



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

BENEFICIO CLINICO DE VINOURELBINA ORAL EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTÁSICO HER 2 NEGATIVO PREVIAMENTE TRATADOS CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS: COHORTE HISTORICA DE 3 AÑOS EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CMN SIGLO XXI, IMSS

TESIS

Que para obtener el título de  
Oncólogo Medico

P R E S E N T A

Wendy Elizabeth Flores Delgado

DIRTECTOR DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez

Ciudad Universitaria, Cd Mx, 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



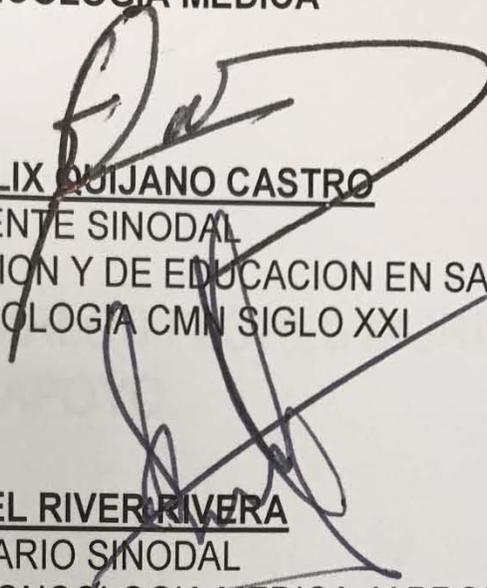
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI  
SERVICIO ONCOLOGIA MEDICA

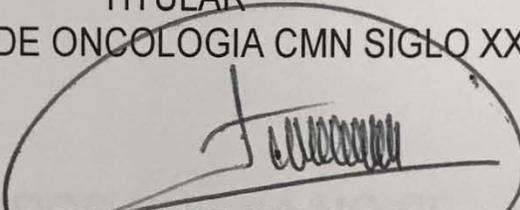


DR. ODILON FELIX QUIJANO CASTRO

PRESIDENTE SINODAL  
DIRECTOR DE INVESTIGACION Y DE EDUCACION EN SALUD  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

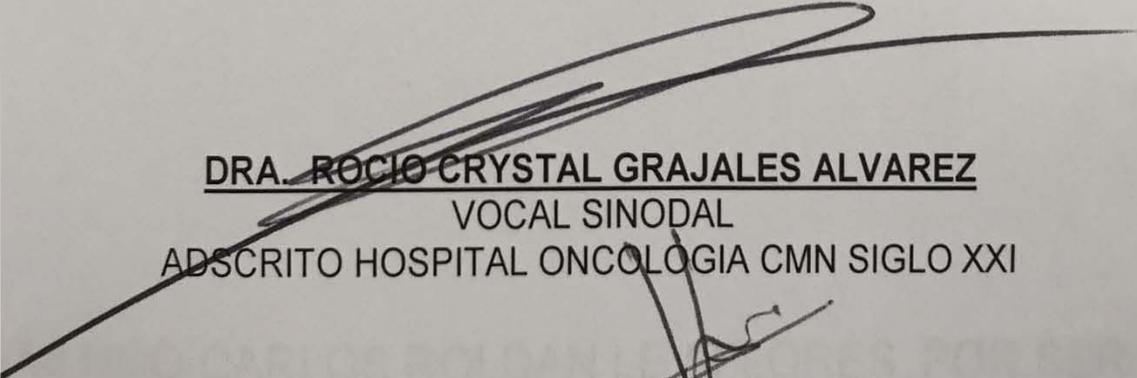
DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

SECRETARIO SINODAL  
JEFE EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA MEDICA Y PROFESOR  
TITULAR  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



DRA. MARIA DE LA LUZ GARCIA TINOCO

VOCAL SINODAL  
ADSCRITO HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



DRA. ROCIO CRYSTAL GRAJALES ALVAREZ

VOCAL SINODAL  
ADSCRITO HOSPITAL ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. MIGUEL ANGEL PLUMA JIMENEZ.

TUTOR  
ADSCRITO HOSPITAL ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

## INDICE

<b>I. ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
<b>II. JUSTIFICACION.....</b>	<b>7</b>
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>8</b>
<b>IV. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>V. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>VII. CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>17</b>
<b>VIII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....</b>	<b>18</b>
<b>IX. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>XI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>XII. ANEXOS.....</b>	<b>26</b>
<b>XIII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>36</b>

## **I. ANTECEDENTES**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer más frecuente entre las mujeres es el de mama, que a nivel mundial representa 16% de todos los cánceres

femeninos. Se estima que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos.

Entre el 20 a 85% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama temprano podrán desarrollar enfermedad recurrente y/ o metastásica dentro de los 5 años subsecuentes <sup>6</sup>, dependiendo de su etapa clínica inicial, las estrategias de tratamiento empleadas y biología del tumor; mientras que el 6 a 10% de los casos con cáncer de mama se presentan con enfermedad metastásica <sup>7,8</sup>. Los sitios más frecuentes de afección metastásica son a nivel óseo (65 a 75%) y/o visceral (50 a 60%) <sup>9</sup>, y aproximadamente 25 a 30% de la enfermedad amplifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 que se asocia con corta sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global comparado con pacientes HER2 negativo <sup>10</sup>, sobrevida global para HER2+/RH+ 15.5% a 5 años sin tratamiento vs 31.3% en HER2-/RH+<sup>11</sup>.

Pese a más de 3 décadas de investigación, el cáncer de mama metastásico o recurrente es incurable, representando la principal causa de mortalidad por esta neoplasia.

Los objetivos de la terapia sistémica en el marco metastásico son: prolongar el control de la enfermedad, paliación de síntomas, mantener o mejorar la calidad de vida, el tiempo para la progresión de la enfermedad, sobrevida libre de progresión, prolongar la sobrevida global <sup>12-14</sup>.

Una respuesta objetiva es altamente gratificante tanto para los pacientes y los médicos, sin embargo, la estabilización de las metástasis es también un objetivo deseable del tratamiento, especialmente en pacientes quienes están mínimamente sintomáticos. Los pacientes en quienes se logra estabilizar las metástasis durante 24 semanas o más tienen una sobrevida (SV) similar a los pacientes con respuestas completas o parcial<sup>18</sup>, este evento se conoce como “respuesta clínica benéfica” o “beneficio clínico” e incluye el porcentaje de pacientes con enfermedad estable más la respuesta completa y parcial por 24 semanas o más <sup>15</sup>.

La elección del tratamiento está influenciada por el estado del receptor hormonal, la expresión del factor de crecimiento epidérmico (HER2), estado funcional del paciente, tratamientos previos, enfermedad rápidamente progresiva<sup>16</sup>.

Hoy en día los esquemas de quimioterapia que contiene taxanos y antraciclinas son el tratamiento estándar para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, sin embargo progresan debido a resistencia primaria o adquirida a dichos tratamientos; además de que dichos regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas o taxanos ahora se utilizan como tratamiento adyuvante o

neoadyuvante para cáncer de mama temprano especialmente en mujeres de alto riesgo, lo cual limita su uso en enfermedad metastásica o recurrente<sup>17</sup>. Como resultado la necesidad de investigar nuevos agentes y combinaciones para pacientes con CMM pretratados con antraciclinas y taxanos.

Los regímenes de quimioterapia de primera línea basados en antraciclinas (FAC o FEC) en CMM logran tasas de respuesta del 58 al 66%, un tiempo para la progresión (TTP) de 10.6 a 14 meses, y una SVG de 19.6 a 26 meses<sup>38-39</sup>, sin diferencias en cuanto a tasas de respuesta, tiempo a la progresión y sobrevida global cuando se administran en combinación con taxanos u otros agentes<sup>30, 40, 41</sup>; por lo cual las antraciclinas son el tratamiento de elección como primera línea en CMM.

Así mismo esquemas basados en taxanos, en pacientes previamente tratados con antraciclinas en CMM se han convertido en el tratamiento estándar de segunda línea, con tasas de respuesta de 37-46%, TTP 6 a 8.6 meses, con una sobrevida global de 11- 16 meses<sup>31, 42</sup>.

Las opciones terapéuticas en cáncer de mama metastásico para pacientes que no expresan receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER 2), resistentes a antraciclinas y taxanos son capecitabine, gemcitabine, vinorelbina, doxorubicina liposomal, paclitaxel unido a albumina, bevacizumab y recientemente ixabepilona<sup>22-25</sup>.

Sin embargo, hasta ahora no ha emergido una terapia estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, en quienes han sido pretratados con antraciclinas y taxanos. La eficacia de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia es uniformemente pobre<sup>33-35</sup>, con tasas de respuesta de corta duración que oscilan alrededor del 20% y usualmente SVMG (sobrevida media global) <10 meses (entre 6 y 12 meses)<sup>33, 36-37</sup>.

## VINOELBINA ORAL

Vinorelbina es la tercera generación de alcaloides de la vinca semisintéticos, son agentes antimitóticos ciclo-dependientes con actividad demostrada en cáncer de mama. Inhiben el ensamblaje de los microtúbulos (despolimerización) al inducir el desenvolvimiento y la formación espiral, bloquea la mitosis en G2-M causando la muerte celular en la interface o en la siguiente mitosis. Se absorbe rápidamente con un Tmax de 1.5-3.0 hrs, biodisponibilidad oral es de 33-43%. Por estudios fase 1 y 2 se llegó a una dosis inicial de 60mg x m<sup>2</sup> escalando a 80 mgs x m<sup>2</sup><sup>50-60</sup>.

Vinorelbina (VNB) intravenoso genera un nivel de actividad consistente, con metastásico y un perfil de toxicidad altamente aceptable<sup>50-60</sup>.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos actualización diciembre del 2016, para tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama, basado en varios estudios publicados en la literatura. 50- 73.

El estudio pivote para su aprobación vía oral fue en el que se enrolo 64 pacientes, 73% tenían 2 órganos involucrados, y el 61% tenían afección visceral, aproximadamente un tercio de las pacientes ya habían recibido antraciclinas y taxanos en la adyuvancia o neoadyuvancia, la tasa de respuesta general fue de 31%, con una mediana de duración de la respuesta de 38 semanas, la sobrevida libre de progresión fue de 17.4 semanas y la mediana de supervivencia global fue de 24 meses <sup>60</sup>.

Otro estudio realizado en Austria, con 100 pacientes, todos ellos eran resistentes a antraciclinas, 42% de los pacientes recibieron vinorelbine oral como primera línea, 36% como segunda línea y el 22% como tercera o más líneas, las tasas de respuesta general fue del 26% incluyendo tasa de respuesta completa de 4%, con una mediana de tiempo a la progresión de 7 meses y una mediana de sobrevida global de 17 meses. <sup>61</sup>.

Otro estudio fase II evaluó vinorelbine oral como agente único en primera línea en pacientes ya tratados con antraciclinas y taxanos, se observó una tasa de respuesta global de 42% y una tasa de beneficio clínico del 69%, la mediana al tiempo de progresión fue de 5 meses <sup>63</sup>.

Un estudio que evaluó vinorelbina como agente único en pacientes mayores de 70 años, sin que hubieran recibido quimioterapia, presento unas tasas de respuesta generales del 41% y una mediana al tiempo de progresión de 7.1 meses. <sup>64</sup>

Dentro de las principales toxicidades hematológicas encontramos:

Neutropenia es la toxicidad que limita la dosis; grado 1 - 2 se presenta en un 24%, grado 3 en un 19%, neutropenia grado 4 en un 15%, asociada a fiebre en un 2.9%.

Anemia grado 1- 2 en un 69.5%, grado 3 en un 4.3% y grado 4 en un 0.5%

Trombocitopenia, grado 1- 2 en un 12.9% <sup>61-65</sup>.

Dentro de las toxicidades gastrointestinales se encuentran:

Náuseas, grado 1- 2 en un 70.5%, grado 3 en un 8.6%, grado 4 en un 0.5%.

Vómito, grado 1- 2 en un 52.9%, grado 3 en un 4.3% y grado 4 en un 3.3%

Diarrea, grado 1- 2 en un 41.9%, grado 3 en un 2.9%, grado 4 en un 2.4%.

Mucositis, grado 1- 2 en un 8.7% <sup>61-65</sup>.

Otros:

Alopecia grado 1-2 en un 27.1%

Fatiga grado 1- 2 en un 19.5%, grado 3 en un 6.7%

Síndrome mano pie grado 1-2 en un 3%.

Neuropatía grado 1-2 en un 5% <sup>61-65</sup>

## II. JUSTIFICACION

Pese a los avances terapéuticos en la última década, el cáncer de mama recurrente o metastásico es incurable hasta la fecha, ocasionando la mayoría de muertes en esta neoplasia. Hasta ahora no ha emergido un régimen estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico quienes han sido pretratados con antraciclinas y taxanos. Estudios iniciales mostraron que capecitabina (oral), vinorelbine o doxorubicina liposomal pegilada (ambos de administración endovenosa) como agentes únicos logran una sobrevida libre de progresión en el rango de 2.9 a 3.5 meses y sobrevida global media en el rango de 6 a 13 meses, resultados uniformemente pobres y de corta duración.

En combinación con capecitabina, vinorelbine alcanzó un beneficio clínico de 63%<sup>65-68</sup>.

Sin embargo, son muy pocos los estudios hasta ahora realizados de manera prospectiva que comparan la eficacia y seguridad de vinorelbina oral con vinorelbina endovenosa, vinorelbina oral monoterapia o en combinación, no existiendo un fase III en el marco de tercera línea, ni mayores datos sobre beneficio clínico en este escenario. Por lo tanto, es poca la experiencia clínica reportada con esta droga oral en los centros oncológicos mexicanos, incluyendo el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Si además consideramos que, existe mayor aceptabilidad por los pacientes de una terapia oral sobre terapia intravenosa (IV), debido a su fácil administración y disminución en la necesidad de hospitalización como ventajas principales, su flexibilidad y adaptabilidad que a la vez permite en numerosas ocasiones retirar o modificar el régimen dentro de los ciclos de tratamiento en caso de toxicidad, y así mejorar el cuidado sin deteriorar la calidad de vida del paciente (uno de los objetivos principales en cáncer de mama metastásico). Resulta interesante analizar retrospectivamente el beneficio clínico y perfil de seguridad de vinorelbina oral monoterapia en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico (EC IV) HER2 negativo, pretratados con antraciclinas y taxanos (docetaxel o paclitaxel) en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es beneficio clínico de vinorelbine oral monoterapia en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico HER2 negativo, pretratados con antraciclinas y taxanos (docetaxel o paclitaxel), en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS?

## IV. **OBJETIVOS**

### Primarios

- Describir la tasa de beneficio clínico de vinorelvina oral monoterapia en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico EC IV, HER2 negativo, pretratados con antraciclinas y taxanos.

### Secundarios

- Describir el perfil de seguridad de vinorelbina oral en monoterapia.
- El tiempo para la progresión de la enfermedad.

## **V. MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Es un estudio transversal, que describirá el beneficio clínico de vinorelbina oral monoterapia en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico EC IV, HER2 negativo, pre-tratados con antraciclinas y taxanos, por lo que es retrolectivo, longitudinal, observacional.

### **POBLACION EN ESTUDIO:**

Todas las pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Durante el período comprendido de 1 de Enero 2008 a la fecha de aprobación del protocolo.

### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

Las pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico EC IV, HER2 negativo, tratadas con vinorelbine oral monoterapia, previa exposición a antraciclinas y taxanos en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

## VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de género femenino mayores de 18 años y  $\leq 90$  años.
- Diagnóstico histológico de cáncer de mama; copia del resultado histopatológico, estado de receptores hormonales y HER 2.
- Con cáncer de mama recurrente o metastásico EC IV, HER2 negativo, previamente tratados con antraciclinas o taxanos (docetaxel o paclitaxel), al menos 3 semanas antes de iniciar vinorelbina.
- Con hormonoterapia perioperatoria previa o para enfermedad metastásica, al menos 3 semanas antes de iniciar vinorelbine.
- Con Radioterapia previa neoadyuvante o adyuvante o para manejo y/o control de sitios con enfermedad recurrente o metastásica, al menos 3 semanas antes de iniciar vinorelbine.
- Con antecedente o bajo tratamiento de ácido zoledronico (bifosfonato) para la enfermedad ósea.
- Pacientes con lesiones medibles evaluables por clínica o con estudios de imagen descritos en su expediente (valorados por criterios de RECIST).
- Que cuenten con registro en el expediente clínico de todas las variables del estudio.
- Todas las pacientes con al menos un ciclo de vinorelbine monodroga.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Haber recibido tratamiento de quimioterapia o radioterapia concomitante con vinorelbina.
- Pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 positivo.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

### VARIABLE DEPENDIENTE

Es el Beneficio Clínico, el cual se valora mediante RECIST 1.1.

Definición conceptual:

Lesión medible: Lesiones que pueden ser medidas con precisión en al menos una dimensión en su diámetro mayor, que debe ser  $\geq 20$  mm. por medio estudios de gabinete (tomografía, telerradiografía de tórax, ultrasonido).

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones tumorales.

Repuesta parcial (RP): disminución de al menos 30% de la suma que resulta del diámetro mayor en las lesiones basales.

Progresión de la enfermedad (PE): aumento de al menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones base o aparición de nueva (s) lesión (s).

Enfermedad estable (EE): Sin respuesta parcial pero tampoco progresión de la enfermedad.

Tasa de respuesta (suma de la RP y RC).

Toxicidad: Efectos adversos de la terapia citotóxica a la célula normal, expresada en cualquier tejido u órgano según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer en los EU.

Beneficio clínico o respuesta clínica benéfica: se refiere a los pacientes en quienes se logra estabilizar las metástasis durante 24 semanas o más e incluye el porcentaje de pacientes con enfermedad estable por 24 semanas adicionando el porcentaje de respuestas completa y parcial.

Definición operacional:

Todas las medidas por RECIST 1.1 y clínicamente.

La toxicidad se medirá con los criterios del NCI <sup>74</sup> (CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events), que podrá ser graduada de 0 hasta 5, utilizando parámetros clínicos o de laboratorio, al inicio y al final de cada ciclo.

Escalas de medición:

El tipo de respuesta es cualitativa (RC, RP, EE, PE, beneficio clínico). La toxicidad es ordinal (grados 0 a 5)<sup>74</sup>.

Forma de codificación:

La respuesta es ordinal y se definirá como RC, RP, EE, PE y beneficio clínico. La toxicidad en grados, 0 a 5 <sup>74</sup>.

## VARIABLES INDEPENDIENTES

Son las variables, cuya característica o propiedad son la causa del fenómeno, como: Dosis vinorelbine, edad, etapa, SLP, premenopausia, postmenopausia, HER2, sitio de metástasis.

### Definición conceptual:

Vinorelbine oral: único alcaloide de la vinca semisintético con un amplio espectro, eficaz como agente único y en terapia combinada para el cáncer de mama avanzado. Es sintetizado por modificación del anillo catarantine contra el anillo de vindoline y posee diferentes interacciones con la tubulina. Se une preferentemente al uso mitótico en vez de los axones neuronales, así que vinorelbina es poco-neuronal, implicando menor neurotoxicidad que otros compuestos de esta clase. Su estructura química difiere de otros alcaloides de la vinca por sus efectos sobre microtúbulos y perfil de toxicidad. La presentación del vinorelbine oral es en una capsula con gel suave de tercera generación, se absorbe rápidamente, con un  $T_{max}$  de 0.75-1.4 horas, su biodisponibilidad es de 33-43% con una variabilidad interindividual del 38%. Es de notar que, al vomitar dentro de un tiempo de 3 horas después de su dosificación no parece reducir la absorción del vinorelbine oral. Se recomienda una DOSIS inicial de 60 mg/m<sup>2</sup> escalando la dosis a 80 mg/m<sup>2</sup>

### Definición operacional:

La administración de vinorelbina es por vía oral a dosis de 60 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) [dosis equivalente intravenosa de 25 mg/m<sup>2</sup>] en los días 1, 8 y 15 con ciclos cada 28 días.

### Escalas de medición:

Cuantitativa y de razón.

### Forma de codificación:

Miligramos por metro cuadrado de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup> SC) para vinorelbina.

A continuación se presentan: el cuadro de operacionalización de variables que es la base teórico-práctica de las variables del estudio.

## CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	INTERRELACIÓN	NATURALEZA	MEDICIÓN
BENEFICIO CLINICO	DEPENDIENTE	CUALITATIVA-ORDINAL	Se definirá como: RC(Respuesta Completa), RP(Respuesta Parcial), EE(Enfermedad Estable), PE(Progresión de la Enfermedad); Beneficio clínico.
LA TOXICIDAD	DEPENDIENTE	CUALITATIVA-ORDINAL	GRADOS: 0-5.
DOSIS VINOURELBINA	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA ORDINAL	DOSIS DE 60MG X M2 80 MGS X M2
EDAD	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA	RANGOS DE EDADES
ETAPA	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CUALITATIVA	FASES: I, II, III, IV – A,B,C POR C/U
SLP	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA	MESES DE VIDA U OBSERVACIÓN
PRE O POSTMENOPAUSIA	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA	PREM, POSM.
HER2	INDEPENDIENTE		TODOS SON "NEG"
SITIO DE METS INICIAL	INDEPENDIENTE		HEPATICA, LOCAL, OSEA, PULMON, SNC

## PROCEDIMIENTOS

- A. Se realizará revisión de expediente de los pacientes con cáncer mama metastásico o recurrente HER2 negativo con exposición previa a antraciclinas o taxanos tratados con vinorelbina monodroga, obtenidos del archivo del Hospital de Oncología del centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- B. Se confirmará reporte histopatológico en el expediente.
- C. La información obtenida de los expedientes según las variables a describir, se capturaran en la hoja de recolección de datos (anexo) para su registro, integración, análisis y resultados, según el cronograma de actividades establecido (anexo).

## CRITERIOS DE MEDICION DE LA RESPUESTA.

De acuerdo a los criterios del RECIST al concluir el régimen de vinorelbine. Describiendo la respuesta global, RC, RP, EE o PE, y el beneficio clínico.

## MEDICION DE LA TOXICIDAD:

Según lo reportado en el expediente mediante los criterios del Instituto Nacional del cáncer CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0, al final del cada ciclo <sup>74</sup>.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se hará una descripción de resultados mediante frecuencias simples.

## CRITERIOS ADMINISTRATIVOS

Hojas de captura de datos: deberán tener las iniciales de los pacientes, número de registro del estudio (del comité local), revisada y firmada por el investigador, contendrá la fecha de inicio y término del medicamento analizado, así como los grados de toxicidad (ANEXO).

Reporte final: al realizar el análisis estadístico de los datos se hará el reporte general, de acuerdo a los resultados obtenidos.

Retención de registros: Las hojas de captura de datos se mantendrán disponibles por al menos 2 años, así como los registros y datos evaluados.

## **VII. CONSIDERACIONES ETICAS**

- A. El presente estudio tiene objetivo de evaluar el beneficio clínico de vinorelbina monodroga de manera retrospectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente con exposición previa a antraciclinas y taxanos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.
- B. Dado que es un estudio retrospectivo, el investigador no intervendrá en alguna maniobra clínica que modifique el efecto de vinorelbina monodroga, si no, que solo describirá los resultados obtenidos de la maniobra ya realizada por el médico tratante, de acuerdo al tratamiento recomendado y normas del hospital. Por lo tanto, no se requiere de un consentimiento informado, pero si, de la aprobación por parte del Comité Científico y ético local.
- C. Los resultados de este estudio se analizaran y manejaran de forma responsable y ética, en ningún caso se modificara lo escrito, reportado o señalado en el expediente.
- D. Tanto el investigador principal así como el equipo de colaboradores, declaramos no tener conflictos de interés, y no aceptamos ningún tipo de ayuda de parte de la industria farmacéutica por la realización de este análisis. Esta es una idea original del investigador y sus colaboradores.

## VIII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

1. HUMANOS. Revisión de expedientes por parte del equipo de investigadores.
2. MATERIALES. Los disponibles según la estructura del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI para la obtención de la información requerida en los expedientes.
3. FINANCIEROS. No se requiere de ningún recurso financiero externo o por el hospital debido a que es un estudio retrospectivo, excepto para captura de la información, papelería y cómputo, que queda a cargo del equipo de investigación. No se requiere mayor presupuesto adicional para vinorelbina, ya que se utiliza como uno de los principales regímenes de quimioterapia oral en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, formando parte del CPM. Los estudios de imagen realizados forman parte de los lineamientos de evaluación y seguimiento en pacientes con este tipo de neoplasia en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.
4. FISICOS: El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. No se requerirá uso de algún área adicional fuera de la institución y solo se empleará para la recopilación y análisis de la información en el área de protocolos del servicio de Oncología Médica.
5. FACTIBILIDAD. Este estudio es factible ya que se cuenta con un registro de todos los pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con vinorelbina oral, el expediente físico y electrónico, y un archivo radiológico, así como un reporte electrónico de los laboratorios. No requiriendo de un presupuesto extra o realización de una maniobra clínica por parte del investigador para obtener el resultado, ya descrito en los expedientes.

## **IX. RESULTADOS**

Se recolectaron datos de 94 pacientes con cáncer de mama metastático o recurrente Her 2 negativo, pretratadas con antraciclinas y taxanos, tratadas en Centro Médico nacional Siglo XXI.

De las cuales 100 % recibieron previamente antraciclinas y taxanos ya sea en adyuvancia, neoadyuvancia o recurrencia. Todas con reporte histopatológico de cáncer de mama así mismo todas con perfil de inmunohistoquímica de receptores hormonales positivos y Her 2 negativo.

Tabla 1. Características de pacientes.

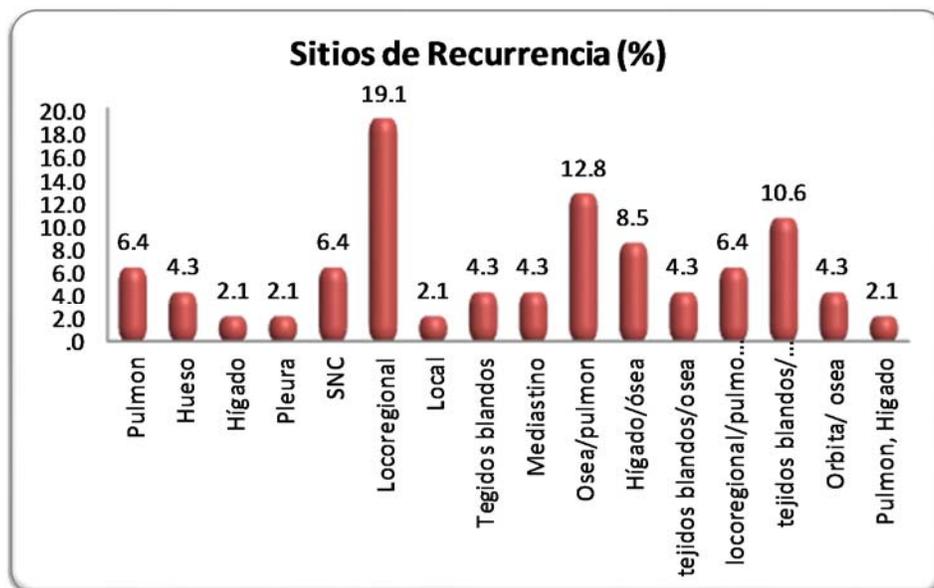
VARIABLE	VALOR	NO	%
EDAD	MAYOR DE 60 AÑOS	68	72%
	MENOR DE 60 AÑOS	26	28%
ETAPA CLINICA	IA	2	2.1%
	IB	12	12.8%
	IIA	26	27.7 %
	IIB	6	6.4 %
	IIIA	20	21.3%
	IIIB	14	14.9%
	IIIC	8	8.5%
	IV	6	6.4%
ESTADO MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIAS	44	47%
	POSTMENOPAUSIA	50	53%
HISTOLOGIA	DUCTAL	54	57%
	LOBULILAR	24	25.5%
	MIXTO	16	17.5%
QUIMIOTERAPIA ANTRACICLINAS	ADYUVANTE	46	48.9%
	NEADYUVANTE	34	36.4%
	PALIATIVA	14	14.9%
QUIMIOTERAPIA TAXANOS	ADYUVANTE	18	19.1 %
	NEOADYUVANTE	34	36.2 %
	PALIATIVA	42	44.7 %
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA	FEC	4	4.3%
	FEC + DOCETAXEL	52	55.3%
	EC + DOCETAXEL	36	38.3%
	EC + PACLITAXEL	2	2.1%
TERAPIA ENDOCRINA	TAMOXIFENO	74	78.7%
	INHIBIDOR DE AROMATASA	20	21.3%
CICLOS DE VINOURELBINE	1	16	17 %
	2	12	12.8 %
	3	6	6.4 %
	4	10	10.6 %
	5	14	14.9 %
	6	12	12.8 %
	7	16	17 %
	8	2	2.1 %
	9	4	4.3 %
	19	2	2.1 %

De acuerdo al estado metastásico de las 94 pacientes 28 fueron oligometastasicas (29.8%), polimetastáticas 66 (70.2%).

Los sitios de recurrencia más frecuentes fueron locorregional 19.1%, ósea/pulmonar 12.8% y tejidos blandos en un 10.6 %.

SitiosdeRecurrencia

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Puulmon	6	6.4
Hueso	4	4.3
Hígado	2	2.1
Pleura	2	2.1
SNC	6	6.4
Locoregional	18	19.1
Local	2	2.1
Tegidos blandos	4	4.3
Mediastino	4	4.3
Osea/pulmon	12	12.8
Hígado/ósea	8	8.5
tejidos blandos/osea	4	4.3
locoregional/pulmonar	6	6.4
tejidos blandos/ pulmon, osea	10	10.6
Orbita/ osea	4	4.3
Pulmon, Hígado	2	2.1
Total	94	100.0



Dentro de las respuestas mostradas en éste estudios se encuentran:

TIPO DE RESPUESTA	NUMERO (94)	PORCENTAJE
BENEFICIO CLINICO		53.1 %
RESPUESTA COMPLETA	14	14.9 %
RESPUESTA PACIAL	18	19.1 %
ENFERMEDAD ESTABLE	18	19.1 %
PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	44	46.9 %

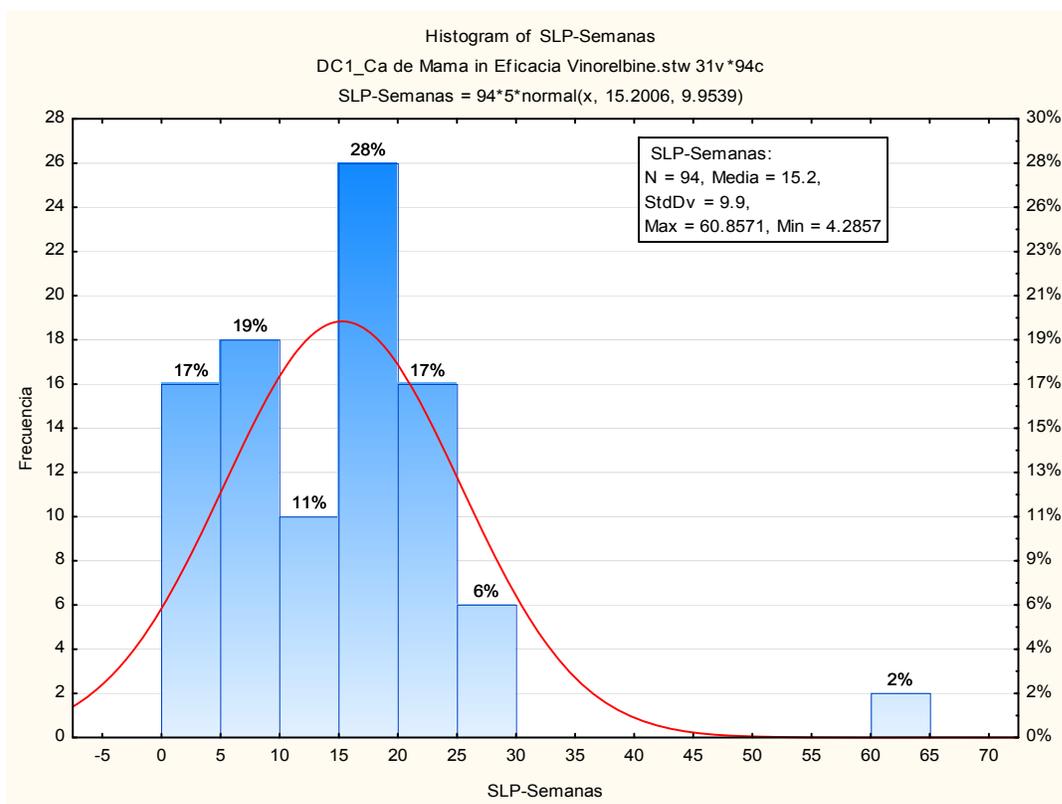
En cuanto a la toxicidad la ms frecuente fue náusea grado 1, en un 25.5 %, seguida de anemia grado 1 en un 10.6 %.

TOXICIDAD	SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD 0	SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD GRADO 1	SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD GRADO 2	SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD GRADO 3	SEVERIDAD DE LA TOXICIDAD GRADO 4
ANEMIA	85.11 %	10.64%	4.26 %	0.00 %	0.00%
NEUTROPENIA	85.11 5	2.13 %	6.38%	2.13 %	4.26 %
TROMBOCITOPENA	91.49%	2.13 %	6.38 %	0.00 %	0.00 %
NAUSEA	55.32 %	25.53%	8.51%	10.64 %	0.00 %
VOMITO	80.85 %	4.26%	4.26 %	6.38 %	4.26%
DIARREA	87.23%	2.13 %	6.38 %	2.13 %	2.13 %
FATIGA	74.47%	8.51%	10.64 %	6.38 %	0.00 %
ALOPECIA	100.00 %	0.00 %	0.00 %	0.00%	0.00%
NEUROPATIA	97.87 %	0.00 %	2.13 %	0.00 %	0.00%
MUCOSITIS	97.87%	2.13 %	0.00 %	0.00%	0.00%
SX MANOP PIE	100.00%	0.0%	0.00 %	0.00%	0.00%

## X. DISCUSIÓN

Dentro del hospital de oncología se obtuvieron los datos de 94 pacientes, las cuales mostraron un beneficio clínico similar en la literatura.

En este análisis la sobrevida libre de progresión es similar a otros estudios, ésta osciló entre 4.2 y 60.8 semanas con promedio y desviación estándar de  $15.2 \pm 9.9$  semanas.



Dentro de este estudio la toxicidad más frecuente fue la náusea similar en grado, el resto de los grados de toxicidades son semejantes a la literatura.

## XI. CONCLUSIONES

Aunque el tratamiento en la enfermedad metastàsica es paliativo, optimizarlo y prolongar la sobrevida es fundamental; en la actualidad persiste la incertidumbre con respecto a la mejor secuencia de terapia a elegir así como la duración óptima de éste.

Existen meta análisis y revisiones de estudios aleatorizados los cuales demostraron una eficacia comparable incluida la sobrevida global para quimioterapia secuencial versus combinaciones, adicionalmente el tratamiento monodroga está asociada a menos efectos adversos y por consecuencia mejoría en la calidad de vida.

La selección del tratamiento debe de ser basada en la exposición y respuesta a la quimioterapia previa, perfil de efectos adversos, comorbilidades asociadas y preferencia del paciente.

Vinorelbina oral presenta tasas de respuesta compatibles con la literatura, alcanzando un beneficio clínico en más de un 50%, con perfil de toxicidad aceptable, colocándolo como opción confiable para pacientes pretratados con antraciclinas y taxanos con cáncer de mama metastásico o recurrente HER 2 negativo

## XII. ANEXOS

GRADO	1	2	3	4	5
ANEMIA	<LN – 10.0 G/DL	<10.0 – 8 G/DL	<8.0 G/DL – 6 G/DL	< 6 GR/DL	MUERTE
NEUTROPE NIA	<LN . 1500 /MM3	< 1500 - 1000/MM3-	< 1000 – 500 / MM3	< 500 /MM3	MUERTE
NAUSEA	PERDIDA DEL APETITO SIN ALTERACIO NES EN LOS HABITOS ALIMENTICI OS	DISMUNUC ION DE LA INGESTA DE ALIMENTO S SIN PERDIDA SIGNIFICA TIVA DE PESO , DESHIDRA TACION O DESNUTRI CION	INADECUADA INGESTA DE FLUIDOS Y CALORICA; ALIMENTACION POR SONDA O NPT; HOSPITALIZACI ON INDICADA		
VOMITO	1-2 EPISODIOS (SEPARADO S POR 5 MIN) EN 24 HRS	3-5 EPISODIOS (SEPARADO S POR 5 MIN) EN 24 HRS	< O IGUAL A 6 EPISODIOS (SEPARADO SP OR 5 MIN) EN 24 HRS, ALIMENTACION POR SONDA O NPT , HOSPITALIZACI ON INDICADA	EN RIESGO LA VIDA, INTERVENCION URGENTE INDICADA	
DIARREA	NO	HASTA 4 EVACUACI ONES/DÍA	DE 4-6 EVACUACIONES /DÍA	MAS DE 7 EVACUACIONE S/DÍA O INCONTINEN CIA O NECESITA APOYO	REQUIE RE CUIDAD OS INTENSI VOS, HAY

				PARENTERAL POR LA DESHIDRATA- CIÓN.	COLAPS O HEMODI NÁ-MICO
FATIGA	REVERSIBLE CON EL REPOSO	NO REVERSIBLE CON REPOSO, Y ES LA LIMITANTE FUNDAME NTAL EN LA REALIZACI ON DE ACTIVIDAD ES	NO REVERSIBLE CON REPOSO Y LIMITA EL AUTOCUIDADO.		
ALOPECIA	PERDIDA < 50 %	> 50%			
NEUROPATIA PERIFERICA	ASINTOMATICO; OBSERVACION CLINICA O DIAGNOSTICA INDICADA	SINTOMAS MODERADOS QUE LIMITAN LA ACTIVIDAD FISICA DIARIA	SINTOMAS SEVEROS QUE LIMITAN EL AUTOCUIDADO, MANEJO INDICADO	CONSECUENCIAS POTENCIALME NTE MORTALES  INTERVENSION URGENTE INDICADA	MUERTE
TROMBOCITO PENIA	>100 000MM3	< 100 000 MM3  A 50 000 MM3	50 000 MM3  A 20 000 MM3	20 000 MM3  A 10 000 MM3	< 10 000 MM3
MUCOSITIS	ASINTOMATICO O SINTOMAS MODERADOS, INTERVENCION NO INDICADA	DOLOR MODERADO QUE NO INTERFIERE CON LA INGESTA, MODIFICACION DE	DOLOR SEVERO QUE INTERVIENE CON LA INGESTA	CONSECUENCIAS POTENCIALME NTE MORTALES, INTERVENCION URGENTE INDICADA	MUERTE

		LA DIETA INDICADA			
SINDROME MANO PIE	CAMBIOS O DERMATITIS SIN DOLOR (ERITEMA Y DESCAMACIÓN).	DOLOR SIN INTERFERIR CON LAS ACTIVIDADES DIARIAS	CAMBIOS CUTÁNEOS CON DOLOR QUE INTERFIERE CON LA ACTIVIDAD FISICA.		

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_

N. Afiliación \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Premenopausia \_\_\_\_\_ Postmenopausia \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico (toma de biopsia) d\_\_m\_\_a\_\_ o fecha de manejo quirúrgico local (mastectomía, etc.) d\_\_m\_\_a\_\_

EC inicial \_\_\_\_\_ si se cuenta con lo siguiente, anotar: T\_\_\_\_\_N\_\_\_\_\_ pT\_\_\_\_\_pN\_\_\_\_\_

#### CARACTERISTICAS PATOLOGICAS

Tipo \_\_\_\_\_ Histológico \_\_\_\_\_

Grado \_\_\_\_ SBR\_\_\_\_ N. de Ganglios\_\_\_\_ Permeación linfovascular \_\_\_\_ RE (N. de + o porcentaje de expresión) \_\_\_\_ HER2 del sitio primario \_\_\_\_ o de tejido metastático

Determinado por IHQ (N. de +) \_\_\_\_\_ o por FISH\_\_\_\_\_

Otros marcadores tumorales \_\_\_\_\_

Amerito QT neoadyuvante \_\_\_\_\_ Que régimen recibió  
\_\_\_\_\_

Fecha (inicio) d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_ N. ciclos \_\_\_\_\_ Amerito RT \_\_\_\_\_  
d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Amerito QT ady? \_\_\_\_\_ Qué régimen recibió  
\_\_\_\_\_

Inicio (fecha) d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_ n. ciclos \_\_\_\_\_

Recibió hormonoterapia ady con \_\_\_\_\_ Fecha inicio d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Hubo cambio de tamoxifeno por inhibidor de aromatasa \_\_\_\_\_ con que  
agente \_\_\_\_\_

#### PACIENTES CON EC IV

Régimen de primera línea para enfermedad  
metastásica \_\_\_\_\_

Fecha de inicio d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_ Fecha de término d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Tipo de respuesta \_\_\_\_\_

Régimen de segunda línea para enfermedad  
metastásica \_\_\_\_\_

Fecha de inicio d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_ Fecha de término d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Tipo de respuesta \_\_\_\_\_

Ha recibido RT paliativa \_\_\_\_\_ Sitios radiados  
\_\_\_\_\_

Dosis (cGy) \_\_\_\_\_ Fecha d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Líneas de hormonoterapia

1ra línea \_\_\_\_\_

Fecha de inicio d\_\_m\_\_a\_\_ Fecha de término d\_\_m\_\_a\_\_ tipo de respuesta \_\_\_\_\_

2da línea \_\_\_\_\_

Fecha de inicio d\_\_m\_\_a\_\_ Fecha de término d\_\_m\_\_a\_\_ tipo de respuesta \_\_\_\_\_

3ra línea \_\_\_\_\_

Fecha de inicio d\_\_m\_\_a\_\_ Fecha de término d\_\_m\_\_a\_\_ tipo de respuesta \_\_\_\_\_

#### PACIENTES CON RECURRENCIA O PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

Fecha inicio de régimen con antraciclinas d\_\_m\_\_a\_\_

Neoadyuvante ( ) adyuvante ( )

Fecha inicio de régimen con taxanos d\_\_m\_\_a\_\_

Neoadyuvante ( ) adyuvante ( )

Ha recibido RT paliativa \_\_\_\_\_ Sitios radiados \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dosis (cGy) \_\_\_\_\_ Fecha d\_\_m\_\_a\_\_

Comorbilidad \_\_\_\_\_ importante

Otras observaciones \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

VISITA 1

EXPLORACION FISICA

Fecha d \_\_\_\_\_ m \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_  
 SC \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

VALORACION LESIONES BASALES BLANCO

Sitio actual de enfermedad medible	Valorada por TAC (1) Tele tórax (2) Ultrasonido (3) PET-CT (4)	Lesion blanco 1 (cm)	Lesion blanco 2 (cm)	Lesion blanco 3 (cm)	Suma
Local(mama)					
Tejidos blandos					
Pulmon					
Mediastino					
Higado					
Otro					

Total					
-------	--	--	--	--	--

VALORACION LESIONES BASALES NO MEDIBLES

Lesion basal no medible	Si	No
Hueso		
Derrame pleural		
Carcinomatosis abdominal		
Otro		

PARAMETROS DE LABORATORIO

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO

1er ciclo

Vinorelbine oral (mg) dosis inicial \_\_\_\_\_ n. capsulas \_\_\_\_\_

Dia 1 d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_  
 d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_

Dia 8 d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_

Dia 15

Se ajusto la dosis No Si porque \_\_\_\_\_

2do ciclo

Dia 1 d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 8 d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 15  
d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Se ajusto la dosis No    Si porque \_\_\_\_\_

3er ciclo

Dia 1    d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 8 d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 15  
d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Se ajusto la dosis No    Si porque \_\_\_\_\_

4to ciclo

Dia 1    d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 8 d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 15  
d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Se ajusto la dosis No    Si porque \_\_\_\_\_

Ciclo 5

Dia 1    d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 8 d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 15  
d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Se ajustó la dosis No    Si porque \_\_\_\_\_

Ciclo 6

Dia 1    d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 8 d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_                      Dia 15  
d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_

Se ajusto la dosis No    Si porque \_\_\_\_\_

EVALUACION DE LA RESPUESTA DESPUES PRIMER CICLO

VALORACION LESIONES BASALES BLANCO

Sitio actual de enfermedad medible	Valorada por TAC (1) Tele torax (2) Ultrasonido (3) PET-CT (4)	Lesion blanco 1 (cm)	Lesion blanco 2 (cm)	Lesion blanco 3 (cm)	Suma	Tipo de respuesta RP RC EE PE
Local(mama)						
Tejidos blandos						
Pulmon						
Mediastino						
Higado						
Otro						
Total						

#### VALORACION LESIONES BASALES NO MEDIBLES

Lesion basal no medible	Si	No
Hueso		
Derrame pleural		
Carcinomatosis abdominal		
Otro		

#### EVALUACION DE LA TOXICIDAD DESPUES PRIMER CICLO

Toxicidad	Grado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Neurotoxicidad													
Neutropenia													
Trombocitopenia													
Mucositis													
Nauseas													
Vómito													
Alopecia													
Sx. De mano pie													
Anemia													
Diarrea													
Fatiga													

Otras observaciones \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010 CA Cancer. J Clin 2010; 60: 277-300
2. Lozano, Knaul, Gómez Dantés, Arreola-Ornelas y Méndez, 2008. "Tendencias en la mortalidad por cáncer de mama en México, 1979-2006". Observatorio de la Salud. Documento de trabajo. Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud.2008
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía Octubre 2013.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 2013.
5. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the breast. In De Vitta VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer. Principles and Practice of Oncology, 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Company 1993; 1264–1332.
6. Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T et al. Long-term followup of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2197-2205.
7. Miller KD, Sledge GW Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 415–434.
8. Van Oosterom AT. Docetaxel (Taxotere): An effective agent in the management of second-line breast cancer. Semin Oncol 1995; 22 (Suppl 13): 22–28.
9. Pier Franco Conte, Carmelo Bengala, Valentina Guarneri. Controversies of chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer. ejc supplements 5, no. 1 (2007) 11–16
10. Slamon DJ, Clark GM, Wong WG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/enu oncogene. Science 1987; 235: 177–182.
11. Dawood S. Broglio K, Buzdar AU et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional based review. J Clin Oncol 2010; 28: 92-8.
12. Barni S, Cabiddu M, Petrelli F. Chemo-hormonal therapy for metastatic breast cancer patients: Treatment strategy. E J C S U P P L E M E N T S 6 ( 2 0 0 8 ) 1 3 – 2 0
13. Ramon Colomer. Review of gemcitabine plus taxane combination therapy in the first-line treatment of metastatic breast cancer. ejc supplements 6, no. 8 (2008) 9–12

14. S. Beslija, J. Bonneterre, H. Burstein, V. Cocquyt, M. Gnant, P. Goodwin, V. Heinemann, J. Jassem, W. J. Koestler, M. Krainer, S. Menard, T. Petit, L. Petruzella, K. Possinger, P. Schmid, E. Stadtmauer, M. Stockler, S. Van Belle, C. Vogel, N. Wilcken, C. Wiltshcke, C. C. Zielinski & H. Zwierzina. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2007; 18: 215–225.
15. Wei-Xiang Qi, Li-na Tang, Ai-na He, Zan Shen, Yang Yao. Comparison between doublet agents vs single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and taxane: A meta-analysis of four phase III trials. *The Breast* 2012; 23: 1- 6.
16. De Laurentis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer; a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(1):44-53.
17. Wei-Xiang Qi, Li-na Tang, Ai-na He, Zan Shen, Yang Tao. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and taxane: A meta-analysis of four phase III trials. *The Breast* 2012; 1-6.
18. Kardinal CG, Perry MC, Korzun AH et al. Responses to chemotherapy or 1296 Chemotherapy for Anthracycline-Pretreated MBC Downloaded from www.TheOncologist.com by on June 24, 2008 chemohormonal therapy in advanced breast cancer patients treated previously with adjuvant chemotherapy. A subset analysis of CALGB Study 8081. *Cancer* 1988;61:415– 419.
19. Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:764 –773.
20. Pierga JY, Asselain B, Jouve M et al. Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 2001; 91:1079 –1089.
21. Jones SE, Erban J Overmoyer B. et al. Randomised phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542-51.
22. Alvaro Moreno-Aspitia, MD, and Edith A. Perez MD. Treatment Options for Breast Cancer Resistant to Anthracycline and Taxane *Mayo Clin Proc.* Jun 2009;84(6): 533-545.
23. Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007. Nov20,25(33):5210.

24. Moulder S, Hortobagyi GN. Advances in the treatment of breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:26–36.
25. Sparano JA. Taxanes for breast cancer: an evidence based review of randomized phase II and phase III trials. *Clin Breast Cancer* 2000; 1:32–42.
26. Wei-Xiang Qi, Li-na Tang, Zan Shen, Yang Yao. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and taxane: A meta-analysis of four phase III trials. *The Breast* 22 (2013) 314-319.
27. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and taxane: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45:2749-58.
28. O’Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(Suppl 3):20–29.
29. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as firstline therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101(4):704–12.
30. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2587–93.
31. O’Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracyclinepretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812–23.
32. Kathy S. Albain, Shona M. Nag, German Calderillo-Ruiz, Johann P. Jordaan, Antonio C. Llombart, Anna Pluzanska, Janusz Rolski, Allen S. Melemed, Jose M. Reyes-Vidal, Jagdev S. Sekhon, Lorinda Simms, Joyce O’Shaughnessy. Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment. *JCO* 2008; 20; 3950-3957.
33. Muss HB, Case D, Richards F et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1342–1348.
34. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with MBC progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413–1424.

35. Sjoström J, Blomqvist C, Mouridsen H et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1194–1201.
36. Buckner JC, Ingle JN, Everson LK et al. Results of salvage hormonal therapy and salvage chemotherapy in women failing adjuvant chemotherapy after mastectomy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 135–142.
37. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3720–3730.
38. French Epirubicin Study Group. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The french Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol*.1991; 9(2) :305-312.
39. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer a prospective randomized rial. *J Clin Oncol*. 1998 ; 16(12) :3720-3730.
40. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer : an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003 ; 21(4) : 588-592.
41. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer : results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer*.2004 ; 101(4) :704-712.
42. Bisop JF, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcomes compared with CMF combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999 ;17(8) :2355-2364.
43. Fatima Cardoso, Philippe L. Bedard, Eric P. Winer, Olivia Pagni, Elzibieta Senkus-konefka, Kathy S Albain. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer : combination vs Secuencial Single- Agent Cheotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009 ;101 :1174-1181.
44. Walko CM, Lindley C. Capecitabine a review. *Clin Ther*. 2005 ;27(1) : 23-44.
45. Jones L. Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine for locally advanced and or metastatic breast cancer. *Healt Technol Assess*.2004 ;8(5) : 143.

46. O`Shaughnessy J, Mikes D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer : phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002 ;20(12) : 2812-2823.
47. Roché H, Yelle L, Peck R: Efficacy results of a phase II study of ixabepilone in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline. Presented at the International Union Against Cancer World Cancer Congress, Washington, DC, July 8-12, 2006 (abstr 96-3). <http://2006.confex.com/uicc/uicc/techprogram/P8062.HTM>
48. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel vs paclitaxel in women with metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 2009;27(30): 4966-4972.
49. Eva S, Thomas, Henry L, Gomez, Rubi K, Li, Hyun-Cheol Chung, Luis E. Fein, Valorie F. Chan, Jacek Jassem, Xavier B. Pivot, Judith V. Klimovsky, Fernando Hurtado de Mendoza, Binghe Xu, Mario Campone, Guillermo L. Lerzo, Ronald A. Peck, Pralay Mukhopadhyay, Linda T. Vahdat, and Henri H. Roché. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25:5210-5217.
50. Winer EP, Chu L, Spicer DV. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol*;1995;22:72-9.
51. Canobbio L, Boccardo F, Pastorino G, et al. Phase-II study of Navelbine in advanced breast cancer. *Semin Oncol*; 1989;16:33 -6.
52. Fellous A, Ohayan R, Vacassin T, et al. Biochemical effects of Navelbine on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol*;1989;16:9-14.
53. Ngan VK, Bellman K, Hill BT, Wilson L, Jordan MA. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by the semisynthetic Vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine. *Mol Pharmacol* 2001;60:225-32.
54. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al: Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 11:1245-1252, 1993
55. Garcia Conde J, Lluch A, Martin M, et al: Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol* 5:854-857, 1994
56. Romero A, Rabinovitch MG, Vallejo CT, et al: Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol* 12:336-341, 1994
57. Weber BL, Vogel C, Jones S, et al: Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2722- 2730, 1995

58. Twelves SC, Dobbs NA, Curnow A, et al: A phase II, multicenter UK study of vinorelbine in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 70:99-106. Plusching U, Bartsch R, Gampenrieder S, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer : the Vienna experience. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 8) (Abstract 713).

0-993, 1994

59. Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1643–1649.

60. Freyer G, Delozier T, Lichinister M et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35–40.

61. Plusching U, Bartsch R, Gampenrieder S, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer : the Vienna experience. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 8) (Abstract 713).

62. Blancas I, Morales S, Diaz N, et al Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second- line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (Abstract 1090).

63. Mansour M, Haddad N, PHAE II STUDY OF SINGLE AGENT ORAL VINOURELBINE AS A FIRST LINE chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracyclines and/o taxanes. *Proc 21 st International Congress on Anticancer Treatment* , 2010 (abstract 647).

64. Addeo R, Faiola V, Montella L, et al A Novel metronomic schedule of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in elderly patients: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S(abstract 1085).

65. Tubiana Mathieu N, Bougnoux P, Becquart D, et al. All- Oral combination of vinorelbine and capecitabine as first- line chemotherapy in HER 2 negative metastatic breast cancer: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 2009; 101: 232-7.

66. Nolé F, Crivellari D, Mattioli R, et al. Phase II study of an all- oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 673-80.

67. Fineck J, Holubec jr I, Svoboda T, et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 667-70.

68. Delcambre C, Veyret C, Levy C, et al. A phase II study of capecitabine combined with oral vinorelbine as first or second line therapy in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 67S (abstract 1081).

69. Jones A O'Brien M, Sommer H, et al. Phase II study of oral vinorelbine in combination with capecitabine as second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65: 755-63.
70. Lorusso V, Spada M, Giampaglia M, et al. Oral vinorelbine plus capecitabine combination in patients with advanced breast cancer (ABC). A phase II study of the GOIM . *Ann Oncol* 2006; 17(suppl 7 ): vii 17-7.
71. Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine vs vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 219-25.
72. Cuadro Básico De Medicamentos. Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualización Diciembre del 2016; Grupo No 17 Página 46.
73. Vittorio Gebbia, Christian Puozzo. Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile. *Expert Opinion on Drug Safety* 2005; volume 4: 915-928.
74. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0.