



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL**

**SIGLO XXI**

## **TÍTULO**

**“SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE MAMA HER2-POSITIVO METASTÁSICO CON  
EL USO DE TRASTUZUMAB Y QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA  
LÍNEA: COHORTE RETROSPECTIVA DEL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA**

**ESPECIALIDAD DE RAMA EN:**

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA**

**TORRES CASTAÑEDA TANIA ANYLÚ**  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI  
AV. CUAUHTÉMOC 330 COL. DOCTORES, C.P. 06720

**ASESOR**

**DRA. GRAJALES ÁLVAREZ ROCIO CRYSTAL**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI  
AV. CUAUHTÉMOC 330 COL. DOCTORES, C.P. 06720



**Ciudad de México, abril 2023**



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.

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2-POSITIVO METASTÁSICO DESPUÉS DEL USO DE TRASTUZUMAB Y QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA: COHORTE RETROSPECTIVA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

Trabajo aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud **3602** con número de registro ante COFEPRIS **17 CI 09 015 057**; número de registro **CONBIÓETICA 09 CEI 022 2017082**; número de registro institucional: **R-2022-3602-037**.

---

**DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR**

TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**DRA. ROCIO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ**

ASESOR CLÍNICO DE LA TESIS E INVESTIGADOR RESPONDABLE  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**TANIA ANYLU TORRES CASTAÑEDA**

RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA, TESISISTA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**,  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Lunes, 24 de octubre de 2022**

**Dra. Rocío Crystal Grajales Alvarez**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2-POSITIVO METASTÁSICO DESPUÉS DEL USO DE TRASTUZUMAB Y QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA: COHORTE RETROSPECTIVA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3602-037

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Mtro. Rafael Médrano Guzman**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Impresión

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## ÍNDICE

1. Resumen .....	01
2. Introducción .....	05
a. Marco teórico .....	05
b. Planteamiento del problema .....	16
c. Justificación .....	16
d. Objetivos .....	17
3. Metodología .....	19
a. Tipo de estudio y diseño general .....	19
b. Entorno de estudio .....	19
c. Universo de estudio y tamaño de muestra .....	19
d. Población de estudio .....	20
▪ Criterios de inclusión	
▪ Criterios de exclusión	
e. Definición operacional de las variables .....	24
f. Plan de análisis de los resultados .....	26
▪ Captura de datos	
▪ Estadística descriptiva	
▪ Análisis de seguridad	
▪ Análisis de eficacia	
g. Recursos y factibilidad .....	28
h. Consideraciones éticas .....	29
4. Resultados .....	30
5. Discusión .....	39
6. Bibliografía .....	51
7. Anexos .....	57

## ABREVIATURAS

AJCC	American College of Surgeons
CHO	Ovario de hámster chino
CM	Cáncer de mama
CMM	Cáncer de mama metastásico
CMN SXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EE	Enfermedad Estable
EE. UU.	Estados Unidos de América
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECE	Expediente Clínico Electrónico
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FISH	Fluorescence in Situ Hybridization
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HO	Hospital de Oncología
IHQ	Inmunohistoquímica
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
ISH	Gene amplification by in situ hybridization
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
NEJM	New England Journal Medicine
RC	Respuesta completa
RE	Receptor de estrógenos
RP	Respuesta parcial
RPg	Receptor de progesterona
PE	Progresión de la enfermedad
RECIST	The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SNC	Sistema nervioso central
T	Trastuzumab
TE	Terapia endocrina
TRO	Tasa de respuesta objetiva

## **RESUMEN**

**Introducción.** En México el 25% de las pacientes con cáncer de mama metastásico sobreexpresan HER2, desde hace más de 30 años el tratamiento con Trastuzumab en la primera línea de tratamiento otorga beneficio clínico. Actualmente con el advenimiento de nuevas terapias, el estándar de tratamiento es la combinación de trastuzumab/pertuzumab y taxano. Sin embargo, su alto costo condiciona limitada disponibilidad en México. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI solo se dispone de Trastuzumab en primera línea como única terapia anti-HER y a la progresión existe un limitado arsenal de opciones, situación que motivó a realizar este análisis de la vida real sobre la evolución, eficacia y seguridad. El objetivo primario fue determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico después del uso de trastuzumab y quimioterapia en primera línea.

**Métodos.** Estudio de cohorte retrospectiva que involucró el análisis de la información de 117 pacientes del HO del CMN SXXI del IMSS que fueron tratadas en dicho hospital en el periodo comprendido desde enero 2014 a diciembre 2022. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama HER2-positivo que recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia más Trastuzumab.

**Resultados.** Un total de 117 pacientes, que recibieron tratamiento en primera línea con quimioterapia más Trastuzumab (dosis de carga de 8mg/kg y dosis de mantenimiento de 6mg/kg trisemanal). En cuanto a eficacia del tratamiento, se encontró una SLP de 15.2 meses (IC del 95 % 9.48 – 21.09), una supervivencia global (SG) de 35.1 meses (IC del 95 % 29.21 – 42.3), así como una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 50.4%. Los eventos adversos se presentaron hasta en 99% de las pacientes; solo el 23% fue grado 3 o 4 y fue atribuido con mayor frecuencia al régimen de quimioterapia empleado. El 27% presentó cardiotoxicidad con 81% de reversibilidad.

**Conclusiones.** En la población mexicana, el tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia en primera línea proporciona beneficio en SLP (15.2 meses), resultados similares a los reportados en ensayos clínicos previos; sin embargo, numéricamente inferior a lo alcanzado con la combinación en primera línea recomendada actualmente (Trastuzumab/Pertuzumab/Docetaxel).

***Palabras clave: Cáncer de mama metastásico, HER2 positivo, quimioterapia, primera línea, Trastuzumab.***

## ABSTRACT

**Introduction.** In Mexico, 25% of patients with metastatic breast cancer overexpress HER2. For more than 30 years, treatment with Trastuzumab in the first line of treatment has provided clinical benefits. Currently, with the advent of new therapies, the standard treatment is the combination of trastuzumab/pertuzumab and taxane. However, its high cost conditions limited availability in Mexico. At the Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, only Trastuzumab is available in the first line as the only anti-HER therapy and there is a limited arsenal of options for progression, a situation that motivated us to carry out this real-life analysis of evolution, efficacy, and safety. The primary objective was to determine progression-free survival (PFS) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer after the use of trastuzumab and first-line chemotherapy.

**Methods.** Retrospective cohort study that involved the analysis of information from 117 patients from the HO of the CMN SXXI of the IMSS who were treated in the period from January 2014 to December 2022. Patients diagnosed with HER2-positive breast cancer who received first-line treatment with chemotherapy plus trastuzumab were included.

**Results.** A total of 117 patients, who received first-line treatment with chemotherapy plus Trastuzumab (loading dose of 8mg/kg and maintenance dose of 6mg/kg every three weeks), in terms of treatment efficacy, found a PFS of 15.2 (CI of 95% 9.48 – 21.09) and an overall survival (OS) of 35.1 months (95% CI 29.21 – 42.3), as well as an objective response rate (ORR) of 50.4%. Adverse events occurred in up to 99% of patients, only 23% were grade 3 or 4, and were more frequently related to chemotherapy regimen. 27% presented cardiotoxicity with 81% reversibility.

**Conclusions.** In the Mexican population, treatment with trastuzumab and first-line chemotherapy provides benefits in PFS (15.2 months), results similar to those reported in previous clinical trials, however, numerically lower than what is achieved with the currently recommended first-line combination (Trastuzumab/ Pertuzumab/ Docetaxel).

***Keywords: Metastatic breast cancer, HER2 positive, chemotherapy, first line, Trastuzumab.***

# INTRODUCCIÓN

## Marco teórico

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial y es la segunda causa de muerte por neoplasias de acuerdo al GLOBOCAN.<sup>1</sup> En el año 2020 se diagnosticaron 2.26 millones de nuevos casos, lo que representó el 24.5% del total de neoplasias malignas, seguido del cáncer de pulmón con 11.4%, incidencia que ha mostrado un incremento anual del 0.5% desde el año 2000; este aumento se atribuye en parte a la menor tasa de fertilidad y a la ganancia de peso corporal en la población.<sup>2,3</sup> La incidencia fluctúa de acuerdo a regiones geográficas, 27 por cada 100,000 habitantes de África y Asia oriental, por otro lado 97 casos cada 100,000 habitantes en Norte América, lo que refleja la asociación de esta neoplasia con el nivel socioeconómico y el estilo de vida.<sup>4</sup> Es el cáncer más prevalente del mundo, en el mismo año 2020, 7.8 millones de mujeres seguían vivas tras cinco años del diagnóstico.<sup>1,4</sup> Representó el 6.9% (685,000) de los 1.8 millones de muertes totales por cáncer y 17% solo en mujeres la mayoría de ellas en países en desarrollo (70%), con una relación mortalidad-incidencia del 15%.<sup>1,4</sup>

De acuerdo al INEGI (2020), en México representa una incidencia de 18.5 casos por cada 100,000 mujeres, cifra que aumenta conforme la edad, reportando 104 casos por cada 100,000 mujeres entre 60 a 64 años, con una media de edad de 52 años al diagnóstico, con un pico de presentación en pacientes jóvenes con menos de 40 años (8% del total), esto representa más de una década inferior a la población de otros países como América del Norte y Europa occidental.<sup>5,6</sup>

***Estadio al momento del diagnóstico y supervivencia.*** En México las pacientes son diagnosticadas en 19% a través del programa de tamizaje y 80% por sintomatología. Del total de diagnósticos, 7% son in situ, 36% estadios localizados, 45% regional y 7.7% metastásicos, en contraste con otros países desarrollados como EE.UU. donde el 64%

se encuentran en etapa temprana, 39% enfermedad regional y 6% metastásica (SEER 2021) reportando una supervivencia relativa a 5 años del 99%, 86% y 30% respectivamente, contra un 10% a 2 años en México en el subgrupo de enfermedad metastásica.<sup>7,8</sup>

El cáncer de mama metastásico (CMM) se clasifica de acuerdo a su presentación en *de novo* (metastásicos al diagnóstico, con una incidencia del 5%), recurrentes (luego de tener una etapa temprana y recibieron tratamiento curativo, incidencia del 30%) y progresivo (haberse diagnosticado en etapa regional y que durante su evolución se presenta diseminación sistémica que previamente no se encontraba, antes de instaurar un tratamiento curativo). Actualmente la enfermedad avanzada continúa siendo incurable.<sup>8-10</sup>

### ***Características del cáncer de mama***

El CM es una enfermedad de características variadas. A nivel molecular se incluye la activación de HER2 (codificado por ErbB2), receptores de estrógeno y progesterona (RE y RPg) y/o mutaciones del gen BRCA.<sup>4,9</sup> El uso de inmunohistoquímica (IHQ) permite diferenciar las características de cada uno de los subtipos sin necesidad de perfiles de expresión génica, al identificar la expresión de receptores hormonales, y tomando en cuenta el índice mitótico según la proteína marcadora Ki-67 (MKI67) para diferenciar entre aquellos luminales tipo A y tipo B (éste último a su vez puede sobreexpresar HER2), triple negativo (sin expresión de receptores hormonales, sin sobreexpresión de HER2) y HER2 puro (sin expresión de receptores hormonales, con sobreexpresión de HER2).<sup>4,9</sup> Los luminales se expresan en el 75% de los casos, HER2 está presente en el 20-25% de los casos y triple negativo se encuentra en 15%.<sup>2</sup> En la población mexicana, 60% de las pacientes con cáncer de mama tendrá receptores hormonales positivos, 20.4% sobreexpresa HER2 y 23.1% presenta fenotipo triple negativo.<sup>6,11,12</sup>

**Receptor HER2.** Desde los años 80's se conoce que la sobreexpresión y amplificación de HER2 tiene valor pronóstico y predictivo. En este subconjunto de mujeres se encuentra una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) significativamente más corta en comparación con las mujeres cuyos tumores no lo sobreexpresan.<sup>4</sup>

El protooncogén HER2/neu o c-erbB-2, codifica el receptor HER2 (del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2*), se encuentra en el cromosoma 17q12 y la amplificación es la vía principal de sobreexpresión.<sup>13</sup> El receptor HER2 es una tirosina quinasa (en su dominio intracitoplasmático) de membrana de 185 kD, miembro de la familia ErbB que está compuesta por cuatro miembros (EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4), ésta red de señalización es un sistema receptor-ligando que se compone además de receptores, de al menos once ligandos. La unión del ligando a los dominios extracelulares de los receptores EGFR, HER3 o HER4 produce la homo o heterodimerización y la activación de la vía quinasa. Pero la proteína transmembrana HER2 presenta una conformación cerrada y no tiene ligando, por lo que su actividad depende de la dimerización con los otros receptores. Otro mecanismo de activación independiente de ligando es el desprendimiento mediado por metaloproteasas del dominio extracelular HER2, que cataliza un fragmento terminal activo de HER2, conocido como p95.<sup>17</sup>

El comportamiento agresivo del tumor que sobreexpresa HER2 está en relación a sus funciones principales, como es la desregulación del ciclo celular en la fase G1/S por la promoción de las ciclinas D1, E, CDK6 y degradación de p27, asimismo interactúa con segundos mensajeros como SH2. Estos mecanismos generan un aumento en el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células, lo que a nivel tumoral se traduce como un aumento en la proliferación celular, la angiogénesis, la inhibición de la apoptosis y el desarrollo de metástasis. Esto explica el mal pronóstico y además durante su estudio se ha demostrado una asociación con tumores de alto grado, afectación de

los ganglios linfáticos y una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad y mortalidad.

13-17

Como biomarcador predictivo es sumamente importante en terapias dirigidas anti-HER2, además se asocia con una mayor respuesta a quimioterapia, y con una menor respuesta a las terapias endocrinas. Ante esto, se recomienda su determinación en todos los casos de pacientes con cáncer de mama (ver anexos).<sup>18</sup>

Como se mencionó anteriormente, la sobreexpresión de HER2 no se debe únicamente a la amplificación del gen, de este modo no todos los tumores que son clínicamente positivos para HER2 caen en este subtipo de amplificación y viceversa, lo cual se ha demostrado a través del perfil transcripcional PAM 50.<sup>20,21</sup> La relevancia de esto radica en que las terapias anti-HER2 actuales solo son empleadas en pacientes con HER2 clínicamente positivo, aunque de acuerdo a la evidencia se ha encontrado que el subtipo enriquecido con HER2 es sensible a la terapia dirigida contra HER2 probablemente en relación a los genes implicados con el sistema inmunitario, sin embargo, aún no es considerado un estándar para guiar la terapia.<sup>19,20</sup>

### ***Tratamiento de cáncer de mama etapa avanzada HER2 sobreexpresado***

En la actualidad, el cáncer de mama metastásico aún se considera una enfermedad incurable, es así que las principales metas de tratamiento son las siguientes:

- Prolongar la SLP y la SG.
- Paliar los síntomas relacionados con la enfermedad.
- Mantener una adecuada calidad de vida y estado funcional.

El avance del tratamiento anti-HER2 ha logrado aumentar la SLP Y SG, al día de hoy se cuentan con los siguientes fármacos dirigidos: <sup>22,31</sup>

- Anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab y zanidatamab).
- Conjugados de anticuerpo y fármaco (trastuzumab emtansina y trastuzumab deruxtecan).
- Inhibidores de tirosin quinasa (lapatinib, neratinib, pirotinib y tucatinib)

El estándar de atención actual es la terapia dual con pertuzumab y trastuzumab, más taxano. Sin embargo, es importante señalar que para seleccionar una terapia adecuada se deberán considerar varios factores, como el estatus de RH, el tipo de tratamiento adyuvante previo y el intervalo de término de la adyuvancia y la enfermedad metastásica, otras condiciones como comorbilidades y preferencias de la paciente.<sup>9,10</sup>

### *Antecedentes sobre Trastuzumab*

A finales de la década de 1990 se encontró que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2 tenían un efecto antitumoral. El anticuerpo murino 4D5 se encontró altamente activo en líneas celulares o tumores que sobreexpresan HER2. La humanización de 4D5 resultó en el anticuerpo trastuzumab (Herceptin), el cual se humaniza reemplazando todos los componentes derivados del ratón, excepto la región de unión al antígeno, con equivalentes humanos.<sup>17,21</sup>

Este anticuerpo se adquiere a través de una línea celular CHO. Mediante ingeniería genética se inserta la secuencia codificadora del ADN de trastuzumab en células CHO, éstas secretan trastuzumab en un medio de cultivo que contiene gentamicina (no detectado al finalizar el producto). Luego el anticuerpo es sometido a un proceso de purificación utilizando métodos cromatográficos y de filtración.<sup>19</sup>

**Mecanismo de acción.** El trastuzumab se dirige al dominio extracelular de la HER2 epítipo IV, interfiriendo con la dimerización ligando-independiente HER2/HER3 y esto

a su vez bloquea la vía de señalización RAS-MAPK, la cual se encarga de la proliferación celular e inhibe la muerte celular a través de la vía PI3K-AKT-Mtor. La disponibilidad de ErbB2 en la superficie de la célula tumoral permite que el trastuzumab se dirija al receptor.<sup>22</sup> En la siguiente lista se resumen los principales mecanismos de acción:<sup>19</sup>

- Antagonismo de las propiedades constitutivas de señalización del crecimiento de la red de HER2.
- Incrementa la rapidez en la internalización y la degradación la proteína HER2.
- Recluta células inmunes provocando citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo contra las células tumorales.
- Disminuye la estimulación del factor de crecimiento endotelial vascular y otros factores angiogénicos y las vías de reparación del ADN.

En 1998, su uso en CM en ensayos clínicos fase II demostró un perfil de toxicidad favorable, activo como agente único y que inducía un aumento en TR, SG y SLP.<sup>24</sup> En el año 2001 el estudio realizado por Dennis J. Slamon, evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab, en pacientes sin tratamiento previos para enfermedad metastásica, se incluyeron pacientes HE2 2+ y 3+, fueron aleatorizadas 469 pacientes 1:1, para recibir quimioterapia (antraciclinas + ciclofosfamida o paclitaxel) o quimioterapia estándar más trastuzumab encontrando un aumento en el beneficio clínico de la quimioterapia de primera línea al adicionar trastuzumab al tratamiento (SLP 7.4 vs 4.6 meses;  $P < 0.001$ ; mayor respuesta objetiva 50% frente a 32 %,  $P < 0.001$ ; mayor duración de la respuesta 9.1 frente a 6.1m ;  $P < 0.001$ ; tasa de muerte en 1 año menor 22% frente a 33%,  $P = 0.008$ ; aumentó SG 25.1 frente a 20.3 meses;  $P = 0.046$ ), además encontró que su adición no incrementó significativamente la toxicidad, el evento adverso más importante fue la disfunción cardíaca en 27% para aquellos que recibieron una antraciclina contra el 8% en aquellas que recibieron antraciclina y ciclofosfamida sola y 13% en aquellas tratadas con paclitaxel y trastuzumab y el 1% en el grupo de pacientes con paclitaxel solo.<sup>20</sup> Por el beneficio comprobado en éste ensayo, se aprobó el trastuzumab por la FDA como

primera línea en combinación con paclitaxel para mujeres con CMM HER2 positivo.<sup>20-29</sup> En la *tabla 1* se desglosan las características y resultados de estudios más relevantes en el tratamiento de primera línea con trastuzumab.

**Efectos adversos atribuibles al uso de trastuzumab.** Generalmente es bien tolerado por la mayoría de los pacientes; los efectos indeseables más significativos y frecuentes son: fiebre, escalofríos, dolor, astenia, náuseas y el potencial de causar cardiotoxicidad. Eventos adversos graves como la anafilaxia y la muerte se han reportado solo en 0.25 % de los pacientes.<sup>27,32</sup>

Definición de cardiotoxicidad. Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10%, de un valor por debajo del límite inferior normal de 53ml. Reducción del GLS (Strain longitudinal global) >15% del basal se considera anormal, y es un marcador temprano de disfunción ventricular subclínica. Los métodos diagnósticos más fiables son el ECOTT, resonancia magnética nuclear, GLS y otros como el gamagrama cardiaco. Se ha reportado entre el 1 al 4 % de los pacientes tratados con trastuzumab desarrollarán insuficiencia cardíaca y alrededor del 10% presentarán una reducción de la FEVI, La mayoría de los pacientes que desarrollan toxicidad cardíaca son asintomáticos (75%). Aún en la actualidad no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se induce la cardiotoxicidad. Los factores de riesgo para su desarrollo son edad >65 años, HTA, DM, obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), exposición previa a antraciclinas, tratamiento anti-HER2 o combinaciones (como antraciclinas concomitantes a trastuzumab hasta el 27%, con paclitaxel y trastuzumab del 13 % o trastuzumab monoterapia hasta el 3% a 7%), empleo de radioterapia previa y compromiso de la función cardíaca previo al tratamiento.<sup>27,34</sup>

Aquellas pacientes que desarrollan cardiotoxicidad logran una recuperación completa tras la suspensión del tratamiento y con manejo estándar para insuficiencia cardíaca hasta en el 79%, probablemente secundario a que se ha demostrado que

trastuzumab no induce la apoptosis lo cual no sucede en algunos casos donde si se presenta, por lo que la mayoría de los pacientes reinician con éxito el tratamiento.<sup>34,37</sup>

En México, se realizó un análisis recientemente de población en el HO del CMN SXXI, incluyeron 120 mujeres, que recibieron trastuzumab, 15% desarrollaron cardiotoxicidad, de los cuales 2% con insuficiencia cardiaca sintomática. Se requirió suspensión del tratamiento en 9 pacientes, reanudando el tratamiento a la recuperación de FEVI 4 de ellas, en total 11 pacientes tuvieron recuperación parcial o total de la FEVI.<sup>39</sup>

Tabla 1. Estudios que demuestran el beneficio de trastuzumab en primera línea.

Ensayo (año)	N	Metodología	Resultados	Eventos adversos (frecuentes y severos)
Baselga J, et al. <sup>24</sup> (1996)	46	Ensayo, Fase II aleatorizado Trastuzumab 1 dosis de carga y 10 dosis de mantenimiento.	RO 11.6% (IC 95%, 4.36-25.9) TiP 5.1 meses	Fiebre, escalofríos, dolor torácico. Insuficiencia cardiaca (previo uso de antraciclinas)
Cobleigh MA, et al. <sup>23</sup> (1999)	213	Ensayo, Fase III aleatorizado Trastuzumab 4mg/kg (carga) seguido 2mg/kg semanal, a la progresión continuar vs suspensión	RO 22%, RC 4%, RP 17% DR 9.1m, TP 3.1m TP en respondedores 11m; SG 11m HER2 2+ vs 3+ TR 18 vs 6%	89% presentaron; 14% severo: Dolor, escalofríos, disnea, dolor abdominal. Cardiotoxicidad 4.7%
<b>Slamon DJ, et al.<sup>20</sup></b> <b>(2001)</b>	469	Ensayo, Fase III aleatorizado QT (antraciclina/ ciclofosfamida o paclitaxel) vs QT+Trastuzumab	SLP 7.4m vs 4.6m (P<0.001) RO 50% vs 32% (P<0.001) DR 9.1m vs 6.1m (P<0.001) SG 25.1m vs 20.3m (P 0.046)	Cardiotoxicidad 27% en el grupo de antraciclinas.
Vogel CL, et al. <sup>26</sup> (2002)		Ensayo, Fase III aleatorizado Trastuzumab 4mg/kg (carga) seguido 2mg/kg semanal o Trastuzumab 8mg/kg (carga) seguido 4mg/kg semanal	TRO 26% SG 25.8 vs 22.9m HER 2+ HER3+: TRO 34% vs 7% y TP 4.9 vs 1.7	Escalofríos 25%, astenia 23%, fiebre 22%, náuseas 14%
Marty M, et al. <sup>33</sup> (2005)	186	Ensayo Fase II aleatorizado Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup> c/3semanas + placebo vs Docetaxel +Trastuzumab 4mg/kg carga seguido 2mg/kg semanal.	TRO 34% vs 61% RC 2%VS 7%; RP 32 vs 54% SG 22.7m VS 31.2m TP 5.3m vs 9.8m DR 5.7m vs 11.7m	Todas las causas: G3 55% vs 66% G4 23% vs 34% Neutropenia G3 o G4 22% vs 32%; Neutropenia Febril 17% vs 23% Cardiotoxicidad 8 vs 17%
Liao C, et al. <sup>35</sup> (2011)	815	Metaanálisis (4 ECA) T+ QT vs QT	SG HR 0.75 favor de T. (RR) RO 1.57 con RC 2.2 favor T	Incrementó incidencia de cardiotoxicidad OR 3.68
Zhen-Li Zhu et al. <sup>39</sup> (2013)		Metaanálisis (5 ECA) T+ QT o TE vs QT	SG RR 0.79 (QT+t) SG HR0.85 (TE+T) TP HR 0.66	Incrementa toxicidad cardiaca, incidencia 32%
Balduzzi S, et al. <sup>38</sup> (2014)	1497	Metaanálisis (7 ECA) T+ QT (taxano, antraciclina o capecitabina, TE, lapatinib) vs T	TP Beneficio absoluto 11m Incremento SG y SLP	Toxicidad cardiaca Aumenta riesgo neutropenia
Xie Bj, et al. <sup>36</sup> (2020)	4941	Metaanálisis (13 ECA)	T+taxano mejor que T+duplete por menor toxicidad; T+P+taxano mejor RO, SLP y SG vs T+taxano.	----

T+ taxano; T+duplete  
(taxano+carboplatino/capecitabina/doxorubicina/bevacizuma);  
T+P+taxano

*N, Número de pacientes; TP, Tiempo a la progresión. SLP, Supervivencia libre de progresión; RO Respuesta objetiva; DR, Duración de la respuesta; SG, Supervivencia global; EA, eventos adversos; ECA, ensayos clínicos aleatorizados; P, pertuzumab.*

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CM es un problema sanitario, representa la neoplasia más frecuente en las mujeres en todo el mundo. La prevalencia de la enfermedad metastásica es alta y hasta un cuarto de pacientes presentan sobreexpresión de HER2, cuya positividad hace a las pacientes susceptibles de recibir tratamiento anti-HER2, que ha demostrado beneficio clínico significativo. Las pautas internacionales proponen como tratamiento estándar en la enfermedad metastásica como primera línea la combinación de dos anticuerpos monoclonales anti-HER2 más quimioterapia.

Actualmente existe una falta de acceso a estas moléculas en países como México, así mismo no se ha generado suficiente evidencia para corroborar y comparar el beneficio real de estas terapias en nuestra población, particularmente en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, donde se dispone de trastuzumab para el manejo de este subgrupo de pacientes en primera línea desde hace casi 20 años y no hay datos formales sobre el beneficio terapéutico de este tratamiento en un estudio de la vida real.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico después del uso de Trastuzumab y quimioterapia como tratamiento en primera línea?

## JUSTIFICACIÓN

El CM adquiere una importancia cada vez más significativa por su impacto en la salud pública. La enfermedad metastásica, ya sea *de novo* o recurrente supone gran parte de la mortalidad por esta enfermedad. Los factores pronósticos y predictivos son indispensables para tomar decisiones terapéuticas y optimizar recursos. Desde la introducción de la terapia anti-HER2, hace más de 20 años, el pronóstico ha mejorado de forma significativa en aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Existen tres anticuerpos monoclonales contra HER2 aprobados actualmente (trastuzumab, pertuzumab y T-DM1). Por su eficacia clínica, el duplete de trastuzumab/pertuzumab con taxano es la recomendación en primera línea de acuerdo a guías internacionales. A la progresión de este tratamiento existe evidencia suficiente para el uso de otras moléculas anti-HER como líneas subsecuentes.

Sin embargo, el alto costo de estas terapias condiciona una limitada disponibilidad en muchas partes del mundo, como es el caso de las instituciones públicas de México (el 88% de la población mexicana es asistida en estas dependencias públicas), dentro de estos, el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI perteneciente al IMSS, cuenta como única molécula disponible el trastuzumab.

La finalidad de este trabajo fue evaluar la eficacia del tratamiento con trastuzumab más quimioterapia en primera línea en las pacientes con fenotipo HER2 positivo en el Hospital de Oncología del CMN SXXI. Resaltando la falta de evidencia en nuestra población, sobre todo en el entendimiento de que solo contamos como única terapia dirigida para estas pacientes el trastuzumab y que a la progresión no hay terapia anti-HER disponible, teniendo que recurrir a otras estrategias como quimioterapia, lo cual se esperaría tenga un impacto en el pronóstico de las pacientes. De este modo esta problemática es de gran importancia para la planificación y ahorro de recursos terapéuticos dentro del hospital y del país.

## OBJETIVOS

Los siguientes objetivos fueron buscados en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo se trataron en primera línea con trastuzumab y quimioterapia:

### Objetivo General

- Determinar la supervivencia libre de progresión.

### Objetivos específicos (exploratorios)

- Comprobar la SLP de acuerdo con subgrupos: ECOG, estado menopáusico, tipo enfermedad metastásica (*de novo* o recurrente), localización de metástasis (visceral y no visceral), tratamiento oncológico previo (neo)adyuvante con o sin trastuzumab, expresión de RH, subtipo histológico, tiempo de retraso para inicio de trastuzumab en primera línea.
- Informar la media de ciclos de trastuzumab hasta la progresión.
- Calcular la tasa de respuesta objetiva.
- Estimar la tasa de control de la enfermedad.
- Determinar la media de tiempo a la progresión, tiempo a la respuesta y duración de la respuesta.
- Calcular el tiempo de retraso para el inicio de terapia con trastuzumab desde la primera dosis con quimioterapia.
- Identificar el número promedio de líneas de tratamiento a la progresión de la enfermedad.
- Calcular la SG a 5 años desde el diagnóstico de enfermedad metastásica.
- Buscar la incidencia de los efectos adversos más comunes y los más graves estratificados de acuerdo a la CTCAE, atribuidos a la combinación con trastuzumab más quimioterapia.

## METODOLOGÍA

---

### Población Objetivo

#### ***Criterios de elegibilidad.***

- **Criterios de inclusión.** Se incluyeron aquellas pacientes que cumplieron con los siguientes criterios para ingresar al estudio:
  - Cualquier sexo.
  - Mayores de 18 años.
  - Cáncer de mama metastásico (*de novo*, recurrente o progresiva) o enfermedad irreseccable documentada histológicamente en el tumor primario o en la metástasis, que corresponda a cualquier histología pero que se haya determinado HER2 positivo:
    - a) El estado de HER2 positivo se basó en la sobreexpresión de proteínas mediante inmunohistoquímica (IHQ 3+) o hibridación in situ con amplificación del gen HER2 mediante FISH cuando los resultados son equívocos (2+).
  - Enfermedad medible, según la definición de RECIST v1.1.
  - Pacientes que fueron candidatos a recibir tratamiento con trastuzumab en primera línea en combinación con quimioterapia y que al menos recibieron una dosis.
  - No se emplearon otros tratamientos de primera línea diferentes a quimioterapia más Trastuzumab para enfermedad metastásica (como quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida o experimental).

- Si pudieron recibir tratamiento farmacológico sistémico previo en los escenarios neoadyuvante o adyuvante, siempre que se haya respetado el intervalo libre de tratamiento antes de la primera dosis de trastuzumab:
    - Trastuzumab:  $\geq 6$  meses
    - Quimioterapia:  $\geq 6$  meses
    - Hormonoterapia:  $\geq 2$  semanas
  - Fue permitida exposición a radioterapia a cualquier nivel del organismo durante la enfermedad metastásica o enfermedad temprana en cualquier momento de la evaluación.
  - Recibieron atención en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI dentro del periodo comprendido entre enero del 2005 y diciembre 2022.
  - Estatus de desempeño de ECOG menor o igual a 2.
  - Presentaron una expectativa de vida  $\geq 12$  semanas desde la primera dosis del tratamiento con trastuzumab.
- **Criterios de exclusión.** Los pacientes que cumplieron con alguna de las siguientes características fueron excluidos del ingreso al estudio:
- Diagnóstico de segundo primario no mamario dentro de 3 años antes de la primera dosis del tratamiento (con la excepción de carcinoma basocelular y células escamosas y otros como cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata y cáncer colorrectal estadio I todos con resección curativa).

- Pacientes diagnosticados o tratados fuera de la unidad con seguimiento inferior a 3 meses en el Hospital de Oncología del CMN SXXI.

Tabla 2. Definición operacional de las variables				
Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Unidades/Categoría	Tipo de variable
Edad al diagnóstico	Tiempo de vida de una persona medida en años desde su nacimiento.	Número de años de vida de acuerdo a la fecha de nacimiento.	Años	Cuantitativa Discreta
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los seres humanos como hombre o mujer.	Sexo que tiene el paciente.	H. Hombre M. Mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica
Estatus de desempeño	Nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado.	Grado de estado funcional del paciente según la escala del ECOG al inicio del tratamiento de primera línea.	0. Asintomático 1. Sintomático, deambula 2. Encamado < 50% del día	Cualitativo Ordinal
Tipo histológico	Diferentes variedades de tumores determinadas a través de un examen de muestras de tejido bajo un microscopio.	Subtipo de tumor de acuerdo a las características de los tejidos observadas a través de un microscopio por un médico Patólogo del HO del CMN SXXI.	1.Ductal 2.Lobulillar 3.Otro	Cualitativa Nominal Politémica
Estado de receptores hormonales	Conocer mediante un análisis de IHQ si las células cancerosas tienen receptores de hormonas.	Identificación mediante un análisis de IHQ en microscópico óptico, se consideraron positivas para ER y PR si $\geq 1\%$ de las células tumorales mostraban una tinción nuclear positiva.	A) Positivos B) Negativos	Cualitativa Nominal Dicotómica
Tipo de enfermedad metastásica	Momento en que se documentó la diseminación del cáncer hasta otras partes del cuerpo.	Momento en el que se realiza el diagnóstico de la enfermedad metastásica; Novo: cuando el primer diagnóstico de cáncer de mama es metastásico, Recurrente: reaparición del cáncer posterior a un tratamiento curativo, Progresión: diseminación de la enfermedad posterior al diagnóstico inicial de enfermedad localizada sin tratamiento curativo previo.	1.Novo 2.Recurrente 3.Progresión	Cualitativa Nominal Politémica
Etapas clínicas al diagnóstico	Identificación de la extensión en el organismo del cáncer de acuerdo al sistema de TNM.	También llamado estadio y hace referencia a la extensión del cáncer al diagnóstico, basado en el sistema TNM.	1.Localizada (I-IIA) 2.Localmente avanzada (IIB-IIIC) 3.Metastásica (IV)	Cualitativo Ordinal
Sitios de metástasis	Partes del cuerpo donde el tumor primario generó metástasis.	Localización en el organismo donde se documentó metástasis	1.Visceral 2.No visceral 3. Ambos	Cualitativa Nominal Dicotómica
Tipo de tratamiento anticanceroso previo	Tratamiento para frenar o prevenir el cáncer.	Tipo de tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo al inicio de tratamiento de primera línea.	QT/TE	Cualitativa Nominal Dicotómica
Tratamiento con trastuzumab previo	Uso de trastuzumab previamente.	Uso de trastuzumab previamente con intención adyuvante o neoadyuvante.	Si/No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Tratamiento sistémico anticanceroso previo	Terapias empleadas para curar el cáncer después o antes de una cirugía.	Intención de la terapia sistémica empleada previa al diagnóstico de enfermedad metastásica, que pudo ser con intención neoadyuvante o adyuvante.	1.Neoadyuvancia 2. Adyuvancia	Cualitativa Nominal Dicotómica
Fecha de inicio del tratamiento	Indicación de tiempo en que se inicia el tratamiento.	Indicación de tiempo en que se inicia el tratamiento con trastuzumab en primera línea.	Intervalo	Cuantitativa Discreta
Fecha del último ciclo de trastuzumab	Indicación de tiempo en que termina el tratamiento.	Indicación de tiempo en que termina el tratamiento con trastuzumab en primera línea.	Intervalo	Cuantitativa Discreta

Número de ciclos de Trastuzumab.	Número de aplicaciones de tratamiento a una dosis definida, que entre una y otra aplicación transcurrió un periodo de tiempo.	Número de aplicaciones de trastuzumab, a cierta dosis establecida, que entre una administración y otra transcurre un periodo de tiempo mínimo de 3 semanas.	Número de aplicaciones	Cuantitativa Discreta
Evaluación de la respuesta	Valoración de la respuesta clínica al tratamiento no quirúrgico mediante los criterios RECIST.	Evaluar la respuesta clínica por acción del tratamiento de primera línea, de acuerdo a criterios RECIST v1.1 desde el inicio de trastuzumab más quimioterapia.	RC RP EE PE	Cualitativa Nominal Politómica
Fecha de la progresión	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se documenta progresión de la enfermedad.	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se documenta progresión de la enfermedad.	Meses	Cuantitativa Discreta
Fecha de la primera respuesta	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se documenta la primera respuesta al tratamiento.	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se documenta la primera respuesta al tratamiento de acuerdo a RECIST 1.1, que puede ser RC o RP.	Intervalo	Cuantitativa Discreta
Efectos adversos	Cualquier efecto no deseado que surge en el curso de la administración de un medicamento y además existe la sospecha de que pueda ser causado directamente por su uso.	Cualquier efecto adverso que aparece durante o después de la administración del trastuzumab y/o a la quimioterapia que se le atribuya directamente.	1. Cardiotoxicidad 2. Reacciones infusionales 2. Otros: fiebre, escalofríos, dolor, astenia, náuseas.	Cualitativa Nominal Politómica
Grados de efectos adversos	Gravedad de la toxicidad orgánica para pacientes que reciben terapia contra el cáncer.	Descripción de la gravedad de toxicidad orgánica generada por el tratamiento sistémico de primera línea de acuerdo al CTCAE.	a) 1 y 2 (leve) b) 3 (moderado) c) 4 (Severo) d) 5 (Muerte)	Cualitativo Ordinal
Tiempo Quimioterapia-Trastuzumab	Tiempo de diferencia entre el inicio de quimioterapia y trastuzumab.	Tiempo de diferencia entre el inicio de quimioterapia y trastuzumab en primera línea.	Intervalo	Cuantitativa Discreta
Número de líneas de tratamiento a la progresión	Numero de esquemas de tratamiento administrados posterior a la progresión de la enfermedad de acuerdo a RECIST v1.1	Número de esquemas de tratamiento anticáncer posterior a la progresión de la enfermedad de acuerdo a RECIST v1.1 después de la primera línea	Número de esquemas	Cuantitativa discreta

## **Tipo de estudio y diseño general**

- Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional.

## **Entorno de estudio**

- Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **Universo de estudio y tamaño de muestra**

- Pacientes mexicanas con CMM con seguimiento y tratamiento en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social que fueron atendidas en el periodo de enero 2005 a diciembre 2022.
- Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia.
- Tamaño de muestra: no probabilístico de casos consecutivos, por conveniencia, fueron incluidos todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

## Recolección de información

Se incluyeron 117 pacientes, la selección fue a través del historial clínico en el ECE y mediante el expediente electrónico de aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los datos se obtuvieron a través de los números de seguridad social y nombre completo y se les asignó un folio a cada una de ellos de forma cronológica de acuerdo al año en que inició con el tratamiento de interés. Se conformó una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos por CMM HER2 positivo en CMN SXXI, que llevaron tratamiento y seguimiento entre el periodo de enero 2005 a diciembre 2022.

Se obtuvieron y consignaron los siguientes datos: etapa clínica, estudios de imagen para determinar los sitios de metástasis, tratamientos previos, número de ciclos de tratamiento, respuesta clínica, suspensión del tratamiento, fallecimiento o pérdida de seguimiento, evolución y toxicidades. Se registró la información de cada paciente en la hoja de recolección de datos. En caso de ser paciente y no especificar en el expediente fallecimiento o motivo de pérdida de seguimiento, se tomó como fecha de censura el día que perdió seguimiento para cálculo de supervivencia.

**Captura de datos.** Los datos recolectados fueron ingresados en el software de Microsoft® Excel para Mac versión 16.62 licencia volumen 2019, los pacientes fueron identificados en la base exclusivamente por medio de un folio que se les asignó durante la recolección de datos, por lo que no se capturaron nombres ni apellidos, con el fin de cumplir con la confidencialidad de los datos en medios electrónicos.

## Análisis estadístico

**Descriptivo:** Al alcanzar una base de datos sin errores, la información fue procesada en Graphpad Prism 8. Se realizaron medidas de tendencia central (medianas) y de dispersión (desviación estándar, mínimos y máximos) para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

**Inferencial:** El tiempo hasta los diversos puntos finales se analizó con el uso de los métodos de Kaplan-Meier y se utilizó una prueba de rango logarítmico bilateral para comparar los grupos. Los resultados de los efectos adversos reportados se presentaron mediante porcentajes y los Intervalos de Confianza (IC) 95% de Clopper-Pearson. Se tomaron como resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor de  $p < 0.05$ . Se calculó intervalo de confianza del 95%.

**Análisis de eficacia:** El punto de análisis primario fue la SLP, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento con trastuzumab hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa (incluidos los pacientes con pérdida de seguimiento), lo que sucedió primero. La progresión se valoró de acuerdo a RECIST v1.1.

Como análisis secundarios se describieron los siguientes puntos:

- **Supervivencia global.** Tiempo desde el inicio del tratamiento de estudio hasta la muerte por cualquier causa. Se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier. Si no se obtuvo algún registro de muerte en el expediente físico o electrónico los pacientes las pacientes fueron censuradas en su última fecha de atención en el hospital.
- **Tasa de respuesta objetiva.** Porcentaje de pacientes que presentaron enfermedad medible al inicio del tratamiento con trastuzumab, y que alcanzaron respuesta completa o respuesta parcial en el nadir del tratamiento.
- **Tasa de control de la enfermedad.** Sumatoria de las tasas de respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.

- **Duración de la respuesta.** Tiempo desde la primera aparición de una respuesta documentada hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que suceda primero.
- **Tiempo a la progresión.** Promedio del periodo de tiempo en meses desde el inicio del tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad, excluyendo las muertes.
- **Tiempo a la respuesta.** Promedio del periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento del estudio hasta la primera respuesta (respuesta completa, respuesta parcial).

## RECURSOS Y FACTIBILIDAD

---

### Humanos

- Investigador principal: Dra. Tania Anylú Torres Castañeda.
- Co-investigador: Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez (asesor clínico).

### Físicos

- Archivo electrónico y clínico del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.
- Uso de computadora personal e institucional.
- Fotocopiadora e Impresora personal e institucional.
- Otros materiales de papelería (plumas, hojas de papel).

### Financieros

- No se necesitó financiamiento económico.

### Factibilidad

- El tratamiento con trastuzumab se encontró autorizado y disponible en primera línea para pacientes HER2 positivo, el estudio fue 100% viable.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

---

El estudio se realizó de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Dentro del Artículo 17 de esta misma ley, se define como **riesgo de la investigación** a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Esta investigación se considera **sin riesgo** ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación retrospectiva sin realizar alguna modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. La información se obtuvo del archivo clínico físico y electrónico, con el adecuado cuidado para no dar a conocer la identidad de los pacientes. Los datos fueron resguardados por los investigadores del protocolo. Se asignó un número identificador a cada paciente para resguardar la confidencialidad y privacidad de los datos.

Para su cumplimiento se firmó una carta de confidencialidad por los investigadores y coinvestigadores y se emitió un aviso de privacidad, todos ellos aprobados por el comité de Ética en Investigación en salud del Hospital de Oncología del CMNO SXXI. Las pacientes que fueron incluidas en este estudio no obtuvieron un beneficio directo, por lo que la principal intención es que la información obtenida beneficiará a futuros pacientes del nosocomio donde se realizó y población mexicana.

## RESULTADOS

### PACIENTES

Se recolectaron datos de pacientes con CMM HER2 positivo, que fueron tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, incluyéndose un total de 117 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características que representan a la población seleccionada están resumidas en la tabla 3.

Todas las pacientes fueron mujeres de nacionalidad mexicana, con una edad media de 54 años, 67% eran postmenopáusicas. En cuanto a las características del tumor, el 58% presentó RH positivos y 91% tenían histología ductal.

El diagnóstico de enfermedad metastásica fue *de novo* en 42% de las pacientes, el 87% de aquellas con enfermedad recurrente tenían enfermedad localmente avanzada de inicio (IIB-IIIC) y se realizó biopsia a la recurrencia en el 68% de los casos (solo 6% con viraje en la sobreexpresión de HER2). Al diagnóstico de la enfermedad metastásica o recurrente 50% presentaron metástasis viscerales, 10 de las cuales con enfermedad en SNC (8.5%), 23 con metástasis hepáticas y 33 pulmonares (28%). De acuerdo al historial de

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes.

Características	Pacientes (N= 117)
Edad – media años (DE)	54(±12)
>65 años	23 (20)
Mujer – no. (%)	117 (100)
ECOG – no. (%)	
0	27 (23)
1	84 (71)
2	6 (5)
Estado menopausico – no. (%)	
Postmenopausia	78 (67)
Premenopausia	39 (33)
Enfermedad metastásica – no. (%)	
Novo	49 (42)
Recurrente	68 (56)
Localización de metastasis – no. (%)	
Visceral	59 (50)
No visceral	58 (50)
Localizado (piel, mama, ganglionar)	17 (29)
Histología – no. (%)	
Ductal	106 (91)
Lobulillar	8 (7)
Otros	3 (3)
Receptores Hormonales – no. (%)	
Positivos	49 (42)
Negativos	68 (58)
Tratamiento previo (neo)adyuvante – no. (%)	68 (56)
Con Trastuzumab	44 (64)
Sin trastuzumab	24 (36)
Tratamiento previo – no. (%)	
Mastectomia total + DRA	58 (88)
Conservadora	8 (12)
Periodo libre de enfermedad – media, meses	47

tratamientos previos en enfermedad temprana y localmente avanzada, 40 pacientes (63%) recibió tratamiento neo-adyuvante con trastuzumab y quimioterapia secuencial.

Todas las pacientes recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia más trastuzumab (al menos una dosis), éste último a una dosis de carga de 8mg/kg y dosis de mantenimiento de 6mg/kg trisemanal. El intervalo de tiempo entre el inicio de la quimioterapia y trastuzumab fue en promedio de 115 días (rango de 0 a 308 días), este aplazamiento en el inicio de la terapia anti-HER se debió principalmente al trámite hospitalario para su autorización y compra, aunque una minoría de pacientes fue secundaria a la espera de la finalización en la secuencialidad con antraciclinas.

En promedio recibieron 27 ciclos de Trastuzumab, el principal motivo de suspensión del fármaco fue la progresión de la enfermedad (67%), otras causas de suspensión al tratamiento fueron debido a una respuesta clínica mantenida (11.9%), abandono en el seguimiento (1.7%) y a toxicidad. A la progresión 7 pacientes continuaron con la administración de Trastuzumab, con un rango de 3 a 58 ciclos (Tabla 5). Fueron reportadas 2 muertes no relacionadas al tratamiento (neumonía y progresión de la enfermedad). Al corte de la recolección de datos, 15 pacientes (12%) continuaban con la administración del anticuerpo.

Tabla 4. Características del tratamiento en metastásica e irresecable.	
Características	Pacientes (N= 117)
Tipo de quimioterapia en primera línea – no. (%)	
Taxano +/- Otro (no antraciclina)	39 (33)
Taxano + Antraciclinas	35 (30)
Antraciclinas	8 (7)
Otros	35 (30)
Capecitabina	30 (86)
Vinorelbina	5 (14)
Gemcitabina/Cisplatino	1 (3)
Ciclos de Trastuzumab – media (rango)	27 (1-135)
Mastectomía en EC IV – no. (%)	22 (45)
Radioterapia paliativa – no. (%)	51 (44)
Continuaron trastuzumab en progresión – no. (%)	7 (9)
Tiempo de inicio QT-T – media, días (rango)	
Inicio ≤ 30 días	18 (15)
Inicio > 30 días	99 (85)
Tratamiento de mantenimiento – no. (%)	
Capecitabina	61 (60)
Vinorelbina	10 (10)
Hormonoterapia	30 (30)
Ninguna	16 (15)
Líneas subsecuentes – media (rango).	1.5 (0-9)

Tabla 5. Motivo de suspensión de trastuzumab	
Total de pacientes (N=117)	No. (%)
Progresión de la enfermedad	79 (67.5)
Toxicidad cardiaca	6 (5.1)
Control de la enfermedad	14 (11.9)
Abandono de seguimiento	2 (1.7)
Defunción	1 (0.8)

Los taxanos fueron indicados en 63% de las pacientes, se encontró prescripción como monodroga (27 monodroga, de los cuales 19 recibieron docetaxel trisemanal y 8 paclitaxel semanal), en esquema combinado (11 pacientes, en esquemas como Carboplatino/Paclitaxel, Vinorelbina/paclitaxel, Gemcitabina/paclitaxel, Capecitabina/Docetaxel) o como parte de la terapia secuencial con antraciclinas (33 pacientes). Como monodroga el fármaco empleado con mayor frecuencia fue la Capecitabina, 21% (30 pacientes). Otros esquemas utilizados, aunque con menor frecuencia fue la monoterapia con Vinorelbina y duplete como Gemcitabina/Cisplatino, Cisplatino/Vinorelbina y Capecitabina/Vinorelbina.

La mediana de duración de tratamiento con quimioterapia de primera línea más trastuzumab fue de 5 meses (rango, 3-8 meses), en caso de control de la enfermedad se indicó terapia de mantenimiento en la mayoría de las pacientes, con total e 101 pacientes (86%), y se eligió entre hormonoterapia o quimioterapia. De estas pacientes el 59% recibió Capecitabina (55 pacientes), 10% Vinorelbina (10 pacientes) y 30% hormonoterapia (20 pacientes inhibidor de aromatasa y 8 pacientes Tamoxifeno); finalmente 16 pacientes no recibieron ningún tratamiento de mantenimiento, cuyo principal motivo fue secundario a progresión de la enfermedad.

Otras intervenciones terapéuticas realizadas en las pacientes fue la radioterapia paliativa (44% recibieron a SNC, hueso y mama o pared torácica) y mastectomía paliativa en 45% de las pacientes (Tabla 4). La mediana de líneas subsecuentes a la progresión fue de 1 (rango de 0-9), el 33% de las pacientes logró recibir 1 línea, el 27% 2 líneas, 10% 3 líneas y solo el 7%  $\geq 4$  líneas.

## EFICACIA

Se analizaron en total 117 pacientes que recibieron Trastuzumab más quimioterapia en primera línea, la mediana de SLP fue de 15.2 meses (IC del 95 % 9.48 – 21.09, rango de 141 a 0.79 meses) y a 5 años del 15.3% (figura 1). La mediana de SG fue de 35.1 meses (IC del 95 % 29.21 - 42.3) y de 32% a 5 años. En el análisis de subgrupos antes especificados, según las características de la enfermedad y de las pacientes, únicamente el estado postmenopáusico mostró mejor SLP (HR 0.6 IC 95% 0.42-0.91); de acuerdo al tratamiento recibido, únicamente en el subgrupo de aquellas pacientes con RH positivos que fueron tratadas con terapia endocrina, el uso de inhibidor de aromatasa mostró diferencia a favor en SLP frente a tamoxifeno. Las pacientes que fueron sometidas a mastectomía tuvieron una tendencia en favorecer la SLP (figura 2 y 3).

Se documentó una tasa de respuesta objetiva del 50% (29.9% fueron respuestas completas y 20.5% respuestas parciales). En este grupo de pacientes con mejor respuesta, el 52% presentaban enfermedad visceral (17 pacientes con enfermedad pulmonares y 3 pacientes con metástasis a SNC), la mediana del tiempo a la mejor respuesta fue de 6 meses (rango, 3 a 43 meses). La tasa de control de la enfermedad fue de 85%, la duración de la respuesta tuvo una mediana de 10.5 meses y el tiempo a la progresión fue de 22.6 meses, el 14.52% de pacientes presentó progresión como mejor respuesta (tabla 6).

Tabla 6. Respuesta a Trastuzumab más quimioterapia en primera línea.

Variable	Global (N=117)	Taxano (N=39)	Antraciclina y Taxano (N=35)	Capecitabina (N=31)	Otros (N=12)
Respuesta completa – no. (%)	35 (29.9)	14 (35.9)	11 (31.4)	7 (22.6)	3 (25.0)
Respuesta Parcial – no. (%)	24 (20.5)	9 (23.1)	10 (28.6)	4 (12.9)	1 (8.3)
Enfermdad estable – no. (%)	41 (35.0)	9 (23.1)	9 (25.7)	15 (48.5)	8 (66.7)
Tasa de respuesta objetiva – (%)	50.4	59	60	35	33.3
Tasa de control de la enfermedad – (%)	85.4	82.1	85.7	83	100
Mediana de duración de la respuesta – m.	10.5	18.2	12.0	10.5	8.3

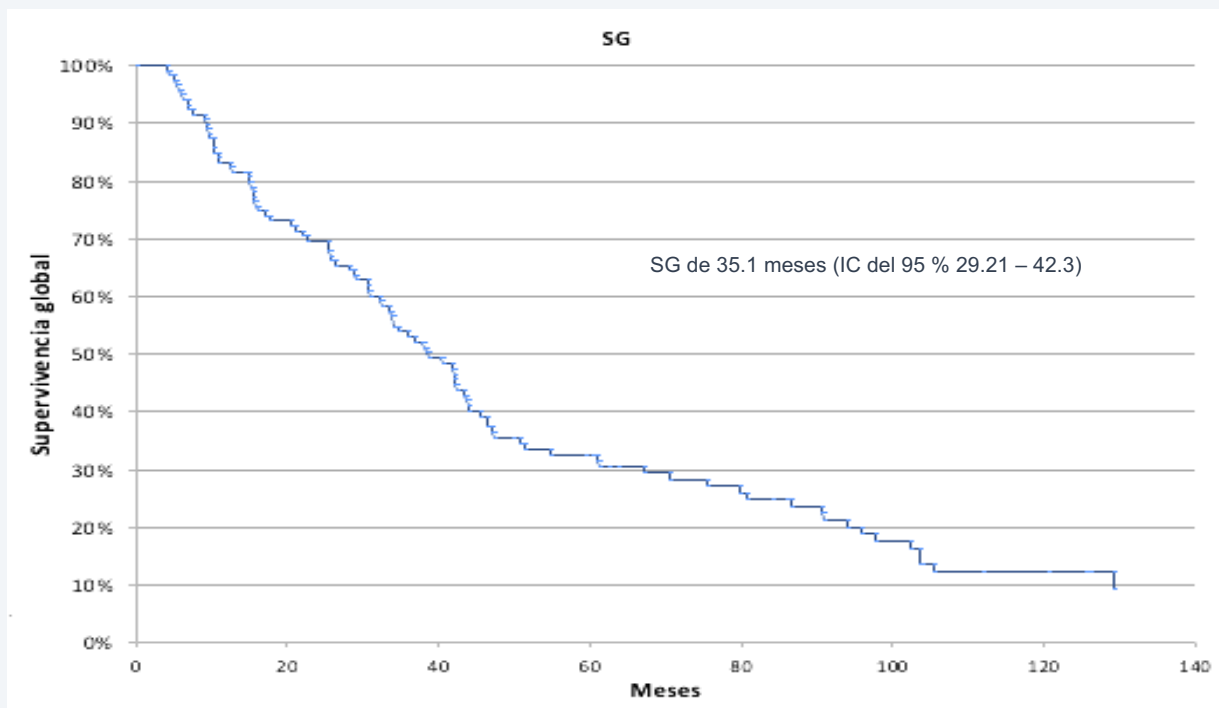
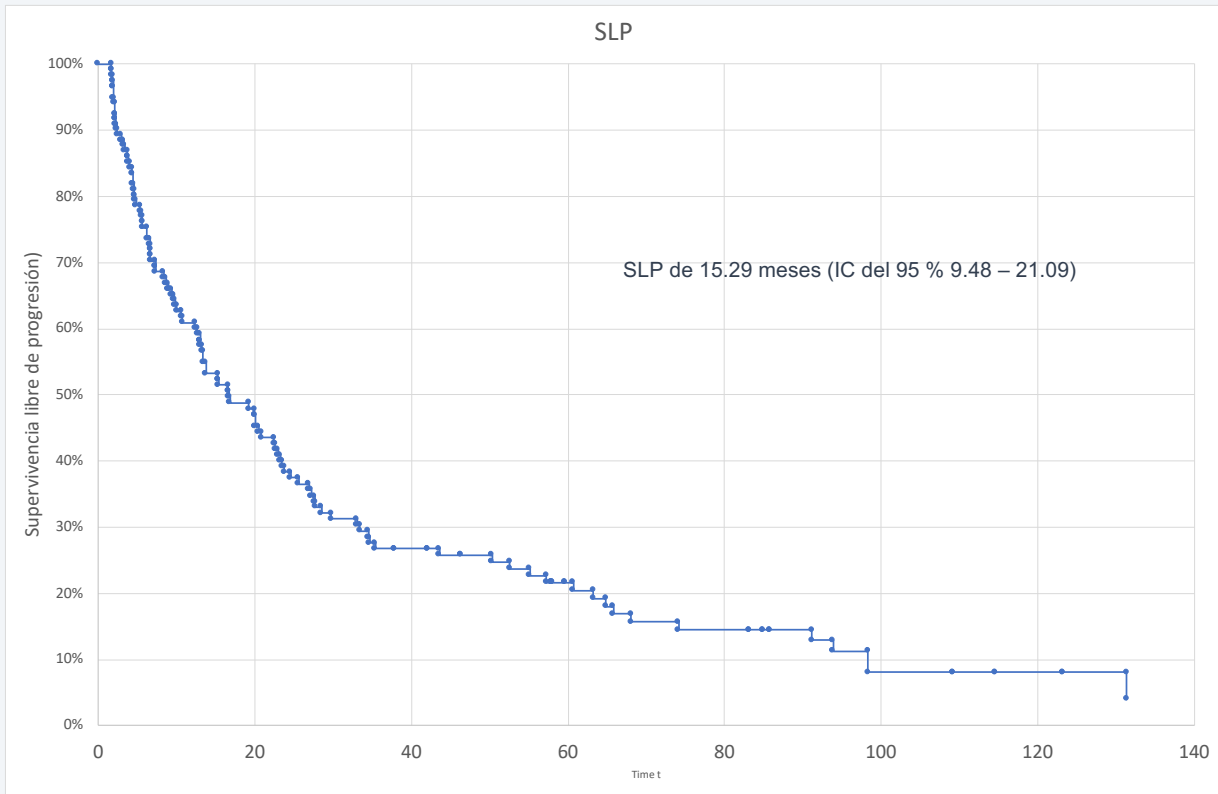


Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

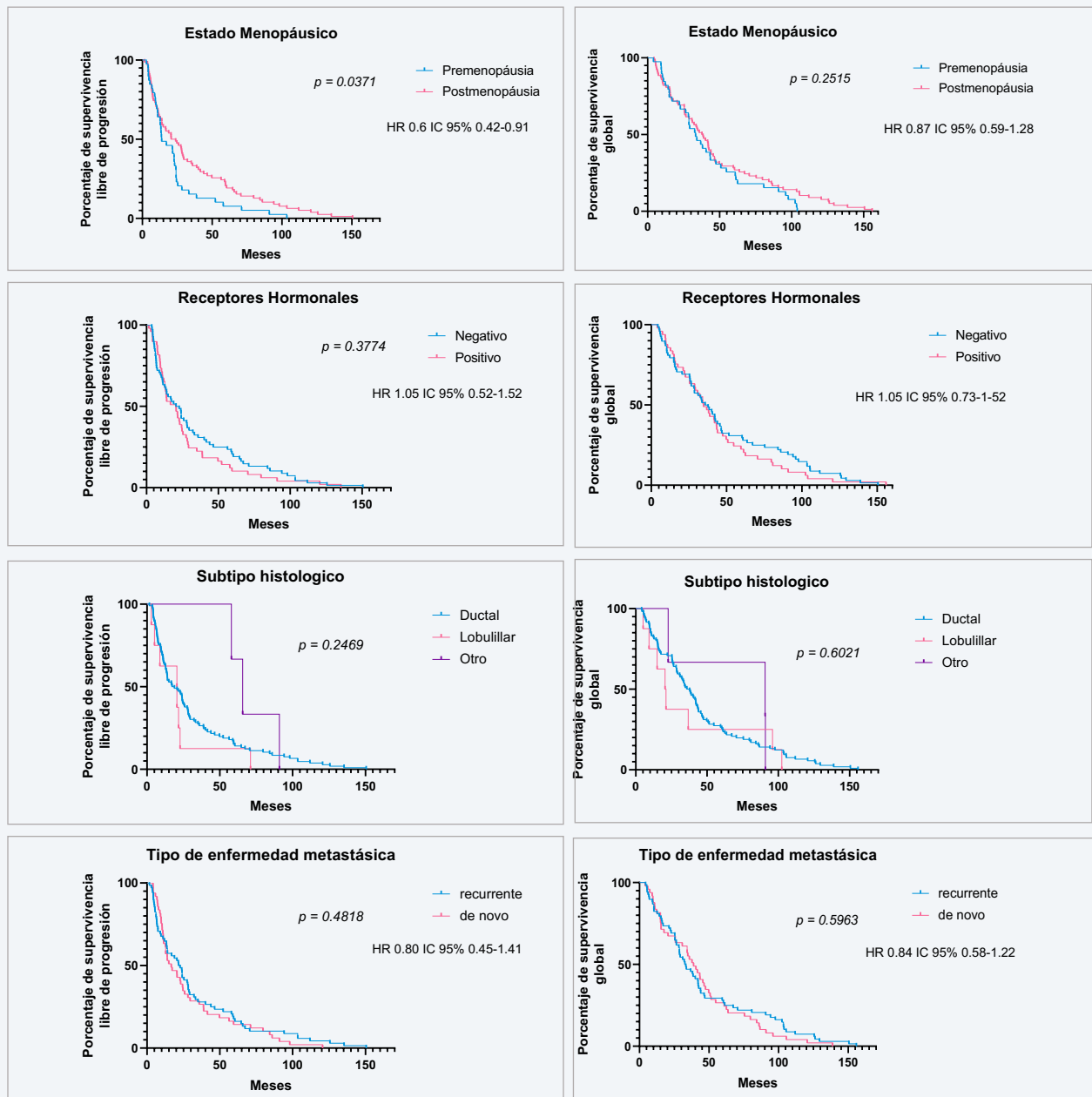


Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión por

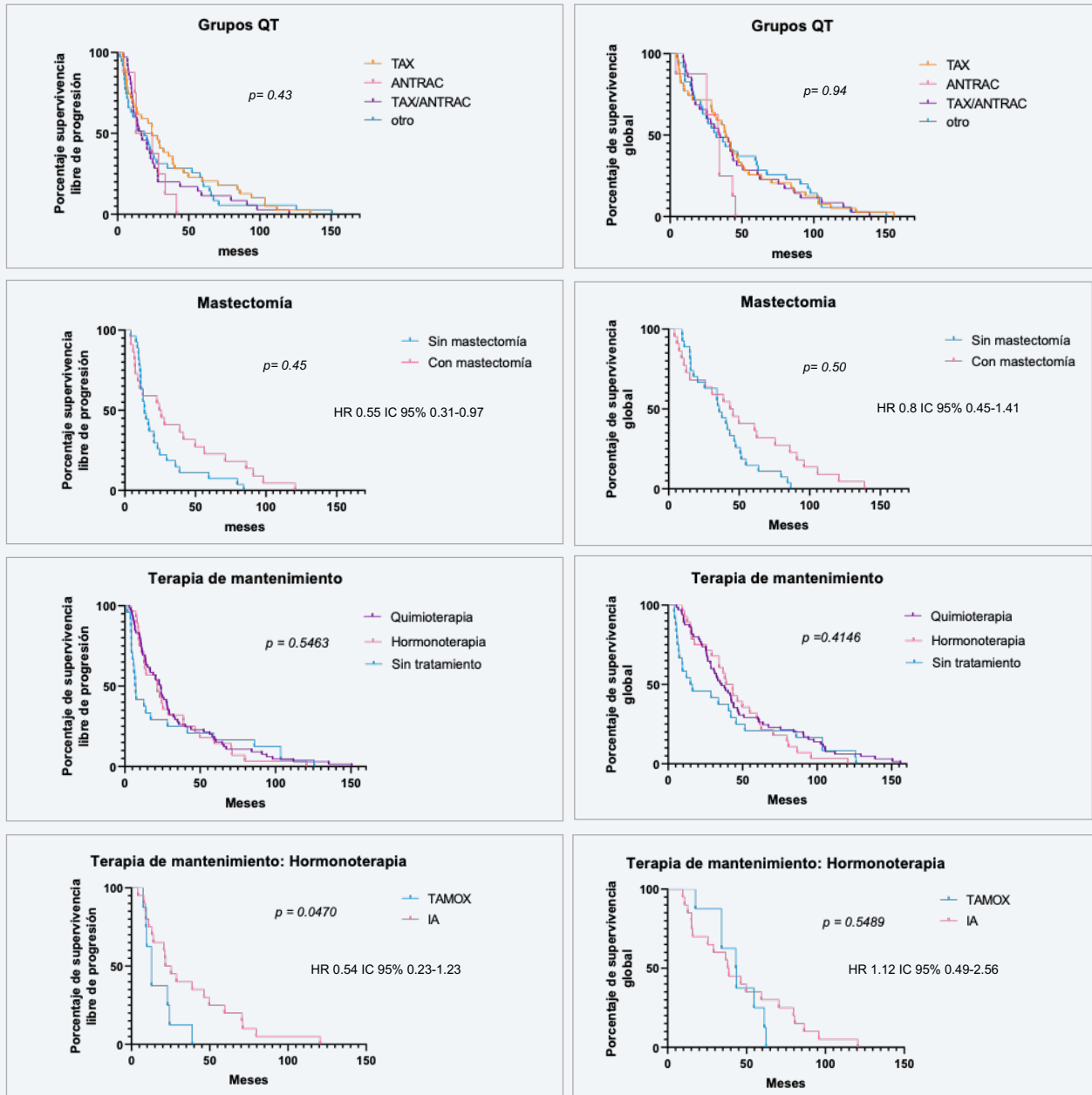


Figura 3. Análisis de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión por subgrupos.

## **EVENTOS ADVERSOS**

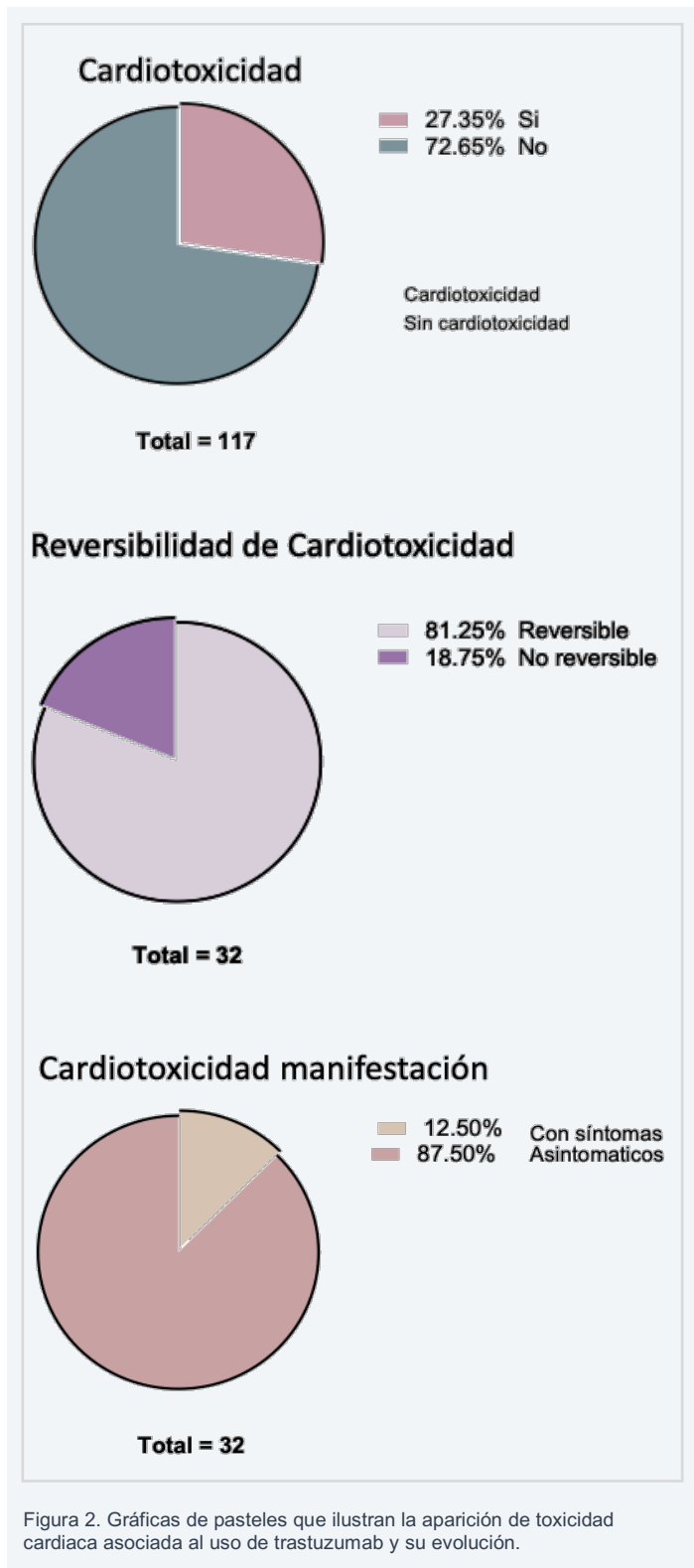
La incidencia de eventos adversos fue del 99.14% con al menos un evento adverso durante el tratamiento, de éstos el 23% fue grado 3 o 4, el tipo de reacción adversa más frecuente difirió según el tipo de quimioterapia empleada, con Capecitabina el 51% presentó síndrome de mano pie (9 pacientes, el 29% con grado 3/4), los taxanos como evento más frecuente fue la fatiga 40% (pero el más severo la neuropatía con 10%), en la terapia secuencial con antraciclinas-taxano se reportó hasta en 40% de las pacientes neutropenia (las náuseas y la neutropenia como los más severos, 8% de incidencia cada uno). No se registró algún evento adverso grado 5 en ningún grupo (tabla 7). No hubo registros de eventos infusionales relacionados con trastuzumab, pero si asociados a taxanos, el principal la disnea (grado 1-2), que resolvió con ajuste en premedicación y tiempo de infusión.

### **Cardiotoxicidad**

La incidencia de cardiotoxicidad fue del 27%, se confirmó mediante la realización de ecocardiograma y la principal estrategia fue la suspensión del tratamiento de forma definitiva. La mayoría de estos eventos fueron reversibles (81%), solo el 12.5% presentó síntomas, el 18% (6 pacientes) permanecieron con fracción de eyección comprometida y se suspendió el tratamiento con trastuzumab de forma definitiva (figura 2). Todas las pacientes con síntomas y persistencia en disminución de FEVI fueron referidas a cardiología. Ninguna paciente falleció o requirió hospitalización por disfunción cardíaca.

Tabla 7. Efectos adversos.

Tipo de efecto adverso	Global (N=117)	Taxano (N=39)	Antraciclina y Taxano (N=35)	Capecitabina (N=31)	Otros (N=12)
Número de eventos (porcentaje de eventos)					
Fatiga	40 (34.1)	16(41.0)	10(28.5)	11(35.5)	3(25)
Nauseas	30 (25.6)	10 (25.6)	11 (31.4)	6 (19.3)	3(25)
Neuropatía	18 (15.3)	12(30.7)	5(14.3)	0 (0)	1(8.3)
SMP	29 (24.8)	5(12.8)	7(20.0)	16(51.6)	0 (0)
Diarrea	27 (23.1)	6(15.3)	5 (14.3)	14(45.2)	2(16.6)
Neutropenia	10(8.54)	3(7.7)	7(20.0)	0 (0)	0 (0)
Atralgias	2 (1.7)	0 (0)	2 (5.7)	0 (0)	0 (0)
Mucositis	8 (6.8)	0 (0)	4 (11.4)	2 (6.4)	2 (16.6)
Estreñimiento	2 (1.7)	0 (0)	2 (5.7)	0 (0)	0 (0)
Vomito	2(1.7)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	1 (8.3)
Anemia	12(10.26)	3 (7.7)	6 (17.1)	1 (3.23)	2 (16.6)
Neutropenia	20(17.1)	4 (10.2)	14 (40.0)	0 (0)	2 (8.3)
Trombocitopenia	3 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.7)	0 (0)	0 (0)
<b>Efectos adeversos G3-4</b>					
Neutropenia	5 (4.3)	1 (2.5)	3 (8.6)	0 (0)	1 (8.3)
Anemia	1(0.8)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trombocitopenia	2 (1.7)	0 (0)	2 (5.7)	0 (0)	0 (0)
Neuropatia	5 (4.3)	4 (10.2)	1 (2.8)	0 (0)	0 (0)
Nauseas	3 (2.6)	0 (0)	3 (8.6)	0 (0)	0 (0)
Vomitos	1 (0.8)	0 (0)	1 (2.8)	0 (0)	0 (0)
SMP	9 (7.7)	0 (0)	0 (0)	9 (29.0)	0 (0)



## DISCUSIÓN

---

El IMSS es la institución pública con mayor número de derechohabientes afiliados en México (40% de la población aproximadamente), el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, como Unidad Médica de Alta Especialidad, es el único centro de su tipo en el país dentro de esta institución y se trata de un centro de referencia, principalmente, de la población del sureste y centro del país. En este estudio se analizaron los datos de 117 pacientes, muestra de pacientes que puede ser explicada por las características que no cumplieron con los criterios de inclusión, o que no se contó con información suficiente para su análisis al tratarse de un estudio retrospectivo, ya sea porque no existía expediente disponible, o por que dieron continuidad al tratamiento en otra unidad y/o se incluyeron en ensayos clínicos.

Los agentes dirigidos contra HER2 representan el pilar del tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico. En combinación con quimioterapia, el trastuzumab reduce el riesgo de muerte en 20%, siendo el primer agente en demostrar una ventaja tan relevante en estas pacientes.<sup>20</sup>

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes mexicanas con CMM HER2 positivo que fueron tratadas con trastuzumab y quimioterapia en primera línea, se encontró una mediana en SLP de 15.2 meses. Es importante señalar que el tipo de quimioterapia no fue homogéneo en todas las pacientes, éste se seleccionó de acuerdo a las características de cada una de ellas, siendo uno de los factores principales en la selección el antecedente de quimioterapia empleada durante el tratamiento neo-adyuvante, de este modo se encontró en el estudio que las pacientes fueron tratadas con monodroga (paclitaxel o docetaxel, capecitabina, vinorelbina) y combinaciones [antraciclinas (epirrubicina o doxorubicina)/ciclofosfamida, FEC, terapia secuencial con antraciclina/ciclofosfamida seguida de taxano], sin embargo no se encontró diferencia en supervivencia entre los grupos.

En el ensayo previo realizado por Slamon DJ, et al. 2001 fase III, que marcó la pauta del tratamiento en primera línea con trastuzumab, la quimioterapia utilizada consistió en una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) más ciclofosfamida para pacientes que nunca antes habían recibido una antraciclina, o paclitaxel en pacientes que habían recibido antraciclina previa, aquí se reportó una mediana en SLP de 7.4 meses, SG de 25 meses, y una respuesta objetiva del 50%.<sup>20</sup> Marty M, et al. en 2005, realizaron un estudio confirmatorio fase III donde evaluaron la combinación de docetaxel monoterapia en comparación con docetaxel/trastuzumab, demostrando una SLP de 11.7 meses y una SG de 31 meses.<sup>33</sup> Posterior a estos y otros ensayos fase II y III (la mayoría de ellos no aleatorizados), donde evaluaban la eficacia del uso de trastuzumab más quimioterapia u hormonoterapia con resultados inconsistentes, el metaanálisis realizado por Zhen-Li, et. al. (2013), en el que se evaluaron cinco ensayos clínicos, los tratamientos asociados a trastuzumab incluidos fueron antraciclina, paclitaxel, docetaxel, anastrozol y letrozol, se encontró un beneficio en SG (HR=0.79, 95%CI 0.65-0.96) y SLP (HR=0.66) con quimioterapia.

Como se puede observar la SLP, aunque similar es aparentemente mejor en nuestro estudio retrospectivo, sin embargo, algunas características deben tomarse en cuenta que pueden influir en este resultado. Primero, de resaltar los esquemas empleados en el tratamiento de primera línea donde la gran mayoría se trató con monoterapia y pocos reportes en terapia secuencial, que si bien, en nuestro análisis no existe diferencia en los esquemas deberá considerarse un estudio con un mayor número de pacientes. Por otro lado, y también como parte de las debilidades de este estudio, puede deberse a la variación en la definición estadística de SLP, ya que en algunos ensayos y metaanálisis se contempla como el tiempo a la progresión sin incluir a los pacientes que fallecieron y pacientes con pérdida de seguimiento (como es el caso de este estudio), además de ello, al tratarse de un estudio retrospectivo no contamos con la totalidad de la información del desenlace de muchas de las pacientes. Una baja proporción de pacientes recibieron Trastuzumab con enfermedad metastásica reseca, como en SNC, sin evidencia de AT en otro sitio.

En cuanto a la respuesta, se observó una tasa de respuesta objetiva del 50.4%, sin embargo, en el subgrupo de terapia secuencial llegó a ser hasta del 60%, siendo resultados comparables, con estudios previos que se encuentra en rangos desde 49 a 79%.<sup>20-47</sup> Las pacientes al lograr control de la enfermedad posterior a 4-8 ciclos de quimioterapia, continuaron con terapia de mantenimiento que podía ser quimioterapia o terapia endocrina, esta última se seleccionó en relación a la presencia o no de RH, al comparar ambos tratamientos no encontramos diferencia en supervivencia respecto a ninguno en estas pacientes, sin embargo, para aquellas pacientes que se mantuvieron con terapia endocrina, se encontró una tendencia de mayor beneficio con el uso de IA vs Tamoxifeno, lo cual puede deberse a la eficacia demostrada previamente con estos agentes en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, característica de éste subgrupo de pacientes, donde era más prevalente la postmenopausia y más frecuente el uso en ellas de un IA. No se reportaron eventos adversos graves atribuidos a estos fármacos antihormonales. En el grupo de pacientes con quimioterapia, el fármaco más empleado fue la Capecitabina.

Respecto al análisis por subgrupos, las pacientes premenopáusicas presentaron menor SLP (HR 0.6,  $p=0.03$ ), y esto concuerda con lo estudiado previamente donde se conoce que las pacientes jóvenes en general presentan subtipos de mayor grado, menor expresión de RH y al diagnóstico de etapas tempranas se encuentran con una enfermedad más y con más probabilidad de recurrencia, y a la presentación de metástasis con localización visceral.

En el resto de subgrupos sin diferencias significativas [ECOG, tipo enfermedad metastásica (*de novo* o recurrente), localización de metástasis (visceral y no visceral), tratamiento oncológico previo (neo)adyuvante con o sin trastuzumab, expresión de receptores hormonales, subtipo histológico, tiempo de retraso para inicio de trastuzumab en primera línea], aunque si algunos de ellos con tendencia a tener una peor supervivencia fueron aquellas con enfermedad visceral, pacientes sin mastectomía (en enfermedad metastásica *de novo*), con receptor hormonal positivo. Sin embargo, por el número de pacientes en cada subgrupo y la heterogeneidad en el manejo de estos no es posible concluir un resultado.

La SG reportada en este estudio fue de 35.1 meses, y es relevante mencionar que en su totalidad las pacientes a la progresión no recibieron otra terapia anti-HER por falta de disponibilidad, únicamente fueron candidatas a quimioterapia u hormonoterapia (tamoxifeno o IA) prácticamente todas recibieron terapia de mantenimiento sumado al trastuzumab, una estrategia que no se realizaba en gran parte de estudios previos con trastuzumab. Esto es de gran relevancia en nuestro medio, ya que puede reflejar el tratamiento actual que reciben estas pacientes en México en contraste con lo realizado en el resto del mundo, donde el estándar de atención es el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab como primera línea (SLP 18,5 y SG 57 meses en el estudio CLEOPATRA) y continuar trastuzumab-pertuzumab +/- terapia endócrina de mantenimiento hasta la progresión, seguido de trastuzumab deruxtecan (T-DXd) como un nuevo estándar de atención en segunda línea (SLP 28.8 meses y SG sin alcanzar la mediana [HR 0,64; IC 95% 0,47-0,87 p=0,0037], datos del ensayo DESTINY-Breast-03), al momento de la progresión de esta terapia, la elección de la tercera línea y los tratamientos sucesivos no tiene un estándar aún pero se sugiere mantener la terapia anti-HER2, con combinaciones de trastuzumab o lapatinib con quimioterapia o terapia endocrina, tucatinib más trastuzumab y capecitabina, neratinib y capecitabina y T-DXd o Trastuzumab emtansina (T-DM1 si no se ha usado previamente).<sup>41-45</sup>

En general el tratamiento fue bien tolerado, la toxicidad atribuida a la quimioterapia fue muy similar a la ya reportada, hasta el 18% de las pacientes requirieron ajuste de dosis cambio o suspensión de esquema de quimioterapia de mantenimiento por toxicidad, principalmente SMP.

En cuanto a la toxicidad cardíaca, la incidencia fue del 27%, se definió cardiotoxicidad a la disminución del 10% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo de un valor del 53% o disminución menor con signos y síntomas de falla cardíaca. En este grupo de pacientes, 12% presentaron síntomas en relación a insuficiencia cardíaca, 81% tuvieron reversibilidad y lograron reiniciar el tratamiento, en contraste con lo reportado previamente en el mismo hospital donde en etapa temprana se reportó una incidencia del 15% y 2% síntomas. Sin embargo, gran parte de las pacientes en este estudio habían estado

expuestas al uso de trastuzumab y/o antraciclinas, la radioterapia y que además al tratarse de población mexicana los factores de riesgo cardiovasculares tienen gran prevalencia e impacto en la función cardiovascular, otra posible explicación es puede ser debido a que algunas determinaciones de FEVI fueron realizadas mediante ventriculografía Isotópica.

## CONCLUSION

---

**En la población mexicana el tratamiento con Trastuzumab y quimioterapia en primera línea proporciona beneficio en SLP de 15.2 meses.**

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
3. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Oct;18(10):663-672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z.
4. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750–69. DOI:10.1016/s0140-6736(20)32381-3
5. INEGI. Documento presentado: Estadísticas a propósito del día contra el cáncer. Consulta interactiva de datos. 2021. SNIEG. Información de Interés Nacional.
6. Cadenas-Sánchez J, Valle-Solís A, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha J, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez MG, et al. Consenso Mexicanos sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mama. *Colima*, 2021: 9 ;pp 17-20.
7. Programa de Investigación de Vigilancia. SEER\*Explorer: un sitio web interactivo para estadísticas de cáncer SEER. Instituto Nacional del Cáncer; 2021. [citado el 5 julio 2022]. Disponible: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
8. Acevedo F, Militza PG, Domínguez F, Ceballos C, Espinoza F, Elena M, et al. Cáncer de mama metastásico. Caracterización de una cohorte según subtipos. *Rev Med Chile* 2014; 142: 428-435. Disponible: <https://scielo.cl/pdf/rmc/v142n4/art03.pdf>
9. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66. Disponible: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0111-2>
10. Completa G, Geicam G. Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. GEICAM; 2015. Disponible: <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>

11. García-Redondo M, Pareja-López Á, López-Ruiz N, Rodríguez-Alonso JM. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. *Rev senol patol mamar.* 2021; DOI: 10.1016/j.senol.2021.04.002
12. Luna-Palencia RL, De la Cruz-Escobar EN. Actualidades en el manejo sistémico del cáncer de mama. *Revista Mexicana de Mastología [Internet].* 2020;10(3):71–82. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2020/ma203b.pdf>
13. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cáncer.* 2020;126(19):4278–88. DOI: 10.1002/cncr.33102
14. Montoya-Restrepo ME, Gómez Wolff LR, Sánchez Jiménez AV, García García HI. Características y supervivencia de pacientes con cáncer de seno metastásico HER2-positivo en la era post-trastuzumab. *Rev colomb cancerol.* 2018;22(3):112–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2018.09.002>
15. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv Anat Pathol.* 2014 Mar;21(2):100-7. doi:10.1097/PAP.000000000000015.
16. Morales S, Gasol A, Sanchez DR. Her2-positive cancers and antibody-based treatment: State of the art and future developments. *Cancers (Basel) [Internet].* 2021;13(22):5771. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13225771>
17. Maximiano, Sofia; Magalhães, Paulo; Guerreiro, Mara Pereira; Morgado, Manuel (2016). Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs*, 30(2), 75–86. doi:10.1007/s40259-016-0162-9
18. Sabadell MD, Izquierdo SM, Prats PM, Modolell RA. Factores pronóstico y predictivos en cáncer de mama. *Sociedad española de senología y patología mamaria. SESPM.* 2017:102-111. Disponible: <https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2018/06/MONOGRAFIA-SESPM-2017-Ebook.pdf>
19. Carretero M. Trastuzumab. *Offarm.* 2002;21(7):124–6. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-trastuzumab-13034839>
20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344 (11): 783-792. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.

21. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell* [Internet]. 2002;2(2):127–37. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00097-1.
22. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-744. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.737
23. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2639.
24. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:2825-2831.
25. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1997; 235: 177-182. DOI: 10.1126/science.3798106.
26. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):719-26. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.719.
27. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther*. 2018;1(1):13-17. DOI:10.1093/abt/tby003
28. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD006242. Published 2014 Jun 12. DOI:10.1002/14651858.CD006242.pub2

29. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82. DOI: 10.1126/science.3798106
30. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2004;4(5):361–70. DOI: 10.1038/nrc1360.
31. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, et al: Cost- effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 47:1018-1028, 2008.
32. Bouwer NI, Jager A, Liesting C, Kofflard MJM, Brugts JJ, Kitzen JJEM, Boersma E, Levin MD. Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: A review and implications for clinical practice. *Breast*. 2020;52:33-44. doi: 10.1016/j.breast.2020.04.005.
33. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. 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 Jul 1;23(19):4265-74. doi: 10.1200/JCO.2005.04.173.
34. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, Jahangir A, Shi Y. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2016 Nov;95(44):e5195. DOI: 10.1097/MD.0000000000005195
35. Liao C, Yin F, Huang P, Cao Y, Gao F. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus trastuzumab with chemotherapy alone in HER-2-positive advanced breast cancer. *Breast J*. 2011;17(1):109–11. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2010.01034.x.
36. Xie, Bj., Zhu, Ln., Ma, C. et al. Un metanálisis en red sobre la eficacia de los agentes dirigidos contra HER2 en combinación con regímenes que contienen taxanos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para HER2. *Cáncer de mama* 27, 186–196 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01007-9>
37. Bouwer NI, Jager A, Liesting C, Kofflard MJM, Brugts JJ, Kitzen JJEM, Boersma E, Levin MD. Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: A

review and implications for clinical practice. *Breast*. 2020 Aug;52:33-44. DOI: 10.1016/j.breast.2020.04.005.

38. ESC. Guidelines *European Heart Journal*. 2016; 37:2768–280.
39. Carrillo-Cázares MB, Ivey-Miranda JB, Grajalés Álvarez RG, Gutierrez Mata A, Carrillo Estrada M. Trastuzumab Cardiotoxicity In Early Stage Her2 Positive Breast Cancer In Mexico. *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2022; 4(1): S14.
40. Breast Cancer Patients Z Efficacy and Safety of Trastuzumab Added to Standard Treatments for HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.12.7111>
41. Baselga J., Cortés J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H., Roman L., Pedrini J.L., Pienkowski T., Knott A., et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2012;366:109–119.
42. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:519–530.
43. Rimawi M., Ferrero J.M., de la Haba-Rodríguez J., Poole C., De Placido S., Osborne C.K., Hegg R., Easton V., Wohlfarth C., Arpino G., et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial. *J. Clin. Oncol*. 2018; 36:2826–2835.
44. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2023 Feb 18;401(10376):556]. *Lancet*. 2023;401(10371):105-117.
45. Vega Cano KS, Marmolejo Castañeda DH, Escrivá-de-Romaní S, Saura C. Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends. *Cancers*. 2022;15(1):51.

46. Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2273-2281.
47. Hamberg P, Bos MM, Braun HJ, et al. Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial.

## ANEXOS

---

### Anexo 1. Sistema de etapificación TNM para CM.

#### Anexo 1.1 cT (Extensión del tumor clínica)

<b>TX</b>	Tumor primario no puede ser evaluado	<b>NX</b>	No pueden evaluarse
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario	<b>N0</b>	Sin evidenciar metástasis a ganglios linfáticos
<b>Tis</b>	Carcinoma ductal in situ	<b>N1</b>	Metástasis a gánglios axilares ipsilaterales nivel I y II móvil
<b>T1</b>	≤ 20mm en dimensión más grande	<b>N2</b>	Metástasis axilar ipsilaterales nivel I y II fijas; o mamaria interna sin axilar.
<b>T2</b>	> 20mm y ≤50mm en dimensión más grande.	<b>N3</b>	Metástasis infraclavicular ipsilateral, o mamaria interna con compromiso axilar o supraclavicular.
<b>T3</b>	> 50mm en dimensión más grande.	<b>M0</b>	Sin evidencia de metástasis a distancia.
<b>T4</b>	Tumor que invade piel (ulceración o nódulos macroscópicos) o pared del tórax.	<b>M1</b>	Metástasis clínica o radiológica.

#### Anexo 1.2 pT (Extensión del tumor patológica, N)

<b>NX</b>	No pueden evaluarse
<b>N0</b>	Sin evidenciar metástasis a ganglios linfáticos regionales.
<b>N1</b>	Micro metástasis o metástasis en 1 a 3 ganglios axilares; mamaria interna negativa, pero ganglio linfático centinela positivo. N1mi: Micro metástasis, 200celulas o 0.2-2mm.
<b>N2</b>	Metástasis 4-9 ganglios o clínicamente positivos en ganglios linfáticos de mamaria interna ipsilateral en ausencia de ganglios axilares negativos.
<b>N3</b>	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o infraclaviculares, o en mamaria interna por imagen con ganglios axilares positivos.

### Anexo 1.3 Grupos de etapificación anatómica, AJCC

<b>0</b>	Tis N0 M0	<b>IIIA</b>	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
<b>IA</b>	T1 N0 M0	<b>IIIB</b>	T4 N1 M0 T4 N2 M0
<b>IB</b>	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0	<b>IIIC</b>	Cualquier T N3 M0
<b>IIA</b>	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	<b>IV</b>	Cualquier T, cualquier N, M1
<b>IIB</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0		

### Anexo 2. Criterios RECIST v1.1

<b>Conclusión</b>	<b>Criterios</b>
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos
Respuesta parcial	Disminución $\geq$ 30% de la suma de las lesiones diana
Progresión de la enfermedad	Incremento $\geq$ al 20 % sobre la suma de los diámetros mayores y $\geq$ a 5 mm de incremento de las lesiones diana juntas o aparición de nuevas lesiones.
Enfermedad estable	No cumple los criterios para la respuesta parcial ni progresión de la enfermedad.

### Anexo 3. ECOG

Grado	
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama, pero no más de 50% de las horas del día.
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día.
5	Muerto

## Anexo 4. Métodos diagnósticos de HER2

<b>Inmunohistoquímica</b>	
Tinción que evidencia la expresión de HER2 en la membrana de las células malignas.	
Resultado	
Resultado positivo +++ o 3+	<i>Definido como una tinción completa e intensa del HER2 en la membrana de más de 10% de las células tumorales (patrón “Chicken Wire”).</i>
Resultado equívoco o indeterminado ++ o 2+	<i>Cuando la tinción en la membrana es circunferencial pero incompleta y/o moderada en más de 10% de las células tumorales, o circunferencial intensa en menos de 10% de las células neoplásicas. Requiere estudio confirmatorio obligado con FISH, CISH o SISH.</i>
Resultado negativo + ó -	<i>Se considera 1+ cuando la tinción en la membrana es circunferencial pero incompleta y débil en más de 10% de las células tumorales, o negativa cuando es incompleta y débil en menos de 10% de las células neoplásicas.</i>
<b>Hibridación in situ</b>	
Generan sondas de ADN complementarias a secuencias de interés, se etiquetan seguidas de hibridación con el tejido diana	
Hibridación in situ Fluorescente (FISH)	<i>Se utilizan como punto de corte para considerarse positiva cuando la relación cociente HER2/CEP17 mayor de 2, o sin control interno &gt; 6.</i>
Hibridación in situ Cromogénica (CISH)	<i>Tinción permanente, requiere microscopia de campo brillante, fácil identificación.</i>
Hibridación in situ reforzada con plata (SISH)	<i>Requiere menos reactivos que las dos pruebas anteriores, altamente sensible. La tinción es permanente, método cuantitativo.</i>

