

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**RETRATAMIENTO CON PACLITAXEL EN PACIENTES CON CANCER  
DE MAMA METASTASICO**

**Por**

**DR. ALEJANDRO DE LEÓN CRUZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**FEBRERO 2017**

**"RETRATAMIENTO CON PACLITAXEL EN PACIENTES CON CANCER  
DE MAMA METASTASICO"  
(Continuación)**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. José Luis González Vela  
Director de la tesis**



---

**Dr. José Luis González Vela  
Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. Yamil Alonso López Chuken  
Coordinador de Investigación**



---

**Dr. David Hernández Barajas  
Jefe de Servicio**



---

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## CAPÍTULO I

### 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de mama es la neoplasia maligna de mayor prevalencia en mujeres en el mundo. 20 al 30% de las pacientes inicialmente diagnosticadas con enfermedad temprana desarrollaran enfermedad metastásica, con sobrevida de 25% a 5 años aproximadamente. Los objetivos terapéuticos para enfermedades neoplásicas no curables son: extender la sobrevida, paliación de síntomas y brindar calidad de vida. Paclitaxel es un estabilizador de microtúbulos, efectivo en cáncer de mama y muy utilizado en adyuvancia. En fase metastásica se mantiene como medicamento de primera línea de tratamiento y con buenas tasas de respuesta. No existen estudios que evalúen la efectividad en sobrevida libre de progresión de paclitaxel en pacientes previamente tratados con dicho medicamento.

**MATERIAL Y METODOS:** Ensayo clínico no aleatorizado, prospectivo, no cegado, de un solo brazo, en el cual se dará retratamiento con paclitaxel a pacientes con cáncer de mama metastásico previamente expuestos a este medicamento durante adyuvancia, neoadyuvancia o fase metastásica y que haya transcurrido más de 12 meses de dicha exposición. Aunado a esto se realizará un estudio retrospectivo de los pacientes con cáncer de mama metastásico tratados en el CUCC de 2010 a 2015 obteniendo datos de sobrevida libre de progresión.

RESULTADOS: Dentro de los pacientes incluidos dentro del protocolo de retratamiento con paclitaxel se incluyeron 21 pacientes, con una edad media de 50.7 años, 62% luminal, 90% tenían 3 o más líneas de tratamiento previos de quimioterapia. La sobrevida libre de progresión en general fue de 6.23 meses. Al realizar comparación con los pacientes tratados fuera de protocolo de 2010 a 2015 con diferentes esquemas, no existió diferencia significativa en SLP.

CONCLUSIÓN: Consideramos el retratamiento con paclitaxel semanal como una forma alternativa de manejo para pacientes fuertemente pretratadas en el escenario metastásico, debido a que mantiene altos porcentajes de beneficio clínico y un periodo libre de progresión prolongado en pacientes previamente expuestos a dicho medicamento.

## CAPÍTULO II

### 2. INTRODUCCION

El cáncer de mama es la neoplasia maligna de mayor prevalencia en mujeres en el mundo. Y según el área geográfica que se estudie, le corresponde el primer o segundo lugar en mortalidad en mujeres. El pronóstico en sobrevida depende de la etapa en que fue diagnosticado. Se estima que del 20 al 30% de las pacientes inicialmente diagnosticadas con enfermedad temprana, desarrollaran enfermedad metastásica. Aquellas mujeres en etapa metastásica presentan sobrevida de 25% a 5 años aproximadamente y prácticamente ninguna será curada [1,2,3,7,8].

Tomando en cuenta que la enfermedad metastásica es incurable y la mayoría de las pacientes han sido expuestas previamente a diversos tratamientos, el consenso global de los objetivos terapéuticos para enfermedades neoplásicas no curables son: extender la sobrevida, paliación de síntomas y brindar calidad de vida. Existe un amplio arsenal de terapias sistémicas que pueden lograr respuesta o estabilidad de la enfermedad, sin embargo, la mayoría de los fármacos están asociados a eventos adversos que pueden afectar la calidad de vida e incluso poner en riesgo la vida misma [3,4,5,7,8].

En el momento de selección de régimen terapéutico, no debe ser tomado en cuenta solamente el nivel de eficacia, sino el perfil de toxicidad, el estado

funcional y comorbilidades, la terapia utilizada previamente, la condición pronóstica de vida al momento de la toma de decisión, la preferencia del paciente en cuanto a adicionar una nueva droga, la calendarización y modo de administración [8].

Existe una tendencia a la monoterapia secuencial, ya que la combinación como se mencionó previamente ofrece mayores tasas de respuesta sin ventajas en supervivencia global, y se asocian a mayor toxicidad. Se debe tomar en cuenta los fármacos utilizados previamente tanto en tratamiento adyuvante como líneas previas en la enfermedad metastásica para tomar la decisión del fármaco a utilizar [6].

El consenso de las guías clínicas del National Comprehensive Cancer Network es que hay poca evidencia que justifique el uso de terapia combinada sobre el uso de mono-droga en enfermedad metastásica o etapa clínica IV. Actualmente el estándar de tratamiento es el mantener la línea terapéutica hasta la progresión de la enfermedad. Ante la presencia de toxicidades asociadas al fármaco se sugiere realizar reducción de dosis o realizar cambio de régimen terapéutico. Las guías clínicas mencionadas proponen una lista de medicamentos sugeridos sin consensar un fármaco superior a otro o una secuencia de uso bien establecida [2,6,7].

Paclitaxel es un fármaco aislado de la corteza del Tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, descubierto en 1963. Inhibidor del huso mitótico, se une a tubulina (proteínas de los microtúbulos), estabilizando los microtúbulos e

inhibiendo su despolarización (fase M del ciclo celular). Además de producción de microtúbulos no funcionales [1].

Es un agente efectivo en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Estudios fase II y III han reportado tasas de respuesta generales del 21 al 62% con dosis de 135 a 250 mg/m<sup>2</sup> tanto en primera línea como subsecuentes. La neutropenia es la toxicidad más común y la neuropatía es dosis limitante [7,8,9,10,11].

Reportes de estudios de actividad y tolerabilidad con dosis semanales de paclitaxel han generado mucho interés clínico; dosis de 80 a 100 mg/m<sup>2</sup> semanales han reportado respuestas de 50 a 68%. Es bien tolerado y causa mínima mielosupresión, sin embargo son estudios de bajo poder estadístico [7,12,13].

Existen pocos estudios en los cuales se utiliza paclitaxel como monodroga en cáncer de mama metastásico, estos incluyen desde primera a tercera línea de tratamiento. Se obtuvieron respuestas en rangos de 30 a 60%. Con periodos libres de progresión alrededor de 4.7 meses.

En estos estudios el porcentaje de pacientes previamente tratados con paclitaxel ya fuera en neoadyuvancia, adyuvancia o como paliativo era del 20 al 30%, sin embargo no se realizó un subanálisis en los resultados de estos pacientes pretratados con esta droga [8,9,10,11,13,14].

En la literatura solo se cuenta con un estudio que evaluó el retratamiento con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían

recibido previamente la droga en adyuvancia, fue llevado a cabo en un centro en Turkía, en el cual se evaluó de manera retrospectiva los datos de 938 pacientes, de los cuales el 20% correspondía a este grupo de pacientes y se comparó las tasas de respuesta con el resto de los pacientes los cuales habían sido tratados con capecitabina, hormonoterapia u otra quimioterapia. Las tasas de respuesta obtenidas para el grupo de retratamiento de paclitaxel fueron de 58% en primera línea, 45% en segunda línea y 41% en tercera línea, sin encontrar diferencia estadística cuando se comparó con las tasas de respuesta de los pacientes sometidos a otro tratamiento (ya fuera capecitabina, hormonoterapia u otro esquema de quimioterapia). En cuanto a sobrevida libre de progresión se reporta 8.7 meses y en sobrevida global 28 meses, sin significancia estadística en comparación con los pacientes tratados con capecitabina [15].

## CAPÍTULO III

### 3. JUSTIFICACIÓN

Se realiza este estudio fase II de paclitaxel semanal en pacientes en quienes previamente se haya utilizado esta droga en cualquiera de sus modalidades de tratamiento, con el objetivo de valorar su actividad (sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta) y seguridad, dado que existen diversos estudios en los cuales se ha demostrado su eficacia en enfermedad metastásica, incluyendo en estos un pequeño porcentaje de pacientes previamente tratados con dicha droga en adyuvancia o neoadyuvancia, sin embargo ninguno se enfoca en el retratamiento con este medicamento como punto principal. Solo existe un reporte retrospectivo que evalúa el retratamiento con paclitaxel (descrito previamente) en la literatura en la cual se tomó como objetivo principal la tasa de respuestas comparado con otros esquemas de tratamiento en fase metastásica sin encontrar diferencias significativas en los desenlaces planteados.

## CAPÍTULO IV

### 4. HIPÓTESIS

Ha Los pacientes con cáncer de mama metastásico retratados con paclitaxel tienen periodos libres de progresión y respuestas clínicas comparables con los no expuestos al medicamento previamente

H0 Los pacientes con cáncer de mama metastásico retratados con paclitaxel tienen periodos libres de progresión y respuestas clínicas menores, comparado con los no expuestos al medicamento previamente

## CAPÍTULO V

### 5. OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar el periodo libre de progresión en cáncer de mama metastásica en retratamiento a base de paclitaxel semanal.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Tasas de respuesta con retratamiento a base de paclitaxel en cáncer de mama metastásico (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable)
- Toxicidad relacionada al tratamiento
- Determinar si existe relación en la respuesta al retratamiento con paclitaxel en base al periodo libre de exposición inicial
- Valorar las respuestas de acuerdo a la línea de tratamiento en que se utiliza
- Una vez teniendo los resultados de los objetivos planteados en los pacientes sometidos a retratamiento se realizará una comparación tanto con históricos de la literatura, como con el resto de los pacientes tratados en nuestro centro con otros esquemas de tratamiento para determinar si existen diferencias en sobrevida libre de progresión;

para ello se realizará un análisis retrospectivo de los pacientes con enfermedad metastásica tratados en nuestro centro de 2010 a 2015.

## CAPÍTULO VI

### 6. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 6.1 METODOLOGÍA

Ensayo clínico prospectivo, no cegado, de un solo brazo, Fase II.

Se retratará con paclitaxel a pacientes con cáncer de mama metastásico tratados previamente con dicho fármaco durante neoadyuvancia, adyuvancia o como tratamiento de enfermedad metastásica y que posterior a eso hayan transcurrido 12 meses para su utilización como retratamiento.

- Se administrará paclitaxel a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> semanal por tres semanas seguidas con una semana de descanso.
- Se evaluará respuesta según los criterios de RECIST 1.1 cada 3 ciclos
- Se evaluará la toxicidad posterior a cada ciclo según National Cancer Institute CTCAE 4.03

#### 6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres u hombres mayores de 18 años
- Tener diagnóstico de cáncer de mama confirmado histopatológicamente
- Enfermedad medible por clínica o estudios de imagen
- Haber sido tratados con paclitaxel durante neoadyuvancia, adyuvancia o en la enfermedad metastásica
- Haber transcurrido más de 12 meses de haber recibido paclitaxel

- Ser paciente tratado en el CUCC
- Firmar el consentimiento informado

### 6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No haber recibido paclitaxel previamente
- No haber transcurrido 12 meses desde la utilización del paclitaxel
- Haber presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con paclitaxel
- Haber presentado toxicidad intolerable al paclitaxel durante su exposición inicial o conocerse hipersensible al medicamento
- No tener enfermedad medible
- No firmar el consentimiento informado

### 6.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Desarrollar toxicidades grado 3 o 4 que no resuelvan con el ajuste de dosis
- No acudir a citas de control de acuerdo a lo acordado por el médico tratante

## 6.5 MEDIDAS DE SOPORTE

- Metástasis óseas documentadas. Se permite el uso de bifosfonatos intravenosos. Complementar con calcio oral así como vitamina D. El uso del tipo de bifosfonato es a criterio del médico tratante.
- Terapia anti Her: se permite el uso de Trastuzumab o Lapatinib según la indicación del médico, ya que se encuentra aprobado como tratamiento de combinación con paclitaxel en pacientes con sobreexpresión de Her2Neu.
- Cirugía. Se permite el uso de intervención quirúrgica con fines paliativos a criterio del médico tratante.
- Radioterapia. Se permite el uso de intervención de radioterapia con fines paliativos a criterio del médico tratante.

## 6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tamaño de la muestra para un error alfa de 0.05; potencia del estudio del 80%. Se requiere un reclutamiento de 25 pacientes.

Para comparar la sobrevida libre de progresión entre los pacientes incluidos en el protocolo y los pacientes revisados de manera retrospectiva tarados en nuestro centro se utilizará la prueba t-Student.

## 6.7 CONSIDERACIONES ETICAS

Se proporcionará a cada paciente susceptible de ingresar al protocolo un consentimiento informado, en donde se explica de manera amplia y precisa los riesgos y beneficios de su ingreso, iniciando el tratamiento posterior a la firma y aprobación del paciente y 2 testigos.

Debido a que se trata de una enfermedad metastásica y el enfoque del tratamiento es paliativo, lo que se busca es otorgar al paciente una sobrevida libre de progresión y calidad de vida.

Este estudio se realizó en apego a las buenas prácticas clínicas. Su inicio fue posterior a la evaluación y aprobación por el Comité de Ética de la Institución.

## CAPÍTULO VII

### 7. RESULTADOS

Se dividen los resultados en 2 apartados

1. Pacientes incluidos en protocolo de retratamiento con paclitaxel
2. Análisis retrospectivo de sobrevida libre de progresión de pacientes fuera de protocolo de retratamiento con paclitaxel tratados de 2010 a 2015 en CUCC (que se utilizará para comparar)

#### 7.1 Resultados retratamiento con paclitaxel

Se incluyeron 21 pacientes, con una edad media de 50.7 años. 20 del sexo femenino y 1 de sexo masculino.

En cuanto a inmunohistoquímica 62% de los pacientes tenían receptores hormonales positivos, 19% sobreexpresión de Her2neu, 24% triples negativos y un 5% tenían sobreexpresión de los tres marcadores.

Los sitios metastásicos, el 58% contaban con 2 o más sitios, con predominio en pulmón y hueso, seguido de hígado, SNC, tejidos blandos.

El 62% de los pacientes recibieron dentro de sus líneas de tratamiento terapia hormonal (Figura 1).

En cuanto a las líneas previas de tratamiento recibidas durante la enfermedad metastásica antes de ingresar al protocolo, el 90% de los pacientes contaban con 3 o más líneas de quimioterapia (Figura 3). El 34% de las pacientes habían recibido el paclitaxel previamente como tratamiento neoadyuvante, 42% adyuvante y el 24% dentro de la línea metastásica

previa (Figura 2). El 42% lo habían recibido en un periodo de tiempo de 1 a 3 años previos, y 29% de 4 a 6 años previos y más de 7 años (Figura 4) (Tabla 1).

Se reportó una sobrevida libre de progresión de 6.23 meses. En cuanto a tasas de respuesta se obtuvo respuesta parcial en 25% y enfermedad estable en 40%, no se observó ninguna respuesta completa.

Dentro de la toxicidad reportada la más importante fue neuropatía periférica grado 1 en 34%, grado 2 en 25% y grado 3 en 12%, seguido de neutropenia grado 3 en 12% de los pacientes (Tabla 4).

Se observó una tendencia hacia menor sobrevida libre de progresión conforme el retratamiento se utilizaba en línea más avanzada (Tabla 2). Así como también se observó mejoría en sobrevida libre de progresión conforme era mayor el tiempo libre de taxano (Tabla 3).

**Tabla 1.** Datos clínico-patológicos de pacientes retratados con paclitaxel.

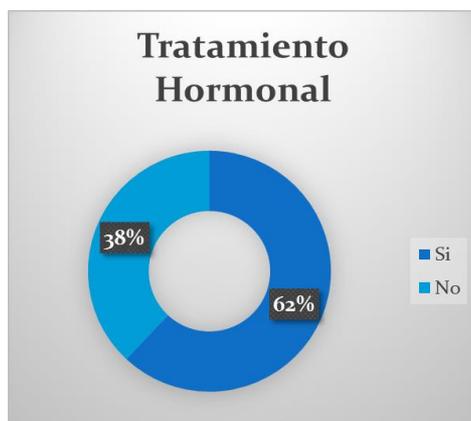
	<b>% (N= 21)</b>
<b>Edad media (años)</b>	50.7
<b>RE</b>	
Positivo	62% (13)
Negativo	38% (8)
<b>RP</b>	
Positivo	62% (13)
Negativo	38% (8)
<b>Her 2</b>	
Positivo	19% (4)
Negativo	81% (17)
<b>Triple negativo</b>	24% (5)
<b>Triple positivo</b>	5% (1)
<b>Número de sitios metastásicos</b>	
1	42% (19)
2 o >	58% (12)
<b>Sitios de metástasis</b>	
Hueso	47% (10)
Pulmón	57% (12)
Hígado	14% (3)
SNC	14% (3)
Pleura	9% (2)
Piel	24% (5)
Ganglionar	14% (3)
<b>Tratamiento Hormonal</b>	
Si	62% (13)
No	38% (8)
<b>Tratamiento previo con Paclitaxel</b>	
Neoadyuvante	34% (7)
Adyuvante	42% (9)
Metastásico	24% (5)
<b>Líneas de QT previas (Metastásico)</b>	
2	9.5% (2)
3	47% (10)
4	38% (8)
5 o más	4.5% (1)
<b>Tiempo libre de paclitaxel</b>	
1 a 3 años	42% (9)
4 a 6 años	29% (6)
7 años o más	29% (6)

**Tabla 2.** Sobrevida libre de progresión de acuerdo a línea de tratamiento

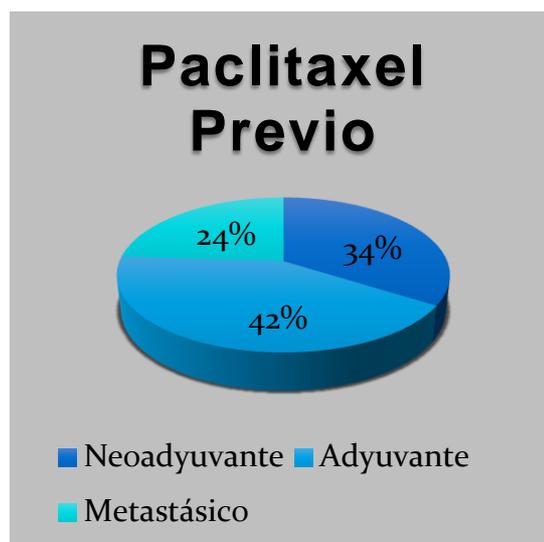
2ª (n 2)	3ª (n 10)	4ª (n 8)	5ª o > (n 1)
7.5m	6.7m	5.1m	10m

**Tabla 3.** Sobrevida libre de progresión de acuerdo a tiempo libre de paclitaxel

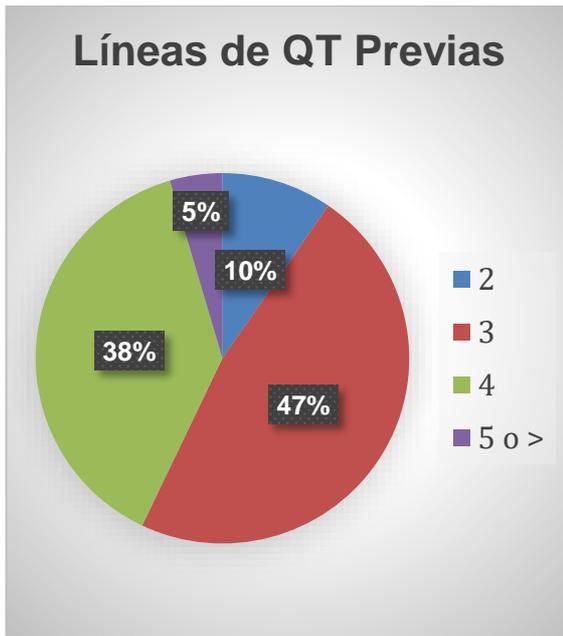
1 a 3 años	4 a 6 años	7 o más años
5.1m	6.5m	7.3m



**Figura 1.** Tratamiento hormonal



**Figura 2.** Tratamiento previo de paclitaxel



**Figura 3.** Líneas de quimioterapia previas



**Figura 4.** Periodo libre de paclitaxel

**Tabla 4.** Toxicidades reportadas en estudio actual

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
	<b>No (%)</b>	<b>No (%)</b>	<b>No (%)</b>	<b>No (%)</b>
Neutropenia	4 (19)	3 (15)	2 (10)	1 (4.5)
Trombocitopenia	4 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anemia	7 (33)	6 (28)	1 (4.5)	0 (0)
Fiebre y Neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía	6 (28)	4 (19)	2 (10)	0 (0)
Vómito	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	3 (15)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
Edema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

## 7.2 Análisis de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico en CUCC (2011 a 2015)

De una base de datos de 1634 pacientes registrados como cáncer de mama de 2011 a 2015, 302 correspondían a EC IV. Además se analizó también los casos de etapas más tempranas que posteriormente recurrían. En total se analizaron 145 casos de pacientes que fueron tratadas en CUCC durante su fase metastásica y que se les pudo obtener datos en cuestión de sobrevida libre de progresión (Tabla 5).

Del total de grupo de 145 pacientes evaluadas, el 49% correspondían a enfermedad metastásica de inicio, el restante 51% habían recurrido a fase metastásica posterior a un tratamiento previo con intento curativo, siendo las etapas IIb y las IIIc las más frecuentes (Figura 6).

La edad media de presentación fue de 53 años.

El 63% presentaban receptores de estrógeno positivos, 60% receptores de progesterona positivos y 20% Her2neu positivo. Un 23% de las pacientes correspondían al grupo de triples negativo y 6.8% contaban con los tres marcadores de inmunohistoquímica positivos.

El 67% presentaban solo un sitio de metastásis y el 33% 2 o más sitios, siendo el principal órgano afectado hueso con 49%, seguido de pulmón 35% e hígado 22%.

54% de las pacientes recibieron tratamiento hormonal en alguna de sus líneas de manejo.

Del 51% de las pacientes que habían recurrido posterior a un tratamiento con intento curativo todos habían recibido quimioterapia neo o adyuvante

(Figura 5), siendo el esquema combinado a base de antraciclinas y taxanos el más utilizado (56%).

En cuanto a las líneas de quimioterapia utilizadas durante la fase metastásica el 79% de los pacientes recibieron al menos una primera línea, descendiendo el porcentaje en los pacientes que recibieron líneas posteriores, 36% 2 líneas, 16% 3 líneas, 7.5% 4 líneas y solo el 1.5% 5 líneas de quimioterapia (Figura 7).

Las drogas más utilizadas durante el tratamiento de la enfermedad metastásica fueron en primera línea capecitabina en un 35.5%, seguido de combinación de antraciclinas y taxanos (24%) y taxanos en monodroga (16%). En segunda línea se mantiene capecitabina como la droga más utilizada con mayor porcentaje que en primera línea (55%), seguido de vinorelbina (17%). En tercera línea los más utilizados fueron taxanos y vinorelbina (Figura 8).

En cuanto a la sobrevida libre de progresión reportada de manera general con las diferentes drogas independientemente de la línea de tratamiento utilizado, el esquema que presentó mayor tiempo de SLP fue capecitabina con 7.4m (2-28), seguido de gemcitabina con 5.3m (3-12) y los taxanos y vinorelbina reportan 4.94m (2-14) y 4.7m (2-10) respectivamente (Tabla 6).

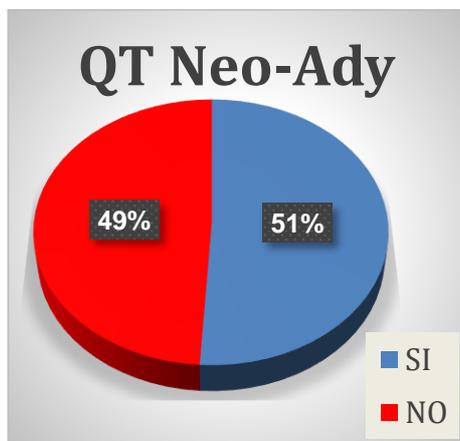
Al realizar comparación entre las sobrevida libre de progresión entre los pacientes tratados dentro del protocolo y los que se trataron durante 2011 a 2015 fuera de protocolo, no se encontró diferencia significativa, comparando retratamiento de paclitaxel con cualquier otro de los esquemas utilizados (Tabla 7).

**Tabla 5.** Datos clínico-patológicos de pacientes tratados en CUCC de 2011 a 2015

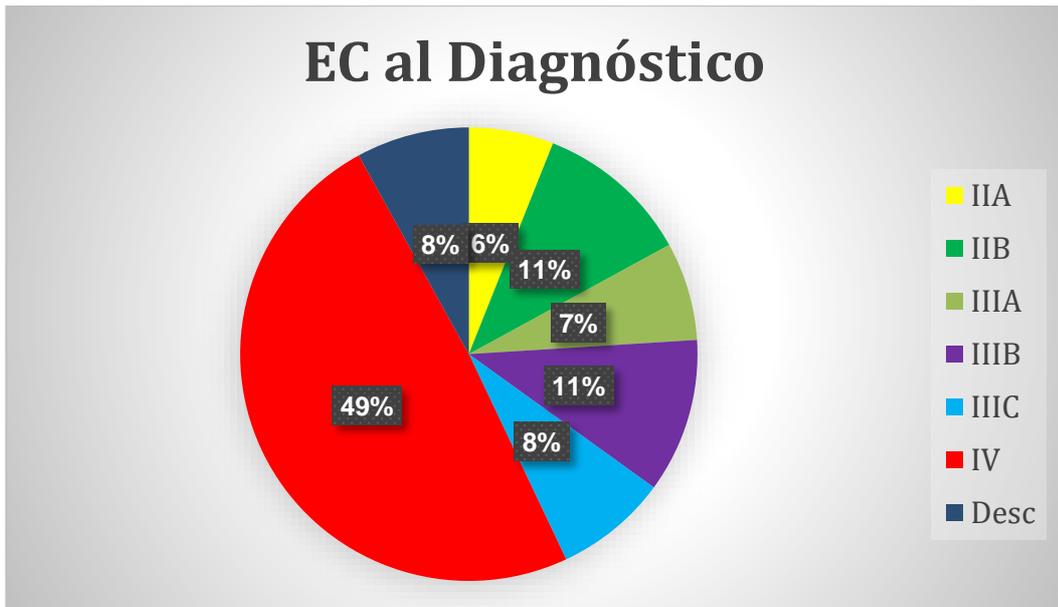
	<b>% (n= 145)</b>
<b>Edad Media (años)</b>	53
<b>RE</b>	
Positivo	63% (91)
Negativo	36.4% (53)
Desconocido	0.6% (1)
<b>RP</b>	
Positivo	59.4% (86)
Negativo	40% (58)
Desconocido	0.6% (1)
<b>Her2</b>	
Positivo	20% (29)
Negativo	79.4% (115)
Desconocido	0.6% (1)
<b>Triple Negativo</b>	23% (34)
<b>Triple Positivo</b>	6.8% (10)
<b>Número de metástasis</b>	
1	67% (98)
2 o >	33% (47)
<b>Sitios de metástasis</b>	
Hueso	49% (71)
Pulmón	35% (50)
Hígado	22% (32)
SNC	12% (18)
Pleura	9% (13)
Piel	6% (9)
Ganglios Linfáticos	5% (7)
<b>Tratamiento Hormonal</b>	
Si	54% (78)
No	46% (67)

<b>Terapia Hormonal</b>	21% (16)
Tamoxifeno	37% (29)
Inhibidor de aromatasa	42% (33)
Ambos	
<b>Quimio Neo o Adyuvante</b>	51% (74)
<b>Esquema Utilizado</b>	
A + T	76% (56)
A	11% (8)
T	4% (3)
Otros	3% (2)
Desconocido	6% (5)
<b>Líneas Quimioterapia</b>	
1	79% (115)
2	36% (53)
3	16% (23)
4	7.5% (11)
5	1.5% (2)

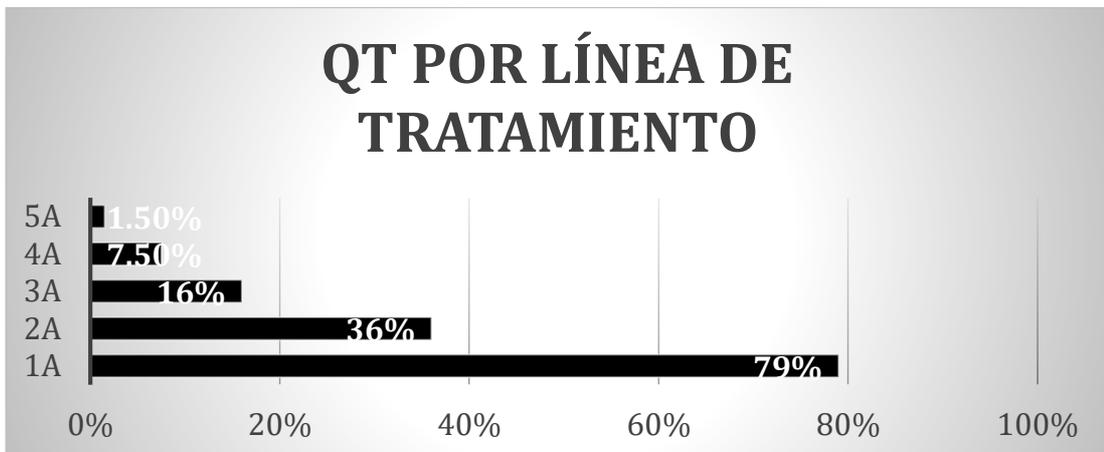
*RE: Receptores estrógeno, RP: Receptores de progesterona  
A+T: Antraciclina + Taxanos, A: Antraciclina, T: Taxanos*



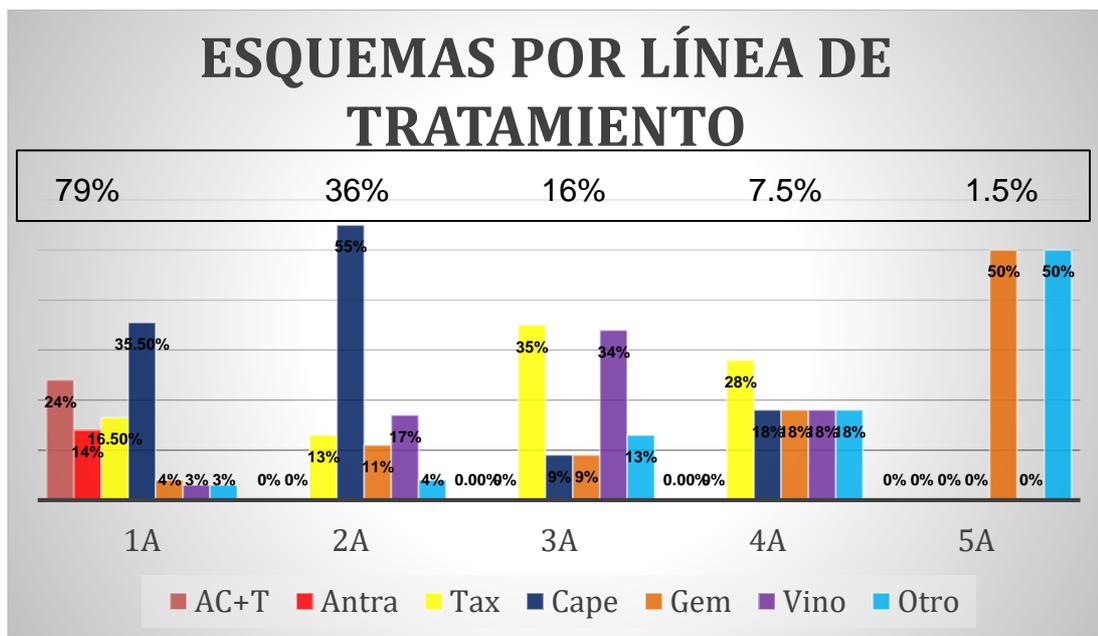
**Figura 5.** Quimioterapia Neoadyuvante



**Figura 6.** Etapa clínica al diagnóstico



**Figura 7.** Porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia por línea de tratamiento



**Figura 8.** Esquema de quimioterapia utilizado por línea de tratamiento

**Tabla 6.** Sobrevida libre de progresión por esquema utilizado en cada línea de tratamiento y total

LÍNEA/ ESQUEMA	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	SLP Total (meses)
AC + Taxol	-	-	-	-	-	-
Antraciclinas	3.06 (2-5)	-	-	-	-	3.06 (2-5)
Taxanos	4.26(3-11)	4 (2-6)	6.8 (3-14)	6.3 (2-9)	-	4.94 (3-14)
Capecitabina	7.87 (2-28)	7.2 (2-22)	3.5 (3-4)	6 (4-8)	-	7.4 (2-28)
Gemcitabina	4.4 (3-7)	6.1 (3-12)	4 (3-5)	5 (4-7)	8	5.3 (3-12)
Vinorelbina	5.3 (2-10)	4.8 (2-10)	4.8 (2-8)	2.5 (2-3)	-	4.7 (2-10)
Otro	3.6 (2-5)	3.5 (3-4)	6.3 (3-11)	6.5 (4-9)	4	4.9 (2-11)

**Tabla 7.** Comparación de sobrevida libre de progresión entre pacientes de protocolo y pacientes tratados fuera de protocolo

	<b>SLP</b>	<b>p</b>
<b>Estudio actual (Ret Paclitaxel)</b>	6.23 meses	-
<b>Antraciclinas</b>	3.06 meses	0.06
<b>Taxanos</b>	4.94 meses	0.167
<b>Capecitabina</b>	7.4 meses	0.356
<b>Gemcitabina</b>	5.3 meses	0.483
<b>Vinorelbina</b>	4.7 meses	0.164
<b>Otro</b>	4.9 meses	0.360

**Tabla 8.** Comparación de respuestas y sobrevida libre de progresión entre pacientes incluidos en protocolo de retratamiento con paclitaxel con datos históricos

	<b>RC</b>	<b>RP</b>	<b>EE</b>	<b>PE</b>	<b>SLP</b>
<b>Estudio actual</b>	0%	25%	40%	35%	6.15 meses
<b>Pérez (2001)</b>	0%	15%	34%	51%	4.7 meses
<b>Chang (2007)</b>	0%	21.7%	43.5%	34.8%	4 meses
<b>Arzu Oguz (2014)*</b>	12.2%	46.3%	17.1%	19.2%	8.7 meses

\* Primera línea metastásico

## CAPÍTULO VIII

### 8. DISCUSIÓN

Los reportes de la literatura en cuanto a la utilización de paclitaxel como retratamiento son escasos y conflictivos, y no se evalúa de manera primordial el impacto de esta maniobra en los desenlaces finales.

Una de las series más importantes es un estudio fase II del MD Anderson (J Clin Oncol, 2001) en la cual se incluyeron 211 pacientes de los cuales 90% habían recibido tratamiento de quimioterapia previa (adyuvante, metastásico o ambos), 72% a base de antraciclinias y 25% a base de paclitaxel (53 pacientes). En este estudio se reportó una SLP general de 4.7m, con un beneficio clínico (RC + RP + EE) de 63.3%. Siendo los mejores resultados para ambos desenlaces evaluados en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa (SLP 5.7m y BC 76%), el cual fue disminuyendo conforme se exponía el tratamiento en pacientes con una o 2 líneas de tratamiento. No se evaluó el beneficio en el subgrupo de pacientes que habían recibido paclitaxel previamente.

El único estudio en el cual se evalúa de manera principal el beneficio de paclitaxel en pacientes previamente expuestos a la droga, fue el reportado por Arzu Oguz et al. (en el ASCO Annual Meeting 2014), en el cual se evaluó de manera retrospectiva 938 pacientes, de los cuales el 20% (180) habían recibido taxanos durante adyuvancia. El objetivo primario del estudio fueron las tasas de respuesta y el tratamiento con taxanos se evaluó en

primera línea, se comparó con otras líneas de tratamiento como capecitabina, hormonal y otras quimioterapias (también en primera línea) y se reportan tasas de beneficio clínico de 64% y SLP 8.7m.

En nuestro estudio a pesar de un bajo reclutamiento de 21 pacientes se encuentra representado en el 100% por pacientes que han recibido paclitaxel previamente, siendo en el 90% de los pacientes en una tercera línea o posteriores, representando una población fuertemente pretratada. Se obtuvieron altas tasas de beneficio clínico del 65%, semejantes a los reportados en el estudio de Arzu Oguz (64%) en los cuales estos resultados eran en pacientes de primera línea metastásica, al igual que con los resultados de la Dra. Edith Pérez del MD Anderson quien reporta beneficio clínico de 63.3%, siendo estos resultados para el grueso de pacientes, de los cuales solo el 25% habían recibido previamente paclitaxel.

En cuanto a la SLP nuestro estudio a pesar de que el 90% de los pacientes habían recibido 2 o más líneas de tratamiento de quimioterapia previa en la fase metastásica reportamos una SLP de 6.15 meses, por encima de lo reportado por la Dra. Perez (tomando en cuenta que el objetivo del estudio no era el grupo de pacientes con retratamiento) quien reporta SLP de 4.7m en general y 2.7m en el grupo de más de 2 líneas de quimioterapia previas. En cuanto al estudio de Arzu Oguz ellos reportan 8.7m de SLP en retratamiento, sin embargo en este estudio el paclitaxel se daba en primera línea metastásica (Tabla 8).

Se realizó un análisis estadístico en el cual se comparó la SLP entre los pacientes tarados en el CUCC durante 2011 a 2015 con las diferentes líneas de tratamiento con nuestros resultados de pacientes en retratamiento con paclitaxel sin observarse diferencia significativa (Tabla 7).

En cuanto a las toxicidades fueron muy parecidas a las reportadas en la literatura, siendo principalmente neutropenia y neuropatía periférica que fueron manejables. Solo 2 pacientes salieron del estudio por neuropatía periférica.

## CAPÍTULO IX

### 9. CONCLUSIÓN

A pesar de que en la actualidad se han desarrollado nuevas moléculas para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con beneficio en SLP en los diferentes subtipos, la quimioterapia con los medicamentos clásicos sigue siendo piedra angular en este escenario en los triples negativos o una vez que progresan a un tratamiento dirigido en el caso de los luminales y Her2 positivos.

Consideramos el retratamiento con paclitaxel semanal como una forma alternativa de manejo para pacientes fuertemente pretratadas en el escenario metastásico, debido a que mantiene altos porcentajes de beneficio clínico y un periodo libre de progresión prolongado. Se observó una tendencia hacia mejores resultados cuando el tiempo libre de paclitaxel era más prolongado.

Se otorga un perfil de toxicidad aceptable y manejable, cumpliendo con los principios de los objetivos en los tratamientos paliativos.

Desde el punto de vista económico representa una opción sustentable en comparación a esquemas de tratamiento de más reciente incorporación.

# CAPÍTULO X

## 10. ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. JOSE LUIS GONZALEZ VELA**

Investigador Principal  
Servicio de Oncología  
Presente.-

Estimado Dr. González:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso **PI15-0054** con fecha del **25 de febrero del 2015**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica y mérito científico que la Sociedad Mexicana demanda. Y que además el Comité de Ética en Investigación y de Bioseguridad emiten la misma resolución al respecto.

Título: **"Retratamiento con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico"**.

- **Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha 04 de febrero del 2015**

Le reitero que es obligación del Investigador principal presentar a este Comité de Investigación un informe técnico final.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-

*"Alere Flammam Veritatis"*

Monterrey, Nuevo León, 30 de Abril del 2015



**DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS**  
Presidente del Comité de Investigación

COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Comité de Ética en Investigación**  
**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero Plaz. 5th y Av. González, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4460  
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: [investigacionclinica@mauanel.com](mailto:investigacionclinica@mauanel.com)



Septiembre 15, 2014



**DR. JOSE LUIS GONZALEZ VELA**

Investigador Principal  
Servicio de Oncología  
Presente.-

Estimado Dr. González:

Le informamos que nuestro Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **revisado y aprobado** el proyecto de investigación titulado **"Retratamiento con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico"**. Participando además el Dr. Alejandro de León Cruz como **Co-Investigador**. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha 04 de febrero del 2015
- Consentimiento Informado de fecha 04 de febrero del 2015.

Su proyecto quedó registrado en esta Subdirección con la clave **ON15-006**, este número es necesario para la autorización de los servicios de apoyo a la investigación.

Le pedimos mantenemos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey N.L., 30 de Abril del 2015

**DR. JOSE GERARDO GARZA LEAL**  
Secretario de Investigación Clínica  
Presidente del Comité Ética en Investigación

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación  
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey N.L., México Apartado Postal 1-4469  
Teléfono: (+52) 8329 4050 Ext. 2670 al 2674. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 15, 2014

## CAPÍTULO XI

### 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent T. Devita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenbreg. Cancer principles & practice Oncology. 9<sup>th</sup> edition. 2011.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Versión 2.2016
3. Martee L. Hensley, MD, MSc. ASCO-SEP Medical Oncology Self-Evaluation Program. Fifth edition. 2016
4. Michael Gnant, Christoph Thomssen, Nadia Harbeck. St. Gallen/Viena 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2015;10:124-130
5. Cardenas S. J, Bargalló R. J-E, Erazo V. A, Poitevin Ch. A, Valero C. V, Pérez S. V. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 2015
6. R Fossati, C Confalonieri, V Torri, E Ghislandi, A Penna, V Pistotti, A Tinazzi, A Liberati. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Journal of Clinical Oncology* 16, no. 10 (October 1998) 3439-60
7. Alexandru Eniu, Frances M. Palmieri and Edith A. Perez. Weekly Administration of Docetaxel and Paclitaxel in Metastatic or Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2005, 10:665-685.

8. Edith A. Perez, Charles L. Vogel, David H. Irwin, Jeffrey J. Kirshner, and Ravi Patel. Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:4216-4223. 2001 by American Society of Clinical Oncology.
9. Edgardo Rivere, Frankie E. Holmes, Debra Frye, Vicente Valero, Gabriel N. Hortobagyi, and Et al; Phase II Study of Paclitaxel in Patients with Metastatic Breast Carcinoma Refractory to standard chemotherapy; *Cancer* 2000; 89:2195-201.
10. Chang-Hsien Lu, MD; Yung-Chang Lin, MD; Hsien-Kun Chang<sup>1</sup>, MD. Weekly Paclitaxel in Women with Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Analysis of Cases Treated at the Chang Gung Memorial Hospital. *Chang Gung Med J* 2007;30:33-40.
11. Esmen Baltali, Kadri Altundag, Yavuz Ozisik, Nilufer Guler, Gulden Tekuzman. Weekly paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer: Retrospective analysis of 52 patients. *Tohoku Journal Exp Med* 2004, 203 (3), 205-210.
12. Joanne L. Blum, Michael A. Savin, Gerald Edelman. Phase II Study of Weekly Albumin-Bound Paclitaxel for Patients with Metastatic Breast Cancer Heavily Pretreated with Taxanes. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 7, No. 11, 850-856, 2007.
13. Andrew D. Seidman, Clifford A. Hudis, Juan Albanel. Dose-Dense Therapy With Weekly 1-Hour Paclitaxel Infusions in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 16:3353-3361. 1998 by American Society of Clinical Oncology.

14. Andrew D. Seidman, Donald Berry, Constance Cirrincione, Lyndsay Harris, Hyman Muss. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 26:1642-1649. © 2008 by American Society of Clinical Oncology.
  
15. Arzu Oguz, Taner Babacan, Omer Dizdar, Nadire Kucukoztas, Samed Rahati. Response rates of taxane rechallenge in metastatic breast cancer patients, previously treated with adjuvant taxanes. ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 32:5s,2014 (suppl;abstr 1073).
  
16. Davalos-Felix B, de Leon-Cruz A, González-Vela JL, González-Guerrero JF, Norierga MF, Cárdenas-Estrada E. Weekly paclitaxel for metastatic breast cancer in patients previously exposed to paclitaxel. *J Cancerol*.2015;2:75-79

## CAPÍTULO XII

### 12. RESUMEN AUTOBIBLIOGRÁFICO

Alejandro de León Cruz

Candidato para el Grado de  
Subespecialidad en Oncología Médica

Tesis: RETRATAMIENTO CON PACLITAXEL EN PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA METASTASICO (continuación)

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 5 de Noviembre de  
1984, hijo de Juan de León Montoya y Ana Petra Cruz Lemus.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado  
obtenido Médico Cirujano y Partero en 2009 con mención honorífica.

Especialidad en Medicina Interna en 2014.