General.

Valorar la tolerancia de acuerdo a criterios del National Cancer Institute (NCI) de la administración de Lapatinib y Trastuzumab administrados de manera secuencial combinado con quimioterapia Neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER-2 positivo.

V.- HIPOTESIS.

La Administración Lapatinib más Paclitaxel secuencial con Trastuzumab mas Epirubicina Ciclofosfamida neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER-2 positivo, es bien tolerado.

VI.- MATERIAL Y MÉTODOS.

A.- DISEÑO

Experimental, muestreo no aleatorio, descriptivo, homodémico, prospectivo, prolectivo, longitudinal y evaluación abierta

B.- UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Área de consulta externa y quimioterapia del servicio de oncología médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

C.- POBLACION

Mujeres derechohabientes del ISSSTE del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de Cáncer de Mama HER-2 positivo localmente avanzado, candidatas a tratamiento Neoadyuvante

D.- CRITERIOS

Criterios de Inclusión.

1. Edad: de 18 años a 65 años.
2. Estado funcional según clasificación de ECOG: 0 - 2
3. Cáncer de mama invasivo confirmado histológicamente

4. Tumor primario mayor de 2 cm de diámetro, medido por examen clínico y mamografía o ultrasonido (IIA, IIB, IIIA, IIIB).
5. Cualquier N.
6. Sin evidencia de metástasis (M0).
7. Sobre expresión o amplificación de HER2 +++ por inmunohistoquímica o FISH/CISH positivo.
8. Biopsia adecuada para determinación de Receptores Hormonales.
9. Función Hematológica
 - Neutrófilos absolutos: $>1.5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas $>120 \times 10^9/L$
 - Hemoglobina $\geq 10 \text{ g/dL}$
10. Función hepática Normal.
11. Función renal.
 - Creatinina Normal
12. Función Cardiovascular:
13. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 55\%$.
14. Firma de Consentimiento informado.
15. Mujeres premenopausicas: prueba de embarazo negativa.
16. Mujeres en edad reproductiva: uso de método anticonceptivo aprobado por el investigador (No hormonales).
17. Tolerancia a la vía oral.

Criterios de Exclusión.

1. Haber recibido tratamiento previo para cáncer de mama, incluyendo Radioterapia.
2. Antecedente de neoplasia maligna previa (menor de 10 años) o actual, excepto para los tratados con objetivo curativo:
 - Carcinoma basocelular o escamocelular de la piel.
 - Carcinoma in situ del Cérvix.
3. Cáncer de mama bilateral.
4. Con antecedente de cardiopatía : Angina, arritmias, insuficiencia cardiaca crónica, infarto al miocardio, hipertensión descontrolada ($\geq 180/110$ mmHg), diabetes mellitus descontrolada (glucosa en ayuno mayor de 140 mg/dL, Cetoacidosis y/o Estado hiperosmolar), disnea de reposo y tratamiento crónico con oxígeno.
5. Enfermedad comorbida o condición que podría hacer inapropiada la participación en el estudio o una trastorno medico serio que pudiera interferir con la seguridad del paciente:
 - Infección activa o no resuelta.
 - Demencia, estado mental alterado, o cualquier condición psiquiátrica que evite el entendimiento o aceptación del consentimiento informado.
 - Síndrome de mala absorción, enfermedad que afecte significativamente la función gastrointestinal, o resección del estomago o intestino delgado, colitis ulcerativa.

6. Tratamiento neoadyuvante concomitante (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, tratamiento biológico).
7. Uso concomitante con un agente de investigación o participación en otro estudio clínico terapéutico.
8. Reacción de hipersensibilidad o idiosincrática inmediata o retardada conocida a medicamentos químicamente relacionados a trastuzumab o lapatinib o sus excipientes.
9. Mujer lactando.
10. Uso concomitante de inhibidores o inductores de CYP3A4.
11. Neuropatía pre-existente igual o mayor a grado 2, según NCI-CTC V4.
12. Diarrea preexistente grado 2.

Criterios de Eliminación.

1. Retiro de consentimiento informado por el paciente.
2. Que no acuda a sus consultas.
3. No continuación del tratamiento por 3 semanas o más después del inicio.

E.- TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Considerando que no encontramos antecedentes sobre el uso de quimioterapia neoadyuvante más utilización secuencial de Lapatinib seguido de Trastuzumab en la literatura médica, además de que no conocemos el efecto buscado (50%) decidimos realizar un estudio preliminar tipo piloto en el que incluirá un tamaño de muestra de 10 pacientes con Cáncer de mama HER-2 positivo con Enfermedad Localmente avanzada. Con los resultados obtenidos se recalculara el tamaño de muestra para estudios subsecuentes.

F.- VARIABLES.

Variable Independiente

Uso secuencial de Lapatinib – Trastuzumab mas quimioterapia neoadyuvante.

Variable Dependiente

Tolerancia la tratamiento

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias.	En base a escala de ECOG.	Cualitativa ordinal.	ECOG 0: paciente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria. ECOG 1:

			<p>paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña normalmente sus actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno.</p> <p>ECOG 2: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, tiene síntomas que le obligan</p>
--	--	--	---

				<p>a permanecer en la cama < 50% del día.</p> <p>ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.</p> <p>ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de</p>
--	--	--	--	--

				la vida diaria. ECOG 5: Paciente fallecido.
Neoadyuvanci a	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía, iniciando con una combinación de fármaco por 4 ciclos y continuando	En base a la quimioterapia planeada en el estudio: Paclitaxel 80 mg/m ² IV cada semana mas Lapatinib 750 mg VO cada 24 hrs por 12 semanas posterior-mente Trastuzumab 8 mg/kg dosis de impregnación y 6 mg/kg mas Epirru- bicina 75 mg/m ² y Ciclofosfamida 600 mg/m ² (esquema EC) cada 3 semanas	Cuantitativ a continua	Unidad de miligramos.

	posteriormente con la siguiente combinación, hasta completar 8 ciclos de tratamiento en total.	por 4 ciclos.		
Estado de receptores hormonales	Expresión o amplificación de receptor de membrana para estrógenos y progestágenos .	En base a resultado de patología por inmunohistoquímica.	Cualitativa Nominal	1.- Positivo. 2.- Negativo.
Estado de HER-2	Expresión o amplificación de receptor de membrana de la familia ErbB.	En base a resultado de patología por inmunohistoquímica y/o FISH o CISH.	Cualitativa Nominal	1.- Positivo. 2.- Negativo.

Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos antes de que la información de la resección quirúrgica esté disponible o del inicio del tratamiento neoadyuvante.	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal	1.- Estadio 0. 2.- Estadio I. 3.- Estadio IIA. 4.- Estadio IIB. 5.- Estadio IIIA. 6.- Estadio IIIB. 7.- Estadio IIIC. 8.- Estadio IV.
Evento adverso	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1.- Leve, asintomático o síntomas leves; solo observación clínica o diagnóstica; sin indicación de

	<p>temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento medico.</p>		<p>intervención. Grado 2.- Moderada; indicación de intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3.- Severa o medicamente significativa pero que no compromete inmediatament e la vida; requiere hospitalización . Limita las</p>
--	--	--	---

				<p>actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado.</p> <p>Grado 4.- Situación que ponen en peligro la vida. Requiere intervención urgente.</p> <p>Grado 5.- Muerte.</p>
Tolerancia	Se considerara bien tolerado cuando el paciente presente cualquiera de los siguientes aspectos por abajo del	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03.	Cualitativa .	<p>1.- Bien tolerado.</p> <p>2.- Mal tolerado.</p>

	<p>grado ≤ 3.</p> <p>Diarrea,</p> <p>Toxicidad hepática,</p> <p>neutropenia,</p> <p>Dermatosis,</p> <p>Neuropatía y cardiotoxicidad</p> <p>. * (Ver abajo)</p> <p>Cuando presente al menos uno de los parámetros mencionados arriba del grado 4 se considerara no tolerado</p>			
Cardiotoxicidad	Efectos secundarios cardiacos por el uso de	De acuerdo a resultado de FEVI medido por Ecografía	Cuantitativa continua expresada en	<i>Disfunción Sistólica:</i> 1. Disminución de la FEVI en

	quimioterapia.	transtorácica	porcentaje	reposo \geq 15% de la basal aunque persista en rango de normalidad.
Diarrea	Trastorno caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y acuosos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativ a Continua	Grado 1.- Aumento de < 4 evacuaciones al día. Grado 2.- Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día. Grado 3.- Aumento de \geq 7 evacuaciones al día, incontinencia o indicación de

				<p>hospitalización</p> <p>.</p> <p>Grado 4.- consecuencias que comprometen la vida.</p> <p>Grado 5.- Muerte.</p>
Toxicidad hepática	Daño, sea funcional o anatómico, del hígado inducido por compuestos químicos u orgánicos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<p>Fosfatasa alcalina:</p> <p>Grado 0: dentro de límite normal.</p> <p>Grado 1: del límite inferior normal (ULN) a 2.5 x ULN.</p> <p>Grado 2: >2.5 a 5 x ULN</p> <p>Grado 3: >5 a 20 x ULN</p> <p>Grado 4: >20 x</p>

				<p>ULN</p> <p>Bilirrubina:</p> <p>Grado 0: dentro de límite normal.</p> <p>Grado 1: > ULN a 1.5 x ULN</p> <p>Grado 2: >1.5 a 3 x ULN</p> <p>Grado 3: >3 a 10 x ULN</p> <p>Grado 4: >10 x ULN</p> <p>Transaminasas (AST y ALT) :</p> <p>Grado 0: Dentro del límite normal.</p> <p>Grado 1: >ULN a 2.5 x ULN.</p>
--	--	--	--	--

				<p>Grado 2: >2.5 a 5 x ULN.</p> <p>Grado 3: >5 a 20 x ULN.</p> <p>Grado 4: >20 x ULN.</p>
Neutropenia	Disminución en el número de neutrófilos.	<p>Hallazgo basado en resultados de laboratorio en una muestra de sangre.</p> <p>En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>Grado 1: <límite inferior normal - 1500/mm³.</p> <p>Grado 2: <1500 - 1000/mm³.</p> <p>Grado 3: <1000 - 500/mm³.</p> <p>Grado 4: <500 /mm³.</p>
Dermatosis (Rash)	Trastorno caracterizado por maculas, pápulas y/o pústulas.	<p>En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03</p>	<p>Cualitativa</p> <p>ordinal</p>	<p>Grado 1: cubre < 10% de SC.</p> <p>Grado 2: Cubre de 10 a</p>

				30% de SC. Grado 3: Cubre >30% de SC.
Neuropatía	Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios periféricos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	Grado 1: Asintomático. Grado 2: Síntomas moderados; limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3: Síntomas severos; limitación de las actividades básicas de la vida diaria. Grado 4:

				Conse- cuencias que ponen en riesgo al vida. Grado 5: Muerte.
Respuesta patológica completa	Utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS): Cáncer de mama no invasivo en las mamas o cáncer in situ no invasivo en el espécimen de mama. Respuesta completa se define como la desaparición	En base a guías del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP).	Cualitativa Nominal	1.- Si 2.- No

	de todas las lesiones.			
Respuesta clínica global a la semana 6.	Se refiere a la suma de la respuesta clínica completa y respuesta parcial. - Respuesta completa se define como la desaparición de todas las lesiones. - Respuesta parcial se define como una disminución de la masa tumoral mayor de 50% en sus	Respuesta completa y/o respuesta parcial, evaluado mediante examen clínico. Utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Cualitativa Nominal	1.- Respuesta completa. 2.- Respuesta parcial. 3.- Progresión de la enfermedad.

	<p>dimensiones mayores y en la lesión de mayor tamaño.</p> <p>- Progresión de la enfermedad se define como un incremento mayor a 25% en la suma de los productos de las lesiones medibles.</p>			
<p>Respuesta clínica global a la cirugía.</p>	<p>Respuesta completa se define como la desaparición de todas las lesiones.</p> <p>Respuesta parcial se define como</p>	<p>Respuesta completa y/o respuesta parcial, evaluado mediante examen clínico, y medición por mamografía y ultrasonido bidimensional de</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.- Respuesta completa.</p> <p>2.- Respuesta parcial.</p> <p>3.- Progresión de la enfermedad.</p>

	<p>una disminución de la masa tumoral mayor de 50% en sus dimensiones mayores y en la lesión de mayor tamaño. Progresión de la enfermedad se define como un incremento mayor a 25% en la suma de los productos de las lesiones medibles.</p>	<p>mama al momento de la cirugía (semana 20 a 22). Utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</p>		
--	--	---	--	--

G.- PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

A los pacientes que reunieron los criterios de selección se les invitaró a participar en el estudio explicándoles en detalle las características del mismo, firmando carta de consentimiento informado y sólo entonces se procedió a iniciar el tratamiento con Paclitaxel/Lapatinib secuencial con EC/Trastuzumab.

Al momento del ingreso al protocolo cada paciente contaba con su formato de Recolección de datos, los cuales se registraban de forma manual durante todo el estudio y se integraban a una carpeta destinada para cada paciente.

La información obtenida que se registraba en las Hojas de Recolección de Datos eran los siguientes.

- Registro basal: Este formato registrará datos personales, antecedentes de importancia (no patológicos y patológicos), estadio clínico de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC 2010, , exploración física, laboratorios, estudios de gabinete.

Además se intrgró la información en el sistema electrónico de acuerdo al formato del sistema SIHA.

En el área de consulta externa de Oncología Médica ubicada en primer piso Torre de consultas de CMN 20 de Noviembre se realizo el Registro basal y aplicación de tratamiento.

El plan de aplicación de tratamiento se lllevó a cabo bajo los lineamientos de la NOM 045 en la que personal de enfermería asignado al área de Oncología Médica verificaró y supervisó los 5 pasos correctos para la administración de

quimioterapia (Medicamento correcto, paciente correcto, intervalo, dosis, vía y tiempo de administración correcta).

Previas medidas de asepsia y antisepsia se canalizaba una vía endovenosa en vena braqui-cefálica en cualquiera de las extremidades torácicas o en catéter central y/o reservorio de contar con este recurso, se verificaba retorno endovenoso y descartaba infiltración de la misma con solución Cloruro de Sodio al 0.9%, posteriormente se administraba la pre medicación la cual consistía en:

- Setron (granisetron, ondansetron, tropisetron o palonosetron) a dosis estándar.
- Dexametasona 16 a 20 mg IV dosis única.
- Difenhidramina 25 mg IV DU o un equivalente receptor antagonista de histamina H1 (Solo en caso de Trastuzumab y Paclitaxel).
- Ranitidina 50 mg IV DU (Solo en caso de Paclitaxel).

Después se procedía a la aplicación de la Quimioterapia:

- **Paclitaxel 80 mg/m² IV cada semana mas Lapatinib 750 mg VO cada 24 hrs por 12 semanas, seguido de Trastuzumab 8 mg/kg dosis de impregnación y posteriormente a 6 mg/kg mas Epirubicina 75 mg/m² y Ciclofosfamida 600 mg/m² (esquema EC) cada 3 semanas por 4 ciclos.**

Una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante, se envió a las pacientes a realización de mastectomía, la cual se realizó en un lapso no mayor a 6 semanas de haber concluido su último ciclo de EC.

Reacciones adversas al tratamiento.

En caso de reacción alérgica al tratamiento Grado 1 o 2 durante la infusión de medicamento, se administró una nueva dosis de Difenhidramina 50 mg IV o un equivalente antagonista del receptor de histamina H1 y Metilprednisolona 125 mg IV.

En caso de reacción Grado 3 o 4; se suspendía la infusión y se administraba Metilprednisolona 300 mg IV.

De ser necesario se realizarían maniobras de Reanimación Cardiopulmonar Básica y Avanzada, utilizando los elementos establecidos de acuerdo a las medidas de Emergencia, y se le daría manejo multidisciplinario que sea necesario. Las pacientes permanecerían en hospitalización durante 24hrs y/o hasta resolverse el cuadro clínico.

En caso de cualquier reacción adversa Grado 3 o 4 relacionadas a la Quimioterapia se hospitalizaría a la paciente y se mantendría en vigilancia de manera estrecha hasta la resolución, informando al Comité de Ética e Investigación y autoridades del CMN 20 de Noviembre en un plazo no mayor 48hrs, así como durante la evolución intrahospitalaria.

En caso de diarrea Grado 1 o 2 se iniciaba manejo con Loperamida 4 mg VO dosis inicial y posteriormente 2 mg VO cada 8 hrs hasta resolverse por un lapso no mayor de 48hrs.

En caso de persistir el paciente podía acudir con cita abierta a la Consulta Externa de Oncología Médica ubicada en primer piso de Torre de consultas de CMN 20 de Noviembre para su valoración por el personal médico de oncología.

En caso de diarrea Grado 3 o 4 se iniciaba manejo con Loperamida 4 mg VO dosis inicial y posteriormente 2 mg VO cada 6 hrs, en caso de persistir se continuaba con Loperamida 2 mg VO cada 4 hrs hasta resolverse por un lapso no mayor de 48hrs.

En caso de persistir la paciente podía acudir con cita abierta a la Consulta Externa de Oncología Médica ubicada en primer piso de Torre de consultas de CMN 20 de Noviembre y/o Admisión Continua Adultos y se iniciaba manejo de rehidratación endovenosa con Solución Fisiológica Cloruro de sodio 0.9% de 1000 ml para 12hrs, y se tomaban muestras de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos sérico y valoración por el Equipo de Oncología Médica para determinar si es necesario de manejo intrahospitalario.

Durante el seguimiento en caso de que la paciente estuviera en edad reproductiva, se realizaba prueba de embarazo previo al inicio de tratamiento y se iniciara método de planificación familiar que el investigador considere apropiado.

En cada cita se realizaba exploración física, y revisaban laboratorios de control con biometría hemática cada semana (durante el uso de Paclitaxel) y Biometría hemática, Química Sanguínea, Electrolitos y Minerales séricos, Pruebas de Funcionamiento Hepático cada 3 semanas, previo a la aplicación de siguiente ciclo de tratamiento.

A todas las pacientes se les realizaba ecocardiografía cada 4 semanas para detectar tempranamente una disminución de la función ventricular y después del último ciclo de quimioterapia, cada 3 meses. La conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco se realizó de acuerdo a las

recomendaciones de la Cuarta revisión del consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento de cáncer de mamario:

	Baja Absoluta de FEVI		
	< 10%	10% a 15%	>15%
FEVI Normal	Continua	Continua	Suspender*
1% a 5% por debajo del LN de la FEVI.	Continua	Suspender*	Suspender*
>5% por debajo del LN de la FEVI.	Suspender*	Suspender*	Suspender*

Si se suspendía el tratamiento por cardiotoxicidad, se repetía la FEVI en cuatro semanas. Si cumplía los criterios para continuar, se reiniciaba el tratamiento; en caso de dos interrupciones consecutivas de un total de tres suspensiones, se descontinuaba el trastuzumab.

Ajuste de dosis:

En caso de reacción adversa al tratamiento o toxicidad, se reducía la dosis de Quimioterapia de la siguiente manera:

	Grado 1	Grado 2	Grado 3*	Grado 4*
1er evento	100%	Esperar resolución grado 0 o 1, dosis 100%.	Esperar resolución. Disminuir dosis 25%.	Esperar resolución. Disminuir dosis 25%. Valorar si sale de protocolo.
2do evento o	100%	Disminuir dosis	Disminuir dosis	Disminuir

subsecuente		25%	50%, valorar si sale de protocolo.	dosis 50%, valorar si sale de protocolo.
--------------------	--	-----	------------------------------------	--

*No aplica para neutropenia en primer evento. No aplica para Trastuzumab.

Los pacientes que durante o al final del estudio presentaran enfermedad estable o progresión, serían valoradas de acuerdo a las normas de tratamiento del Servicio de Oncología de esta Institución.

Uso de otros medicamentos:

Se aplicó profilaxis primaria con Filgrastim a todos los casos en la fase de Paclitaxel/Lapatinib, iniciando con 300 mcg., 2 dosis en el primer ciclo.

- Para la fase EC se administraba a criterio del médico.
- La dosis de Filgrastim se podía ajustar de acuerdo a la respuesta.

En caso de sospecha de proceso infeccioso o corroborado mediante exploración física, laboratorio o estudio de gabinete, estaba permitido el uso de antibioticoterapia ya sea profiláctica, empírica o de acuerdo a resultados de antibiograma.

Estaba permitido el uso de medicamentos en forma profiláctica y terapéutica para Rash cutáneo. Este tratamiento y seguimiento de toxicidades se realizaría de manera conjunta con el servicio de Dermatología de este CMN 20 de Noviembre, se especificará el tipo, tiempo y forma de aplicación.

Registro:

Se registró en hoja de recolección de datos el inicio de tratamiento y en cada una de las valoraciones, el número de ciclos; exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, toxicidad (de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos V4.0.) y respuesta de acuerdo a los criterios de la OMS.

En caso de Fin de tratamiento, se registraba el motivo, exploración física, laboratorios y estudios de gabinete, toxicidad (de acuerdo a los criterios CTCAE v 4.0); y la respuesta.

Durante el seguimiento se registró la toxicidad tardía y el estado de la enfermedad. En caso de presentar evento adverso el paciente era instruido para acudir al servicio de admisión continua adultos y/o a la consulta externa del servicio de Oncología Médica para iniciar tratamiento específico. Aquellos pacientes con pobre respuesta al tratamiento instituido eran hospitalizados en el servicio de Oncología Médica localizado en el tercer piso cuarta sección del edificio A.

H.- ANALISIS ESTADÍSTICO.

Para variables cuantitativas se calculó medias, medianas y desviaciones estándar, para variables calitativas se calcularon frecuencias.

VII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este proyecto de investigación se realizará con fundamento en las normas éticas en materia de investigación, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989, código de Nuremberg (1946) y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Todo paciente ingresado al estudio Firmará una Carta de Consentimiento Informado, en donde en forma escrita y en lenguaje no médico se le explicará sobre los objetivos del estudio, el plan de tratamiento y los posibles efectos adversos del mismo, los cuales se informarán en caso de presentarse a los respectivos comités y autoridades del hospital en un plazo no mayor de 48 hrs.

Los datos obtenidos por la participación de los pacientes serán manejados con total confidencialidad y solo se aplicaran con fines de investigación.

No se tiene ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, incluyendo ningún interés financiero, personal, familiar o de otro tipo en, y (u) otra relación con un tercero, que:

- Pueda tener un interés comercial atribuido en obtener el acceso a cualquier información confidencial obtenida durante el desarrollo del protocolo de investigación.

Los investigadores:

- Nos conduciremos por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad,

confidencialidad y competencia técnica. El cumplimiento de estos principios garantiza la adecuada realización del protocolo de investigación.

- Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente se comunicará al Comité de ética.
- No estamos sujetos a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar.

VIII.- RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.

1. Recursos Humanos.

- Dr. Fernando Aldaco Sarvide, Medico Adscrito al servicio de Oncología Médica.
 - Director de tesis.
 - Asesor metodológico.
- Dra. Perla Pérez Pérez, Medico Adscrito al servicio de Oncología Médica.
 - Investigador asociado.
 - Asesor metodológico.
- Dr. Alexandro Martínez García, Medico Residente de Oncología Médica.
 - Involucrado en todos los procesos del estudio.

2. Recursos materiales.

- Instalaciones de consulta externa de oncología médica.

- Instalaciones de área de aplicación de quimioterapia, en primer piso de torre de consulta externa.
- Material de oficina y computo.

3. Recursos financieros.

- Se utilizaron medicamentos, equipo y laboratorio de uso rutinario en el tratamiento de pacientes con Cáncer de mama. No se requirió de financiamiento debido a que todo el material está incluido en los recursos habituales del Servicio de Oncología Médica.
- Clave institucional de la quimioterapia, terapia blanco y factor estimulante de colonias de granulocitos utilizados en el protocolo: Trastuzumab 440 mg (5324); Epirubicina 10 mg (1773) y 50 mg (1774); Paclitaxel 300 mg (5435); Ciclofosfamida 200 mg (1752) y 500 mg (1753); Lapatinib 250 mg (5421) y finalmente Filgrastim 300 mcg (5432).

IX. RESULTADOS.

Se estudiaron 5 pacientes, sin tratamiento de quimioterapia previo, de 51 a 65 años de edad con media de 61 años, con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado etapas IIA (0%); IIB (20%), IIIA (60%) y IIIB (20%) de acuerdo a TNM, el diagnóstico fue corroborado histológicamente. Las características basales de las pacientes se describen en el **cuadro 1**.

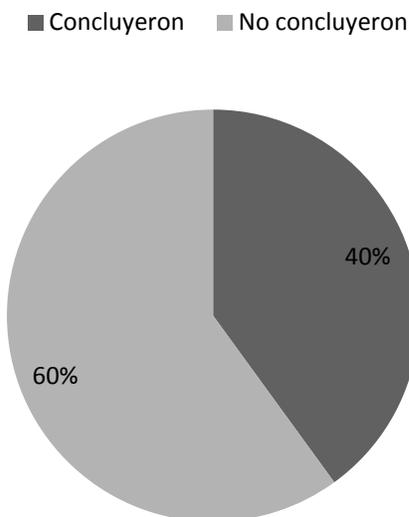
Cuadro 1. Características de las pacientes.		
	Media (Rango)	No. (%)
Edad (años)	61 (51 – 65)	
Cáncer de mama		
Ductal		5 (100%)
Lobulillar		0
Otro		0
Etapa		
IIA		0
IIB		1 (20%)
IIIA		3 (60%)
IIIB		1 (20%)
Grado		
1		0
2		4 (80%)
3		1 (20%)
Receptores Hormonales		
Positivo		3 (60%)
Negativo		2 (40%)
HER-2		
Positivo		5 (100%)
Negativo		0
Estado funcional (ECOG)		
0 – 1		5 (100%)
2 – 3		0
4 – 5		0

Los fármacos utilizados y el número de ciclos de quimioterapia recibida se ilustra en el **cuadro 2**. El intervalo de inicio de tratamiento, a la suspensión de Lapatinib por efectos secundarios fue de 8.4 semanas. La totalidad de los pacientes (100%), recibió las 12 aplicaciones de Paclitaxel, solo 2 pacientes (40%) habían concluido el esquema neoadyuvante con quimioterapia en su totalidad uno de ellos con suspensión de lapatinib posterior a la séptima semana. Hasta el momento una paciente (20%) ha recibido 2 ciclos de epirrubicina/ ciclofosfamida/ trastuzumab y dos (40%) pacientes han recibido un ciclo de éste triplete.

Cuadro 2. Tratamiento administrado	
	Numero de Ciclos.
Paclitaxel (semanal)	12
Epirrubicina	2.4 (1 – 4)
Ciclofosfamida	2.4 (1 – 4)
Lapatinib (semanal)	8.4 (4 – 12)
Trastuzumab	2.4 (1 – 4)

Los principales motivos para el diferimiento, ajuste o suspensión de tratamiento de Lapatinib, continuando con aplicación solo de Paclitaxel en 3 (60%) pacientes obedeció en dos de ellos (40%) a decisión medico-paciente por diarrea grado 2 persistente aun con tratamiento anti diarreico y en 1 paciente (20%) por toxicidad grado 3 que requirió de hospitalización (**Grafico 1**).

Grafico 1. QT en fase de Paclitaxel-Lapatinib



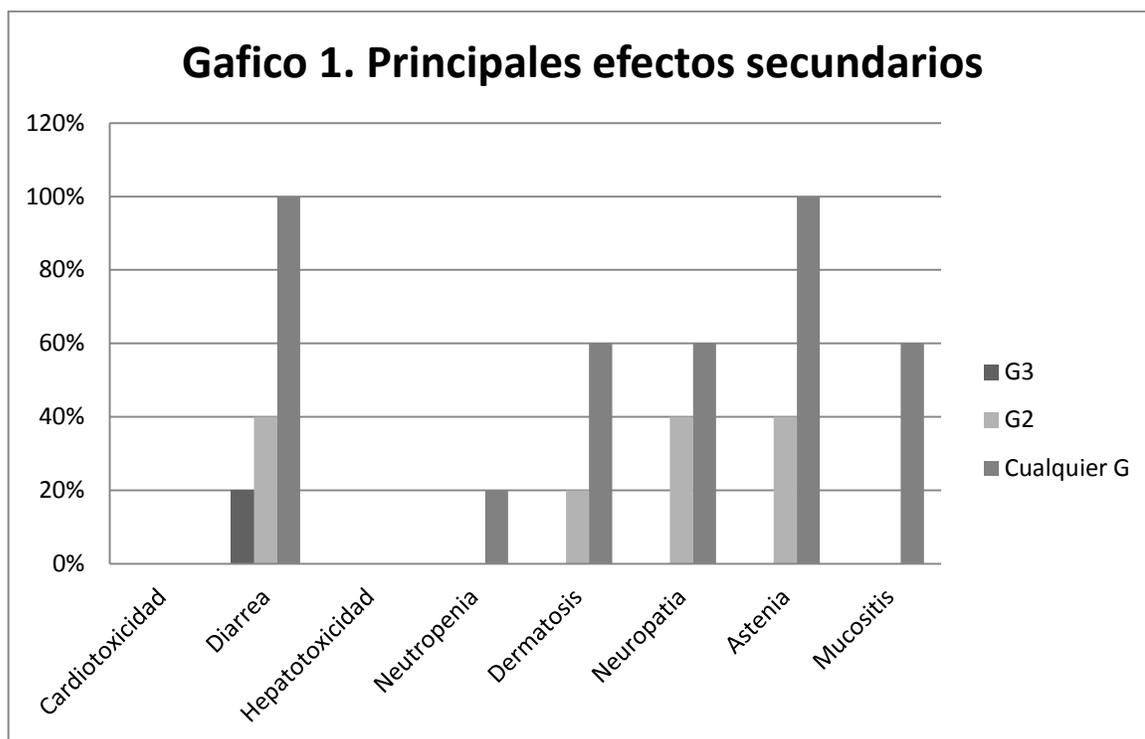
Las principales toxicidades y sus diferentes grados observados durante el tratamiento de los paciente, se ilustra en el **cuadro 3**.

Cuadro 3.- Toxicidad asociada al tratamiento.				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Cardiotoxicidad	0	0	0	0
Diarrea	2 (40%)	2* (40%)	1 (20%)	0
Hepatotoxicidad	0	0	0	0
Neutropenia	1 (20%)	0	0	0
Dermatosis	3 (60%)	1 (20%)	0	0
Neuropatia	1 (20%)	2 (40%)	0	0
Astenia	3 (60%)	2 (40%)	0	0
Mucositis	3 (60%)	0	0	0

* En 2 pacientes con diarrea grado 2 ésta fue persistente a pesar de manejo médico.

La principal toxicidad observada que requirió diferimiento de aplicación y suspensión de tratamiento fue la diarrea (**grafico 2**), presentándose en todos los pacientes con diferentes grados: grado 1 (40%), grado 2(40%) y grado 3(20%), no

se reporto diarrea grado 4. Importante es resaltar que la diarrea inicio en promedio tras la quinta semana de tratamiento con Paclitaxel-Lapatinib y no se reportó durante el tratamiento con EC mas trastuzumab. Otro de los efectos secundarios mas observados fue astenia, sin embargo, la mayor de bajo grado (grado 1 en 60%). Además se observó neuropatía grado 2 en el 40% de las pacientes, requiriendo reducción de la dosis de Paclitaxel en 20%. Le siguieron en frecuencia la mucositis, y dermatosis en un 60% de los pacientes y finalmente neutropenia en el 20% de los casos. No se observo cardiotoxicidad con la combinación de Epirubicina/Ciclofosfamida más trastuzumab en las 2 pacientes que recibieron los 4 ciclos de este esquema.



Paciente	Cardio	GI	Hep	Hem	Rash	Neuro	Astenia	Mucositis
1	0	3	0	0	1	2	1	1
2	0	1	0	1	0	1	1	1
3	0	3	0	0	1	2	2	0
4	0	3	0	0	1	0	2	0
5	0	1	0	0	2	0	1	1

Tabla 1. Grado de toxicidad de acuerdo a CTC en grados reportado en cada una de las pacientes. Cardio=Cardiotoxicidad, GI= Diarrea; Hep=Hepatotoxicidad; Hem= Neutropenia; Neuro= Neuropatia.

La respuesta tumoral fue evaluada clínicamente en cada consulta médica y al final del tratamiento mediante revisión histopatológica de la pieza quirúrgica. Se observó respuesta clínica completa en el 80% de los pacientes, en promedio tras aplicación de 4 dosis semanales de Paclitaxel-Lapatinib durante la primera fase de la neoadyuvancia, y respuesta parcial en el 20% restante.

Solo dos paciente han sido sometidas a mastectomía tras la conclusión de la neoadyuvancia, obteniéndose respuesta patologica completa en una de ellas (50%), otra con respuesta parcial y 3 pacientes no son evaluables aún (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento.		
	Respuesta clínica	Respuesta patológica
Completa	4 (80%)	1 (20%)
Parcial	1 (20%)	1 (20%)
NE*		3 (60%)

*NE= No evaluable.

X. DISCUSIÓN

El bloqueo dual de los tumores de mama HER2-positivos con trastuzumab y lapatinib se utiliza debido a la resistencia primaria y adquirida a ambos agentes, su mecanismos de acción que no se sobreponen, y la interacción sinérgica entre ellos en modelos de cáncer de mama HER2 positivo²⁹.

El tratamiento sistémico neoadyuvante en cáncer de mama produce resultados similares en supervivencia libre de enfermedad y global al tratamiento adyuvante y mejora las tasas de conservación de mama de tumores que responder a la terapia. En el contexto preoperatorio también permite evaluar la quimiosensibilidad de un tumor. En cáncer de mama HER2-positivo, la respuesta patológica completa al momento de la cirugía ha demostrado se correlaciona con una mejoría en los desenlaces de la enfermedad en estudios que contienen Trastuzumab y quimioterapia sugiriendo que puede funcionar como un marcador de beneficio clínico³⁰. A principios del año 2012, el doctor José Baselga y colaboradores, publicaron los resultados del estudio NeoALLTO, un estudio pivote en investigación del bloqueo dual anti-HER2 en el contexto neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, en términos de su objetivo primario, la tasa de respuesta patológica completa al momento de la cirugía fue mayor con el doble bloqueo (51.3%) que con lapatinib (24.7%) o trastuzumab (29.5%) por separado³¹. Estos resultados son similares a los reportados por el estudio NeoSphere que investigó el bloqueo dual de HER2 con la combinación de 2 anticuerpos anti-HER2, Trastuzumab y Pertuzumab³². Pertuzumab, al igual que Lapatinib tiene un mecanismo complementario con Trastuzumaba duplicando la tasas de respuesta

patológica completa cuando se dan en combinación hasta 45-8%. Lo que se asemeja a nuestras observaciones en cuanto a respuesta clínica completa en un 80% de los pacientes y respuesta patológica completa la cual si bien correspondió al análisis de 2 pacientes y no se pueden obtener conclusiones precisas al respecto, fue de 50%. De llamar la atención, es el hecho de la rápida disminución de tamaño tumoral que presentaron al Tratamiento con Paclitaxel más Lapatinib, con respuesta clínica completa a la cuarta semana de iniciado el tratamiento.

Como estaba previsto en el estudio del doctor Baselga, este incremento en el beneficio de respuesta tumoral, fue a expensas de mayor toxicidad grado ≥ 3 comparado con el brazo de trastuzumab, incluyendo diarrea (23% y 21% vs 2%), toxicidad hepática (13% y 89% vs 1%), neutropenia (16% y 9% vs 3%), y trastornos cutáneos (75% y 7% vs 3%) respectivamente, no observada en el brazo manejado con Trastuzumab. La toxicidad asociada con lapatinib resultó en una reducción en la dosis de tratamiento planeado de inicio, con solo el 61% de los pacientes completando el estudio en el brazo de lapatinib/trastuzumab, comparado con 92% de los pacientes en el brazo de trastuzumab.

Al realizar este estudio se pretendía evaluar si el bloqueo de HER2 con Lapatinib y Trastuzumab de manera secuencial podría disminuir la presentación de efectos secundarios, sin embargo, igual que en el estudio previamente mencionado, encontramos una relación entre la combinación de Paclitaxel más Lapanib y la aparición de toxicidad muy similar a la reportado por Baselga y colaboradores, siendo la principal toxicidad la gastrointestinal manifestada por diarrea G3 en 20% de los pacientes y grado 2 persistente en el 40% la cual condiciona la suspensión de Lapatinib del protocolo de estudio, por lo que solo el 40% de los pacientes

completo tratamiento planeado inicialmente lo cual corresponde una proporción de pacientes menor que la reportada por otros autores.

Estos efectos secundarios pueden tener explicación en el hecho de que el tratamiento combinado de Paclitaxel y Lapatinib ocasionan un incremento del 20% de exposición sistémica a ambos medicamentos³³.

A diferencia del estudio de NeoALLTO, no observamos datos de neutropenia ni hepatotoxicidad lo cual puede estar en relación a la reducción de dosis de Lapatinib a 750 mg al día desde el inicio del estudio. Así mismo no se detecto mediante estudios seriados de ecocardiograma disminución importante de la FEVI, al utilizar Epirubicina la cual tiene un mejor perfil de seguridad cardiovascular de Doxorubicina al combinarse con Trastuzumab.

XI. CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos reportados, la combinación de Paclitaxel-Lapatinib durante la primera fase de la quimioterapia neoadyuvante secuencial, parece obtener muy buenas respuestas clínicas a muy corto tiempo de aplicación, sin embargo esto a espensas de incrementar la toxicidad gastrointestinal en particular la diarrea, reportándose en grado 3 hasta en el 20% y requiriendo suspensión del tratamiento hasta en el 60% de los casos, lo que correlaciona con lo reportado en la literatura. Una vez concluida la fase de Paclitaxel-Lapatinib, no se observan toxicidades importantes incluyendo cardiotoxicidad con la combinación de Epirubicina-Ciclofosfamida-Trastuzumab.

Estos hallazgos y conclusiones son limitadas por el bajo reclutamiento durante el estudio.

ANEXOS.

ANEXO I. Cronograma de Actividades.

Actividad	Periodo
Determinación del tema	Septiembre, 2011
Recopilación bibliográfica	Octubre-Diciembre, 2011
Redacción de protocolo	Enero-Junio, 2012
Envío al comité de investigación y ética para su aprobación.	Julio, 2012.
Desarrollo del estudio y Recolección de datos.	De Agosto de 2012 a Julio 2013.
Análisis estadístico	Agosto de 2013.
Presentación de informe técnico final	Septiembre de 2013.

ANEXO II. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PROTOCOLO: "ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO NO ALEATORIZADO PARA VALORAR TOLERANCIA DE LAPATINIB SECUENCIAL CON TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Her2⁺ LOCALMENTE AVANZADO".

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Se me ha explicado que padezco cáncer de mama que requiere tratamiento con quimioterapia antes de la operación. En estudios realizados anteriormente por otros investigadores la combinación de Lapatinib mas Trastuzumab con quimioterapia antes de la cirugía en pacientes con cáncer de mama demostró aumento en la respuesta clínica y patológica del tumor, pero con mas efectos indeseables (diarrea, baja de defensas, ronchas).

Se me propone participar en el proyecto de investigación para estudiar la tolerancia de la aplicación de quimioterapia más el medicamento Lapatinib seguido del medicamento Trastuzumab como una posible alternativa para mi padecimiento, con lo que se espera tenga menos efectos indeseables, que si se aplicaran los dos medicamentos juntos. Por lo que los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes.

Este estudio consta de las siguientes fases:

- 1.- La primera implica la administración de Paclitaxel intravenoso cada semana mas Lapatinib vía oral cada 24 hrs de manera continua por 12 semanas.
- 2.- En la segunda parte del estudio se le aplicará Trastuzumab más Epirrubicina y Ciclofosfamida cada 3 semanas por 12 semanas.

Con la aplicación de estos medicamentos, usted puede tener los siguientes efectos tóxicos:

- 1.- Caída de cabello completo y generalmente reversible.
- 2.- Ascos y vómito de duración e intensidad variable de acuerdo a cada medicamento.

3.- Baja de defensas que puede ser intensa y que puede ameritar internamiento por lo que desde el primer ciclo se aplicara una vacuna para disminuir la posibilidad de baja importante de defensas.

4.- Ulceras en la boca que generalmente ceden con medidas sencillas como enjuagues con bicarbonato.

5- Disminución de la función de corazón la cual cede con la suspensión de Trastuzumab.

En caso de que presente cualquiera de los eventos adversos mencionados, recibiré atención medica inmediata y en caso de requerir hospitalización, esta se realizara en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, específicamente en el tercer piso cuarta sección del edificio A localizado en Av Felix Cuevas 540, colo Del Valle, hasta la resolución del evento.

Usted ha sido seleccionado para el estudio porque cumple con los criterios de ingreso y cuenta con adecuado estado de salud y funcional. En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se solicitara prueba de embarazo previo al inicio de tratamiento, debiendo iniciar el método de planificación familiar que el investigador considere apropiado. Se mantendrá durante el estudio una estrecha vigilancia y en cada cita se realizará exploración física, con toma de muestra de sangre para laboratorios de control con Biometría hemática cada semana (durante el uso de Paclitaxel) y Biometría hemática, Química Sanguínea, Electrólitos y Minerales séricos, y Pruebas de Función del Hígado cada 3 semanas, las cuales pueden dar como resultado moretones, sangrados e infección. También se hará un ultrasonido del corazón cada 4 semanas para detectar tempranamente una disminución de la función y después del último tratamiento de quimioterapia, se solicitará cada 3 meses hasta completar 1 año.

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aún cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- El investigador puede retirarlo del estudio sin previo aviso.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Se me ha explicado que el investigador puede retirarme del estudio sin previo aviso. Estoy de acuerdo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Ciudad de México, D.F., a los ____ días del mes de _____ de 20 ____.

Firma del participante o del padre o tutor

Nombre, y firma del testigo 1: _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente: _____

Nombre, y firma del testigo 2: _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente: _____

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y firma del investigador o
persona designada que obtuvo el consentimiento

Investigador Principal: Dr. Fernando Aldaco Sarvide

Investigador (es) asociado (s): Dra. Perla Pérez Pérez y Alejandro Martínez García.

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Av. Félix Cuevas 540

Vol. Del Valle

Delegación Benito Juárez

CP 03100

Teléfono: 5200-5003, Ext. 14435 y 14436

Presidente del comité de ética: Dr. Abel Archundia García

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Teléfono: 5200-5003, Ext. 146

ANEXO III. Hoja de recolección de datos.

ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO NO ALEATORIZADO PARA VALORAR TOLERANCIA DE LAPATINIB SECUENCIAL CON TRASTUZUMAB NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA Her2⁺ LOCALMENTE AVANZADO.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:		
No. Expediente:	Folio:	Fecha de Atención:
Fecha de Nacimiento:	Dirección:	Teléfono:
Diagnóstico:	Sitio del Primario:	Tipo Celular:
Examen Físico:		
1.- Edad: _____ años	6.- Temperatura _____ °C	
2.- Peso: _____ kg	7.- Pulso: _____ min.	
3.- Talla: _____ cm	8.- Respiración: _____ min.	
4.- Superficie Corporal _____ m	9.- Presión Arterial: _____ mmHg	
5.- ECOG: _____		
Lesiones a medir, Localización y Tipo.		
A _____		
B _____		
C _____		
D _____		
E _____		
F _____		
Estadio clínico: _____		
Estudios de Extensión.		
Radiografía de Tórax: (___/___/___)	Inmunohistoquímica (___/___/___) RE: _____ RP: _____ Her 2: _____	
Ultrasonido Hepático: (___/___/___)	Ecocardiograma basal. (___/___/___) FEVI: _____ %	
Gamagrama óseo: (___/___/___)	Laboratorio: (___/___/___) Leuc: _____ Hb: _____ NT: _____ Plaq: _____ Cr: _____	

Prueba embarazo: (___/___/___) Negativa () No Aplica ()	BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___
--	--

1. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Paclitaxel:	Lapatinib:	
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Plaq: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Otra (s), especifique:		
Comentarios:			
2. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Paclitaxel:	Lapatinib:	
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Plaq: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Otra (s), especifique:		
Comentarios:			
3. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Paclitaxel:	Lapatinib:	
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Plaq: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		

	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Otra (s), especifique:	
Comentarios:		
4. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Lapatinib: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Pla: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
Otra (s), especifique:		
Comentarios: Solicitar ECOTT		
5. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Lapatinib: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Pla: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
ECOTT	FEVI: _____%	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
Otra (s), especifique:		
Comentarios:		
6. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Lapatinib: _____

Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Plaq: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Otra (s), especifique:	
Comentarios:		
7. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Peso: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Plaq: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Otra (s), especifique:	
Respuesta clínica global a la semana 6: Completa (). Parcial (). Progresión ().		
Comentarios:		
8. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Peso: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Plaq: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Otra (s), especifique:	

	Otra (s), especifique:	
Comentarios: Solicitar ECOTT		
9. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Lapatinib: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Plaq: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
ECOTT	FEVI: _____%	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Otra (s), especifique:	
Comentarios:		
10. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Lapatinib: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Plaq: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST ____ ALT: ____ DHL: ____ BT: ____ BD: ____ BI: ____	
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()	
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()	
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()	
	Otra (s), especifique:	
Comentarios:		
11. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha: _____
Dosis Total	Paclitaxel: _____	Lapatinib: _____
Exploración física	T: _____ N: _____	
Laboratorio	Leuc: ____ Hb: ____ NT: ____ Plaq: ____ Cr: ____ BUN: ____ Gluc: ____ FA ____ AST	

o	___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
Otra (s), especifique:			
Comentarios:			
12. Paclitaxel + Lapatinib		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Paclitaxel:	Lapatinib:	
Exploración física	T: _____		
	N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Pla: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
Otra (s), especifique:			
Comentarios: Solicitar ECOTT			
Ciclo 1. Epirrubicina + Ciclofosfamida + Trastuzumab		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Epirrubicina:	Ciclofosfamida:	Trastuzumab:
Exploración física	T: _____		
	N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Pla: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
ECOTT	FEVI: _____ %		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
Otra (s), especifique:			
Comentarios:			

Ciclo 2. Epirrubicina + Ciclofosfamida + Trastuzumab		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Epirrubicina:	Ciclofosfamida:	Trastuzumab:
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Plaq: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
Otra (s), especifique:			
Comentarios: Solicitar ECOTT			
Ciclo 3. Epirrubicina + Ciclofosfamida + Trastuzumab		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Epirrubicina:	Ciclofosfamida:	Trastuzumab:
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Plaq: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
ECOTT	FEVI: _____%		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
Otra (s), especifique:			
Comentarios:			
Ciclo 4. Epirrubicina + Ciclofosfamida + Trastuzumab		Fecha:	Peso:
Dosis Total	Epirrubicina:	Ciclofosfamida:	Trastuzumab:
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Plaq: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		

	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Otra (s), especifique:		
Comentarios: Solicitar ECOTT			
Valoración post-Quimioterapia Neoadyuvante		Fecha:	Peso:
Exploración física	T: _____ N: _____		
Laboratorio	Leuc: ___ Hb: ___ NT: ___ Pla: ___ Cr: ___ BUN: ___ Gluc: ___ FA ___ AST ___ ALT: ___ DHL: ___ BT: ___ BD: ___ BI: ___		
ECOTT	FEVI: _____ %		
Toxicidad	Diarrea: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Hepática: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Neutropenia: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 ()		
	Dermatosis: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 ()		
	Neuropatía: Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () Grado 4 () Grado 5 ()		
	Otra (s), especifique:		
Respuesta clínica global a la cirugía: Completa (). Parcial (). Progresión ()			
Comentarios:			
Resultado Post-quirúrgico		Fecha:	Peso:
Resultado Histopatológico:			
Respuesta Patológica Completa: Si () No ()			

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J Clin.* 2011;61(4):212.
- 2.- http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/ (Accessed on March 10, 2011).
- 3.- <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/.../2011/cancer0.doc>
- 4.- Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, Buzdar AU, Smith IE, Symmans WF, Singh B, Winer EP. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *Clin Oncol.* 2008;26(5):814.
- 5.- Krutchik AN, Buzdar AU, Blumenschein GR, Hortobagyi GN, Tashima CK, Gutterman JU, Yap HY, Hersh EM. Combined chemoimmunotherapy and radiation therapy of inflammatory breast carcinoma. *Surg Oncol.* 1979;11(4):325.
- 6.- Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist.* 2006;11(6):574.
- 7.- Mano M., Awada A., Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1161.
- 8.- Wolmark N., Wang J., Mamounas E., et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.*, 2001.
- 9.- Rastogi P., Anderson S., Bear H., et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778.

- 10.- van der Hage J., van de Velde C., Julien J., et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224.
- 11.- Kaufmann M., Hortobagyi G., Goldhirsch A., et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1940.
- 12.- Wolmark N., Wang J., Mamounas E., et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.*, 2001.
- 13.- Therasse P., Mauriac L., Welnicka-Jaskiewicz M., et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):843.
- 14.- Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988;62(12):2507.
- 15.- Evans T., Yellowlees A., Foster E., et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2988.
- 16.- Smith I., Heys S., Hutcheon A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1456.

- 17.- Bear H., Anderson S., Smith R., et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019.
- 18.- Reitsamer R., Peintinger F., Prokop E., et al. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epidoxorubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2005;16(8):867.
- 19.- Fumoleau P., Tubiana-Hulin M., Romieu G., et al. A randomized study of 4 versus 6 cycles of adriamycin-taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69:298 (Abstr 508).
- 20.- Steger G., Kubista E., Hausmaninger H., et al. 6 vs. 3 Cycles of epirubicin/docetaxel + G-CSF in operable breast cancer: Results of ABCSG-14 (abstract 553). *J Clin Oncol* 2004; 22:553.
- 21.- von Minckwitz G., Kümmel S., Vogel P., et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial.
- 22.- Buzdar A., Ibrahim N., Francis D., et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3676.
- 23.- Sikov W., Dizon D., Strenger R., et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week

carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4693.

24.- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377.

25.- Untch M., Rezai M., Loibl S., et al. Fasching PA, Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2024.

26.- Untch M., Muscholl M., Tjulandin S., et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1473.

27.- Mittendorf E., Wu Y., Scaltriti M., et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7381.

28.- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70(suppl 2):82s (abstract S3-3).

- 29.- Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 1630–39.
- 30.- Untch M, Fasching P, Konecny G, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy + trastuzumab treatment predicts survival and detects a patient subgroup at high need for improvement of anti-HER2 therapy: three year median follow-up data of the TECHNO Trial. *Cancer Res* 2011; 70 (suppl 2): P1-11-03.
- 31.- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Feb 18;379(9816):633-40. Epub 2012 Jan 17.
- 32.- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
- 33.- Crown JP, Burris HA 3rd, Jones S, et al. Safety and tolerability of lapatinib in combination with taxanes (T) in patients with breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2007; 25 (suppl): 1027.