



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO PALIATIVO  
POR CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, EN PACIENTES  
TRATADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA DURANTE EL PERIODO 2006-2016**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. JORGE ADAN ALEGRÍA BAÑOS**

**DR. JORGE LUIS AGUILAR PONCE**

**DIRECTOR DE TESIS**



**Ciudad de México**

**2017**



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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

### **RESULTADOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO PALIATIVO POR CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, EN PACIENTES TRATADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DURANTE EL PERIODO 2006-2016**

---

**Dr. Jorge Luis Aguilar Ponce**

**Presidente de Tesis**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dr. Jorge Adan Alegría Baños**

**Médico Residente de Tercer Grado de Oncología Médica**

**Autor**

**Instituto Nacional de Cancerología**

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología y en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Jorge Luis Aguilar Ponce y la asesoría de la Dra. Wendy Rossemary Muñoz Montaña.

“Sé el cambio que quieras ver en el mundo”

Mohandas Gandhi

# Agradecimientos

A mis seres amados

## Contenido

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	3
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	14
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
VI.	HIPÓTESIS.....	16
VII.	OBJETIVOS.....	17
VIII.	METODOLOGÍA.....	18
IX.	RESULTADOS.....	22
X.	DISCUSIÓN.....	32
XI.	CONCLUSIONES.....	33
XII.	REFERENCIAS.....	34

## **Resumen**

### **Antecedentes:**

El cáncer de mama metastásico constituye un reto de salud pública mundial, especialmente en países con economías emergentes como México. Del total de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, entre un 9.7 y un 13.5 % se encuentran en etapa metastásica al momento del diagnóstico, sin embargo, este grupo de pacientes alcanza hasta un 50% en algunas de las comunidades más pobres de nuestro país.

### **Objetivo:**

Analizar los resultados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, obtenidos con el tratamiento sistémico paliativo por cáncer de mama metastásico, en pacientes tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2006-2016, estratificándolas por: 1) subtipo histológico, 2) índice de proliferación celular: Ki-67, 3) sitios metastásicos al diagnóstico, 4) afección al sistema nervioso central, 5) afección visceral, y 6) por intervalo libre de recurrencia.

### **Material y métodos:**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, que incluyó a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico (etapa clínica IV), atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido entre el 01 de febrero de 2006 y el 01 de febrero de 2016. Las variables clínico patológicas analizadas incluyeron la edad, el estado funcional por ECOG, el estado menstrual, el subtipo histológico, el Ki-67, el fenotipo molecular, el intervalo libre de progresión y los sitios con afección metastásica al diagnóstico, analizando de forma independiente el compromiso visceral y a sistema nervioso central.

La estimación de la función de supervivencia se realizó mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier, calculando la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para cada una de las variables a 12 y 24 meses. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de  $p < 0.05$ . Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS versión 21 para Windows.

### **Resultados:**

Se evaluaron 658 pacientes con edad de 25 a 91 años (promedio  $\pm$  desviación estándar [D.E.]  $51.6 \pm 12.1$  años), de las cuales 370 (56.1%) fueron postmenopáusicas y 288 (43.7%) premenopáusicas. El tipo histopatológico más frecuente fue el ductal con 551 casos (83.6%), seguido del lobulillar con 90 casos (13.7%) y mixto en 17 pacientes (2.6%). Se determinó la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, encontrando diferencia estadísticamente significativa al dividir las por: 1) fenotipo molecular ( $p < 0.001$  para SG y SLE), 2) índice de proliferación celular: Ki-67 ( $p = 0.001$  para SG), 3) sitios metastásicos al diagnóstico ( $p = 0.001$  para SG), 4) afección al sistema nervioso central ( $p = 0.015$  para SG), 5) afección visceral ( $p = 0.016$  para SG y  $p = 0.045$  para SLE), y 6) para el intervalo libre de enfermedad mayor a 12 meses ( $p < 0.001$  para SG). No hubo diferencia significativa en las variables de estado funcional, estado menstrual y subtipo histológico.

### **Conclusiones:**

La supervivencia global de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología por Cáncer de mama metastásico está determinada por factores clínico patológicos que correlacionan con lo descrito en la literatura internacional, alcanzando medianas de supervivencia global y libre de enfermedad favorables. El siguiente paso del estudio consiste en evaluar el resultado de los tratamientos sistémicos con base en el tipo y número de esquema de tratamiento sistémico.

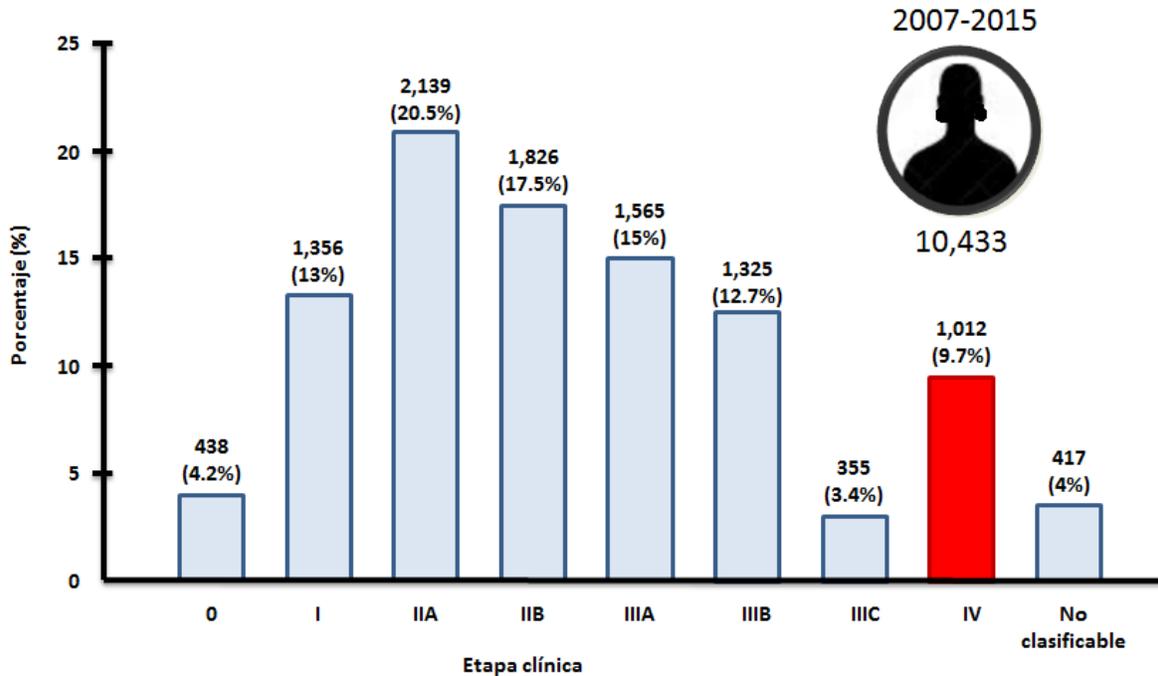
## II. INTRODUCCIÓN

### 1. Epidemiología del cáncer de mama metastásico.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres, y la causa más frecuente de defunción por cáncer en dicha población. A nivel global se estimó un total de 1.67 millones de nuevos casos en 2012, lo que representa el 25% de todos los cánceres, y cerca de 522,000 defunciones por esta enfermedad.<sup>1</sup> En México, de acuerdo a estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer*, en el año 2013 hubo 23,687 casos nuevos y 5,902 defunciones por cáncer de mama.<sup>2</sup>

El cáncer de mama avanzado constituye 5 a 10% de todos los casos de cáncer de mama recientemente diagnosticados.<sup>3</sup> Por otro lado, existe gran controversia en cuanto al número de recidivas metastásicas, pero se estima que varían entre el 20-30% de las pacientes con cáncer de mama no metastásico al diagnóstico.<sup>4</sup>

En México, gracias al Programa de Seguro Popular, se conformó el registro de 10,433 pacientes con cáncer de mama, atendidas durante el periodo 2007-2015, en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), y en FUCAM A.C., ambos en la Ciudad de México, así como en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) de Toluca.<sup>5</sup> En dicho registro, se documentó una edad promedio al diagnóstico de 52.5 años y un tamaño tumoral de 3 cm, datos contrastantes con lo registrado en países con economías desarrolladas, en los que la edad de diagnóstico es una década mayor, con un menor tamaño tumoral. En lo relacionado al inmunofenotipo, 65% de las pacientes tuvieron receptores hormonales positivos, 21% sobreexpresión de HER-2 neu y 16% se consideraron como triple negativo. Al momento del diagnóstico, 58% de las pacientes se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad (IIb en adelante), de las cuales 1,012 casos, correspondiente al 9.7% de las pacientes, fueron diagnosticadas en etapa clínica IV (**Figura 1**).<sup>6</sup>



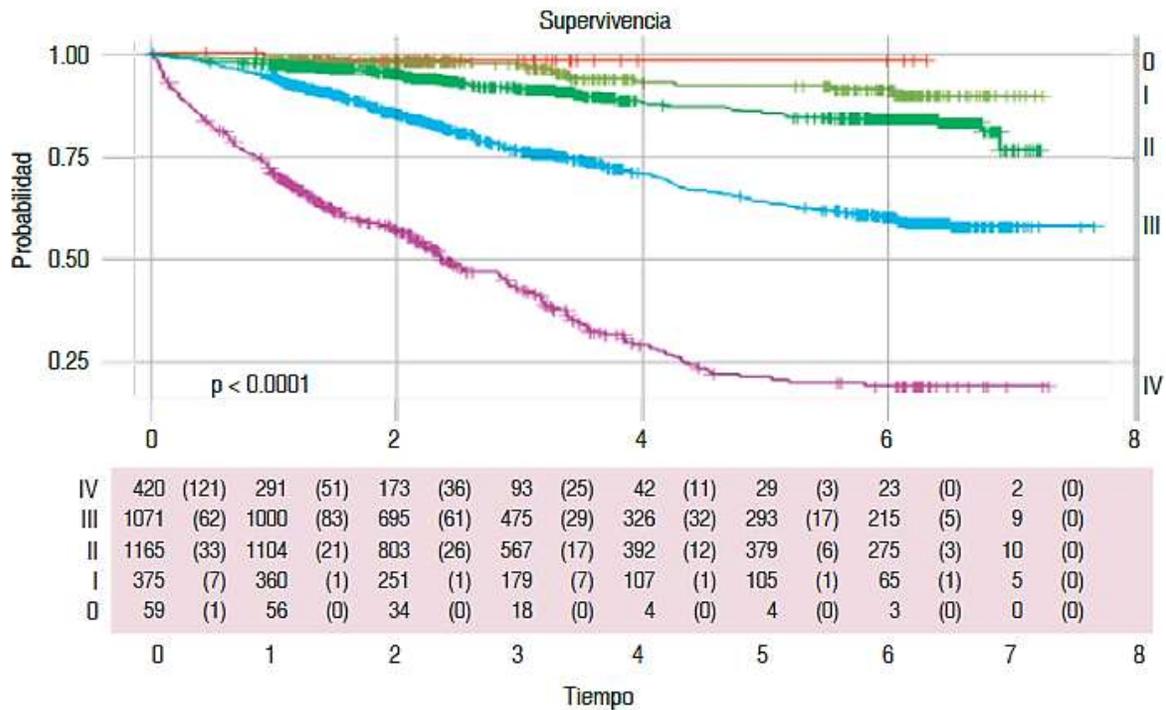
**Figura 1.**  
**Distribución del cáncer de mama por etapa clínica en México (2007-2015)**<sup>6</sup>

En lo que respecta al pronóstico de las pacientes, Mohar y cols.<sup>7</sup>, publicaron una cohorte de 3,109 pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, tras la implementación del Programa de Seguro Popular, durante el periodo 2007-2013. De esta cohorte, 420 pacientes (13.5%) fueron diagnosticadas en etapa clínica IV (**Cuadro 1**), de las cuales, 390 (15.6%) recibieron tratamiento sistémico paliativo.

Cuadro 1. Distribución por etapa clínica n=3,109	
Etapa clínica	Pacientes (%)
0	59 (1.9%)
I	376 (21.6%)
IIA	633 (20.7%)
IIB	532 (17.1%)
IIIA	572 (18.4%)
IIIB	395 (12.7%)
IIIC	106 (3.4%)
IV	420 (13.5%)

## 2. Supervivencia en cáncer de mama metastásico.

En términos generales, la enfermedad metastásica puede clasificarse como visceral y no visceral (incluye hueso, tejidos blandos y derrame pleural), con supervivencia global para el primer grupo de 12 meses y para el segundo de tres a cinco años. El trabajo de Mohar y cols., documentó la supervivencia global de acuerdo a la etapa clínica sin diferenciar el tipo de enfermedad metastásica, con una mediana de supervivencia global cercana a los 26.4 meses (**Figura 2**), lo cual concuerda con lo reportado en la literatura internacional, con una mediana de supervivencia global que oscila entre 24 y 30 meses.<sup>8</sup>



**Figura 2.**

**Supervivencia en cáncer de mama por etapa clínica en México (2007-2013)**

Tomado de Rev Mex Mastol 2015; 5 (1): 6-11, con autorización de Mohar y cols.

Vale la pena subrayar que la enfermedad metastásica con afección del sistema nervioso central constituye un grupo de consideración especial, donde la biología tumoral se acentúa dentro de una enfermedad ya de por sí heterogénea.

Niwinska y cols.<sup>9</sup>, publicaron una cohorte de 222 pacientes con cáncer de mama con metástasis cerebral, de las cuales 205 fueron estratificadas en tres subgrupos biológicos: tumores triple negativo, tumores con sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2 neu), y tumores con receptores hormonales positivos. La mayor incidencia (53% de los casos) correspondió a tumores con sobreexpresión de HER-2 neu y la peor supervivencia global (3.7 meses) al subgrupo de pacientes con tumores triple negativo. La supervivencia global para toda la cohorte, sin importar el subgrupo, fue de 4.1 meses (**Cuadro 2**).

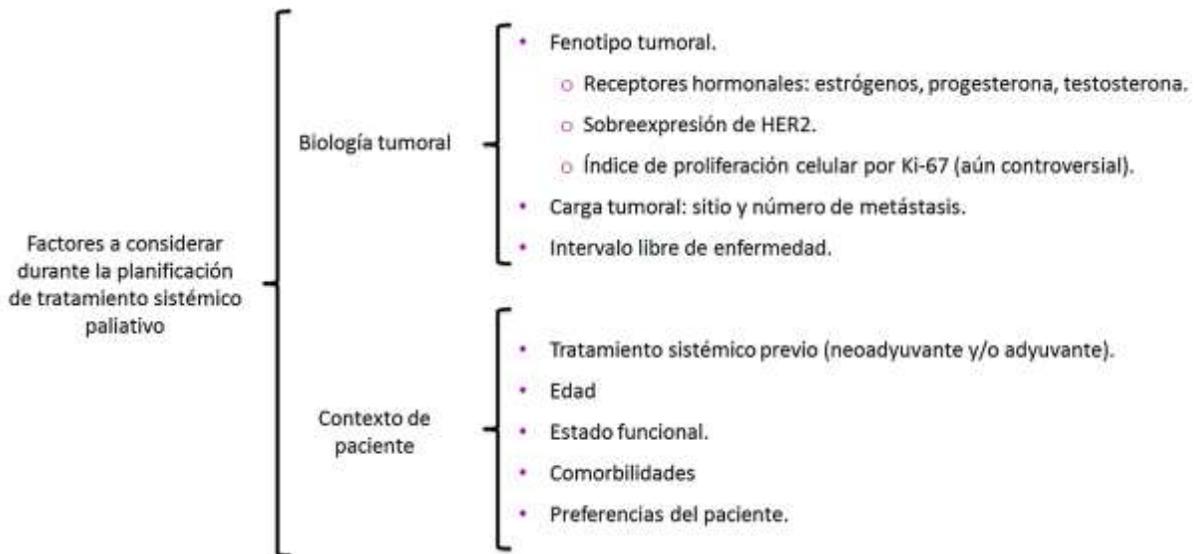
Cuadro 2. Cáncer de mama metastásico a sistema nervioso central n=205		
Subgrupo	Pacientes (%)	Supervivencia global
Receptores hormonales positivos	39 (19%)	15 meses
Triple negativo	57 (28%)	3.7 meses
Sobreexpresión de HER-2 neu	109 (53%)	9 meses

### 3. Tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea, incurable, cuyo tratamiento. Existe una amplia gama de esquemas de tratamiento sistémico paliativo como primera línea de manejo. La terapia debe basarse en los factores relacionados con el tumor y con la paciente (**Figura 3**).<sup>10</sup>

No se deben olvidar los objetivos del tratamiento sistémico en el cáncer mamario metastásico:

- 1) Paliar los síntomas relacionados con la enfermedad.
- 2) Mantener una adecuada calidad de vida con buen estado funcional.
- 3) Prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global.



**Figura 3**  
Factores para la toma de decisión del tratamiento sistémico paliativo

### 3.1 Tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo.

El tratamiento de elección es la hormonoterapia y se asignará con base en el estado menstrual (pre o posmenopáusica). En las pacientes con síntomas importantes o metástasis viscerales de progresión rápida o crisis visceral, la quimioterapia es la primera opción, por su mayor porcentaje de respuesta y paliación.

#### Tratamiento hormonal en mujeres premenopáusicas

- El tamoxifeno, sea solo o como terapia combinada con supresión ovárica es el tratamiento de elección de primera línea en pacientes sin hormonoterapia previa.<sup>11,12</sup>

## Tratamiento hormonal en pacientes posmenopáusicas

- **Primera línea.** El esquema recomendado por la literatura internacional es la combinación de palbociclib y letrozol, basado en los resultados del estudio PALOMA-2, publicado en 2016.<sup>13</sup> Otra opción terapéutica es el uso de un inhibidor de aromatasa como monoterapia, en pacientes para las que no se tenga disponibilidad de inhibidores de CDK-4/CDK-6, e incluso en aquellas que recibieron manejo adyuvante con inhibidor de aromatasa, siempre y cuando hayan alcanzado un periodo libre de enfermedad mayor a 12 meses.<sup>14</sup> Una opción útil es el uso de fulvestrant, sobre todo en el subgrupo de pacientes con metástasis no viscerales, con base en los resultados derivados del estudio FALCON.<sup>15</sup>
  
- **Segunda línea.** Dependerá del manejo brindado como primera línea. Se deberá repetir un tratamiento al cual se ha desarrollado resistencia. Si las pacientes ya fueron tratadas con inhibidor de aromatasa no esteroideo (o si presentan progresión durante la adyuvancia con el mismo), las alternativas de tratamiento incluyen:
  - Inhibidor de aromatasa esteroideo
    - Solo: exemestano (estudio EFACT)<sup>16, 17</sup>
    - Con inhibidor de mTOR: exemestano y everolimus (estudio BOLERO-2)<sup>18,19</sup>
  - Antiestrógeno
    - Solo: fulvestrant (estudio CONFIRM)<sup>20</sup>
    - Con inhibidor de CDK4/CDK-6: fulvestrant y palbociclib (estudio PALOMA-3)<sup>21</sup>

En las pacientes con respuesta o beneficio clínico con hormonoterapia y progresión, se deben brindar líneas adicionales, basadas en las características descritas en la Figura 3, esta vez dando peso fundamental al conjunto de fármacos utilizados en las líneas previas. El brindar líneas adicionales está sustentado en la observación de nueva respuesta tumoral,<sup>22</sup> con mejoría en la supervivencia libre de quimioterapia y mejor calidad de vida.

### **3.2 Tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu positivo.**

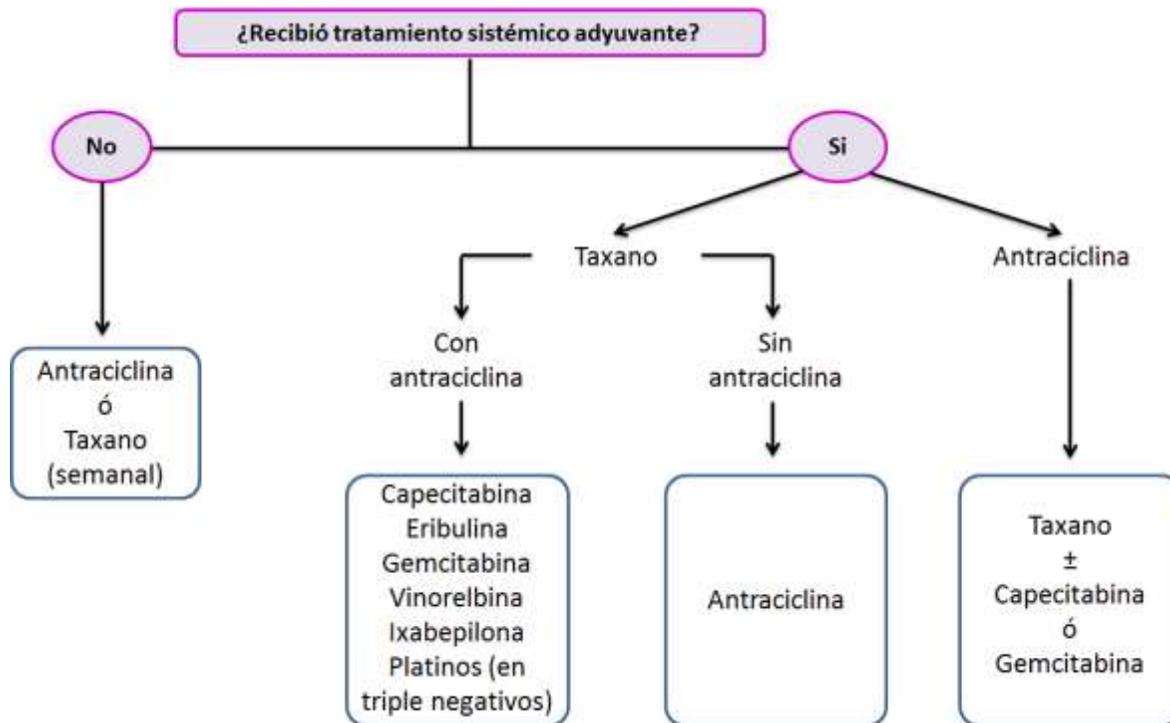
El tratamiento recomendado se basa en quimioterapia y terapia dirigida contra HER-2,<sup>23.24</sup> o bien, un inhibidor de aromatasas más lapatinib<sup>25</sup> o trastuzumab (estudio TAnDEM),<sup>26</sup> en pacientes posmenopáusicas sin indicación de quimioterapia. En el primer caso, las recomendaciones internacionales macan continuar la terapia anti HER-2 junto con hormonoterapia al finalizar o suspender la quimioterapia.

### **3.3 Tratamiento del cáncer de mama metastásico triple negativo, ó con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo no candidatas a terapia endocrina.**

Aproximadamente el 20% de todos los cánceres de mama se clasifican como "triple negativo" con base en el reporte de inmunohistoquímica. Sin embargo, al realizar el análisis genómico, se demuestra la gran heterogeneidad de este grupo de neoplasias, donde la mayoría son "basal-like" (50%) o "bajo en claudinas" (30%).<sup>27</sup>

La piedra angular de la quimioterapia en primera línea se basa en el uso de antraciclina y taxanos. La elección del tratamiento en el escenario de una recurrencia, dependerá del manejo adyuvante recibido y el intervalo a la recurrencia, considerando la reinducción si dicho periodo supera los doce meses

**(Figura 4).** Para pacientes con tumores triple negativos la única opción de tratamiento es la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema o secuencia específicos.<sup>23,24,28</sup>



**Figura 4**  
**Primera línea de tratamiento sistémico paliativo en cáncer de mama triple negativo ó con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo no candidatas a terapia endocrina.**

Se prefiere el tratamiento con monoterapia a la poliquimioterapia, y administrada de manera secuencial, debido a su mejor tolerancia y calidad de vida. El uso de poliquimioterapia se reserva para aquéllas pacientes en que se busca una respuesta rápida, paliación de síntomas severos, desarrollo de crisis visceral y en los casos en que se considere que la expectativa de vida sólo permite una oportunidad de tratamiento.<sup>23,24,29,30</sup>

Como consideración especial, vale la pena mencionar el papel de la eribulina como el único fármaco que ha demostrado impacto en supervivencia global (mediana de 15,9 meses, con tasa de respuesta objetiva del 11%), en pacientes previamente tratadas con taxanos/antraciclinas,<sup>31</sup> sobre todo en población con tumores triple negativo, y el de rol de ixabepilona en monoterapia, con limitación por el tiempo de respuesta, caso en el que se puede valorar el duplete con capecitabina.<sup>32</sup>

Los fármacos platinados han mostrado beneficio en pacientes con cáncer de mama triple negativo.<sup>33,34</sup> El estudio TNT,<sup>35</sup> demostró no superioridad de carboplatino frente a docetaxel, en población triple negativa no seleccionada, pero se observó superioridad en tasas de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión a favor de carboplatino en el subgrupo de pacientes con mutación de BRCA 1/2. Se documentó además, que las pacientes con enfermedad “no basal-like” mostraron un claro beneficio al docetaxel comparado al carboplatino.<sup>36</sup> Por todo ello, aunque no se posicionan como una alternativa de primera línea, los fármacos platinados tienen un papel en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama triple negativo que se consolidará en los años venideros.

Finalmente, el uso de bevacizumab y monoquimioterapia incrementa el control de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión pero no impacta en la supervivencia global como terapia de primera línea en cáncer de mama metastásico.<sup>37-39</sup>

La duración óptima es aún una incógnita, observándose beneficio en el intervalo libre de progresión, sin mejoría en la supervivencia al mantener el tratamiento hasta la progresión o toxicidad inaceptable.<sup>40,41</sup>

### **3.4 Tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2 neu.**

**Primera línea.** En pacientes con recurrencia tumoral se recomienda realizar biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER-2, ya que se ha observado que alrededor de 30% de los casos cambia de inmunofenotipo.

El tratamiento estándar de primera línea es la combinación de docetaxel más trastuzumab y pertuzumab (estudio CLEOPATRA), esquema que ha demostrado beneficio en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas.<sup>42,43</sup> Una alternativa es la combinación de trastuzumab con docetaxel (basada en el estudio M77001) como una alternativa ante la restricción de pertuzumab.<sup>44</sup> y de vinorelbina con trastuzumab (basada en el estudio HERNATA) ante la restricción de taxano.<sup>45</sup>

**Segunda línea.** La opción aprobada es TDM-1, con base en el resultado de los estudios EMILIA<sup>46</sup> y TH3RESA,<sup>47</sup> para el grupo de pacientes tratadas en primera línea con un esquema basado en trastuzumab y pertuzumab.

**Tercera línea.** Están indicados los regímenes que combinan lapatinib con capecitabina, lapatinib con trastuzumab o trastuzumab con un agente de quimioterapia, sin existir evidencia contundente que compare las alternativas y posicione una preferente.<sup>48,49</sup>

Se debe recalcar, el beneficio en el control de la enfermedad al mantener el bloqueo con la terapia dirigida contra HER-2 más allá de la progresión, por lo que se debe continuar, excepto ante contraindicación farmacológica.<sup>23,24,50</sup>

### **III. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

El cáncer de mama metastásico constituye un reto de salud pública mundial, especialmente en países con economías emergentes como el nuestro. La proporción de los casos de cáncer de mama que se detecta en etapa clínica IV varía de aproximadamente un 5 a 10%, en las zonas urbanas, alcanzando hasta un 50% en algunas de las comunidades más pobres de México.

Del total de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, entre un 9.7 y un 13.5 % se encuentran en etapa metastásica al momento del diagnóstico, reportando supervivencias globales, de forma general, similares a las documentadas en la literatura internacional.

## **IV. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable, con alto impacto sanitario desde el punto de vista asistencial, social y económico. Analizar los resultados alcanzados con el tratamiento sistémico paliativo constituye un indicador trascendente para el desarrollo de estrategias que permitan la mejora continua de los programas de atención a este grupo de pacientes.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los resultados obtenidos con el tratamiento sistémico paliativo por cáncer de mama metastásico, en pacientes tratadas en el instituto nacional de cancerología durante el periodo 2006-2016?

## **VI. HIPÓTESIS**

El tratamiento sistémico paliativo por cáncer de mama metastásico, en pacientes tratadas en el instituto nacional de cancerología, impacta en la supervivencia global de manera paralela a lo observado en los países de primer mundo.

## **VII. OBJETIVOS**

### **✓ General**

Analizar los resultados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, obtenidos con el tratamiento sistémico paliativo por cáncer de mama metastásico, en pacientes tratadas en el instituto nacional de cancerología durante el periodo 2006-2016.

### **✓ Específicos**

Determinar la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama etapa clínica IV estratificándolas:

- 1) Por subtipo histológico.
- 2) Por índice de proliferación celular: Ki-67.
- 3) Por sitios metastásicos al diagnóstico.
- 4) Por afección al sistema nervioso central.
- 5) Por afección visceral.
- 6) Por intervalo libre de recurrencia.

## **VIII. METODOLOGÍA**

### **1. Tipo de Estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

### **2. Ubicación temporo-espacial y población de estudio**

El estudio se realizó en el Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología. La población objetivo fueron las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico (etapa clínica IV); la población accesible fueron los pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología, sin importar su lugar de origen o referencia.

### **3. Periodo de estudio**

El periodo analizado está comprendido entre el 01 de febrero de 2006 y el 01 de febrero de 2016.

### **4. Criterios de selección de la muestra**

#### **4.1. De entrada**

##### **4.1.1 De inclusión**

- Género femenino
- Edad  $\geq$  18 años
- Diagnóstico clínico-patológico de cáncer de mama metastásico, consignado en el expediente médico del archivo del INCan.

##### **4.1.2 De no inclusión**

- Manejo oncológico fuera del Instituto Nacional de Cancerología

## 4.2. De salida

### 4.2.1 De exclusión

- Pacientes con cáncer de mama no etapificadas de manera concluyente

## 5. Calculo del tamaño de la muestra

No se realizó. Se incluyó a las pacientes con base en los criterios de selección dentro del periodo de estudio establecido.

## 6. Definición de las variables de estudio (Tabla 1)

Variable	Tipo	Definición conceptual y operacional	Unidad de medición
<b>Dependiente</b>			
<b>Supervivencia global</b>	Cuantitativa continua	Intervalo de tiempo desde el día del diagnóstico (fecha de cirugía primaria o biopsia), hasta la muerte sin importar la causa.	Meses
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	Cuantitativa continua	Intervalo de tiempo durante y desde del término de una línea de tratamiento en el que no existe progresión clínico-radiológica de la enfermedad.	Meses
<b>Independiente</b>			
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Periodo de tiempo desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad.	Años
<b>Estado funcional por ECOG</b>	Cuantitativa discreta	Evaluación de las diferentes variables que contempla la escala del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .	0-5 puntos

<b>Estado menstrual</b>	Cualitativa nominal	Etapa del ciclo sexual femenino al momento del diagnóstico.	Pre o posmenopáusica
<b>Subtipo histológico</b>	Cualitativa nominal	Subtipo histopatológico consignado al momento del diagnóstico.	Carcinoma canalicular infiltrante u otro
<b>Ki-67</b>	Cualitativa ordinal	Porcentaje de Ki-67 evaluado por inmunohistoquímica	< 20 ≥ 20
<b>Fenotipo molecular</b>	Cualitativa nominal	Inmunofenotipo asignado por subrogado mediante inmunohistoquímica	Luminal A Luminal B Her2 positivo Triple negativo
<b>Sitios con afección metastásica al diagnóstico</b>	Cualitativa nominal	Órganos con diseminación metastásica al momento del diagnóstico	Visceral Múltiple Óseo SNC
<b>Afección a sistema nervioso central</b>	Cualitativa nominal	Presencia de actividad tumoral metastásica al momento del diagnóstico.	Si No
<b>Afección visceral</b>	Cualitativa nominal	Presencia de actividad tumoral metastásica a estructuras viscerales al momento del diagnóstico.	Si No
<b>Intervalo libre de progresión &gt; 12 meses</b>	Cualitativa nominal	Periodo de tiempo mayor a un año durante y desde del término de una línea de tratamiento en el que no existe progresión de la enfermedad.	Si No

## **7. Análisis estadístico**

En el análisis descriptivo se incluye el valor de la mediana, media, rango y desviación estándar para las variables cuantitativas y las medidas de frecuencia para las variables categóricas. La estimación de la función de supervivencia se realizó mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier, calculando la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para cada una de las variables a 12 y 24 meses.

Se consideró estadísticamente significativo a un valor de  $p < 0.05$ . Los datos se capturaron y se analizaron con el programa IBM SPSS versión 21 para Windows.

## **8. Consideraciones éticas**

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, artículo 17: la investigación se calificó como un estudio con riesgo nulo para las pacientes, debido a que se desarrolló con base en la revisión retrospectiva de expedientes clínicos, sin intervención alguna.

El estudio se apegó a las normas de Buenas Prácticas Clínicas y a la declaración de Helsinki. El trabajo de investigación fue autorizado por las comisiones de Investigación y Ética en Investigación institucionales.

## IX. RESULTADOS

Se evaluaron 658 pacientes con edad de 25 a 91 años (promedio  $\pm$  desviación estándar [D.E.]  $51.6 \pm 12.1$  años), de las cuales 370 (56.1%) fueron postmenopáusicas y 288 (43.7%) premenopáusicas. El tipo histopatológico más frecuente fue el ductal con 551 casos (83.6%), seguido del lobulillar con 90 casos (13.7%) y mixto en 17 pacientes (2.6%).

Se determinó la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, de las pacientes con cáncer de mama etapa clínica IV estratificándolas de acuerdo a las variables de interés, encontrando diferencia estadísticamente significativa al dividir las:

- 1) Por fenotipo molecular (Figura 5)
- 2) Por índice de proliferación celular: Ki-67 (Figura 6)
- 3) Por sitios metastásicos al diagnóstico (Figura 7)
- 4) Por afección al sistema nervioso central (Figura 8)
- 5) Por afección visceral (Figura 9)
- 6) Por intervalo libre de enfermedad mayor a 12 meses (Figura 10)

El análisis mostró significancia para: 1) fenotipo molecular ( $p < 0.001$  para SG y SLE), 2) índice de proliferación celular: Ki-67 ( $p = 0.001$  para SG), 3) sitios metastásicos al diagnóstico ( $p = 0.001$  para SG), 4) afección al sistema nervioso central ( $p = 0.015$  para SG), 5) afección visceral ( $p = 0.016$  para SG y  $p = 0.045$  para SLE), y 6) para el intervalo libre de enfermedad mayor a 12 meses ( $p < 0.001$  para SG). No hubo diferencia significativa en las variables de estado funcional, estado menstrual y subtipo histológico. El resto de las variables se muestra en la Tabla 2.

**TABLA 2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) Y LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)**

Variable	SLP (meses)			SG (meses)		
	12	24	P	12	24	P
	% [CI 95%]	% [CI 95%]		% [CI 95%]	% [CI 95%]	
<b>Edad</b>						
>50 años	68.9 [63.0-74.8]	38.4 [30.9-45.8]	<b>0.042</b>	83.5 [79.5-87.4]	72.1 [67.2-77.0]	0.80
≤50 años	58.4 [52.1-72.4]	30.5 [23.4-37.5]		84.6 [80.4-88.7]	71.7 [69.1-76.9]	
<b>ECOG</b>						
0	67.8 [61.1-74.5]	41.7 [34.0-49.3]	0.059	82.9 [78.5-87.2]	71.7 [66.4-76.9]	0.77
1-2	59.6 [52.9-66.3]	27.3 [20.4-34.2]		85.0 [81.3-88.7]	72.0 [67.1-76.9]	
<b>Estado menstrual</b>						
Premenopausia	57.9 [50.8-64.9]	29.9 [22.6-37.2]	0.056	85.3 [81.2-89.4]	72.2 [66.7-77.6]	0.15
Posmenopausia	68.8 [62.5-75.1]	38.4 [31.1-45.6]		83.0 [79.1-86.9]	71.6 [66.7-76.5]	
<b>Subtipo histológico</b>						
CCI	61.9 [56.6-67.2]	34.7 [29.0-40.4]	0.41	83.5 [80.3-86.6]	70.3 [66.3-74.2]	0.18
Otros	71.6 [61.2-81.9]	33.5 [21.3-45.6]		86.5 [80.0-92.9]	79.8 [71.7-87.8]	
<b>KI-67</b>						
<20	65.1 [55.1-75.0]	42.5 [30.2-54.8]	0.094	92.4 [88.0-96.7]	81.4 [74.7-88.1]	<b>0.001</b>
≥20	58.7 [51.4-65.9]	24.7 [17.4-31.9]		81.7 [77.2-86.2]	69.1 [63.6-74.6]	
<b>Fenotipo molecular</b>						
Luminal A	74.3 [63.3-85.3]	38.4 [24.8-51.9]	<b>&lt;0.001</b>	92.4 [87.3-97.4]	85.5 [78.6-92.3]	<b>&lt;0.001</b>
Luminal B	68.6 [62.3-74.8]	43.2 [35.9-50.5]		85.4 [81.6-89.1]	76.1 [71.4-80.8]	
Her2 positivo	51.3 [37.9-65.6]	14.7 [3.33-26.1]		81.2 [72.6-89.8]	65.0 [54.0-75.9]	
Triple negativo	49.2 [37.2-61.2]	16.6 [6.2-26.9]		73.9 [64.8-82.9]	50.1 [40.3-59.9]	

**TABLA 2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESIÓN (continuación)**

Variable	SLP (meses)				SG (meses)			
	12		24		12		24	
	% [CI 95%]	% [CI 95%]	P	% [CI 95%]	% [CI 95%]	% [CI 95%]	P	
<b>Sitios metastásicos al diagnóstico</b>								
Visceral	61.1 [53.6-68.5]	33.1 [25.2-40.9]		85.7 [81.6-89.8]	74.8 [69.5-80.1]			
Múltiple	55.3 [46.1-64.5]	30.9 [21.5-40.3]	0.067	78.4 [72.1-84.6]	64.2 [56.7-71.6]			<b>0.001</b>
Hueso	74.8 [66.5-83.0]	41.5 [30.9-52.1]		89.9 [85.3-94.4]	77.7 [71.0-84.4]			
SNC	73.1 [52.9-93.3]	28.1 [7.3-48.8]		67.3 [49.6-84.9]	55.6 [36.8-74.4]			
<b>Metástasis en SNC</b>								
Si	73.1 [52.9-93.3]	28.1 [7.3-48.8]	0.92	67.3 [49.6-84.9]	55.6 [36.7-74.4]			<b>0.015</b>
No	63.2 [58.3-68.1]	34.8 [29.5-40.1]		84.8 [81.8-87.7]	72.6 [68.8-76.3]			
<b>Afección metastásica</b>								
Ósea	74.8 [66.5-83.0]	41.5 [30.9-52.0]	<b>0.045</b>	89.9 [85.3-94.4]	77.7 [71.0-84.4]			<b>0.016</b>
Visceral	59.8 [54.1-65.5]	31.9 [26.0-37.7]		81.9 [65.5-85.4]	69.8 [65.5-74.1]			
<b>Intervalo libre de progresión</b>								
< 12 meses	-	-	-	77.3 [72.0-82.6]	55.3 [48.4-62.2]			<b>&lt;0.001</b>
≥12 meses	-	-	-	99.1 [97.9-100]	91.6 [87.9-95.3]			

Figura 5. Supervivencia global estratificada por fenotipo molecular

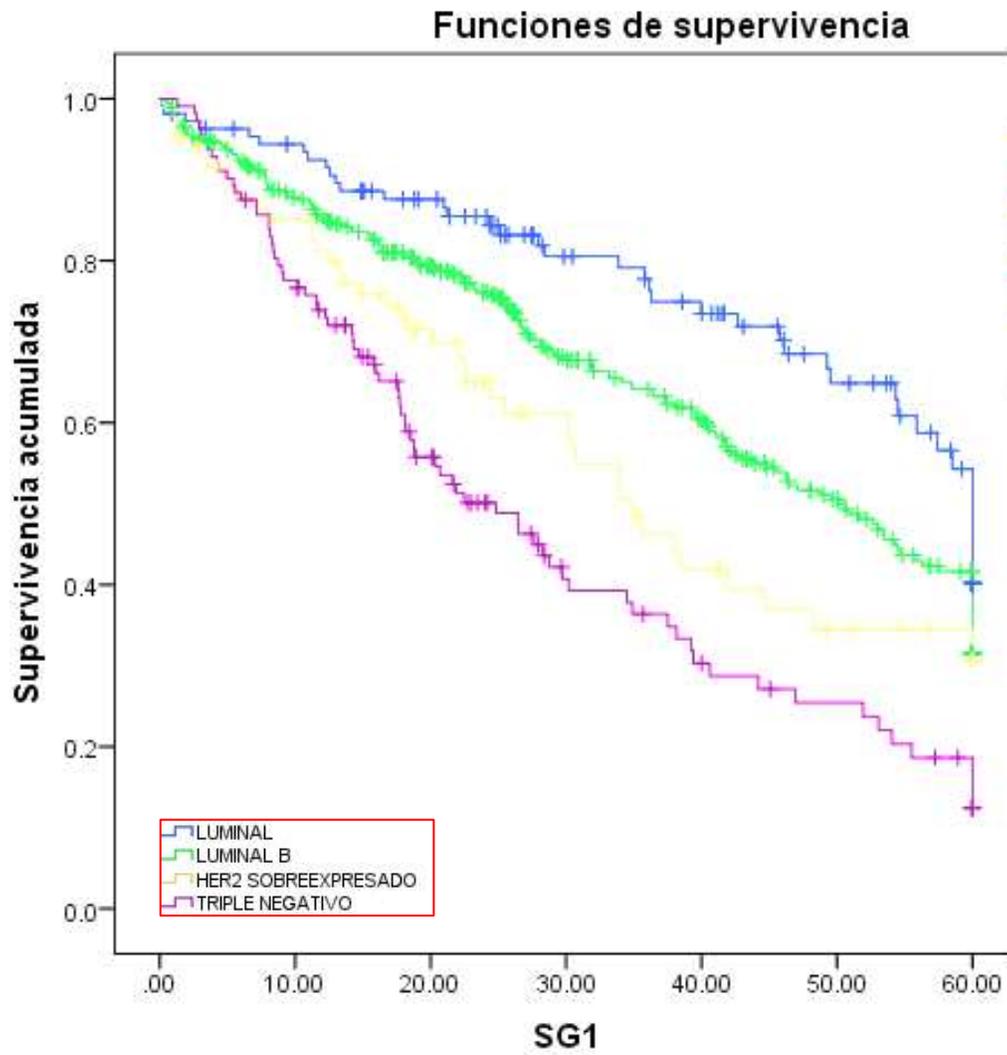


Figura 6. Supervivencia global estratificada por índice de proliferación Ki-67

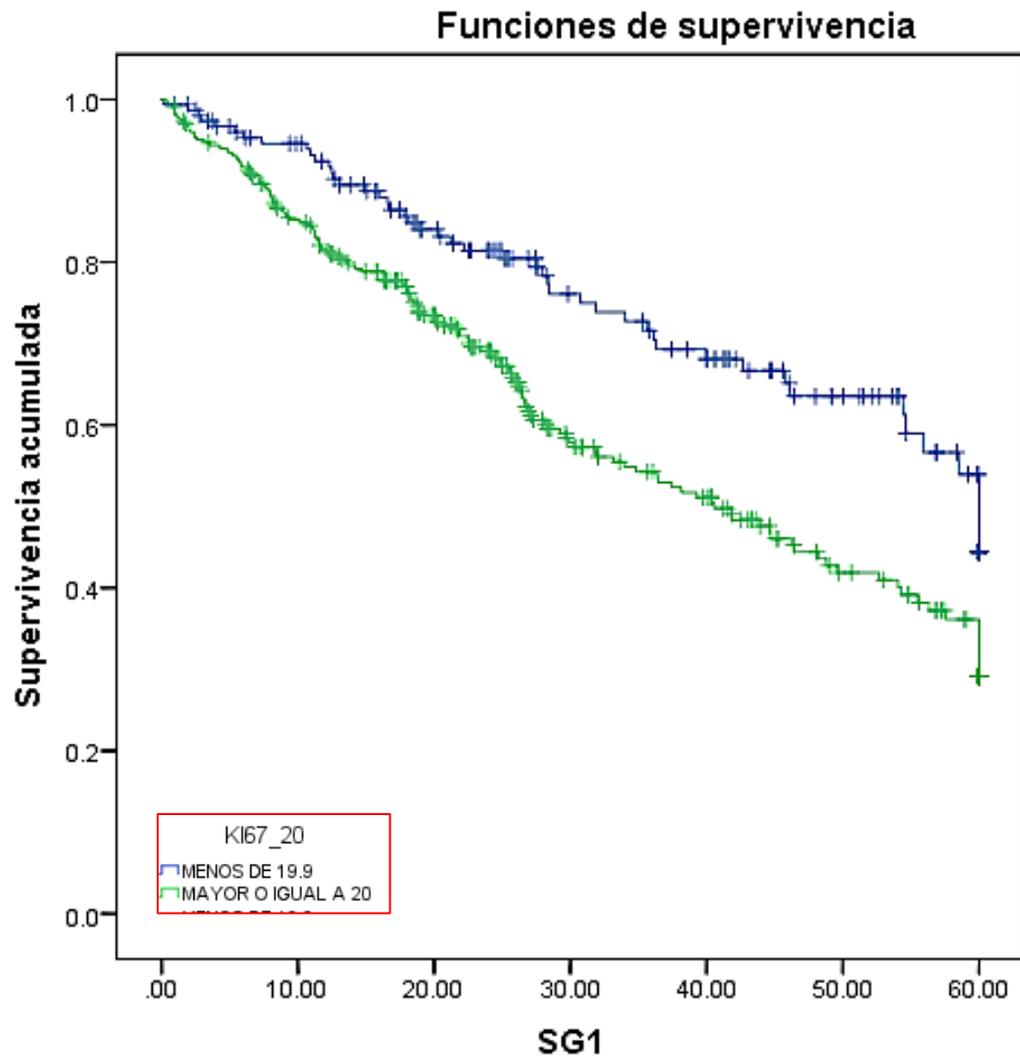


Figura 7. Supervivencia global estratificada por sitios metastásicos

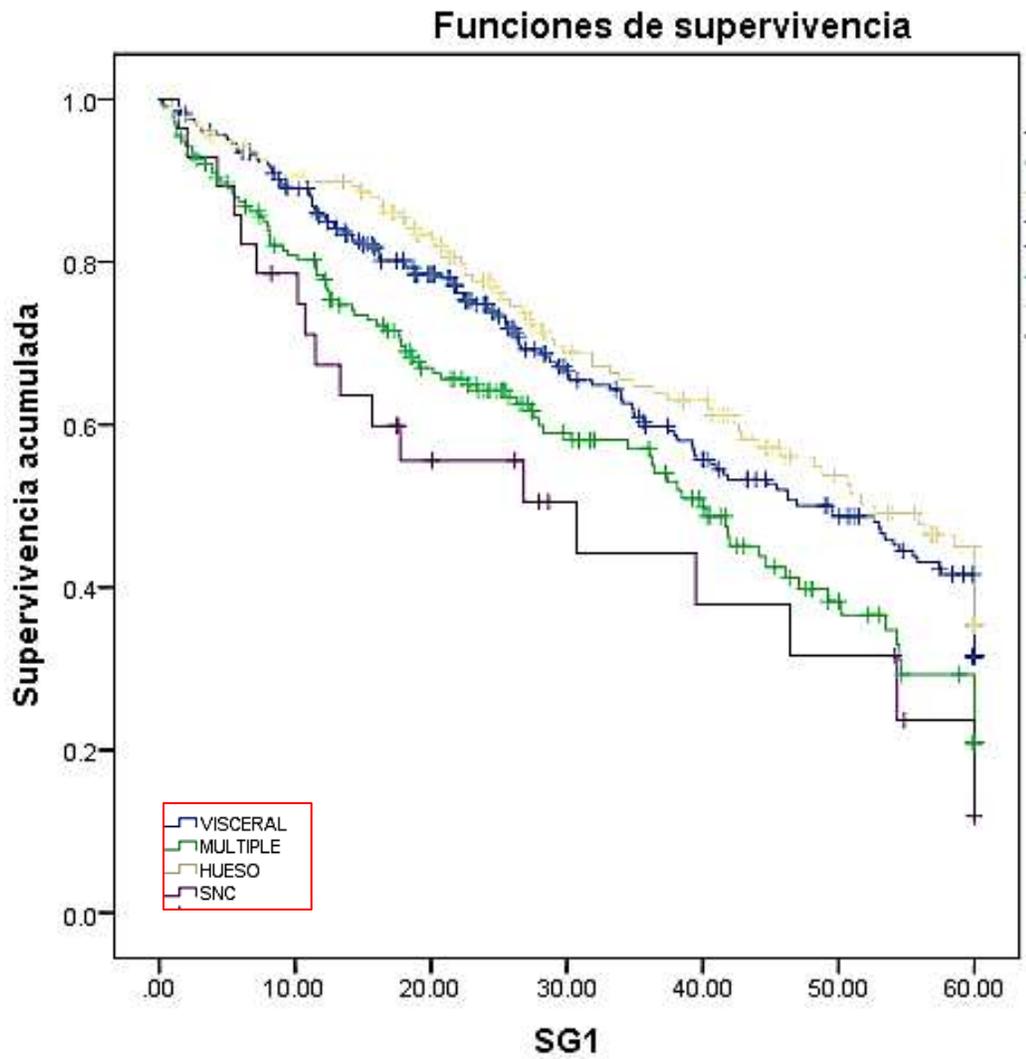


Figura 8. Supervivencia global estratificada por actividad en SNC

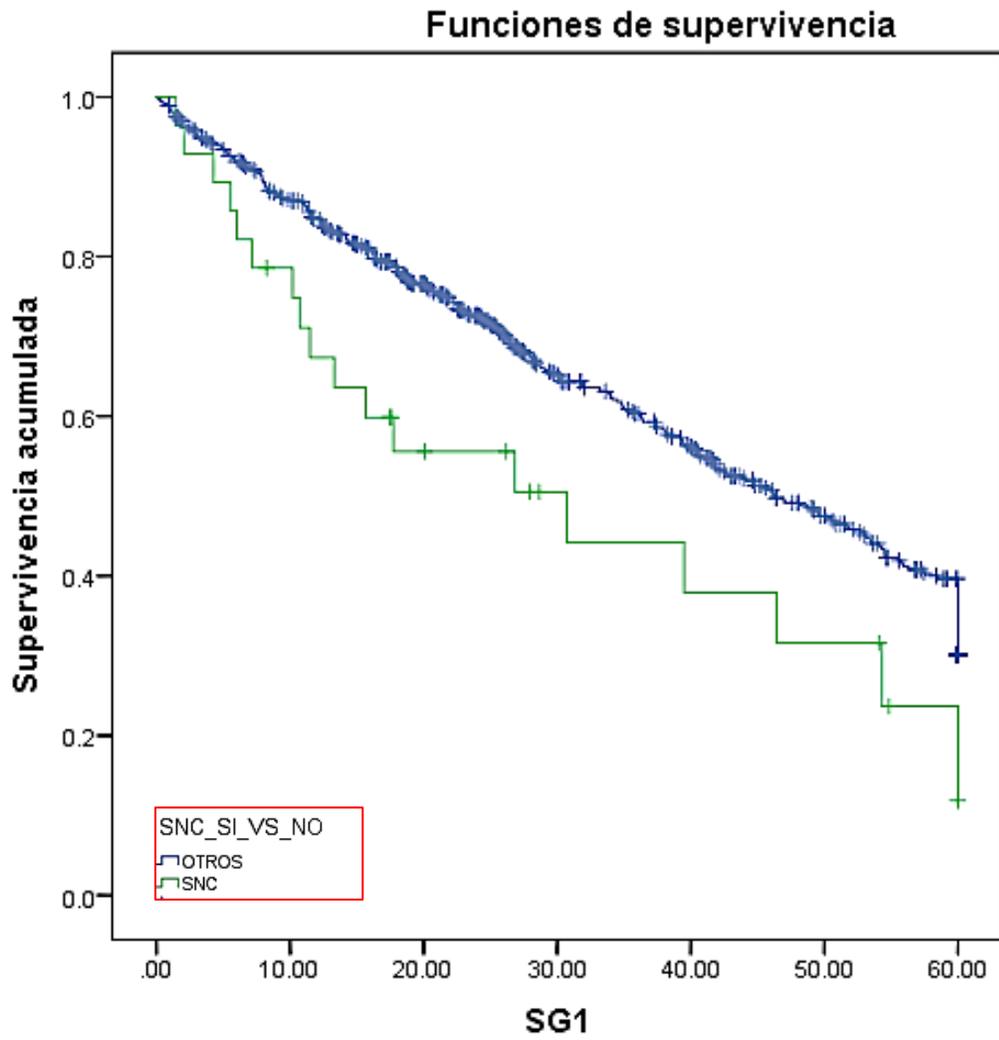


Figura 8. Supervivencia global estratificada por actividad visceral

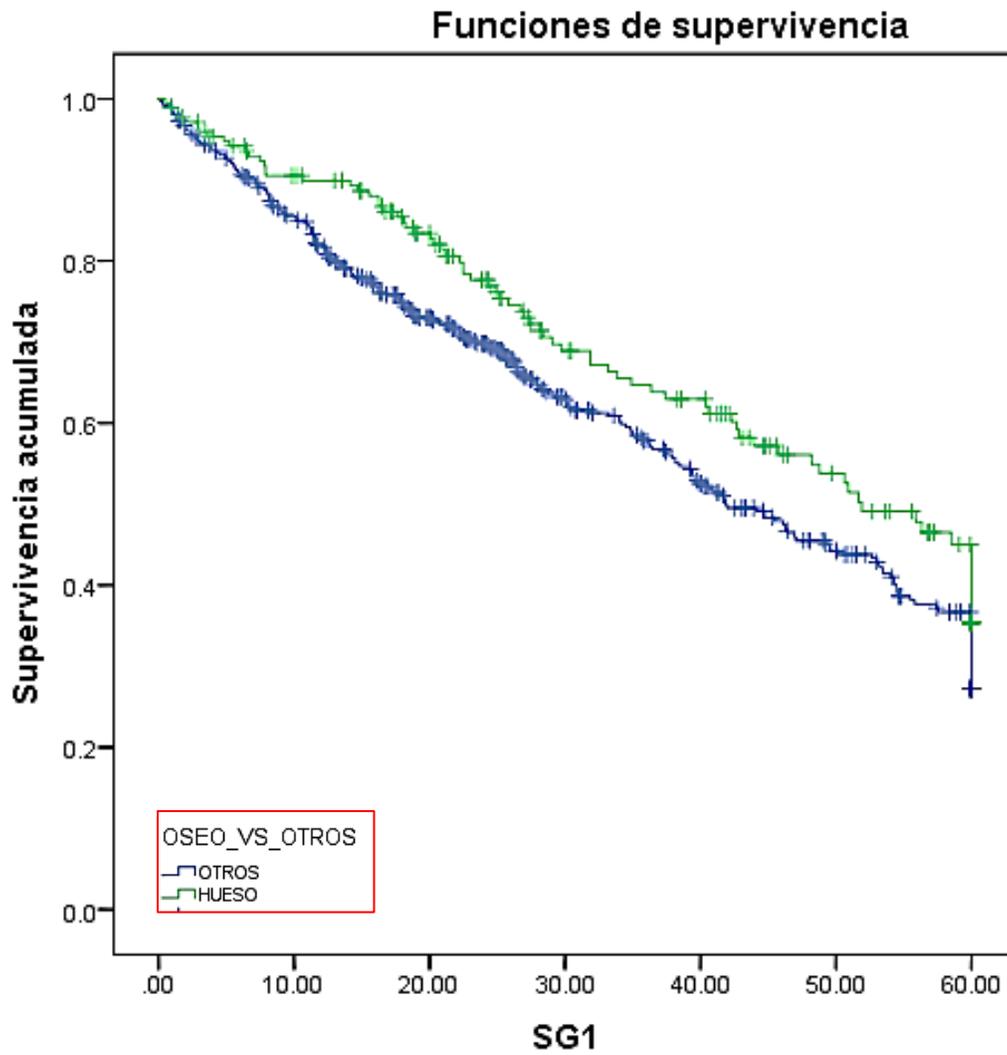
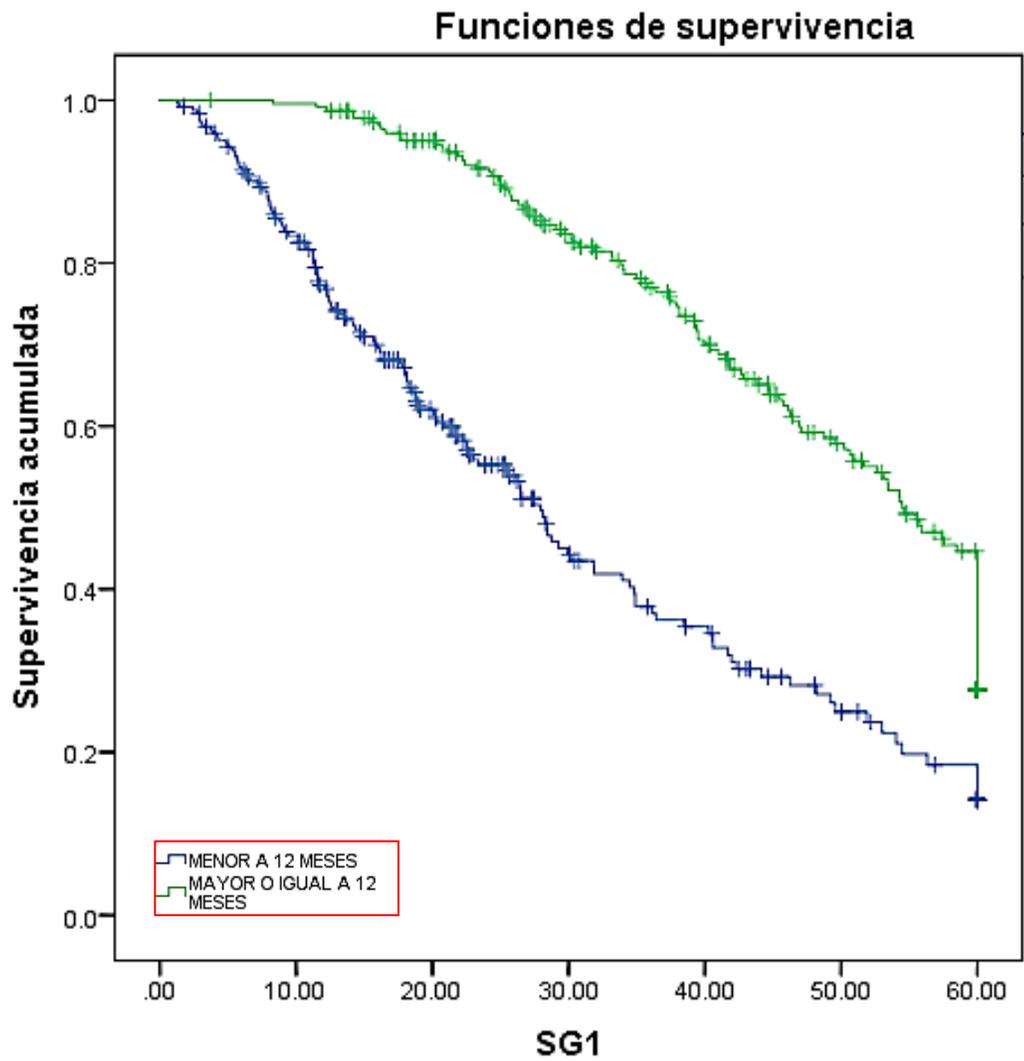
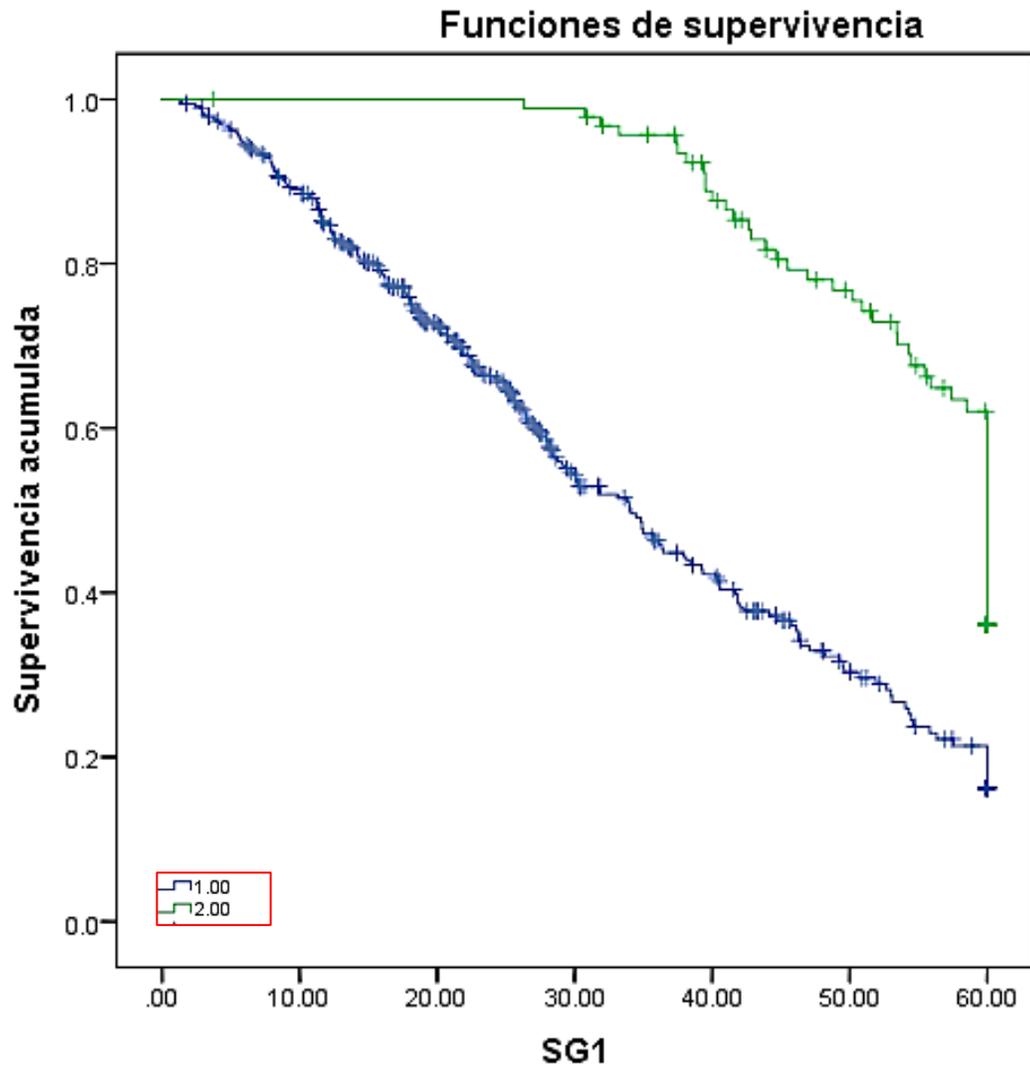


Figura 9. Supervivencia global estratificada por intervalo libre de progresión mayor a 12 meses



**Figura 10. Supervivencia global estratificada por intervalo libre de progresión mayor a 24 meses**



## **X. DISCUSIÓN**

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable, con alto impacto sanitario desde el punto de vista asistencial, social y económico. Analizar los resultados alcanzados con el tratamiento sistémico paliativo constituye un indicador trascendente para el desarrollo de estrategias de mejora.

La supervivencia global y libre de progresión de las pacientes está determinada por factores clínico patológicos que correlacionan con lo descrito en la literatura internacional, alcanzando medianas de supervivencia global y libre de enfermedad favorables.

La principal limitación del estudio es su diseño retrospectivo, y su acotación a una sola institución. Vale la pena remarcar su valor por el tamaño de la muestra y ser un estudio con población nacional.

## **XI. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

La supervivencia global de las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología por Cáncer de mama metastásico está determinada por factores clínico patológicos que correlacionan con lo descrito en la literatura internacional, alcanzando medianas de supervivencia global y libre de enfermedad favorables. El siguiente paso del estudio consiste en evaluar el resultado de los tratamientos sistémicos con base en el tipo y número de esquema de tratamiento sistémico.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser M, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer- Base No. 11 [internet]. Lyon, France: international agency for research on cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>; 2013.
2. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta Revisión. Rev GAMO 2013;12(supl 3).
3. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2012;23.
4. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Sexta Revisión. Rev GAMO 2015;14(supl 2).
5. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in MBC. The Oncologist. 2005; 10:20-29.
6. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Séptima Revisión. Consulta electrónica (01-07.2017), disponible gratuitamente en: <http://www.consensocancermamario.com/actualizacion.html>
7. Mohar y cols. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular 2007-2013. Rev Mex Mastol 2015; 5 (1): 6-11
8. Lartigand R, Ferrero J-M, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO 2008;19:2012e9.
9. Niwinska A, et al. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). Ann Oncol (2010) 21 (5): 942-948.
10. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) Ann Oncol (2016) doi: 10.1093/annonc/mdw544.
11. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609-1618.
12. Klijn J, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343-353.

13. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936.
14. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and activators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-1291.
15. Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005.
16. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-2244.
17. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670.
18. Piccart M, Baselga J, Noguchi S, et al. Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer [SABCS abstract P6-04-02]. *Cancer Res.* 2012;72(suppl 3).
19. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormonereceptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
20. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Final analysis of overall survival for the phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res* 2012;72:S1-4.
21. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-439.
22. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3:611-617.
23. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer version 1.2017. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Acceso el 01/03/2017.
24. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28:16-33.

25. Johnston S, Pergram M, Press M, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546.
26. Kaufman B, Mackey JR, Clemens M, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Study *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537
27. Berrocal J, et al. Current Approaches to Triple-Negative Breast Cancer. *AJHO* 2017;13(6):16-19.
28. Partridge Ann, Rumble B, Carey L, Come S, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline *J Clin Oncol* 2014;32:1-23.
29. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003372.
30. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101:704-12.
31. Kaufman P, et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 6 (February 2015) 594-601.
32. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5210-5217.
33. Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the firstline treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(5):1219-1225.
34. Carrick S, Gherzi D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
35. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer Res* 2015;75:9.
36. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2012;S3-01.

37. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-1260.
38. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *Asco Meeting Abstracts* 2010:1005.
39. Miles DW, Diéras V, Cortes J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER-2 negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analysis of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24:2773-2780.
40. Gennari A, Sormani M, Bruzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *Asco Meeting Abstracts* 2008:1067.
41. Gennari A, Stocker M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149.
42. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-471.
43. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
44. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
45. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
46. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-1791.
47. Krop I, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a

- randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):689-99.
48. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
  49. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.
  50. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
  51. Knaul FM. Cáncer de mama: una prioridad apremiante. 24-6-2014. Foro Taller Cerrando la Brecha del Cáncer. Instituto Mexicano del Seguro Social. <http://www.scribd.com/doc/231461443/Cancer-de-mama-prioridad-apremiante-para-la-salud-de-Mexico#scribd>