



**“Tratamiento con docetaxel quincenal en cáncer de mama metastásico que ha sido multitratado incluyendo tratamiento previo con taxanos”**

**Dr. Jesús Livio Jiménez Santos**

**Tesis de la subespecialidad de Oncología médica**



---

**Dra. med. Raquel Garza Guajardo**

Subdirectora de Estudios  
de Posgrado

Hospital Universitario UANL

**Dr. José Luis González Vela**

Jefe de Enseñanza del Oncología  
y  
Director de Tesis

CUCC Hospital Universitario UANL

**Dr. Juan Francisco González Guerrero**

Jefe del Servicio de Oncología

CUCC Hospital Universitario UANL



---

**Dra.med. Raquel Garza Guajardo**  
**Subdirectora de Posgrado**  
**Hospital Universitario UANL**

---

**Dr. José Luis González Vela**  
**Jefe de enseñanza de oncología**  
**CUCC Hospital Universitario UANL**

---

**Dr. Juan Francisco González Guerrero**  
**Jefe del departamento de Oncología**  
**CUCC Hospital Universitario UANL**



**“Tratamiento con docetaxel quincenal en cáncer de mama metastásico que ha sido multitratado incluyendo tratamiento previo con taxanos”**

***Investigador principal y director de tesis:***

***Dr. José Luis González Vela***

***Jefe de enseñanza de oncología CUCC Hospital Universitario UANL***

***Co-investigador (tesista): Dr. Jesús Livio Jiménez Santos***

***Residente de oncología médica CUCC Hospital Universitario UANL***

***Jefe del departamento de Oncología y del CUCC***

***Dr. Juan Francisco González Guerrero***

***CUCC Hospital Universitario UANL***

## **INTRODUCCIÓN**

### **Epidemiología:**

El cáncer de mama en Nuevo León y en México ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas que presentan las mujeres, representa el 11.34% de todos los casos de cáncer y tiene un incremento global anual del 1.5%, el grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad es decir entre la quinta y sexta décadas de la vida. Y así como su incidencia va en aumento, desgraciadamente también la mortalidad se ha incrementado en un 10.9%; no se han establecido números precisos a nivel de salud pública de disminución de la mortalidad después de la introducción y uso de las

nuevas terapias ya que su uso no ha podido abarcar al 100% de la población que padece esta enfermedad en nuestro país, además de existir otros factores como la detección oportuna, sin embargo se estima una reducción aún no precisa en números.

En el centro universitario contra el cáncer en los últimos 3 años se atendieron 1325 pacientes con cáncer de mama, siendo su edad promedio al momento del diagnóstico de 56 años. De este total de pacientes el 11% se encuentran en etapa IV de la enfermedad, como etapa de presentación al momento del diagnóstico, pero el número de pacientes en etapa metastásica es mayor por aquellas pacientes que se diagnosticaron en etapa más temprana y después progresaron.

## **ANTECEDENTES**

### **MARCO HISTORICO**

El cáncer de mama ocupa el primer lugar entre las neoplasias malignas que se presentan en la mujer del noreste de nuestro país. La introducción de los taxanos a mediados de la década de 1990 marcó un avance significativo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. La actividad antitumoral del paclitaxel, sustancia aislada a partir de la corteza del árbol “tejo del Pacífico” (*Taxus brevifolia*), fue descrita inicialmente en la década de 1960 en modelos animales y posteriormente en humanos con melanoma, cáncer de mama, pulmón y colon. Posteriormente en 1980 se descubrió el Docetaxel un derivado semisintético más potente que el paclitaxel, el cual se obtiene de extractos del tejo europeo (*Taxus baccata*) y fue aprobado por la FDA hasta 1996 para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y

metastásico marcando un avance importante en el tratamiento del cáncer de mama. El mecanismo de acción de ambos paclitaxel y docetaxel es la inhibición de la dinámica de ultraestructura microtubular de tal forma que promueven la polimerización de los microtúbulos e inhiben la despolimerización, lo que resulta en la detención del ciclo celular en las fases G2/M, produciendo finalmente la muerte celular o apoptosis a través de la vía mitocondrial. Estructuralmente el docetaxel difiere del paclitaxel en la posición 3' de la cadena lateral y en la posición 10' en el anillo de la deacetilbacatina III. Los taxanos se dirigen a la subunidad  $\beta$  del heterodímero de la tubulina, componente clave de los microtubulos. En cuanto a la eficacia de los taxanos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico se han reportado tasas de respuesta global que oscilan desde un 30 hasta un 70% cuando son utilizados en una primera línea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico en pacientes no previamente expuestos o vírgenes a taxanos.



Interesante es mencionar el hecho ya demostrado de que los pacientes con mutaciones del gen BRCA1 presentan tasas de respuesta más bajas a los taxanos (23% *v.s.* 38%) y obtienen una mediana de sobrevida libre de progresión más corta (2.2 *v.s.* 4.9 meses) frente a los pacientes sin mutaciones BRCA1. Así como existen otros mecanismos de resistencia molecular a los taxanos aún no bien dilucidados, también se conoce el hecho de que no existe resistencia cruzada entre las drogas por ejemplo entre paclitaxel y docetaxel de tal manera que un paciente que se vuelve resistente a alguno de estos fármacos, independientemente del cual haya estado expuesto primero puede ser sensible al otro y viceversa.

Otro concepto en oncología es el del término anglosajón "*rechallenge*" que no es otra cosa que volver a emplear un fármaco al cual el paciente ya fue sensible y respondió de manera eficaz. Estos 2 conceptos son los que apoyan nuestra hipótesis de que las pacientes con cáncer de mama expuestas a

múltiples fármacos y en las que ha progresado su enfermedad siendo esta sintomática y con carga visceral importante, no pudiendo ser controlada, aliviada o paliada con otras medidas se beneficien de la reutilización de un taxano en este caso docetaxel administrado en una posología distinta y no explorada en estudios prospectivos previos o históricos.

## **MARCO TEORICO**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las pacientes con cáncer de mama multitratadas enfrentan un pronóstico desfavorable para la función y la vida. Las opciones de tratamiento se reducen a medida que se avanza en las líneas de tratamiento citotóxico recibido, con los diferentes esquemas de quimioterapia que han demostrado actividad en esta etapa de la enfermedad. Ha sido demostrado ya con un peso fuerte de evidencia por múltiples estudios aleatorizados de fase III la eficacia de los taxanos (paclitaxel o docetaxel) como monodrogas citotóxicas en la etapa metastásica del cáncer de mama en donde constituye uno de los tratamientos de primera línea recomendados por la NCCN con evidencia en categoría 1.

Lo que se pretende demostrar en este estudio fase IIa es que la tasa de respuestas y la eficacia de los taxanos no disminuye significativamente al grado de no brindar ningún beneficio clínico en las personas que previamente han estado expuestas a ellos. Los taxanos además de ser fármacos efectivos como monoterapia citotóxica, se pueden combinar con otros fármacos incluyendo terapias dirigidas con anticuerpos como trastuzumab si la expresión biológica del tumor lo amerita es decir si el tumor expresa HER 2 neu ya que se ha demostrado que el fármaco citotóxico con el cual se obtienen mejores resultados en términos de mayores tasas de respuesta y periodos más prolongados de sobrevida libre de enfermedad es con el docetaxel como lo revela el estudio CLEOPATRA.

Así como también en los tumores que no sobre-expresan HER-2 ni receptores de estrógenos y/o progesterona, es decir los tumores triple negativos, donde los taxanos se han combinado con bevacizumab, también siendo esta la combinación más eficaz en términos de beneficio clínico, teniendo evidencia en los estudios AVADO y RIBBON-1.

## **EL PROBLEMA CLÍNICO**

### **HIPÓTESIS**

Existe beneficio clínico de administrar docetaxel quincenal a pacientes que han progresado a más de 3 líneas de tratamiento con quimioterapia incluso aquellas con exposición previa a taxanos, brindado seguridad y eficacia,

siendo un régimen tolerable en pacientes de edad avanzada y/o con condiciones frágiles.

Hasta el momento actual únicamente se han explorado en los diferentes estudios de fases II y III las dosis semanal y trisemanal de docetaxel en el tratamiento del cáncer de mama, siendo esta última posología la estándar de uso por su eficacia, los estudios de fase II que evaluaron la administración semanal reportaron toxicidad aceptable y resultados variables, con tasas de respuesta que oscilan alrededor de un 30%.

Lo que no se ha estudiado hasta este momento es una dosis quincenal y esto es lo innovador del presente estudio además se propone que esta dosis no es inferior en eficacia ni a la administración semanal y ni a la trisemanal y si mejor tolerada por una más baja incidencia de toxicidad, brindando así

beneficio clínico especialmente a la población frágil de pacientes

multitratadas y a las de edad avanzada.

## **JUSTIFICACIÓN**

La actividad tumoral sin oposición conlleva un sufrimiento importante

ocasionando un detrimento en la calidad de vida de las pacientes (dolor,

disnea, etc.) que puede ser aliviado al obtener una respuesta clínica

sintomática, medible y objetiva por estudios de imagen con fármacos que

administrados a una dosis y periodicidad adecuadas puedan darnos tasas de

respuestas más altas que el resto de los citotóxicos, sin que ocasionen

toxicidad inaceptable a los pacientes.

En este caso docetaxel administrado de manera quincenal a dosis de 45mg/m<sup>2</sup> puede dar respuesta clínica y objetiva brindando *control de la enfermedad* que incluye (respuestas parciales, respuestas completas y enfermedad estable) con una baja toxicidad.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel administrado quincenalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con otras líneas de quimioterapia incluyendo la exposición previa a paclitaxel o docetaxel en cualquier momento de la enfermedad metastásica y en aquellos que hubieran recibido los taxanos en la adyuvancia presentando la



progresión de la enfermedad en un periodo menor a 1 año.

Reportar el promedio del porcentaje de respuestas clínicas obtenidas y la

media del período libre de progresión en esta población selecta de pacientes

con este manejo.

Conocer el control de la enfermedad (es decir la suma de las respuestas

completas más las respuestas parciales más enfermedad estable) obtenido

con este tratamiento.

### **Objetivos y análisis secundarios**

- Calidad de vida
- Análisis por subgrupos de pacientes:
- Pacientes con receptores de estrógenos positivos y negativos.
- Pacientes con y sin sobreexpresión del HER2neu.
- Respuesta por órgano y sitio de metastasis.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Universo del estudio**

Incluyo a todas las pacientes con confirmación histológica de cáncer de mama metastásico que han sido tratadas en el centro universitario contra el cáncer durante los años 2013 a 2015 que cumplieron los criterios de inclusión para este estudio.

### **Obtención de la muestra**

En una revisión de la estadística del centro de los últimos 5 años la prevalencia de la población en etapa clínica IV (enfermedad metastásica) ha sido en promedio del 10% (110 pacientes en un año) de los cuales sólo el 25% alcanzan a recibir una cuarta de línea de tratamiento cito-tóxico ya que la mayoría de las pacientes fallecen antes de llegar a este escenario;

De tal forma que nuestra N objetivo a alcanzar no podía superar los 20 pacientes en un año.

## **METODOLOGÍA**

El presente es un estudio prospectivo de fase II sin aleatorización.

Las pacientes seleccionadas con cáncer de mama metastásico multitratado recibieron docetaxel administrado a una dosis de 45mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 2 semanas.

Un ciclo estaba comprendido por la aplicación de 2 dosis administradas el día 1 (D1) y el día 15 (D15).

Evaluación clínica de las pacientes:

Revisión clínica cada 2 semanas que incluye:

Exploración física, revisión de revisión de biometría hemática.

Los estudios de imagen simples se solicitaban cada 2 ciclos.

Los estudios de imagen con contraste se solicitaban cada 3 ciclos.

#### **OBJETIVOS A REPORTAR:**

- OP: SLP
- OS: Tasa de respuesta, control de la enfermedad, calidad de vida.
- Toxicidad acorde al CTCAE V 4.0
- Medidas del beneficio clínico:
- Respuesta acorde a los criterios RECIST V 1.1
- Calidad de vida acorde al cuestionario FACT-T

### FACT-Taxane (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
NTX 1	I have numbness or tingling in my hands.....	0	1	2	3	4
NTX 2	I have numbness or tingling in my feet.....	0	1	2	3	4
NTX 3	I feel discomfort in my hands.....	0	1	2	3	4
NTX 4	I feel discomfort in my feet.....	0	1	2	3	4
NTX 5	I have joint pain or muscle cramps .....	0	1	2	3	4
HII2	I feel weak all over.....	0	1	2	3	4
NTX 6	I have trouble hearing.....	0	1	2	3	4
NTX 7	I get a ringing or buzzing in my ears.....	0	1	2	3	4
NTX 8	I have trouble buttoning buttons .....	0	1	2	3	4
NTX 9	I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand.....	0	1	2	3	4
As6	I have trouble walking.....	0	1	2	3	4
Tax1	I feel bloated.....	0	1	2	3	4
Tax2	My hands are swollen.....	0	1	2	3	4
Tax3	My legs or feet are swollen.....	0	1	2	3	4
Tax4	I have pain in my fingertips .....	0	1	2	3	4
Tax5	I am bothered by the way my hands or nails look.....	0	1	2	3	4

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Mujeres mayores de 21 años de edad y hasta los 80 años de edad con confirmación histológica de cáncer de mama metastásico (extendido a órganos distantes) y que hayan recibido 3 esquemas o más de quimioterapia citotóxica en las cuales se haya incluido paclitaxel o docetaxel, es decir que hayan estado expuestas a taxanos; las cuales presenten o tengan actividad tumoral medible y evaluable por imagen en cualquier órgano distante.

Que se encuentren plenamente conscientes y bien orientadas para autorizar su consentimiento informado.

**Variables:**

Edad.

Estado menopausico.

Estado de receptores hormonales.

Sobreexpresión del HER2 neu.

Localización de los sitios metastasicos.

Estado funcional (PS) 0-3.

Comorbilidades.

Conducta a seguir en las diversas variables o subgrupos de pacientes:

Las pacientes que tengan sobreexpresión del HER 2 neu tendrán

tratamiento anti-HER2 además de la quimioterapia con docetaxel.

Las pacientes que se presenten con metástasis cerebrales podrán recibir radioterapia a encéfalo y posteriormente al término de la radioterapia, iniciar el docetaxel.

Las pacientes cuyos tumores expresen receptores de estrógenos y progesterona positivos recibirán el tratamiento con docetaxel, cuando exista crisis visceral y se demuestre que ya han progresado a más de 2 líneas de tratamiento hormonal previamente administradas.

En ningún caso se administrara la quimioterapia citotóxica con docetaxel concurrente a un fármaco antiestrogénico. Y podrán continuar sólo con la terapia hormonal cuando se haya logrado la respuesta completa de las lesiones medibles con el docetaxel y se opte por una terapia antiestrogénica



no citotóxica y cuando se llegara a presentar toxicidad inaceptable con el docetaxel.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Que el sitio único de enfermedad metastásica sea sólo el sistema nervioso central.

Pacientes en estado funcional 3 de la escala ECOG PS.

Pacientes que se presenten con neuropatía grado 3 por exposición previa a taxanos.

Pacientes masculinos con cáncer de mama metastásico.

## **RESULTADOS**

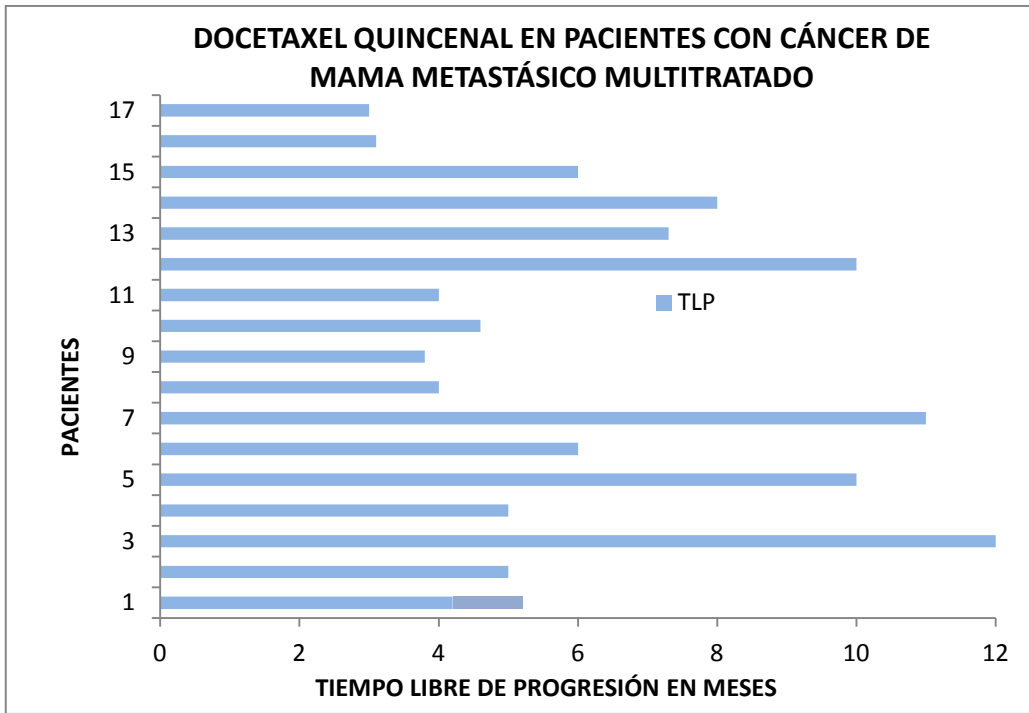
Con 17 pacientes evaluables de los 21 pacientes que cumplieron los criterios de selección:

8 pacientes presentaron respuesta parcial (del 35%)

7 pacientes se mantuvieron con enfermedad estable

2 pacientes progresaron antes de recibir una 3era aplicación.

La SLP media fue de (5.2 meses) IC: 3.1-10.3 meses.



## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

El subtipo molecular con mayor sobrevida fue el de las pacientes que expresaban RE y RP; Con Ki-67 bajo y HER 2 neu negativo.

Este subgrupo de pacientes registraron casi 10.7 meses de TLP.

Calidad de vida.

## **TOXICIDAD REPORTADA**

Neutropenia grado 3 (500-1000/ul) : 4%

Neuropatía grado 3 (síntomas severos que limitan el cuidado personal): 1%

## **CONCLUSIONES**

Los oncólogos médicos deben basar la decisión de tratar a los pacientes con cáncer de mama metastásico multitratado con exposición previa a taxanos en base a las diferentes opciones de manejo con las que se cuenta actualmente y la reutilización de un taxano distinto al que haya recibido previamente el paciente o el cambio a un agente diferente es basado en una serie de factores diversos entre los cuales se debe tener en mente si la re-exposición a otro taxano es deseable, ya sea por toxicidad presentada y/o acumulada, específicamente neuropatía. Otra consideración importante y que a juicio de nuestro ensayo fue fundamental y la consideramos como el pilar para indicar o no este fármaco fue el tiempo libre de progresión, es

decir el tiempo que ha pasado desde la finalización de la terapia previa con taxanos recibidos en fase neoadyuvante, adyuvante o ya en la etapa metastásica de la enfermedad.

Los pacientes con recurrencia de la enfermedad 2 años después de la terapia previa con taxanos son los más beneficiados y pueden volver a recibir taxanos de nuevo.

El tiempo promedio mínimo para volverlos a indicar es un año si se recibieron en neoadyuvancia o adyuvancia.

Los predictores más fuertes para el uso eficaz de docetaxel en este contexto fueron la presencia de metástasis visceral y la duración del intervalo libre de enfermedad.

La tasa de respuesta más alta observada en los pacientes con un intervalo libre de enfermedad prolongado puede explicarse por la suposición de que los tumores con alta resistencia a taxanos progresan o recurren antes. Sin embargo, la tasa de respuesta observada del 37% en los pacientes con un intervalo libre de enfermedad menor a 1 año en la etapa metastásica muestra que el uso de taxanos en esta población específica también representa una opción válida. La tasa de respuesta de los tumores de acuerdo al estado de los receptores hormonales y status del HER 2 neu no fue significativamente diferente; Sin embargo y curiosamente la tasa de respuesta fue más alta en los tumores con estado de receptores hormonales positivos y esos pacientes tuvieron la sobrevida libre de

progresión más prolongada; además debemos mencionar que los tumores triple negativos generalmente considerados como altamente resistentes a la quimioterapia paliativa mostraron también respuesta, si bien de corta duración y rápidamente progresaron.

La reutilización de taxanos en líneas más tardías o posteriores es decir el retraso en su utilización en pacientes con antecedentes de haber presentado ILE de enfermedad prolongados con estos fármacos en la neoadyuvancia o la adyuvancia e incluso el retraso en su empleo en etapa metastásica, dio lugar a tasas de respuesta menores; sin embargo, estas pacientes estaban fuertemente pretratadas.

Debido al número pequeño de muestra y a la gran heterogeneidad de esta población, la única conclusión firme que puede ser extraída



de este estudio es que la reutilización de taxanos en pacientes bien seleccionados si puede dar lugar a un beneficio clínico para el paciente, incluso porcentajes aceptables de respuesta clínica y tumoral medible sobretodo en pacientes con enfermedad recurrente después de una neoadyuvancia o adyuvancia basada en taxanos con un ILE de más de 2 años.

Las tasas de respuesta en este escenario de pacientes multitratadas es más alta con docetaxel que comparado a la reportadas con capecitabina, vinorelbina e ixabepilona en un entorno similar, que oscilaban en el rango del 20 al 30%.

## **ANEXOS**

**Carta de consentimiento informado.**

**Registros del protocolo.**

**Diplomas.**

**Conceptos y definiciones en oncología.**

**Abreviaturas**

**Referencias bibliográficas**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AUTORIZADO POR EL  
COMITÉ DE ÉTICA DE ESTA INSTITUCIÓN PARA NUESTRO ESTUDIO:**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO  
CON DOCETAXEL PARA EL CÁNCER DE MAMA AVANZADO YA  
PREVIAMENTE TRATADO CON TAXANOS**

EL FORMATO DEBERA SER IMPRESO EN HOJA MEMBRATADA DE LA  
INSTITUCION O DEPARTAMENTO.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

---

**1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO:**

“Tratamiento con docetaxel en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico que han sido multitratadas incluyendo tratamiento previo con paclitaxel o docetaxel ”

*Usted ha sido invitado (a) a participar en este estudio de investigación. Este documento tiene toda la información sobre este estudio. Tómese el tiempo necesario para que lo lea y haga cualquier pregunta que pudiera tener a su médico o personal del estudio de investigación.*

## **2.- LOS INVESTIGADORES**

Dr. José Luis González Vela investigador principal (jefe de enseñanza de oncología médica).

Dr. Jesús Livio Jiménez Santos residente de oncología médica.

## **3.- ACERCA DE ESTE ESTUDIO:**

Si usted tiene cáncer de mama extendido a uno o más órganos como (hígado, pulmones o huesos) y ya ha recibido 3 líneas de quimioterapia en las cuales previamente se haya incluido el medicamento llamado paclitaxel consideramos que usted es candidato a recibir docetaxel a una dosis de 45mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 15 días siendo evaluado clínicamente cada 2 semanas en la consulta de oncología en donde se revisara una biometría hemática para revisar su cuenta de globulos blancos, plaquetas y hemoglobina antes de volver a autorizar otro ciclo como habitualmente ocurre con cualquier otro esquema de quimioterapia, además se le solicitaran estudios de imagen para evaluar la enfermedad medible que tenga en sus órganos (hígado y pulmones) se le aplicara un cuestionario de calidad de vida en el que se le preguntara acerca de todos los síntomas que presente incluyendo dolor óseo para evaluar si ha tenido mejoría en los mismos.

## **4.- ¿PARA QUE SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?**

*Para evaluar y demostrar la eficacia clínica del docetaxel en pacientes con cáncer de mama extendido a otros órganos, reportando así la respuesta clínica obtenida y su periodo libre de enfermedad y de progresión, la tasa de respuesta de su enfermedad medible, además de su calidad de vida.*

*Justificación: la actividad tumoral sin oposición conlleva un sufrimiento que se alivia al obtener una respuesta antitumoral medible con fármacos que administrados a dosis y periodicidad adecuadas no ocasionen toxicidad inaceptable en este caso existe beneficio clínico de administrar docetaxel a pacientes que han progresado a múltiples líneas de tratamiento con quimioterapia incluso aquellas con exposición previa a paclitaxel.*

## **5.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Que sean mujeres mayores de 18 años de edad hasta los 85 años de edad que tengan el diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica IV (con extensión a otros órganos), que ya hayan recibido 3 líneas o más de quimioterapia citotóxica, en las cuales se haya incluido paclitaxel; que tengan actividad tumoral medible o evaluable en cualquier órgano distante y que se encuentren plenamente conscientes y bien orientadas para *autorizar su consentimiento informado*.

## **6.- ¿QUÉ SE ME PEDIRÁ QUE HAGA?**

*1. El procedimiento de esta investigación consiste básicamente en la aplicación intravenosa del medicamento docetaxel a una dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad*

*Cada ciclo se compone de 2 aplicaciones de una frecuencia quincenal.*

*Después de 1 ciclo se le solicitarán laboratorios (biometría hemática) para verificar que las cuentas celulares y de hemoglobina estén aptas para recibir un siguiente ciclo de quimioterapia. Después de 3 ciclos se solicitan estudios de imagen (radiografía postero- anterior del torax y ultrasonido hepático) o Tomografía axial computada de torax y abdomen.*

*Para cumplir con lo anterior se le solicitara*

*Que acuda a consulta de evaluación y seguimiento cada 2 semanas.*

No habrá procedimientos en cada visita a consulta solo evaluación clínica y de resultados de laboratorio, esto es la exploración física de la paciente por parte del medico y la revisión de estudios de laboratorio o imagen previamente solicitados como ocurre en todas las consultas de seguimiento habituales.

## **7.- ¿QUÉ ME PODRÍA PASAR POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Los riesgos previsibles del estudio son aquellos generados por la administración de la quimioterapia que en el caso del docetaxel son perfectamente conocidos y se pueden llegar a presentar en una de cada 10 personas tratadas consisten en reacciones alérgicas en la piel para la cual tendrán premedicación la noche y la mañana previas a la quimioterapia, otros efectos son la disminución en la cuenta de globulos blancos en la sangre que se verificara en el resultado de la biometría hemática y síntomas como parestesias en los pies esto es hormigueo que serán evaluados en el cuestionario de calidad de vida y que son muy similares a los síntomas que ya ha presentado con otros medicamentos que anteriormente ha recibido y que consideramos que la incidencia de estos síntomas será menor porque la dosis utilizada en este estudio es menor a la que se ha utilizado con el mismo medicamento en otros estudios.

### *Aclaración:*

No existe ningún tratamiento experimental en este estudio el medicamento a utilizar esta ya aprobado desde hace más de 15 años por la FDA y la secretaria de salud de nuestro país y tiene ya muchos años de uso en este tipo de cáncer con muy buenos resultados, constituye uno de los tratamiento de primera línea en el cáncer de mama extendido a otros órganos de acuerdo a las guías internacionales de tratamiento del cáncer de mama. Lo que se pretende evaluar son los conceptos de intensidad y densidad de dosis.

Al demostrar que con la administración quincenal del fármaco llamado docetaxel dado a una dosis de 45mg/m<sup>2</sup> el paciente tendrá respuesta clínica que se reportara en tasa de respuesta la esperada es del 30% o mayor la cual superara a la que se puede obtener con otros tratamientos que son más costosos y menos tolerados por ser más tóxicos ya en esta etapa tan avanzada de la enfermedad donde se han recibido múltiples líneas de tratamiento.

No habrá procedimientos en cada visita a consulta solo evaluación clínica y de resultados de laboratorio, esto es la exploración física de la paciente por parte del médico y la revisión de estudios de laboratorio o imagen previamente solicitados como ocurre en todas las consultas de seguimiento habituales.

## **8.- ¿QUIÉN PAGARÍA LAS CUENTAS DEL HOSPITAL O DEL MÉDICO EN CASO DE QUE ME PASE ALGO?**

*Los participantes en el estudio no requerirán de hospitalización para participar en el estudio ni tendrán la necesidad de recibir la quimioterapia hospitalizados dado que dentro de los criterios de selección para poder participar en este estudio se incluye a pacientes en buenas condiciones generales con buen estado funcional. La cobertura de los procedimientos relacionados a la investigación:*

Que consiste en la aplicación del medicamento docetaxel cada 15 días el cual es surtido (proporcionado) en todas las pacientes con cáncer de mama cubierto por el seguro gastos catastróficos del seguro popular y del cual la aplicación del mismo también es cubierta por seguro popular; así como también los costos derivados de los estudios de imagen y laboratorio que les son solicitados a estas pacientes.

## **9.- ¿QUÉ BENEFICIOS TENGO POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Existe beneficio clínico de administrar docetaxel a pacientes que han progresado a múltiples líneas de tratamiento con quimioterapia incluso aquellas con exposición previa a paclitaxel. En este caso docetaxel nos dará respuestas adecuadas en esta etapa clínica dando control de la actividad tumoral con baja toxicidad. En términos concretos los beneficios son disminución del tamaño o carga tumoral, mejoría de sus síntomas y adecuada tolerancia a la administración del mismo.

## **10.- ¿QUÉ OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO TENGO EN CASO DE NO ACEPTAR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

Se individualizará cada caso para ver cuáles son las opciones de tratamiento más adecuadas tomando en cuenta que ya ha estado expuesto a otros medicamentos con los cuales su enfermedad no se controló y ocurrió la progresión de la misma; Manejo paliativo del dolor y otros síntomas causados por su enfermedad avanzada, si su tumor expresa HER-2 neu solo trastuzumab, si su tumor expresa receptores de estrógeno positivos y no hay crisis visceral estos es una gran carga tumoral solo tratamiento antiestrogénico, si tiene lesiones en huesos solo ácido zoledrónico.

**11.- ¿CÓMO PROTEGERÁ MI PRIVACIDAD?**

La confidencialidad de sus datos se mantendrá en todo momento ya que no se hará uso de su nombre ni de imágenes de su persona, o imágenes de estudios. Sus datos estarán incluidos en el sistema de expediente electrónico donde ya se encuentran desde el momento en que usted es paciente del centro universitario contra el cáncer pero no serán difundidos.

**12.- ¿TENDRE ALGO QUE PAGAR DURANTE LA INVESTIGACIÓN?**

Las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en este centro cuentan con el seguro de gastos catastróficos proporcionado por el seguro popular y por lo tanto este cubre el costo de los estudios de imagen: radiografías, tomografías ultrasonido y resonancias si llegaran a ser necesarias en la evaluación de las pacientes, así como también el costo de los laboratorios que estos si se requieren rutinariamente cada 2 semanas esto es la realización de una biometría hemática.

El medicamento utilizado es proporcionado por el seguro popular.

Por lo anterior no tendrá que pagar ningún concepto por participar en esta investigación.

**13.- ¿RECIBIRÉ ALGUN PAGO O INCENTIVO POR MI PARTICIPACIÓN?**

No ninguno.

**14.- ¿QUÉ VA A PASAR SI ME ARREPIENTO DE PARTICIPAR?**

Si se arrepiente de participar podrá abandonar el estudio sin ningún problema, en el momento que lo decida.



## **15.- SI TENGO PREGUNTAS, ¿AQUIEN PUEDO LLAMAR O COMUNICARME?**

Puede comunicarse al centro universitario contra el cáncer con:

Dr. Jose Luis Gonzalez Vela jefe de enseñanza de oncología medica

Dr. Jesús Livio Jiménez Santos residente de oncología médica.

*1.- Preguntas del estudio, llamar a: nombre del investigador a los teléfonos:*

*81-83- 33-81- 12*

*2.-En caso de daños llamar al: centro universitario contra el cáncer 81-83-33-81-12 con el Dr. Jesús Livio Jiménez Santos 81 15 04 43 24.*

*3.-En caso de dudas de mis derechos como paciente comuníquese con:*

*Dr. José Gerardo Garza Leal*

*Presidente del Comité de Ética*

*Teléfono de Contacto: 8329-4050 ext 2870-74*

*Recuerde que este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad de Autónoma de Nuevo León.*

*Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.*

## **PARTE 2: FIRMAS QUE DOCUMENTAN EL ACUERDO**

### **16.- ACUERDO**

*Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.*

*Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.*

*Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.*

*Fecha  
molde*

*Firma de la Sujeto*

*Nombre en letra de*

*Fecha  
molde*

*Firma del Primer Testigo*

*Nombre en letra de*

---

*Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio y Dirección*

*Fecha*

*Firma del Segundo Testigo*

*Nombre en letra de molde*

---

*Relación del Segundo Testigo con la Sujeto del Estudio y Dirección*

**II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO**

*He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.*

*Fecha*

*Firma de la Persona que Obtuvo el Consentimiento*

**Registro del protocolo en el comité de ética**

Número de protocolo en comité de ética: ON 13-004

Trabajo registrado en clinical trials: NCT02041351

ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt  
Release Date: 01/26/2016

ClinicalTrials.gov ID: NCT02041351

---

#### Study Identification

Unique Protocol ID: ON13-004

Brief Title: Biweekly Docetaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer.

Official Title: Docetaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer Who Have Been Heavily Pretreated, Including Prior Treatment With Paclitaxel or Docetaxel.

Secondary IDs:

#### Study Status

Record Verification: January 2016

Overall Status: Completed

Study Start: November 2013

Primary Completion: January 2014 [Actual]

Study Completion: December 2015 [Actual]

#### Oversight

FDA Regulated?: Yes

Applicable Trial?: Section 801 Clinical Trial? Yes  
Delayed Posting? No

IND/IDE Protocol?: No

Review Board: Approval Status: Approved  
Approval Number: ON13-004

Board Name: Comité de ética en investigación de la facultad de medicina y hospital universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Board Affiliation: COBICIS Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud de la U.A.N.L.

Phone: 52 81 83338112

Email: jesuylvio@gmail.com



Cancún, Quintana Roo, Octubre del 2015

## JESÚS LIVIO JIMÉNEZ SANTOS

CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER CUCC, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C., lo (s) felicita por su participación en el XXXIII CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGÍA, realizado del 21 al 24 de Octubre de 2015

La presentación en Cartel de su trabajo:

### TRATAMIENTO CON DOCETAXEL QUINCENAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO QUE HAN SIDO MULTITRATADAS INCLUYENDO TRATAMIENTO PREVIO CON TAXANOS

contribuyó a la realización exitosa del evento, por lo que le invitamos a seguir colaborando con nuestra Sociedad

Dra. Laura Torrecillas Torres  
Presidenta

Dr. Fernando Aldaco Sarvide  
Secretario

Dr. Armando Fernández Orozco  
Coordinador Científico



## CARTEL SMEO 2015



### “TRATAMIENTO CON DOCETAXEL QUINCENAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTASICO QUE HAN SIDO MULTITRATADAS INCLUYENDO TRATAMIENTO PREVIO CON TAXANOS”



Dr. José Luis González Vela, Dr. Jesús Livio Jiménez Santos, Dr. Juan Francisco González Guerrero

**ANTECEDENTES:** La administración estándar de docetaxel es trisemanal (cada 21 días). La administración semanal de docetaxel ha sido estudiada en pacientes con cáncer de mama metastásico multitratadas incluyendo la exposición previa a taxanos con toxicidad aceptable y resultados variables, las dosis estudiadas han oscilado entre 35 a 50 mg/2. La frecuencia quincenal no se ha evaluado con el fin de reducir toxicidad sin disminuir eficacia sobre todo en poblaciones frágiles de pacientes multitratadas y/o de edad avanzada, con el fin de brindar calidad de vida.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel quincenal en pacientes con cáncer de mama metastasico multitratado y previamente expuesto a taxanos. **Objetivo primario:** Sobrevida libre de progresión. **Objetivos secundarios:** respuesta clinica y calidad de vida.

**METODOLOGÍA:** Estudio prospectivo de fase II que incluyo 17 pacientes con cáncer de mama metastasico multitratado las cuales recibieron Docetaxel administrado a una dosis de 45mg/m2 de superficie corporal cada 2 semanas D1 y D15 esto conformaba un ciclo el siguiente ciclo iniciaba el día 29. **Criterios de inclusión:** mujeres con diagnóstico histológico de cáncer de mama metastásico, que había recibido 3 o más líneas de quimioterapia, con actividad tumoral medible o evaluable en cualquier órgano distante, con adecuada función medular ósea, renal y hepática. Para su inclusión en el estudio las pacientes debían haber estado previamente expuestas a taxanos, con un intervalo libre de progresión a taxanos mayor a un año para quienes las habían recibido en neo/adyuvancia y mayor a 6 meses para quienes recibieron taxanos en etapa metastasica.

**RESULTADOS:** De las 17 pacientes evaluables:  
9 pacientes presentaron respuesta parcial, en promedio del 37%  
8 pacientes con enfermedad estable

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 6.3 meses (IC de 3.8-10.1 meses) P: 0.04.  
Toxicidades: neutropenia grado 3 sólo en el 3% y neuropatía grado 3 (1% de los pacientes).  
La mediana de edad de las pacientes fue de 62 años.



**CONCLUSIÓN:** Un tiempo libre de progresión medio de 6 meses en una 4a. línea de tratamiento es un buen resultado y es una buena opción para la población multitratada con cáncer de mama metastásico.

## ASCO 2015

2015 ASCO Annual Meeting Abstract Submissions  
**Illumination & Innovation** May 29-June 2, 2015 | Chicago, Illinois  
transforming data into learning

**Submission Guidelines**

**Abstract Control Panel**

ID: 144094  
 Password: 989677

9 Steps to Submit an Abstract:

- 1. Title
- 2. Category/Topic
- 3. Author(s)
- 4. COI Disclosure
- 5. Sponsor
- 6. Abstract Text
- 7. Award Consideration
- 8. Payment
- 9. Confirmation

Options:

[View Submission](#)  
[Withdraw](#)

Help:

[Instructions](#)  
[Report a Technical Problem](#)

---

**Abstract #144094**

**Biweekly docetaxel in taxane pretreated patients with metastatic breast cancer.**

Jose Luis Gonzalez Vela, Jesús Jiménez Santos, Juan Francisco Gonzalez Guerrero; Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico; Centro Universitario Contra el Cáncer Hospital Universitario UANL, Monterrey, Mexico; Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Monterrey, Mexico

**Abstract Text:**

**Background:** Weekly administration of docetaxel has been reported in metastatic breast cancer patients including heavily pretreated patients, with acceptable toxicity and varying results. Dosing has ranged from 35 mg to 50 mg per square meter. Rechallenge with taxanes has also been reported with important anti neoplastic activity. The question studying retreatment with biweekly docetaxel after previous taxane exposure has not been done. The purpose of this study is to find the response rate and progression free survival of this group of patients with metastatic breast cancer previously exposed to taxanes **Methods:** Prospective non-randomized phase IIIa trial. The selected patients with pretreated metastatic breast cancer, previously treated with taxanes receive docetaxel administered at a dose of 45mg/m2 body surface every 2 weeks. Quality of life measurement with the EORTC QLQ BR23 questionnaire. RECIST criteria for response assessment is used. **Inclusion Criteria:** Women over 21 years of age with histologically confirmed metastatic breast cancer, who have received 3 or more lines of cytotoxic chemotherapy, which have included paclitaxel or docetaxel, previous neoadjuvant or adjuvant taxane is permitted if it is received 12 months before inclusion. Patients must have measurable or evaluable tumor activity in any distant organ and must be fully conscious and well oriented to permit informed consent. Adequate bone marrow, renal, and liver function will be documented before inclusion. **Exclusion Criteria:** Patients with grade 3 neuropathy due to previous exposure to taxanes Poor functional performance status (ECOG > 2) Previous infusional reactions to taxanes **Variables:** Age Hormone receptor status Overexpression of HER2 neu Location of metastatic sites Number of lines of therapy Taxane free interval **Primary Outcome Measure:** Progression free survival Toxicity accordant to CTCAE V 4.0 **Secondary Outcome Measures:** **Clinical benefit:** Response accordant to RECIST criteria V 1.1 Quality of life accordant to QLQ BR23 V 1.0 Assigned interventions tomography of all measurable lesions, to assess response every 2 cycles quality of life measurement at enrollment and after 2 cycles Enrollment: 11 patients have been recruited of 35 planned

## **ABREVIATURAS**

- CTCAE V4.0 Common Terminology Criteria for Adverse Events
- FACT-T Functional Assessment of Chronic illness Therapy-Taxanes.
- FDA Food and Drug Administration
- IC Intervalo de Confianza
- ILE Intervalo Libre de Enfermedad
- RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
- SG Sobrevida Global
- SLP Sobrevida Libre de Progresión



## DEFINICIONES Y CONCEPTOS EN ONCOLOGÍA

**Beneficio clínico:** mejoría o alivio de condiciones sintomáticas producidas por actividad tumoral, p.ej: mejoría del dolor, disnea, etc.

**Calidad de vida:** es un concepto amplio que incluye en la esfera de la salud, el bienestar físico y psicológico, el nivel de independencia del individuo para realizar sus cuidados básicos, así como la capacidad de obtención de los recursos para la satisfacción de los mismos.

**Control de la enfermedad:** incluye el porcentaje de respuestas parciales, respuestas completas y enfermedad estable.

**Intervalo libre de enfermedad:** es el tiempo transcurrido desde el momento en que el paciente deja de tener la neoplasia clínicamente detectable hasta que se diagnóstica su recidiva.

**Respuesta completa:** es la desaparición completa de la todas las lesiones clínicamente detectables.

**Respuesta parcial:** la masa tumoral medible disminuye un 50% tras el tratamiento.

**Resistencia cruzada:** es la resistencia que presenta un tumor a la acción de todos los fármacos pertenecientes al mismo grupo de sustancias, p.ej: la resistencia a los inhibidores de las topoisomerasas.

**Sobrevida global:** es tiempo promedio el cual duran vivos los pacientes, al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.

**Sobrevida libre de progresión:** el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Jackisch C, Eibach H, Knuth A et al. Phase II trial of docetaxel weekly as dose dense treatment in metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;18:417a.
- 2) Kim Y, Takatsuka Y, Tanigawara Y et al. Weekly docetaxel for patients with recurrent breast cancer: clinical results and pharmacokinetic pharmacodynamic assessment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;18:436a.
- 3) Ford HER, Miles D, Makris A et al. A phase II study of a weekly docetaxel schedule in patients with anthracycline pretreated metastatic breast can *Ann Oncol* 2002;13(suppl 5):65.
- 4) Ramos M, Gonzalez-Ageitos A, Amenedo M et al. Weekly docetaxel as second line therapy for patients with advanced breast cancer resistant to previous anthracycline treatment. *J Chemother* 2003;15:192–197.
- 5) Mey U, Gorschluter M, Ziske C et al. Weekly docetaxel in patients with pretreated metastatic breast cancer: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2003;14:233–238.
- 6) Maisano R, Mare M, Zavattieri M et al. Is weekly docetaxel an active and gentle chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer *Anticancer Res* 2003;23:1923–1926.
- 7) Kuroi K, Bando H, Saji S et al. Protracted administration of weekly docetaxel in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2003;10:1479–1484.
- 8) Burstein HJ, Manola J, Younger J et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1212–1219.
- 9) Stemmler J, Mair W, Stauch M et al. Weekly docetaxel with or without corticosteroid premedication as first or second-line treatment in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:58a.

- 10) Aihara T, Kim Y, Takatsuka Y. Phase II study of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:286–292.
- 11) Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Yardley DA et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3500–3505.
- 12) Estevez LG, Cuevas JM, Anton A et al. Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2003;9:686–692.
- 13) D'Hondt R, Paridaens R, Wildiers H et al. Safety and efficacy of weekly docetaxel in frail and/or elderly patients with metastatic breast cancer: a phase II study. *Anticancer Drugs* 2004;15:341–346.
- 14) Tabernero J, Climent MA, Lluch A et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with MBC. *Ann Oncol* 2004;15:1358–1365.
- 15) Sedky L, Saad I, Hashem B et al. Weekly docetaxel vs. every 3-week in advanced breast cancer: results of a pilot comparative study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;20:2013a.
- 16) Esteva FJ, Valero V, Booser D et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800–1808.
- 17) Soule SE, Miller KD, Porcu P et al. Combined anti-microtubule therapy: a phase II study of weekly docetaxel plus estramustine in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1612–1615.

- 18) Nicholson BP, Thor AD, Goldstein LJ et al. A phase II trial of weekly Taxotere and Herceptin in advanced breast cancer. Presented at the November 8-11, 2000 Chemotherapy Foundation Symposium XVIII.
- 19) Raab G, Brugger W, Harbeck N et al. Multi-center randomized phase II study of docetaxel (Doc) given q3w vs. q1wk plus trastuzumab (Tra) as first line therapy for HER2 overexpressing adjuvant anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl 1):S114.
- 20) Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multiinstitutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1071–1077.
- 21) Bines J, Murad A, Lago S et al. Weekly docetaxel (Taxotere) and trastuzumab (Herceptin) as primary therapy in stage III, HER-2 overexpressing breast cancer- a Brazilian multi-center study. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1):S56.
- 22) Raff JP, Rajdev L, Malik U et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;2:420–427.