



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO EN COMBINACIÓN DE EVEROLIMUS CON EXEMESTANO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO RH+, HER2/NEU NEGATIVO ANTE PROGRESIÓN A UN INHIBIDOR DE AROMATASA NO ESTEROIDEO, EN PACIENTES TRATADAS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE DEL 2010 AL 2017”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA
P R E S E N T A:**

ANA MARÍA CALDERÓN ESCUTIA

**TUTOR DE TESIS:
DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS**



ISSSTE

**CD.MX.
2018**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS
Profesor titular del curso de Posgrado de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E.

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E.

Contenido

Resumen	4
Introducción	7
Marco Teórico	9
Planteamiento del Problema	9
Justificación	14
Hipótesis	14
Objetivos	15
Metodología	17
Análisis Estadístico	25
Consideraciones Éticas	26
Resultados	27
Conclusión	29
Referencias	30

Resumen

En el siguiente trabajo se evaluó la eficacia y seguridad del uso en combinación del everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo que han progresado a una inhibidor de aromatasa (IA) no esteroideo, esto mediante la determinación de la sobrevida libre de progresión (SLP) y la evaluación de los efectos adversos asociados al empleo del everolimus.

Planteamiento del Problema

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en México y en el mundo, sin embargo ante la progresión de la enfermedad en aquellas mujeres RH+, HER2/neu negativo las opciones de tratamiento en nuestro entorno son limitadas. En México no existe algún reporte de la eficacia y seguridad del uso en combinación del everolimus con exemestano como tratamiento ante progresión a un IA no esteroideo en pacientes con cáncer de mama avanzado que expresan receptores hormonales. Desafortunadamente en nuestro entorno, existe muy poco acceso al uso en combinación del everolimus con exemestano y los estudios de aprobación como tratamiento en el contexto de enfermedad avanzada en pacientes con cáncer de mama RH+, HER2/neu negativo se realizaron en población caucásica.

Justificación

En el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE contamos con everolimus, es por eso que se realizó este estudio y así se demostró la eficacia y seguridad del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE del 2010 al 2017. Esto nos permitió determinar la sobrevida libre de progresión (SLP) en esta población y determinó la eficacia del tratamiento otorgado en población mexicana tratada en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE del 2010 al 2017.

Objetivo General

Determinar la eficacia y seguridad del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE del 2010 al 2017.

Metodología

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

Se determinó la eficacia y seguridad del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE del 2010 al 2017.

Se utilizó estadística descriptiva únicamente.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 27 pacientes, obteniendo una sobrevida libre de progresión (SLP) de 7 meses, en cuanto a los efectos adversos se presentó estomatitis en el 100% de las pacientes y hubo suspensión del uso en combinación del everolimus con exemestano en 3 pacientes (11%) ya que desarrollaron neumonitis.

Conclusión

Con los resultados obtenidos fue posible determinar la eficacia en la SLP del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, tal y como está descrito en el estudio BOLERO-2.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública. Representa un 29.9% del total de neoplasias malignas en las mujeres. La terapia endocrina es la piedra angular en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama avanzado que presentan expresión de receptores hormonales. En mujeres postmenopáusicas el uso de IA es el tratamiento de primera línea.

Desafortunadamente, no todas las pacientes responden a una primera línea de terapia endócrina (resistencia primaria o de novo) y aquellas que responden, eventualmente recaerán (resistencia adquirida).

Como parte del tratamiento en segunda línea en este tipo de pacientes, existen opciones de tratamiento con diferentes IA (esteroideos o no esteroideos) y antagonistas de los receptores de estrógeno (RE) como el tamoxifeno y fulvestrant.

Se han realizado múltiples estudios con el objetivo de desarrollar nuevas opciones terapéuticas en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos con la finalidad de mejorar la eficacia a la terapia endócrina.

Uno de los mecanismos de resistencia a la terapia endócrina que se ha observado, es la señalización aberrante en la vía de señalización intracelular PI3K-Akt-mTOR. Existe una estrecha relación entre la interacción de la vía mTOR y la señalización de los RE. El substrato S6 cinasa 1, fosforila y activa el dominio 1 de los RE, mismo que es responsable de la activación de receptores independientes de ligando. El everolimus es un inhibidor del mTORC1 que se ha combinado con

IA, teniendo como resultado sinergismo de la inhibición de proliferación e inducción de la apoptosis.

El estudio BOLERO-2 evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de everolimus con exemestano en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama avanzado que expresaban receptores hormonales y que había progresado a tratamiento con IA no esteroideos. Se obtuvo beneficio significativo en SLP en la combinación de exemestano + everolimus respecto al exemestano en monoterapia (2,8 m vs 6,9 m; HR: 0,43, IC95% 0,35 a 0,54).

Marco Teórico

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad.

En países plenamente desarrollados la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de manera consistente. Esta reducción se ha asociado con el tratamiento óptimo y la detección oportuna eficiente. En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de detección oportuna.

Aproximadamente entre el 60% a 70% de los casos de cáncer de mama (CM) expresan receptores hormonales y en estas pacientes es fundamental la terapia endocrina. En mujeres postmenopáusicas con CM avanzado, las opciones actuales de tratamiento recomiendan comenzar la terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa no esteroideo, como el anastrozol o el letrozol, o esteroideo, como el exemestano. En hasta el 50% de las pacientes con CM que presentan recurrencia con metástasis a distancia, esta terapia hormonal no resulta eficaz por la resistencia *de novo* o adquirida; esta última aparece después de un periodo inicial de actividad. Las opciones disponibles luego de que se documenta resistencia residen en modificar el tipo de inhibidor de aromatasa o bien cambiar a un antagonista de los receptores estrogénicos, como el fulvestrant o el tamoxifeno, un modulador selectivo de estos receptores. La vía de señalización PI3K-Akt-

mTOR afecta el crecimiento por su acción de comunicación con los receptores estrogénicos y los receptores de tirosina cinasa de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La activación de la vía PI3K-Akt-mTOR se ha asociado con la resistencia a la terapia endocrina en el CM y la importancia de este fenómeno ha generado investigación destinada a examinar las bases moleculares de la resistencia endocrina.

El everolimus es un inhibidor de mTOR, análogo de la rapamicina, administrado por vía oral, actúa como antagonista de mTOR por unión a FKBP12, se adhiere directamente al sitio de unión FKBP12-rapamicina de mTOR. En sí mismo, el mTOR es el componente catalítico de dos complejos multiméricos, mTORC1 y mTORC2, cuyo papel es fundamental en la fosforilación de proteínas que se encuentran en las vías de señalización de la proliferación y el crecimiento celular. La rapamicina y sus análogos sólo inhiben el mTORC1, efecto que bloquea la fosforilación del sitio de activación¹ del receptor de estrógenos.

Diversos estudios demostraron, que el agregar terapia endocrina al tratamiento con everolimus genera un efecto antiproliferativo. Un estudio aleatorizado fase II evaluó la combinación de everolimus y letrozol en terapia neoadyuvante y detectó una mayor tasa de respuesta y menor crecimiento de las células neoplásicas en comparación con el uso de letrozol únicamente. El estudio TAMRAD, incluyó mujeres con CM avanzado postmenopáusicas, que expresaban receptores hormonales, fueron tratadas con everolimus y tamoxifeno, con una supervivencia libre de progresión y supervivencia global superior en comparación con el tratamiento con tamoxifeno únicamente.

El objetivo del estudio BOLERO-2 fue definir la eficacia y la seguridad del agregar un inhibidor de mTOR al tratamiento con inhibidores de aromatasa. Se comparó un grupo de mujeres con CM avanzado postmenopáusicas, refractarias a los tratamientos hormonales, que recibieron 10 mg/día de everolimus y 25 mg/día de exemestano, ambos por vía oral, con un brazo control que incluía exemestano y placebo.

El estudio BOLERO-2, fase III, aleatorizado, internacional, doble ciego, controlado con placebo, realizado en mujeres postmenopáusicas con CM avanzado, positivo para receptores hormonales, sin amplificación de *HER2*, cuya enfermedad se definió como refractaria a los inhibidores de la aromatasa no esteroideos, como letrozol o anastrozol. La resistencia endocrina se definió por la recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o dentro de los 12 meses de su finalización, la progresión durante el tratamiento de la enfermedad avanzada o bien la progresión dentro del mes posterior al final del tratamiento. Se permitió un ciclo previo de quimioterapia y terapias hormonales previas, a excepción de la administración de exemestano. Fueron excluidas las mujeres que habían recibido exemestano o inhibidores de mTOR previamente o presentaran un puntaje del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 3 o más.

Fueron distribuidas de forma aleatorizada 724 mujeres, en una relación de 2:1, para recibir 25 mg/día de exemestano y 10 mg/día de everolimus (n = 485) o bien exemestano, en la misma dosis, y placebo (n = 239). Se permitió la reducción de la dosis de everolimus (o placebo) a 5 mg diarios, incluso a 5 mg día. La progresión libre de enfermedad (SLE) se determinó mediante estudios radiográficos.

Los grupos fueron aleatorizados según las características de las pacientes y los tumores, sin diferencias significativas, incluidos la edad (mediana: 62 años), la etnia, el compromiso visceral (56%), las metástasis óseas (76%) y el puntaje ECOG. También se equilibraron entre los grupos las terapias previas; todas las participantes habían recibido anastrozol o letrozol, el 48% había sido tratado con tamoxifeno, el 16% había recibido fulvestrant y el 68%, quimioterapia. La mayoría de las pacientes (84%) presentaba sensibilidad a la terapia endocrina, definida por el tratamiento durante al menos 24 meses antes de la recurrencia de la enfermedad en el contexto de la terapia adyuvante, o bien, respuesta/estabilización de la enfermedad avanzada durante al menos 24 semanas de este tratamiento.

Según los datos obtenidos por los investigadores locales, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 6.9 meses para la primera combinación (everolimus más exemestano), en comparación con 2.8 meses para la segunda (exemestano más placebo, *hazard ratio* [HR] para progresión o muerte: 0.43; intervalo de confianza del 95%: 0.35 a 0.54; $p < 0.001$).

En el grupo que recibió la combinación se observó una mayor tasa de abandono (5% contra 2%); además, la interrupción del everolimus fue mayor que la de placebo (19% frente a 4%). Los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes en el grupo de la combinación, en comparación con el grupo asignado a exemestano y placebo, fueron estomatitis (8% frente a 1%), anemia (6% frente a < 1%), fatiga (4% frente a 1%) y neumonitis (3% frente a 0%). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los puntajes ECOG y el criterio de valoración de la calidad de vida.

Los resultados demostraron que la combinación de everolimus y exemestano mejoran la eficacia en cuanto a este parámetro, en comparación con el exemestano y el placebo, en 4 a 6 meses, en una población de mujeres postmenopáusicas con CM avanzado, que expresan receptores hormonales. El beneficio sobre la supervivencia libre de progresión que se observó en el estudio BOLERO-2 es similar o mayor que otras terapias hormonales aprobadas o que la quimioterapia indicada luego de la aparición de resistencia hormonal inicial.

A medida que se detecte resistencia endocrina en las pacientes con CM con sensibilidad previa a los tratamientos hormonales será necesario evaluar el cambio en las terapias endocrinas o bien el uso de quimioterapia. Los hallazgos del estudio BOLERO-2 demostraron que el agregar everolimus al exemestano en mujeres postmenopáusicas en las que se ha detectado resistencia endocrina, extiende el tiempo libre de quimioterapia por un máximo de 10 meses.

Planteamiento del Problema

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres en México y en el mundo, sin embargo ante la progresión de la enfermedad en aquellas mujeres RH+, HER2/neu negativo las opciones de tratamiento en nuestro entorno son limitadas. En México no existe algún reporte de la eficacia y seguridad del uso en combinación del everolimus con exemestano como tratamiento ante progresión a un IA no esteroideo en pacientes con cáncer de mama avanzado que expresan receptores hormonales. Desafortunadamente en nuestro entorno, existe muy poco acceso al uso en combinación del everolimus con exemestano y los estudios de aprobación como tratamiento en el contexto de enfermedad avanzada en pacientes con cáncer de mama RH+, HER2/neu negativo se realizaron en población caucásica.

Justificación

En el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE contamos con everolimus, es por eso que se decidió realizar este estudio y así demostrar la eficacia y seguridad del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE del 2010 al 2017.

Esto nos permitirá determinar la sobrevida libre de progresión (SLP) en esta población y así determinar la eficacia del tratamiento otorgado en población mexicana tratada en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE del 2010 al 2017.

Hipótesis

Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo que han progresado a un IA tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre y que reciben la combinación de everolimus con exemestano tienen la misma eficacia que la población no mexicana.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar la eficacia del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

Objetivos secundarios

Determinar la seguridad del uso en combinación de everolimus con exemestano en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu negativo ante progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, en pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

Objetivos específicos

- Determinar las características demográficas de la población estudiada.
- Describir los efectos adversos desarrollados por el uso de tratamiento.

Metodología

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

Se utilizará estadística descriptiva únicamente.

Población de estudio

Pacientes femeninos derechohabientes del ISSSTE del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de cáncer de mama avanzado RH+, HER2/neu que progresaron a un inhibidor de aromatasa no esteroideo y se encuentran en uso en combinación de everolimus con exemestano

Criterios de inclusión:

- 1.- Mujeres postmenopausicas con cáncer de mama avanzado receptor(es) hormonal(es) positivo(s) en tratamiento con la combinación de everolimus y exemestano.
- 2.- Tratamiento previo con inhibidor de aromatasa (esteroideo/no esteroideo), tamoxifeno o fulvestrant.
- 3.- Firma de consentimiento informado.
- 4.- Al menos una lesión medible por criterios de RECIST.
- 5.- Pacientes con ECOG 2 o menor.
- 6.- Al menos una cita de en el servicio de oncología medica del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.
- 7.- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión de Her2 neu o triples negativos.
- 2.- Tratamiento previo con inhibidor mTOR.
- 3.- Genero masculino.
- 4.- Proceso infeccioso activo.
- 5.- Enfermedad pulmonar conocida.
- 6.- Enfermedad hepática conocida.
- 7.- Enfermedad renal conocida.

Criterios de eliminación

- 1.- Expedientes de pacientes con información incompleta.
- 2.- Deseo del paciente de abandonar el tratamiento.

Variables

Variable Independiente

Uso de la combinación del exemestano con everolimus.

Variable Dependiente

Efectos adversos (Ver abajo definición).

Tabla 1 de variables a analizar y su definición operacional

VARIABLE A ESTUDIAR	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Edad	Tiempo expresado en años desde el nacimiento a la fecha del estudio.	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años.
Tipo histológico	Tipo de cáncer de mama obtenido el reporte histopatológico.	En base a la información del paciente en el expediente.	Cualitativa Ordinal	Ductal Lobulillar
Receptores de estrógeno (RE)	Expresión de receptores de estrógeno en la membrana del tejido mamario reportado en estudio histopatológico.	En base a la información del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Expresado en %
Receptores de progesterona (RP)	Expresión de receptores de progesterona en la membrana del tejido mamario reportado en estudio histopatológico.	En base a la información del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Expresado en %
Sitios de metástasis	Órganos afectados por células cancerosas.	En base a la información del paciente en el expediente.	Cualitativa Ordinal	1.- Hueso 2.- Pulmón 3.- SNC 4.- Tejidos blandos 5.- Ganglios linfáticos 6.- Hígado

Líneas de hormonoterapia previamente empleadas	Tratamiento hormonal en de mama empleado previamente con objetivo curativo o paliativo.	En base a la información del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de tratamientos hormonales empleados previamente. 1.- 1 línea de tratamiento hormonal. 2.- 2 líneas de tratamiento hormonal. 3.- 3 o más líneas de tratamiento hormonal.
Líneas de quimioterapia previamente empleadas	Tratamiento con fármacos citotóxicos empleado previamente con objetivo curativo o paliativo.	En base a la información del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de tratamientos hormonales empleados previamente. 1.- 1 línea de tratamiento con quimioterapia. 2.- 2 líneas de tratamiento con quimioterapia. 3.- 3 o más líneas de tratamiento con quimioterapia.
Evento Adverso	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento medico.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cuantitativa Continua	G1: Leve, asintomático o síntomas leves, sólo observación clínica o diagnóstica, sin indicación de intervención. G2: Moderada, indicación de intervención mínima, local o no invasiva, limita las actividades instrumentales de la vida diaria. G3: Severa o medicamento significativa pero que no compromete inmediatamente la vida, requiere

				hospitalización. Limita las actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado. G4: Situación que pone en peligro la vida, requiere intervención urgente. G5: Muerte
Rash	Presencia de pápulas y/o pústulas en superficie corporal.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cualitativa Ordinal	G1: Erupción o eritema sin síntomas asociados. G2: Erupción o eritema con prurito u otro síntoma asociado. G3: Erupción grave y generalizada o eritrodermia con descamación. G4: Dermatitis generalizada exfoliativa, ulcerosa o bullosa. G5: Muerte.
Anemia	Disminución del nivel de hemoglobina.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cuantitativa Continua	G1: Desde 10 g/dl hasta el LIN. G2: Desde 8 g/dl hasta 10 g/dl. G3: Desde 6.5 g/dl hasta 8 g/dl. G4: Inferior a 6.5 g/dl. G5: Muerte.
Estomatitis	Inflamación o irritación de las membranas mucosas de la boca.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cualitativa Ordinal	G1: Eritema de la mucosa. G2: Ulceraciones o pseudomembranas focales. G3: Ulceraciones o pseudomembranas confluentes, hemorragia con traumatismos mínimos. G4: necrosis tisular, hemorragia

				espontanea significativa, consecuencias potencialmente mortales. G5: Muerte.
Diarrea	Aumento en la liquidez de las heces.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cuantitativa Continua	G1: Hasta 4 deposiciones al día. G2: De 4-6 deposiciones al día, requiere hidratación IV por menos de 24 horas. G3: Siete o más deposiciones al día, requiere hidratación IV por más de 24 horas, requiere hospitalización. G4: Riesgo de mortalidad por choque hipovolémico. G5: Muerte.
Náusea	Fenómeno subjetivo de una sensación desagradable en forma de onda que se siente en la parte posterior de la garganta o el epigastrio,	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cualitativa Ordinal	G1: Hiporexia sin alteraciones del habito alimentario. G2: Menor ingesta por VO, necesidad de hidratación IV por menos de 24 horas. G3: Inadecuada ingesta calórica o líquidos por VO, necesidad de hidratación por más de 24 horas. G4: Consecuencias potencialmente mortales. G5: Muerte.
Neumonitis	Inflamación pulmonar limitada al intersticio.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cualitativa Ordinal	G1: Asintomático, diagnostico sólo por imagen. G2: Sintomático, no interfiere con las actividades de la vida diaria. G3: Sintomático, interfiere con las

				actividades de la vida diaria, requiere oxigenoterapia. G4: Potencialmente mortal, con indicación de apoyo con ventilación mecánica. G5: Muerte.
Hiperglucemia	Elevación de los niveles de glucosa.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cuantitativa Continua	G1: Desde LSN hasta 160 mg/dl. G2: Desde 160 mg/dl hasta 250 mg/dl. G3: Desde 250 mg/dl hasta 500 mg/dl. G4: Superior a 500 mg/dl o acidosis. G5: Muerte.
Hipertrigliceridemia	Elevación de los niveles de triglicéridos.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cuantitativa Continua	G1: Hasta 2.5 LSN. G2: Desde 2.5 LSN hasta 5.0 LSN. G3: Desde 5.0 LSN hasta 10.0 LSN. G4: Más de 10 veces LSN. G5: Muerte.
Fatiga	Presencia de agotamiento persistente físico, emocional y mental.	En base a la clasificación del NCI (National Cancer Institute). CTCA V4.03	Cualitativa Ordinal	G1: Leve alteración sin repercusión funcional. G2: Moderada alteración con repercusión en las actividades de la vida diaria. G3: Grave alteración que interfiere con las actividades de la vida diaria. G4: Discapacidad con riesgo de mortalidad. G5: Muerte.
Sobrevida libre de progresión	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y progresión de la enfermedad.	Criterios RECIST.	Cuantitativa. Continua.	Tiempo en meses.

Procedimientos

Se obtuvo la información del expediente electrónico de aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado RH+ y Her2/neu negativo, de la información que se obtuvo se realizó una base de datos en Excel en donde se incluyó toda la información y características que se utilizaron para realizar el análisis estadístico final.

Registro:

-Se registraron los efectos adversos presentados en cada evaluación médica y que fueron descritos en el expediente electrónico.

Análisis Estadístico

La información será agrupada en un formato de recolección de datos impreso que será llenado a mano al término de cada ciclo de tratamiento incluyendo datos del interrogatorio, exploración física, signos vitales y resultados de laboratorio. Se reportara la supervivencia global y en los casos en que se tenga enfermedad evaluable se reportara la tasa de respuesta y tiempo a la progresión. Se utilizara únicamente estadística descriptiva y se utilizara el programa Excel 2010 de Windows y STATA 13.0

Consideraciones Éticas

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 27 pacientes, de las cuales la mediana de edad fue de 55 años, 23 pacientes (85%) tenían histología ductal, 4 pacientes (15%) histología lobulillar, 27 pacientes (100%) expresaron receptores de estrógeno y 22 pacientes (81%) expresaron receptores de progesterona, los sitios de metástasis por frecuencia fueron hueso 52%, pulmón 11%, sistema nervioso central 8%, tejidos blandos 8%, ganglios linfáticos 8% e hígado 4%, 3 pacientes (11%) presentaron más de dos sitios de metástasis. En cuanto a las líneas previas de tratamiento con quimioterapia 12 pacientes (44%) recibieron una línea de tratamiento con quimioterapia, 8 pacientes (30%) recibieron dos líneas de tratamiento con quimioterapia 7 pacientes (26%) recibieron tres o más líneas de tratamiento con quimioterapia. En cuanto a las líneas previas de tratamiento con hormonoterapia, 7 pacientes (26%) recibieron una línea de tratamiento con hormonoterapia, 15 pacientes (55%) recibieron dos líneas de tratamiento con hormonoterapia y 5 (19%) recibieron tres o más líneas de tratamiento con hormonoterapia.

Tabla 2 Características de los pacientes

Variable	N=27 (%)
Edad	55 (34-71)
Histología	
Ductal	23 (85)
Lobulillar	4 (15)
RE+	27 (100)
RP+	22 (81)
Sitio de metástasis	
Ganglionar	2 (8)
Hígado	1 (4)
Hueso	14 (52)
Pulmón	3 (11)
SNC	2 (8)
Tejidos blandos	2 (8)
≥2 sitio	3 (11)
Líneas previas de QT	
1	12 (44)
2	8 (30)
≥3	7 (26)
Líneas previas de HT	
1	7 (26)
2	15 (55)
≥3	5 (19)

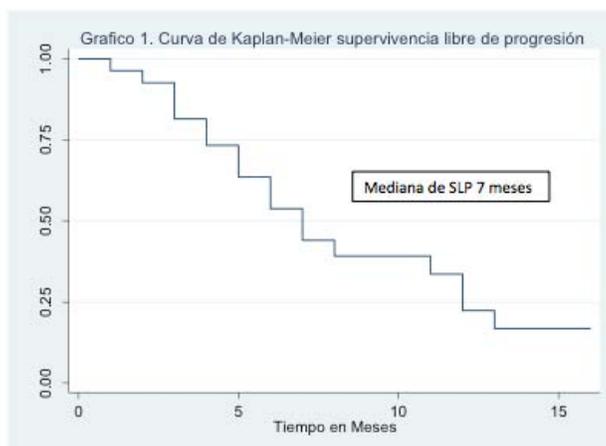
Los efectos adversos asociados al uso de everolimus que se presentaron por frecuencia fueron: 100% estomatitis, 94% fatiga, 34% rash, 26% hiperglucemia, 26% hipertrigliceridemia, 15% anemia, 15% diarrea, 11% neumonitis y 8% náusea. De las 27 pacientes reclutadas, únicamente 5 pacientes (18%) toleraron las dosis de everolimus a 10 mg vía oral cada 24 horas. Se realizó ajuste de dosis (10 mg vía oral cada 48 horas) en 19 pacientes (70 %) por efectos adversos asociados al uso de everolimus. Se suspendió el uso de everolimus en 3 pacientes (11%) por desarrollo de neumonitis.

Tabla 3 Efectos Adversos

Evento Adverso	Grado, n(%)				Total G1-3, n(%)
	0	1	2	3	
Fatiga	1 (4)	16 (59)	10 (37)	0 (0)	26 (94)
Rash	18 (66)	2 (8)	7 (26)	0 (0)	9 (34)
Anemia	23 (85)	4 (15)	0 (0)	0 (0)	4 (15)
Estomatitis	0 (0)	12 (44)	9 (34)	6 (22)	27 (100)
Diarrea	23 (85)	4 (15)	0 (0)	0 (0)	4 (15)
Nausea	25 (92)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (8)
Neumonitis	24 (89)	-	-	3 (11)	3 (11)
Hiperglucemia	20 (74)	7 (26)	-	-	7 (26)
Hipertrigliceridemia	20 (74)	7 (26)	-	-	7 (26)

El análisis de la información mostró una sobrevida libre de progresión (SLP) de 7 meses.

Tabla 4 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP).



Conclusión

El uso de everolimus en pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido múltiples líneas de tratamiento tanto de quimioterapia como hormonoterapia y que han progresado a las mismas, es una opción eficaz y segura como se demuestra en este estudio, se obtuvo una sobrevida libre de progresión (SLP) de 7 meses, similar a los resultados publicados en el estudio BOLERO-2 (SLP 7.8 meses para la combinación de exemestano + everolimus vs 3.2 mese para exemestano monodroga,(HR), 0.45; 95% (CI), 0.38-0.54; $P < .0001$), mismo que dio la aprobación del uso de este fármaco en pacientes con cáncer de mama metastásico RH (+), HER2 neu (-) que han progresado a un inhibidor de aromatasa (IA). Es importante reconocer los efectos adversos asociados al uso del everolimus para poder realizar los ajustes necesarios y de esta forma mejorar la tolerancia.

Referencias

1. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bhawanani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res* 2004;10:331S-336S.
2. Boulay A, Rudloff J, Ye J, et al. Dual inhibition of mTOR and estrogen receptor signaling in vitro induces cell death in models of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5319-28.
3. Burstein HJ. Novel agents and future directions for refractory breast cancer. *Semin Oncol* 2011;38:Suppl 2:S17-S24. **10.** Johnston SR. Clinical efforts to combine endocrine agents with targeted therapies against epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor 2 and mammalian target of rapamycin in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1061S-1068S.
4. 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 EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-70.
5. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ, Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J Biol Chem* 2009;284:6361-9.

6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0. Cancer Incidence and mortality worldwide. Lyon, France; IARC Cancer Base No.10; 2010.
7. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594- 600. [Erratum, *J Clin Oncol* 2011;29:2293.]
8. Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1979-87.
9. Yamnik RL, Holz MK. mTOR/S6K1 and MAPK/RSK signaling pathways coordinately regulate estrogen receptor alpha serine 167 phosphorylation. *FEBS Lett* 2010;584:124-8.
10. Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, Hortobagyi GN, Melichar B, Petrakova K, Arena F, Xu C, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Lebwohl D, Campone M, Baselga J, . Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. *J Clin Oncol*.2012;30(suppl; abstr 559).