



BUAP

Facultad de Medicina

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

“Incidencia de Neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con IA y Palbociclib/Ribociclib en el HES Puebla en 2023”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en “Oncología Médica”

Presenta:

Celia Sosa Quintero

Directores

José Gustavo Núñez Cerrillo

Hugo González Gómez

N° de registro: R-2024-2101-065



H. Puebla de Z. Diciembre 2024



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MARIBEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONHIOÉTICA CONHIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Miércoles, 13 de marzo de 2024

Doctor (a) José Gustavo Nuñez Cerrillo

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Incidencia de Neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con IA y Palbociclib/Ribociclib en el HES Puebla en 2023" 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-2024-2101-065

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

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Empresario

IMSS

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

PUEBLA, PUE., A 26 de septiembre de 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: José Gustavo Núñez Cerrillo, Hugo González Gómez

DE LA TESIS TITULADA: "Incidencia de Neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con IA y Palbociclib/Ribociclib en el HES Puebla en 2023"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Celia Sosa Quintero

DE LA ESPECIALIDAD: Oncología Médica

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2024-2101-065

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Nuñez Cerrillo José Gustavo
Oncología Médica
IMSS Matrícula 99015971
NOMBRE, FIRMA Y FECHA

Dr. Hugo González Gómez
NOMBRE, FIRMA Y FECHA



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 26 de Septiembre de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE


El (la) suscrito (a) Celia Sosa Quintero, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oncología Médica de fecha _____ manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado "Incidencia de Neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con IA v Palbociclib/ Ribociclib en el HES Puebla en 2013."

_____, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Jose Gutuero Nuñez Cemillo y Hugo Gonzalez Gomez.

_____ en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente


Celia Sosa Quintero

Nombre y firma

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 7 |
| INTRODUCCION..... | 9 |
| ANTECEDENTES GENERALES..... | 9 |
| EPIDEMIOLOGIA..... | 9 |
| FACTORES DE RIESGO..... | 9 |
| PRESENTACION CLINICA..... | 10 |
| TAMIZAJE, DIAGNOSTICO E HISTOPATOLOGIA..... | 11 |
| ESTADIFICACIÓN..... | 13 |
| ANTECEDENTES ESPECIFICOS..... | 17 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 21 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACION..... | 21 |
| JUSTIFICACION..... | 22 |
| HIPOTESIS..... | 23 |
| OBJETIVOS..... | 24 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 25 |
| TIPO DE ESTUDIO:..... | 25 |
| UBICACIÓN TEMPORAL..... | 26 |
| ESTRATEGIA DE TRABAJO..... | 26 |
| MARCO MUESTRAL..... | 26 |

CRITERIOS DE SELECCIÓN 27

DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO 28

TAMAÑO DE LA MUESTRA 28

VARIABLES 53

ANÁLISIS ESTADÍSTICO 29

RECURSOS 29

CRONOGRAMA 55

CARTA DE CONSENTIMIENTO Y ASPECTOS ETICOS 30

RESULTADOS 33

DISCUSIÓN 41

CONCLUSIONES 44

REFERENCIAS 45

ANEXOS 49

RESUMEN

Título: “Incidencia de neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa y Palbociclib/Ribociclib en el HES Puebla en 2023”

Autores: Celia Sosa Quintero, José Gustavo Núñez Cerrillo, Hugo González Gómez. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla. Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

Introducción: El cáncer de mama en México ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad, siendo el 45% de las pacientes diagnosticadas en etapa metastásica.

El tratamiento de esta entidad depende de la inmunohistoquímica; el subtipo más frecuente es el Luminal: Receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo, cuyo estándar de tratamiento es la combinación de Inhibidores de aromatasa y un inhibidor de CDK4/6, que incrementa la supervivencia global sin embargo el evento adverso limitante de dosis es la neutropenia (60 -80%).

Objetivo: Determinar la incidencia de neutropenia y su severidad en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con inhibidor de aromatasa (IA)+Palbociclib y Ribociclib en el HES Puebla en el año 2023.

Material y Métodos: Se solicitó a la jefatura de Oncología médica el registro de Torre III de Palbociclib y Ribociclib indicando durante el 2023, se revisó el expediente clínico y digital para determinar la incidencia de neutropenia y su severidad.

Resultados: La neutropenia como evento adverso grado 3, fue menor en la población con Palbociclib+ IA comparado con la literatura internacional (33.3% vs 56.1%). En las

pacientes con Ribociclib en menopáusicas la incidencia de neutropenia grado 3 fue menor a la reportada en el estudio pivotal (31.5% vs 49.7%), mientras que en la población premenopáusica fue de 51% vs 10%.

Conclusión: la incidencia de neutropenia es diferente a lo reportado en la literatura internacional, menor en la combinación con Palbociclib/ Ribociclib con IA.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES GENERALES

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, de acuerdo a GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) siendo la primera neoplasia en incidencia en la población en general y se encuentra en el 5to lugar en mortalidad ¹. En nuestro país es la neoplasia con mayor incidencia representando el 15.1% de todos los nuevos casos y es la primera causa de mortalidad por cáncer, con una edad media de diagnóstico de 40.5 años.²

De acuerdo a la base de datos del SEER el 63% de las pacientes son diagnosticadas en etapa temprana, el 28% en localmente avanzada y solo el 6% en enfermedad metastásica ³, es difícil determinar si seguimos con esta tendencia, dado que esta estadística no se encuentra disponible en nuestro país, sin embargo, el retraso en la atención es uno de los problemas más importantes por lo que el 45% de las pacientes en nuestro país reciben tratamiento en enfermedad metastásica⁴.

FACTORES DE RIESGO

Pese a que el sexo femenino otorga un riesgo absoluto durante la vida de carcinoma invasor del 3%, existen otros factores que lo pueden incrementar como los antecedentes heredofamiliares en los cuales un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama, incrementa este riesgo de un 4 a un 30%, así como la presencia de mutación del gen de BRCA que lo lleva hasta un 90%. ⁵

Entre otros factores de riesgo encontramos la menarca temprana (antes de los 12 años) con un riesgo absoluto del 4%, la menopausia tardía (> a los 55 años) con un riesgo del 6%, así como la edad del primer embarazo, siendo más alto en pacientes nulíparas y mayores de 35 años, con un 10%, Las patologías propias de la mama como la enfermedad proliferativa con atipia incrementa el riesgo en un 13 al 17%, el carcinoma in situ con un riesgo vitalicio del 25 al 30% y la densidad mamaria incrementada con un riesgo de hasta el 23%. Otros factores con un riesgo menor al 10% encontramos incremento de peso y obesidad en la menopausia, terapia de remplazo hormonal, así como consumo de alcohol. ⁵

PRESENTACION CLINICA

En los estadios tempranos suele cursar asintomático, y es descubierto en los programas de tamizaje, incluso los tumores voluminosos pueden presentarse de forma indolora. Y en los casos que no se presenta como tumor palpable, suele observarse un cambio en el tamaño o en la forma de la mama, cambios a nivel de piel, endurecimiento, hundimientos, a nivel del pezón puede observarse inversión, descarga, ulceración y tumores a nivel axilar. Otros signos que pueden pasar desapercibidos encontramos el aumento de la red venosa o la dilatación de la previa.⁶ Mientras que el dolor como síntoma solo se presenta en el 5% de todos los casos. ⁷

Mientras que los síntomas que pudieran sugerir enfermedad metastásica pueden ser alteraciones a nivel abdominal, neurológica, así como dolor óseo, disnea, distensión o dispepsia, cefalea e ictericia.⁶

TAMIZAJE, DIAGNOSTICO E HISTOPATOLOGIA

En cuanto a los métodos de imagen es importante diferenciar entre los métodos de tamizaje versus los métodos diagnósticos⁸, dada su relevancia y afectación a la población en edad laboral, el tamizaje de mama tiene un papel clave, ya que la mastografía disminuye la mortalidad en un 40% de las pacientes con cáncer de mama de 50 a 69 años, y en pacientes de 40 a 49 años disminuye entre un 29 y 48%,⁹. En estudios internacionales se determinó una disminución del 41% en la muerte específica por cáncer a 10 años, y hasta una disminución del riesgo de cáncer de mama metastásico en un 25%¹⁰

Es importante denotar que el rol de la mastografía no solo se limita a la detección de pacientes con alta sospecha de cáncer, sino que también dicta la conducta a seguir con base a la clasificación de BIRADS (Breast Image Reporting and Data System), considerando que un BIRADS 3 amerita vigilancia cada 6 meses, a partir de un BIRADS 4c con la indicación de biopsia por la probabilidad de malignidad del 50 al 95% y un BIRADS 5 por una sospecha por arriba del 95%.⁹

Aunque la mastografía por si sola tiene un impacto en cuanto a la reducción de la mortalidad, se han creado avances para vencer las limitaciones inherentes a este estudio, dentro de las cuales encontramos la tomosíntesis digital de la mama, que permite obtener imágenes a dosis bajas, que se reconstruyen en 2D, y permiten la reconstrucción de la anatomía en 3D con una detección del 15 a 30% más de casos, sin embargo dada la complejidad de su interpretación, y al no tener impacto en la supervivencia global, no es un estándar para tamizaje.⁸

El ultrasonido complementa a la mastografía en pacientes con mamas densas: tipo C y tipo D, sin embargo, es operador dependiente, por lo que hay un incremento de falsos positivos, y no se considera un estándar en el tamizaje; no obstante, el ultrasonido es el primer método diagnóstico en pacientes jóvenes, embarazadas y lactantes con síntomas; los tumores con sospecha de malignidad suelen verse como lesiones hipoeoicas con orientación vertical y sombra acústica posterior.⁸

Por otra parte la resonancia magnética (MRI) de la mama, es el método diagnóstico de elección en los pacientes con lesiones que no son detectadas por los métodos de imagen convencionales, con una sensibilidad de hasta el 93%, aunque su uso se reserva para las siguientes indicaciones: tamizaje en población de alto riesgo (antecedentes heredofamiliares, mamas densas, o mutación de BRCA), estadificación, evaluación de la respuesta tras la terapia neoadyuvante, en tumores primarios ocultos de mama, o para la evaluación en pacientes con implantes mamarios.⁸

Al contar con la indicación de biopsia, es importante denotar que existen diferentes abordajes guiados, el primero es por aguja fina la cual nos permite la toma de células para determinar si hay hallazgos de malignidad, por otro lado, la biopsia con aguja de corte permite una mayor recolección de tejido que permite el análisis de la biología del tumor. Y por último, la biopsia por aspiración obtiene mayor muestra de tejido.⁸

Una vez tomada la muestra de estudio histopatológico, su análisis nos otorga información fundamental sobre su clasificación y pronóstico; entre las principales histologías encontramos el ductal (siendo el de peor pronóstico y el más frecuente), lobulillar, micropapilar, anaplásico y metaplásico; así como las características de: invasión linfovascular, invasión perineural, el grado histológico de diferenciación, y la

inmunohistoquímica en el que valoramos la expresión de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), receptor de crecimiento epitelial humano tipo 2 (HER2) y el valor del Ki67¹¹, como se ilustra en la Tabla 1.

ESTADIFICACIÓN

Ahora bien, tras tener el diagnóstico, lo que sigue es clasificar y determinar el estadio clínico al diagnóstico que nos determine la conducta a seguir, de acuerdo con las guías de la AJCC la 8va edición, esta clasificación incluye a su vez los carcinomas in situ como los invasores, para ello se toman en cuenta 3 características tanto clínicas como patológicas: el tumor(T), los ganglios linfáticos (N), y las metástasis a distancia (M).

¹¹Estas se detallan en las tablas 2.

| Subtipo molecular | Luminal A | Luminal B HER 2 - | LUMINAL B HER2+ | HER2 + | Triple Negativo |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Biomarcadores | RE+ RP+ HER2- Ki67: bajo | RE+ RP- HER2- Ki67: alto | RE+ RP+/- HER2- Ki67: bajo/alto | RE- RP- HER2+++ Ki67: alto | RE- RP- HER2 - Ki67: Alto |
| Frecuencia | 40 a 50% | 20-30% | | 15-20% | 10-20% |
| Grado Histológico | Grado 1 (Bien diferenciado) | Grado 2 Moderadamente diferenciado | | Grado 3 Pobremente diferenciado | |
| Pronostico | Bueno | Intermedio | | Pobre | |
| SGa5a EC IV | 35.4% | | 45.8% | 39.7% | 14.3% |

Tabla 1. Correlación entre características patológicas con subtipo molecular, y pronóstico en específico SG a 5 años en contexto metastásico. RE: Receptor de

estrógenos, RP: Receptor de progesterona, HER2: receptor de crecimiento humano epidermoide tipo 2. SG: Supervivencia global a 5 años. EC: Estadio Clínico. ^{3,11}

Ahora los métodos para realizar la adecuada estadificación dependen de si tenemos sospecha clínica de enfermedad metastásica, en estadios tempranos con pacientes asintomáticos no se ha demostrado beneficio de realizar pruebas séricas que incluyan pruebas de funcionamiento hepático, el uso de la MRI es controversial, al momento no se ha demostrado beneficio en la supervivencia global o libre de enfermedad, sin embargo, con un impacto potencial en el cambio del abordaje quirúrgico de 7.8 a 33%.¹¹

El empleo de estudios de imagen depende del estadio clínico, siendo de poco beneficio en etapas tempranas, asintomáticas, sin signos de enfermedad avanzada, mientras que en los estadios clínicos III son de utilidad dado que la prevalencia de metástasis hepática detectada por ultrasonido fue del 6% y de actividad pulmonar del 7%, por lo que se recomienda realizar estudios de extensión en esta etapa.¹¹

El gammagrama óseo y el PET CT tienen indicaciones específicas como el dolor óseo localizado o la elevación de la fosfatasa alcalina. La tomografía solo está indicada en caso de síntomas pulmonares como lo son la tos persistente o hemoptisis, así como la tomografía abdominal solo en exploración anormal o con alteración sérica de las pruebas de funcionamiento hepático. ¹¹

| | |
|--------------------|--|
| Tx | El tumor primario no puede ser medido |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Tis (DCIS) | Carcinoma ductal in situ |
| Tis (PAGET) | Enfermedad de Paget, si es del pezón no se incluye en estas características, si es de la mama, se clasifica igual que el resto, haciendo mención de la asociación de la enfermedad de Paget. |
| T1 | Tumor <2 cm en su diámetro mayor |
| T1mi | Tumor menor a 1 mm en su diámetro mayor |
| T1a | Tumor > 1mm, pero <5mm en su dimensión mayor |
| T1b | Tumor >5mm, pero < 10 mm en su mayor dimensión |
| T1c | Tumor >10 mm, pero menor o igual 20 mm |
| T2 | Tumor > 20 mm, pero menor o igual a 50 mm |
| T3 | Tumor mayor a 5 cm en su dimensión mayor |
| T4 | Tumor de cualquier tamaño, pero con involucro a piel, pared torácica, ulceración o nódulos macroscópicos |
| T4a | <ul style="list-style-type: none"> ■ Extensión a la pared torácica, la afección única del pectoral no clasifica. |
| T4b | <ul style="list-style-type: none"> ■ Ulceración o nódulos satelitales, piel de naranja |
| T4c | <ul style="list-style-type: none"> ■ T4a y T4b |
| T4d | <ul style="list-style-type: none"> ■ Carcinoma inflamatorio: Piel de naranja, afección de al menos 1/3 de la piel. Estudio de imagen: con engrosamiento de la piel |

Tabla 2. Clasificación del T de acuerdo a las guías de la AJCC, 8va edición¹²

| GANGLIOS N | CRITERIO |
|-------------------|---|
| NX | No hay ganglios regionales que se puedan evaluar |
| N0 | No hay metástasis en los ganglios regionales |
| N1 | Metástasis a ganglios linfáticos ipsilateral en nivel I, II, III, móviles |
| | N1mi micro metástasis mayores a 0.2mm y menores a 2 mm. |
| N2 | Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales, fijos o conglomerado ganglionar. |
| | N2a: axilar ipsilateral |
| | N2b: mamarios internos ipsilaterales |
| N3 | Ganglios metastásicos ipsilaterales |
| | N3a: Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales |
| | N3b: Metástasis en ganglios mamarios internos y axilares ipsilaterales |
| | N3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales |

Tabla 2.1 Clasificación del N de acuerdo a las guías de la AJCC, 8va edición¹²

| METASTASIS | CRITERIO |
|-------------------|--|
| M0 | No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia |
| cMOi+ | No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia o depósitos < 0.2mm en sangre circulare, medula ósea u otro tejido no ganglionar sin síntomas. |
| cM1 | Metástasis a distancia detectadas de manera clínica o radiográfica |
| pM1 | Metástasis a órganos a distancia con reporte histológico de malignidad, o metástasis en órganos mayores a 0.2mm |

Tabla 2.1 Clasificación del M de acuerdo a las guías de la AJCC, 8va edición¹²

| ESTADIO CLINICO | TNM |
|------------------------|---|
| 0 | Tis, N0 M0 |
| IA | T1, N0 M0 |
| IB | T0-T1, N1mi, M0 |
| IIA | T0-T2, N0.N1, M0 |
| IIB | T2-T3, N0-N1, M0 |
| IIIA | T0, N2, M0, T1, N2, M0, T2M, N2, M0, T3, N1 M0, T3, N2 M0 |
| IIIB | T4 N0 M0, T4, N1 M0, T4, N2 M0 |
| IIIC | Cualquier T, N3, M0 |
| IV | Cualquier T, Cualquier N, M1 |

Tabla 3. Estadio Clínico por AJCC 8va edición¹²

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

El concepto y el tratamiento de la enfermedad metastásica ha evolucionado con los años, al momento el cáncer de mama se ha clasificado de manera molecular en subtipos con implicación terapéutica: Luminal A (RH positivos), HER2 positivo (Her2 positivo con RH negativos, y Her2 positivo RH positivos), y triple negativo, siendo el primero el más frecuente hasta en un 70% de todos los casos¹⁴.

Los objetivos terapéuticos en el estadio metastásico son incrementar la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, así como mejorar los síntomas, y mejorar o mantener la calidad de vida. ¹⁵ De manera inicial el tratamiento endocrino era el pilar de tratamiento, en el cáncer de mama con RH positivos y HER2 negativo, sin embargo en 2015, los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6), asociados a un inhibidor de aromatasa (IA), han causado una revolución en esta área¹⁶, no solo por el novedoso mecanismo de acción, sino también por el beneficio e incremento en las tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global obtenidos en los estudios fase III Paloma-2, Monarch-3, Monaleesa-2 y Monaleesa-3, por lo que ahora esta combinación es el estándar de tratamiento.

Antes de abordar el tratamiento, es importante mencionar la clasificación de eventos adversos (CTCAE) según el Departamento de Salud y servicios Humanos de Estados Unidos; de acuerdo con la última versión, los define como cualquier signo o síntoma desfavorable asociado al uso de algún tratamiento o medicamento, que puede o no puede ser causado por dicho tratamiento. Entre los grados de clasificación encontramos:

- Grado 1: Leve: síntomas leves o paciente asintomático, que solo requiere observación clínica.
- Grado 2: Moderada: que condiciona una limitación de las actividades instrumentales apropiadas para la edad y requiere de una intervención mínima o local.
- Grado 3: Severa: Limitación de las actividades de autocuidado, que puede poner en riesgo la vida de la persona y requiere de manejo hospitalario.
- Grado 4: Pone en peligro la vida, y requiere de manejo urgente
- Grado 5: Muerte asociada al evento adverso. ¹⁷

El tratamiento con inhibidores de CDK4/6 se basa en la función intrínseca del complejo de ciclina D asociado a CDK4/6 durante el ciclo celular, hace 10 años los blancos terapéuticos eran inespecíficos¹⁸, sin embargo, hoy en día los inhibidores de CDK son específicos a la ciclina 4/6 que se encargan de la entrada a la fase G1 del ciclo celular ¹⁹

Los inhibidores de CDK4/6 son metabolizados a nivel hepático a través de las enzimas: CYP3A y SULT2A1 por lo que de manera general se suele evitar la administración conjunta con otros fármacos que inhiban estas enzimas como: fenitoína, claritromicina e itraconazol dado que incrementarían la toxicidad y disminuiría la eficacia terapéutica. La selectividad es el mecanismo por el cual se causa la mielotoxicidad en estos dos fármacos ya que Palbociclib y Ribociclib son altamente afines a CDK6, que de manera fisiológica juega un papel clave en la diferenciación de células hematopoyéticas. ²⁰

Los tres inhibidores de ciclinas comparten la vía de administración siendo orales, sin embargo, únicamente Palbociclib y Ribociclib tienen como evento adverso limitante de dosis la neutropenia.¹⁹ De manera general la neutropenia grado 3 y grado 4 de acuerdo

a la CTCAE se presenta en el 60% de los pacientes, es por ello que los pacientes en estos tratamientos requieren de la interrupción programada del mismo, por lo que se toman en esquema de 3 semanas y 1 semana de descanso para permitir la recuperación medular.¹⁹

Paloma-2 fue un estudio fase 3 en el que se buscó demostrar el beneficio de la combinación Palbociclib + Letrozol en cuanto a la Supervivencia libre de progresión (SLP) así como un buen perfil de seguridad: los eventos adversos presentados grado 3 fueron del 62.2% y grado 4 en un 13.5%, la neutropenia de manera general representó el 79.5%, siendo G3-G4 del 66.5% (56.1% y 10.4 respectivamente) seguidos de leucopenia G3-G4 en un 24.8% aproximadamente.²¹

Por su parte el estudio Monaleesa-2, demostró beneficio en SLP del tratamiento en primera línea con Ribociclib + Letrozol, con un perfil de seguridad en el cual la neutropenia en todos sus grados represento el 74.3%, siendo el 49.7% grado 3 y 9.6% grado 2, presentándose de manera más frecuente a 4 semanas de inicio del tratamiento, y solo el 1.5% de los casos se asociaron a neutropenia febril.²²

La combinación de Ribociclib + Fulvestrant (Monaleesa 3) demostró beneficio en primera línea para las pacientes que habían recibido adyuvancia previa con un IA, nuevamente la neutropenia en todos los grados representó el 69.6%, siendo grado 3 del 46.6% y grado 4 en un 6.8%²³

El tratamiento para la toxicidad hematológica (neutropenia) suele requerir únicamente la pausa del tratamiento o retrasar el inicio del mismo ya que la mielotoxicidad suele ser rápidamente reversible, dado que los inhibidores de CDK4/6 causan detención del ciclo

celular a nivel de células madre hematopoyéticas y este efecto desaparece al disminuir la dosis o al pausar la toma del medicamento al contrario de la quimioterapia donde esta mielotoxicidad es secundaria a la apoptosis celular. ²⁰

Tabla 3. Asociación entre iCDK4/6 y los grados de Neutropenia por CTCAE 5ta versión, así como recomendaciones iniciales.

| Inhibidor CDK4/6 | Grado 1 ó 2(ANC >1000/mm ²) | Grado 3 (ANC 500 a 1000/mm ²) | Grado 3 (ANC 500 a <1000 mm/2) o Neutro Febril | Grado 4 ANC < 500/mm ² |
|--------------------|---|--|---|-----------------------------------|
| Ribociclib | No requiere ajuste de dosis. | Interrupción hasta recuperación o <grado 2, si dos ocasiones, reanudar con ajuste de dosis. | Interrupción de dosis hasta recuperación o <grado 2. Reiniciar a dosis baja | |
| Palbociclib | | Pausar 1 semana, con nueva BH, si < grado 2, reiniciar a misma dosis. Considerar dosis reducción si la recuperación es > 7días | Suspender su administración hasta toxicidad menor a grado 2 (ANC >1000/mm ²) reiniciar con ajuste de dosis. | |

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la Incidencia de Neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con IA y Palbociclib/Ribociclib en el HES Puebla en 2023?

El cáncer de mama es una patología a nivel mundial de alta relevancia dada su alta incidencia y su morbimortalidad, por lo que se han realizado múltiples estudios para determinar las terapéuticas que puedan mejorar la supervivencia global y libre de progresión, durante estos estudios se ha determinado que la expresión de receptores de membrana conlleva a una clasificación que lo hace susceptible a terapias específicas.

A nivel mundial y en nuestro país el subtipo molecular más frecuente es el Luminal, con expresión de RH positivos y HER2 positivos, al momento el estándar de tratamiento es la terapia dual con un ICCK4/6 y un IA que presenta como evento adverso más frecuente la neutropenia.

En nuestro país los inhibidores de ciclina están autorizados sin embargo existen pocos estudios nacionales que evalúen la presentación de eventos adversos, así como el grado de severidad que condicione evento adverso limitante de dosis.

JUSTIFICACION

El cáncer de mamá es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro país, siendo el subtipo molecular más frecuente el que expresa RH positivos HER2 negativo, es una realidad que en nuestro país el diagnóstico de este tipo de patologías se realiza en etapas tardías, implicando una alta morbilidad que merma la calidad de vida de mujeres en edad laboral.

Dado que el estándar de tratamiento en enfermedad metastásica es la combinación de un inhibidor de aromatasa asociado a un inhibidor de CDK4/6 por el beneficio en supervivencia libre de progresión y global (Ribociclib).

Nuestro hospital, es un centro Hemato-Oncológico que recibe una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, es importante determinar la incidencia de eventos adversos y su severidad para mejorar el seguimiento terapéutico.

HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

- La incidencia de la neutropenia en las pacientes tratadas con Palbociclib y Ribociclib será igual a la incidencia reportada de manera internacional

HIPOTESIS NULA

- La incidencia de la neutropenia en las pacientes tratadas con Palbociclib y Ribociclib será diferente a la reportada de manera internacional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la Incidencia de Neutropenia y severidad, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con IA y Palbociclib vs Ribociclib en el HEP

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Clasificar la Neutropenia de acuerdo con la clasificación de la CTCAE
- Estimar la incidencia de Neutropenia limitante de dosis.
- Determinar la respuesta lograda con el tratamiento evaluado.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este estudio, se solicitará a Jefatura de oncología el registro de pacientes en torre III para la búsqueda de expedientes clínicos físicos a través del área de Archivo y en la plataforma digital: ECE, se revisaran las notas, laboratorios y reportes de patología para proceder al llenado de la hoja de recolección de datos. Una vez recopilada la información se hará el análisis de los datos, así como la neutropenia con base a la clasificación del CTCAE.

Se utilizará el siguiente material para la realización del estudio:

- Equipo de cómputo personal
- Equipo de cómputo asociado a la red del IMSS para acceso al expediente digital
- Reportes de patología
- Reportes de laboratorio detallados en expediente
- Uso de programas como Excel y Word.
- Hoja de recolección de datos

TIPO DE ESTUDIO:

Características del estudio:

- Tipo de estudio: Descriptivo
- Por la participación del investigador: Observacional
- Por la temporalidad del estudio: Longitudinal
- Por la direccionalidad: Retrospectivo
- Por la información obtenida: Retrolectivo
- Por la institucionalidad: Unicentrico

- Por el tipo de población: Homodémico

UBICACIÓN TEMPORAL

En este trabajo se estudiarán a las pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama metastásico con RH positivos, HER2 negativo que están en tratamiento con IA + ICDK4/6, desde el 01 de enero 2023 al 31 de diciembre 2023, en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla CMN Gral. de Div. “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Utilizando la base de datos de torre III para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con perfil molecular: RH positivos y HER2 negativo, en tratamiento con un Inhibidor de aromatasa y un inhibidor de CDK4/6 desde el 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023.

Se recabarán los Expediente clínicos físico y digital del IMSS en la consulta de Oncología en 2023 en pacientes que se encuentren en la lista de Torre III y que cumplan con los criterios propuestos

MARCO MUESTRAL

- UNIVERSO DE ESTUDIO

Mujeres > 18 años y <86 años que reciben tratamiento en primera línea en cáncer de mama metastásico con RH positivos, HER2 negativo en tratamiento con IA + ICDK4/6 en la UMAE Hospital de Especialidades Puebla CMN Gral. de Div. “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social

- SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades Puebla CMN Gral. de Div. "Manuel Ávila Camacho" del Instituto Mexicano del Seguro Social que cumplan con los criterios de inclusión y estén en tratamiento con IA + ICDK4/6 en el 2023.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

+ Criterios de Inclusión

- Mujeres > 18 años y <86 años
- Iniciaron tratamiento en la institución
- Diagnostico con RHP de cáncer de mama con RE positivos, RE positivo o negativo, HER2 negativo o HER2 ++ y SISH negativo.
- Enfermedad metastásica definida como una lesión que cumpla criterios de enfermedad medible por Recist 1.1
- Que hayan recibido IA + Palbociclib o IA + Ribociclib en primera línea de tratamiento metastásico
- Que hayan progresado únicamente a IA que se inició de manera previa a la autorización de los inhibidores de ciclinas en la unidad.
- Que hayan debutado con enfermedad metastásica, o hayan recurrido a 2 años de la adyuvancia o progresado durante la misma
- Cuenten con laboratorios con citometría hemática completa al inicio de tratamiento no mayor a 3 meses.

+ Criterios de Exclusión

- Mujeres con expresión de HER2 positivo
- Hombres con diagnóstico de cáncer de mama
- Mujeres embarazadas o en lactancia.

- Pacientes que hayan recibido ICDK4/6 en contexto adyuvancia
- Mujeres que hayan recibido IA o ICDK4/6 como único tratamiento en primera línea
- Pacientes con diagnóstico de mieloptisis o patologías hematológicas como aplasia medular, o síndromes mielodisplásicos.
- Enfermedades autoinmunes en descontrol
- CD24 positivo sin tratamiento retroviral o sin control

Criterios de eliminación

- Pacientes que hayan interrumpido o abandonado el tratamiento
- Pacientes que fallecieron durante el tratamiento
- Pacientes que tenga una segunda neoplasia hematológica
- Pacientes que generen algún sesgo para el estudio

DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

No Probabilístico

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se determinó con los siguientes parámetros:

---Índice de confianza del 95%

---Margen de error: 5%

---Población total en tratamiento con iCDK4/6 en 2023: 92 pacientes

---Tamaño de la muestra: 75 pacientes

CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA FINITA

| Parametro | Insertar Valor |
|-----------|----------------|
| N | 92 |
| Z | 1.960 |
| P | 50.00% |
| Q | 50.00% |
| e | 5.00% |

Tamaño de muestra
"n" = 75

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n = Tamaño de muestra buscado

N = Tamaño de la Población o Universo

Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)

e = Erro de estimación máximo aceptado

p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

q = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

| Nivel de confianza | Z _{alfa} |
|--------------------|-------------------|
| 99.7% | 3 |
| 99% | 2.58 |
| 98% | 2.33 |
| 96% | 2.05 |
| 95% | 1.96 |
| 90% | 1.645 |
| 80% | 1.28 |
| 50% | 0.674 |

Imagen 1. Cálculo del tamaño de muestra

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizará el procesador estadístico SPSS v. 29 para Windows.

Será determinado por las variables: cuantitativas que se expresarán en medidas de tendencia central: medias, medianas, moda, desviaciones estándar, varianza y rangos, para mostrar diferencia entre variable cualitativas ordinales relacionadas en dos grupos se usará la prueba estadística de Wilcoxon, para mostrar la diferencia entre variables cualitativas dicotómicas relacionadas en dos grupos se utilizará la X²

RECURSOS

- RECURSOS HUMANOS: Los investigadores y Jefatura de servicio de Radio-oncología.
- RECURSOS MATERIALES: Lista de Torre III, expediente clínico físico, expediente electrónico institucional del IMSS, notas de evolución de nuestro servicio, así como reportes de patología con inmunohistoquímica. Calculadoras estadísticas para determinar tamaño de la muestra. Programas de computación: Word, y Excel para el procesamiento de datos.

- RECURSOS FINANCIEROS: Los proporcionados por los investigadores.

CARTA DE CONSENTIMIENTO Y ASPECTOS ETICOS

Este protocolo de investigación será realizado por profesionales de la salud, especialistas en Oncología médica, con base a los lineamientos que estipula el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, General de División “Manuel Ávila Camacho”

El expediente clínico, digital y electrónico, así como las hojas de recolección de datos serán tratadas de acuerdo a lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal.

El investigador garantizará que este estudio tenga apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud como lo estipulan los artículos 16 que estipula se protegerá la privacidad del sujeto de estudio. Con base al artículo 17 el riesgo de investigación asignado a este protocolo es de **Investigación sin riesgo**.

Los procedimientos de este estudio se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia (1964) y su última modificación la 64ª Asamblea Médica Mundial en Brasil en 2013, normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación y de la Conferencia Internacional de Armonización y ratificados en Río de Janeiro (2014), así como de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece el

reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, artículo 4to y 5to (2013) donde el investigador garantiza que:

- a. Se realiza una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema.
- b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Ética en Investigación en Salud asignado por el Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- d. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas.
- e. En la publicación de los resultados de esta investigación, se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

Reglamento federal título 45, sección 46 del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki

Como lo estipula la declaración de Helsinki, el deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, así como el propósito principal de los estudios de investigación es comprender las causas, evolución y efectos de las patologías, así como mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticos y terapéuticas.

Así como el artículo 22 que determina que el protocolo debe de especificar las consideraciones éticas, el financiamiento, patrocinadores y posibles conflictos de interés, y el artículo 24: que busca resguardar la intimidad de la persona que participa, así como se garantiza su confidencialidad de su información personal.

Al ser un estudio retrospectivo, con revisión de expediente y resultados de laboratorio no requiere de consentimiento informado de los pacientes, sin embargo, se mantendrá el anonimato de todos los sujetos de estudio.

Las actividades y procedimientos realizados tomarán en cuenta la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Primero, Capítulo I que establece lo referente a los derechos humanos y sus garantías en el artículo primero.

En cuanto al informe de Belmont se seguirán los principios básicos y éticos, que establecen el respeto a las personas, beneficencia y justicia.

Dado que nuestro estudio de investigación dado que no conlleva un riesgo o una intervención en los sujetos de estudio no se requerirá de la firma de un consentimiento informado.

RESULTADOS

Características de la población

Con base en los datos recopilados y analizados encontramos que la edad mínima de presentación fue de 29 años, con un máximo de 86 años, con una media de 56.83 años y una moda de 60 años como edad al diagnóstico.

En cuanto al estado hormonal encontramos que la mayoría de las pacientes se encontraban en postmenopausia al momento del diagnóstico representando un 74.7% de los casos, con mujeres premenopáusicas solo el 20% y un 5.3% de los casos siendo mujeres en perimenopausia. (Imagen 2)

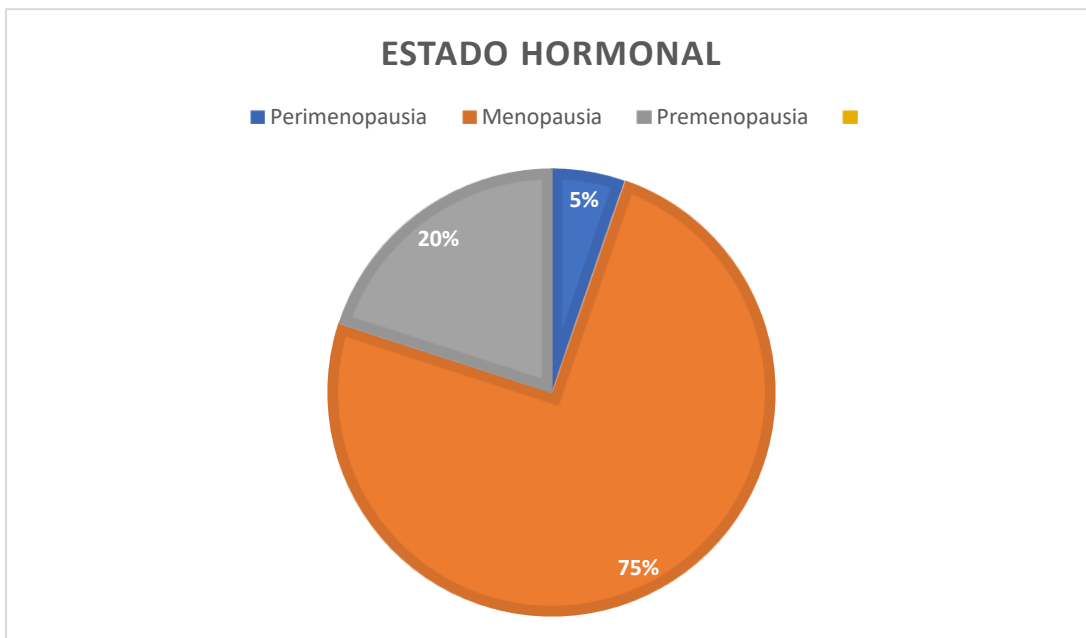


Imagen 2. Distribución de población por estado hormonal

Estadio Clínico

Al momento del diagnóstico la mayoría de las pacientes se encontraron en etapa no metastásica siendo el 77.2% de las pacientes, en cuanto a enfermedad metastásica

represento el 22.7% restante, en cuanto a los estadios clínicos específicos la mayoría de las pacientes se encontró en enfermedad localmente avanzada (EC IIA, IIB, IIIA-IIIIC) con un porcentaje de 41.3% mientras que la enfermedad metastásica representa el 22.7%. (Tabla 6, Tabla 7)

| ESTADIO | EC I | EC II | EC III | EC IV | NCTFU | TOTAL |
|-------------------|------|-------|--------|-------|-------|-------|
| FRECUENCIA | 2 | 21 | 19 | 17 | 16 | 75 |
| PORCENTAJE | 2.7 | 28 | 25.3 | 22.7 | 21.3 | 100 |

Tabla 6. Distribución por Estadios clínicos

| ESTADIO | EC IA | EC IB | EC IIA | EC IIB | EC IIIA | EC IIIB | EC IIIIC | EC IV | NO METASTASICO TFU |
|-------------------|-------|-------|--------|--------|---------|---------|----------|-------|--------------------|
| FRECUENCIA | 1 | 1 | 11 | 10 | 10 | 6 | 3 | 17 | 16 |
| PORCENTAJE | 1.3 | 1.3 | 14.7 | 13.3 | 13.3 | 8 | 4 | 22.7 | 21.3 |

Tabla 7. Distribución por Estadios clínicos específicos.

Histología y Subtipo molecular

Conforme a los reportes de patología, el subtipo histológico corresponde con lo reportado en la literatura, con ductales en el 80% de las pacientes, lobulillar en el 8%, no especificado en un 8%, y las variedades menos frecuentes el papilar y el ductal mucinoso con un 1.3% respectivamente.

El subtipo molecular al inicio del diagnóstico corresponde en su mayoría a pacientes con RH positivos HER2 negativo con un 94.7%, un 1.3% correspondiente a RH positivo

y HER2 positivos, en el 4% de los casos paciente no conto con reporte de inmunohistoquímica.

De las pacientes 22.7% no recibieron neoadyuvancia por ser enfermedad metastásica al diagnóstico, del resto de las pacientes con enfermedad no metastásica (58 pacientes) el 75.9% de las pacientes no recibió neoadyuvancia contra un 29.31%.

Manejo quirúrgico

Con respecto al manejo quirúrgico el 78.7% de las pacientes fueron operadas, 1.3% no acepto manejo quirúrgico y el 4% no fueron candidatas a tratamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia. Y el 16% no fueron candidatas por EC IV.

Los abordajes conservadores (cuadrantectomía + DRA (Disección radical de axila), lumpectomía, tumorectomía) representaron el 21.6%, el 1.3% de las pacientes recibió cirugía conservadora y mastectomía simple contralateral por cancerofobia, y el 49.3% fueron sometidas a mastectomía radical modificada. (Tabla 8)

| CIRUGIA | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------------------|------------|------------|
| CC + DRA | 15 | 20 |
| CC + DRA + MS | 1 | 1.3 |
| TUMORECTOMIA | 2 | 2.6 |
| MRM + DRA | 37 | 49.3 |
| NO ESPECIFICADA | 4 | 5.3 |
| RECHAZO CIRUGIA | 1 | 1.3 |
| NO CANDIDATA POST NEO | 3 | 4 |
| NO APLICA | 12 | 16 |
| TOTAL | 75 | 100 |

Tabla 8. Porcentajes por abordaje quirúrgico

Manejo Adyuvante y Supervivencia libre de Enfermedad

El parámetro de la adyuvancia tuvo diversas opciones diferentes al estándar, 1 de las pacientes refirió haber recibido tratamiento sin embargo no recordaba cual fue el tratamiento. La quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia por 5 años la llevaron el 29.3% de las pacientes. Una de las pacientes rechazo hormonoterapia recibiendo únicamente quimioterapia y radioterapia, y 1 pacientes solo recibió radioterapia. 8 % de las pacientes fue candidata a radioterapia y hormonoterapia, sin embargo, no fue candidata a quimioterapia por extemporaneidad. El 18.7% de las pacientes recibió únicamente hormonoterapia, y el 6.7% de los pacientes perdió seguimiento en la unidad, así como rechazo el manejo de hormonoterapia después de 3 meses del inicio.

Recurrencia

| SITIOS DE ACTIVIDAD EC IV Y RECURRENCIA | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------|------------|
| HEPÁTICA | 2 | 2.7 |
| HEPÁTICA + PULMONAR | 1 | 1.3 |
| HEPÁTICA + PULMONAR + SUPRARRENAL | 2 | 2.7 |
| HEPÁTICA Y OSEA | 4 | 5.3 |
| LOCOREGIONAL | 6 | 8 |
| LOCOREGIONAL + HEPÁTICA + OSEA | 1 | 1.3 |
| LOCOREGIONAL + OSEA | 10 | 13.3 |
| LOCOREGIONAL + PLEUROPULMONAR | 1 | 1.3 |
| LOCOREGIONAL + PULMON + HEPÁTICA + OSEA | 1 | 1.3 |
| LOCOREGIONAL + PULMON + OSEA | 2 | 2.7 |
| LOCOREGIONAL + PULMONAR | 5 | 6.7 |
| LOCOREGIONAL + ABDOMEN | 2 | 2.7 |
| LOCOREGIONAL + PULMONAR + PERICARDIO | 1 | 1.3 |
| ORBITA | 1 | 1.3 |
| OSEA | 17 | 22.7 |
| OSEA + PLEUROPULMONAR | 4 | 5.3 |
| OSEA + PULMONAR | 3 | 4.0 |
| OSEA + PULMONAR + GANGLIONAR | 1 | 1.3 |
| PEIRTONEAL | 1 | 1.3 |

Tabla 9. Distribución de la población por sitios de actividad.

Al momento de la recurrencia se realizó toma de biopsia en 22 de las pacientes, de las cuales el 100% son luminales, solo en 15 pacientes se contó con el ki67 para determinar si se trataba de luminal a o luminal b correspondiendo al 60% y 40% respectivamente.

Con respecto a los sitios de actividad o recurrencia encontramos una gran variabilidad sin embargo en cuanto a sitios únicos de actividad corresponden a: óseo 22.7%, pulmonar 9.3%, local irreseccable 6.7%, hepática 2.7%. Sitios de metástasis poco frecuentes encontramos actividad aislada en órbita con 1.3%, peritoneal 1.3%, SNC 1.3%. Así como una paciente con Actividad tumoral (AT) en pericardio además de la locoregional y pulmonar 1.3%, y una paciente con AT hepática, pulmonar y suprarrenal correspondiente al 1.3%. (Tabla 9)

Tratamiento Paliativo y Neutropenia como evento Adverso

En cuanto al tratamiento 34 pacientes recibieron Ribociclib en combinación con un IA (45.3%), mientras que 41 pacientes recibieron la combinación de Palbociclib asociado a un IA (54.6%), y 5.4% de las pacientes recibieron un inhibidor de CDK4/6 asociado a doble bloqueo hormonal por estatus de premenopausia (2.7% con Ribociclib y 2.7% con Palbociclib).

Regresando al objetivo de este proyecto, se midió la incidencia de neutropenia en las pacientes que se encontraban en tratamiento durante el año 2023 sin perder seguimiento durante dicho año, el 73.3% de las pacientes presentaron algún grado de neutropenia con ambos fármacos, mientras que el 26.7% de los pacientes no presentaron dicha toxicidad.

Separando la toxicidad por fármacos encontramos que las pacientes con Palbociclib 33 pacientes presentaron neutropenia (80.4%) en cualquier grado sin embargo toxicidad grado 3 y grado 4 solo se presentó en 11 pacientes (33.3%) en dos ocasiones al inicio de tratamiento, ameritando ajuste de dosis en 81.8% al 18.2% de las pacientes se retrasó una semana el inicio del siguiente ciclo.

Tras el primer ajuste de dosis en las pacientes con toxicidad g3 y g4, solo una paciente persistió con toxicidad g4 ameritando un segundo ajuste de dosis, del resto solo 3 pacientes persistieron con neutropenia g1 y g2. Sin embargo, ninguna paciente amerito suspensión del tratamiento.

De las 34 pacientes que recibieron Ribociclib 20 pacientes presentaron algún grado de neutropenia (58.8%), toxicidad grado 3 y grado 4 solo en 7 pacientes correspondientes a (35%) en los primeros 2 ciclos de tratamiento, solo una paciente recibió ajuste de dosis a 400 mg (14.28%) el resto de las pacientes difirió el ciclo y acudió a revaloración con nueva citometría hemática previo a reinicio de tratamiento. Ninguna suspendió el tratamiento.

Otras causas de suspensión de tratamiento se presentaron en 5 pacientes en total, 3 pacientes con Palbociclib (60%) correspondientes a toxicidad hepática g2 persistente, fatiga e hiporexia g3 y otros síntomas (33.3% cada una) y 2 pacientes con Ribociclib (40%) en los cuales se encontró toxicidad hepática g3 persistente (50%) y trombocitopenia grado 4 (50%).

Respuesta Objetiva

En cuanto a la mejor respuesta lograda por fármaco se determinó en aquellas pacientes que contaran con una evaluación hasta la fecha (agosto 2024) para valorar respuesta , catalogamos a los pacientes de acuerdo a criterios de Recist 1.1 como enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa y progresión de la enfermedad, en otro grupo de pacientes los que se encuentran esperando un estudio de imagen por diferimiento de estudios en la unidad, así como aquellas que perdieron seguimiento desde enero 2024 o suspendieron el tratamiento por decisión propia.

En el grupo de pacientes con Palbociclib (41 pacientes) encontramos 8 pacientes en las cuales no se pudo valorar la respuesta por las cuestiones mencionadas previamente, por lo cual en solo 33 pacientes pudo valorarse la respuesta encontrando como mejor respuesta enfermedad estable en el 42.42% y progresión como mejor respuesta en el 21.21% de las pacientes.

| RESPUESTA LOGRADA (PALBOCICLIB) | PACIENTES | PORCENTAJE |
|--|------------------|-------------------|
| ENFERMEDAD ESTABLE | 14 | 42.42% |
| RESPUESTA PARCIAL | 4 | 12.12% |
| RESPUESTA COMPLETA | 8 | 24.24% |
| PROGRESION DE LA ENFERMEDAD | 7 | 21.21% |
| TOTAL | 33 | 100% |

Tabla 10. Respuestas logradas con Palbociclib + IA

En las pacientes con Ribociclib (34 pacientes) 8 de las pacientes no contaban con estudio para valorar respuesta por las situaciones descritas previamente, por lo que solo en 26 pacientes se pudo valorar la respuesta a tratamiento encontrando como mejor respuesta enfermedad estable en el 42.3% de las pacientes, y progresión como mejor respuesta en el 38.46% de las pacientes.

| RESPUESTA LOGRADA (RIBOCICLIB) | PACIENTES | PORCENTAJE |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|
| ENFERMEDAD ESTABLE | 11 | 42.3% |
| RESPUESTA PARCIAL | 2 | 7.7% |
| RESPUESTA COMPLETA | 3 | 11.53% |
| PROGRESION DE LA ENFERMEDAD | 10 | 38.46% |
| TOTAL | 26 | 100% |

Tabla 11. Respuestas logradas con Ribociclib + IA

DISCUSIÓN

En el presente estudio se buscó determinar la incidencia de neutropenia como evento adverso en pacientes femeninos con diagnóstico de cáncer de mama con RH positivo HER2 positivo en tratamiento en primera línea con IA + Inhibidor de CDK4/6, de acuerdo a los estudios pivótales, se considera como estándar de tratamiento esta combinación en primera línea, aun considerándose a la progresión de una terapia hormonal previa.

Con base a los resultados encontramos que la neutropenia fue el evento adverso más frecuente en la terapia con ambos fármacos: Ribociclib como Palbociclib. De manera independiente con Palbociclib se presentó neutropenia en cualquier grado en el 80.4% de las pacientes siendo grado 3 y grado 4 solo el 33.3%, comparado con el estudio inicial de Palboclib se reportó neutropenia grado 3 en el 56.1% de las pacientes, siendo menor la incidencia en nuestras pacientes.

Por otro lado, los estudios que dieron la aprobación al tratamiento con Ribociclib en pacientes postmenopáusicas la neutropenia grado 3 se reportó en el 49.7% de las pacientes, en nuestra población la neutropenia en cualquier grado en el 59.3% siendo toxicidad grado 3 y grado 4 en el 31.5% de las pacientes. Mientras que en las pacientes premenopáusicas la incidencia de neutropenia en cualquier grado fue del 51% de las pacientes en nuestra población (1 pacientes) siendo grado 4 en esa paciente (50%), comparado con el estudio MONALEESA-7 la neutropenia grado 3 se detectó en el 51% de los pacientes y grado 4 solo en el 10%, siendo mayor la incidencia de neutropenia en nuestra pacientes premenopáusicas, sin embargo consideramos este incremento en

la incidencia de este evento adverso se debe a la poca población con estas características en nuestro hospital.

En cuanto a las respuestas obtenidas en nuestra población con Palbociclib + Letrozol encontramos que el 38.7% de las pacientes se presenta con enfermedad estable, respuestas completas en el 19.3%, y respuestas parciales en el 12.9% con progresión de la enfermedad en 26.31%, siendo una tasa de respuesta objetiva (Respuesta parcial y respuestas completas) del: 32.2% mientras que en el estudio PALOMA-2 encontramos la tasa de respuesta objetiva fue del 55.3%.

Con la combinación de Palbociclib + Fulvestrant solo contamos con 2 pacientes de las cuales 1 no cuenta con estudio para valorar respuesta y la otra paciente progreso a los 47 meses de iniciado el tratamiento. Y en cuanto a la combinación de Palbociclib + doble bloqueo encontramos 2 pacientes 1 con respuesta completa logrando mantenerla por 37 meses, mientras que la otra paciente perdió seguimiento en 2024 por lo que no contamos con estudio para valorar respuesta.

La combinación de Ribociclib + IA (31 pacientes) se encontró como mejor respuesta Enfermedad estable en 10 pacientes (32.5%), progresión de la enfermedad en 10 pacientes (32.5%), obteniendo solo 2 respuestas completas (6.4%), y 2 respuestas parciales (6.4%), mientras que en el resto de pacientes no se pudo valorar la respuesta. Comparado con el estudio MONALEESA 2 en el que la respuesta parcial se alcanzó en el 49.6% de las pacientes, la enfermedad estable 37.1% y progresión solo en el 5%, respuestas completas siendo del 3.1%, siendo mucho mayor la tasa de progresión en nuestra población.

En las mujeres premenopáusicas sabemos por el estudios MONALEESA 7 que la mejor respuesta lograda fue la respuesta parcial 48%, enfermedad estable 339%, respuestas completa solo en el 3% de las pacientes con progresión en el 7%, mientras que en nuestra población (2 pacientes) una logro respuesta completa (50%)al momento con una duración de 65 meses, y una pacientes logro enfermedad estable al momento por 9 meses (50%) consideramos esta discrepancia secundaria a la baja población que tenemos con ese tratamiento.

CONCLUSIONES

Con lo anteriormente presentado concluimos que la tasa de neutropenia como evento adverso grado 3, fue menor en la población con Palbociclib y un IA comparado con la literatura internacional (33.3% vs 56.1%). En cuanto a las tasas de respuesta encontramos una menor tasa de respuesta objetiva (32.2% vs 55.3%) comparado con el estudio PALOMA-2.

Con Ribociclib en pacientes postmenopáusicas encontramos que la incidencia de neutropenia grado 3 fue menor a la reportada en el estudio pivotal (31.5% vs 49.7%), logrando una tasa de respuesta objetiva del 12.8% vs 52.7% con mayor tasa de progresión de la enfermedad que lo reportado en el estudio MONALEESA-2.

En la población premenopáusica grado 3 fue de 51% vs 10% reportado en el estudio MONALEESA 7, con una tasa de respuesta objetiva del 50% vs 51% siendo equiparables.

Por lo que concluimos que la incidencia de neutropenia varia en nuestra población comparado a lo reportado en la literatura internacional siendo menor en la combinación con Palbociclib /Ribociclib e IA.

REFERENCIAS

1. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet>.
2. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets>
3. Cancer of the breast (female) - cancer stat facts [Internet]. SEER. [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
4. Huerta-Gutierrez R, Murillo-Zamora E, Ángeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Torres-Mejía G. Patient and treatment delays among Mexican women with breast cancer before and after the Seguro Popular. Salud Publica Mex [Internet]. 2021;87–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.21149/12472>
5. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pocket companion to Robbins & Cotran pathologic basis of disease E-book: Pocket companion to Robbins & Cotran pathologic basis of disease E-book. 10th ed. Elsevier; 2022.
6. Breast cancer clinical presentation [Internet]. Medscape.com. 2023 [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-clinical>
7. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. StatPearls Publishing; 2022
8. Steyerova P, Burgetova A. Current imaging techniques and impact on diagnosis and survival —a narrative review. Ann Breast Surg [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 25];6(0):25–25. Available from: <https://abs.amegroups.org/article/view/6983/htm>
9. Consenso mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Décima revisión del Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario de 2023. <http://consensocancermamario.com/>; Colima 2023.

10. Duffy SW, Tabár L, Yen AM-F, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, et al. Mammography tamizaje reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer* [Internet]. 2020;126(13):2971–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32859>
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Version 5.2023. 2023 Dec.
12. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 589–636.
13. Nascimento RG do, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology* [Internet]. 2020;30. Available from: https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2020/09/MAS_2020024_AOP.pdf
14. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10001):1341–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61074-1)
15. Sharma P. Overview of the approach to metastatic breast cancer. In: Harold J Burstein, MD, PhD, Sadhna R Vora, editor. *UpToDate* [Internet]. UpToDate; 2023. Available from: https://sso.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer%20&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#disclaimerContent
16. Zhao S, Zhang H, Yang N, Yang J. A narrative review about CDK4/6 inhibitors in the setting of drug resistance: updates on biomarkers and therapeutic strategies

- in breast cancer. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2023;12(6):1617–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-22-2807>
17. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [Internet]. Cancer.gov. [cited 2023 Dec 21]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
18. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2015;14(2):130–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4504>
19. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. CDK4/6 inhibitors: The mechanism of action may not be as simple as once thought. *Cancer Cell* [Internet]. 2018;34(1):9–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.023>
20. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2018;10:175883591879332. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1758835918793326>
21. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(20):1925–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1607303>
22. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(18):1738–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1609709>

23. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(24):2465–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.78.9909>

ANEXOS

| Subtipo molecular | Luminal A | Luminal B HER 2 - | LUMINAL B HER2+ | HER2 + | Triple Negativo |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| Biomarcadores | RE+ RP+ HER2- Ki67: bajo | RE+ RP- HER2- Ki67: alto | RE+ RP+/- HER2- Ki67: bajo/alto | RE- RP- HER2+++ Ki67: alto | RE- RP- HER2 - Ki67: Alto |
| Frecuencia | 40 a 50% | 20-30% | | 15-20% | 10-20% |
| Grado Histológico | Grado 1 (Bien diferenciado) | Grado 2 Moderadamente diferenciado | | Grado 3 Pobremente diferenciado | |
| Pronostico | Bueno | Intermedio | | Pobre | |
| SGa5a EC IV | 34% | | 45.6% | 39.5% | 12.8% |

Tabla 1. Correlación entre características patológicas con subtipo molecular, y pronóstico en específico SG a 5 años en contexto metastásico. RE: Receptor de estrógenos, RP: Receptor de progesterona, HER2: receptor de crecimiento humano epidermoide tipo 2. SG: Supervivencia global a 5 años. EC: Estadio Clínico. ^{3,10}

Tabla 2. Clasificación del T de acuerdo a las guías de la AJCC, 8va edición⁹

| Categoría T | Criterios |
|--------------------|--|
| Tx | El tumor primario no puede ser medido |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Tis (DCIS) | Carcinoma ductal in situ |
| Tis (PAGET) | Enfermedad de Paget, si es del pezón no se incluye en estas características, si es de la mama, se clasifica igual que el resto, haciendo mención de la asociación de la enfermedad de Paget. |
| T1 | Tumor <2 cm en su diámetro mayor |
| T1mi | Tumor menor a 1 mm en su diámetro mayor |
| T1a | Tumor > 1mm, pero <5mm en su dimensión mayor |
| T1b | Tumor >5mm, pero < 10 mm en su mayor dimensión |
| T1c | Tumor >10 mm, pero menor o igual 20 mm |
| T2 | Tumor > 20 mm, pero menor o igual a 50 mm |
| T3 | Tumor mayor a 5 cm en su dimensión mayor |
| T4 | Tumor de cualquier tamaño, pero con involucro a piel, pared torácica, ulceración o nódulos macroscópicos |
| T4a | <ul style="list-style-type: none"> ■ Extensión a la pared torácica, la afección única del pectoral no clasifica. |
| T4b | <ul style="list-style-type: none"> ■ Ulceración o nódulos satelitales, piel de naranja |
| T4c | <ul style="list-style-type: none"> ■ T4a y T4b |
| T4d | <ul style="list-style-type: none"> ■ Carcinoma inflamatorio: Piel de naranja, afección de al menos 1/3 de la piel. Estudio de imagen: con engrosamiento de la piel |

Tabla 2.1 Clasificación del N de acuerdo a las guías de la AJCC, 8va edición⁹

| GANGLIOS N | CRITERIO |
|------------|--|
| NX | No hay ganglios regionales que se puedan evaluar |
| N0 | No hay metástasis en los ganglios regionales |
| N1 | Metástasis a ganglios linfáticos ipsilateral en nivel I, II, III, móviles N1mi micro metástasis mayores a 0.2mm y menores a 2 mm. |
| N2 | Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales, fijos o conglomerado ganglionar. N2a: axilar ipsilateral N2b: mamaros internos ipsilaterales |
| N3 | Ganglios metastásicos ipsilaterales N3a: Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales N3b: Metástasis en ganglios mamaros internos y axilares ipsilaterales N3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales |

Tabla 2.1 Clasificación del M de acuerdo a las guías de la AJCC, 8va edición⁹

| METASTASIS | CRITERIO |
|--------------|--|
| M0 | No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia |
| cMOi+ | No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia o depósitos < 0.2mm en sangre circulare, medula ósea u otro tejido no ganglionar sin síntomas. |
| cM1 | Metástasis a distancia detectadas de manera clínica o radiográfica |
| pM1 | Metástasis a órganos a distancia con reporte histológico de malignidad, o metástasis en órganos mayores a 0.2mm |

Tabla 3. Estadio Clínico por AJCC 8va edición⁹

| ESTADIO CLINICO | TNM |
|-----------------|---|
| 0 | Tis, N0 M0 |
| IA | T1, N0 M0 |
| IB | T0-T1, N1mi, M0 |
| IIA | T0-T2, N0.N1, M0 |
| IIB | T2-T3, N0-N1, M0 |
| IIIA | T0, N2, M0, T1, N2, M0, T2M, N2, M0, T3, N1 M0, T3, N2 M0 |
| IIIB | T4 N0 M0, T4, N1 M0, T4, N2 M0 |
| IIIC | Cualquier T, N3, M0 |
| IV | Cualquier T, Cualquier N, M1 |

Tabla 3. Asociación entre iCDK4/6 y los grados de Neutropenia por CTCAE 5ta versión, así como recomendaciones iniciales.

| Inhibidor CDK4/6 | Grado 1 ó 2(ANC >1000/mm2) | Grado 3 (ANC 500 a 1000/mm2) | Grado 3 (ANC 500 a <1000 mm/2) o Neutro Febril | Grado 4 ANC < 500/mm2 |
|--------------------|------------------------------|--|--|-----------------------|
| Ribociclib | No requiere ajuste de dosis. | Interrupción hasta recuperación o <grado 2, si dos ocasiones, reanudar con ajuste de dosis. | Interrupción de dosis hasta recuperación o <grado 2. Reiniciar a dosis baja | |
| Palbociclib | | Pausar 1 semana, con nueva BH, si < grado 2, reiniciar a misma dosis. Considerar dosis reducción si la recuperación es > 7días | Suspender su administración hasta toxicidad menor a grado 2 (ANC >1000/mm2) reiniciar con ajuste de dosis. | |

Imagen 1. Calculo del tamaño de muestra

CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA FINITA

| Parametro | Insertar Valor |
|-----------|----------------|
| N | 213 |
| Z | 1.960 |
| P | 50.00% |
| Q | 50.00% |
| e | 5.00% |

Tamaño de muestra
"n" = **137.26**

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n = Tamaño de muestra buscado
N = Tamaño de la Población o Universo
Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)
e = Erro de estimación máximo aceptado
p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

| Nivel de confianza | Z _{alfa} |
|--------------------|-------------------|
| 99.7% | 3 |
| 99% | 2,58 |
| 98% | 2,33 |
| 96% | 2,05 |
| 95% | 1,96 |
| 90% | 1,645 |
| 80% | 1,28 |
| 50% | 0,674 |

urra el evento estudiado

VARIABLES

| VARIABLE | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala | Valores |
|--------------------|--|---|-----------------------|--------------|---|
| Edad | Tiempo desde nacimiento a la fecha | Lo consignado en el Expediente clínico | Cuantitativa discreta | Años | 18, 29, 20... 80 |
| RE | Expresión de Receptores de estrógenos | RE positivos por IHQ: >1 % | Cuantitativa discreta | Porcentaje | 1, 2, 3---90, 91, 100% |
| RP | Expresión de Receptores de estrógenos | RP positivos por IHQ > 1% | Cuantitativa discreta | Porcentaje | 1, 2, 3---90, 91, 100% |
| AT ósea | Presencia de células tumorales, en el hueso | Lesiones documentadas por GGO o TAC a nivel del esqueleto | Cualitativa nominal | Localización | Esqueleto Axial Esqueleto apendicular Ambos |
| AT visceral | Presencia de células tumorales en órganos sólidos. | Lesiones documentadas por TAC a nivel visceral: pulmón, hígado, SNC | Cualitativa nominal | Localización | Pulmón, Hígado, SNC, Tejidos blandos, etc. |
| Palbociclib | Inhibidor de CDK4/6 | Inhibidor de CDK4/6 | Cualitativa nominal | Palbociclib | Dosis: 125 mg, 100 mg, 75 mg |
| Ribociclib | Inhibidor de CDK4/6 | Inhibidor de CDK4/6 | Cualitativa nominal | Ribociclib | 600 mg, 400 mg, 200 mg |
| Neutrófilos | Células de la sangre | Valor de neutrófilos totales | Cuantitativa discreta | CTCAE | Grado 1: <2000 Grado 2: < 1500 Grado 3 < 1000 Grado 4 <500 |

Tabla 4. Variables

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. Nombre:
 2. NSS:
 3. Edad
 4. Sexo
 - a. Femenino
 - b. Masculino
 5. Estado hormonal
 - a. Premenopausia
 - b. Menopausia
 6. Fecha de Diagnostico
 7. EC Inicial
 8. Reporte Histopatológico
 - a. Ductal
 - b. Lobulillar
 9. IHQ
 - a. RE
 - b. RP
 - c. HER2
 - d. KI 67
 10. Cirugía
 - a. CC
 - b. MRM
 - c. Diferida
 11. Tratamiento neoadyuvante
 - a. SI
 - b. NO
 12. Tratamiento Adyuvante
 - a. SI
 - b. NO
 13. Tiempo a la recaída
 14. Sitio de recurrencia / Metástasis
 15. ILP
 - a. Palbociclib + IA
 - b. Ribociclib + IA
 16. Neutropenia
 - a. Grado 1
 - b. Grado 2
 - c. Grado 3
 - d. Grado 4
 17. Dosis
 - a. Standard
 - b. 1er ajuste
 - c. 2do ajuste
 - d. Suspensión definitiva
-

CRONOGRAMA

| ACTIVIDAD | MES 1 | MES 2 | MES 3 | MES 4 | MES 5 | MES 6 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1.Recolección de información | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2. Redacción y revisión | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3. Realización y registro del protocolo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 4. Recolección de datos | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5. Análisis e interpretación de datos | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 6. Conclusiones | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 7. Redacción de Informe Final y elaboración de tesis | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 8. Publicación de resultados | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tabla 5. Cronograma



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 23-02-2024

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **IMSS HE CENTRO MEDICO NACIONAL "GENERAL DE DIVISION MANUEL AVILA CAMACHO"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"INCIDENCIA DE NEUTROPENIA Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO EN TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON IA Y PALBOCICLIB/ RIBOCICLIB EN EL HES PUEBLA"** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) NOMBRE
- b) NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL
- c) EDAD Y SEXO
- d) DIAGNOSTICO, ESTADIO CLINICO Y FECHA DE DIAGNOSTICO
- e) EVENTO QUIRURGICO AL QUE SE SOMETIERON
- f) REPORTE HISTOPATOLOGICO: FECHA DE DIAGNOSTICO, RECEPTORES HORMONALES, HER2 Y KI67
- g) TRATAMIENTOS PREVIOS
- h) ESTUDIOS DE IMAGEN: TOMOGRAFIA, RADIOGRAFIA, ULTRASONIDO Y GAMAGRAMA OSEO PARA DETERMINAR SITIOS DE ACTIVIDAD

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"INCIDENCIA DE NEUTROPENIA Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO EN TRATAMEITNO DE PRIMERA LINEA CON IA Y PALBOCICLIB/ RIBOCICLIB EN EL HES PUEBLA"** cuyo propósito es producto DE TESIS.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: JOSE GUSTAVO NUÑEZ CERRILLO

Categoría contractual: MEDICO NO FAMILIAR

Investigador(a) Responsable JOSE GUSTAVO NUÑEZ CERRILLO

Dr. Núñez Cerrillo José Gustavo
Oncología Médica
Matrícula 99015971
IMSS



Ricardo
2022 Flores
Año de Magón
PRESENCIA DE LA INSTITUCION MEXICANA