

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**“EXPERIENCIA EN MÉXICO CON VINOELBINA ORAL EN EL
TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. EVA LUCIA WILLARS INMAN

ASESOR

DRA.LAURA TORRECILLAS TORRES

2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"EXPERIENCIA EN MÉXICO CON VINOELBINA ORAL EN EL
TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO"**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. EVA LUCIA WILLARS INMAN

ASESOR

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES



APROBACION DE TESIS

“Experiencia en México con Vinorelbina Oral en el tratamiento de cáncer de mama metastásico”

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANAZA E INVESTIGACION DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO**

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

JEFE DE SERVICIO Y PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

TUTOR DE TESIS

DRA.EVA LUCIA WILLARS INMAN

TESISTA.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

INDICE

1. Marco Teórico	7
1.1 Antecedentes	7
1.2 Planteamiento del Problema	11
1.3 Justificación	13
1.4 Pregunta de Investigación	14
1.5 Hipótesis	15
2. Objetivos	16
2.1 Objetivo General	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3. Tamaño de la Muestra	17
4. Criterios de Selección	18
4.1 Criterios de Inclusión	18
4.2 Criterios de Exclusión	21
4.3 Criterios de Eliminación	23
5. Diseño del Estudio	24
6. Descripción del Estudio	24
7. Definición de las Variables y Unidades de Medida	26
8. Análisis Estadístico	28
9. Recursos	29
9.1 Humanos	29

9.2 Físicos	29
9.3 Financiamiento	29
10. Consideraciones Éticas	30
11. Cronograma del Estudio	31
12. Resultados	32
13. Discusión	38
14. Conclusiones	40
15. Bibliografía	41
16. Anexos del Estudio	46
• Anexo 16.1 Hoja de Recolección de Datos	47
• Anexo 16.2 Criterios de Eventos Adversos	50
• Anexo 16.3 Carta de consentimiento Informado	53

1. MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES

Vinorelbina es un alcaloide de la vinca semisintético de segunda generación que se diferencia de los primeros alcaloides de la vinca en que tiene una sustitución en la fracción de la molécula de la catarantina en vez de la vindolina. En la actualidad, una muy diversa variedad de estudios en fase II y en fase III realizados en muchos países ha documentado la actividad de vinorelbina en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. A partir de los primeros resultados obtenidos en Italia, donde se logró un índice de respuesta del 60% con el fármaco como tratamiento de primera línea, rápidamente se adquirió más experiencia. La tabla 2 presenta un resumen de la actividad demostrada en el tratamiento de primera línea.

En 1994 se presentó una nueva formulación oral de vinorelbina en estudios clínicos.

J. Bonneterre *et al* llevaron a cabo un estudio en fase I de búsqueda de dosis en pacientes con cáncer de mama avanzado. Se evaluaron tres niveles de dosis semanalmente: 60, 80 y 100 mg/m². En este estudio se reclutaron un total de 26 pacientes. 100 mg/m² era la DMT, siendo neutropenia, náuseas/vómitos y neuroconstipación las toxicidades limitantes de la dosis. La dosis recomendada de vinorelbina oral quedó determinada en 80 mg/m²/semana para ensayos posteriores. Además, se observó actividad a 80 y 100 mg/m². Tras estos resultados, se realizó un estudio de biodisponibilidad con las dosis efectivas oral e I.V. en pacientes con tumores sólidos o linfomas. Se trataba de un estudio en fase I abierto, multicéntrico y aleatorizado que seguía un diseño de grupos cruzados con un lavado de una semana. El objetivo principal consistía en comparar la exposición sistémica de la paciente al fármaco después de las administraciones oral e I.V. de vinorelbina y evaluar la biodisponibilidad de la forma oral.

Fueron evaluables un total de 12 y 13 pacientes en la rama de 80 mg/m² de vinorelbina oral y en la rama de 25 mg/m² de vinorelbina I.V , respectivamente. El perfil de seguridad de vinorelbina oral e I.V. era equivalente, con una mayor incidencia de neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea en la formulación oral. Esto

se podría explicar por una exposición mayor al fármaco después de los 80 mg/m² de vinorelbina oral en comparación con los 25 mg/m² de vinorelbina I.V.. La biodisponibilidad de la forma oral se evaluó mediante la proporción del AUC oral e I.V., en sangre separada por las respectivas dosis. Las cápsulas blandas de vinorelbina oral se caracterizaron por una biodisponibilidad de 40 ± 10%. Las dos vías de administración presentaron una variabilidad parecida entre individuos en cuanto a la exposición al fármaco (CV = 37%-38%).

Debido a la farmacocinética lineal demostrada tanto para la vinorelbina oral como para la I.V., se realizó un análisis de bioequivalencia para determinar una correspondencia fiable de la dosis entre las dos vías de administración. Se demostraron exposiciones equivalentes en sangre entre 80 mg/m² oral frente a 30 mg/m² I.V. y entre 60 mg/m² oral frente a 25 mg/m² I.V. Se ha estudiado la relación farmacocinética/farmacodinámica en las toxicidades hematológicas observadas en el estudio de biodisponibilidad. Los descensos de los leucocitos y PMN estaban relacionados con el grado de exposición al fármaco en sangre (AUC) en las vías oral e I.V., y ello independientemente de la vía de administración de la vinorelbina.

El tercer estudio valoraba los efectos de la alimentación sobre la farmacocinética y el perfil de seguridad de vinorelbina oral en 18 pacientes con tumores sólidos o linfomas. Los perfiles farmacocinéticos observados tras la administración de vinorelbina oral en ayunas o habiendo tomado alimento eran similares. Los principales acontecimientos adversos observados (neutropenia, náuseas, vómitos, diarrea y neuro-constipación) tras la administración de vinorelbina oral en pacientes que habían tomado alimentos parecían menos frecuentes o de intensidad más leve que los notificados tras la administración de vinorelbina oral a pacientes en ayunas. Por lo tanto, se recomienda tomar vinorelbina oral con algo de alimento.

Basado en una dosis recomendada de vinorelbina oral a 80 mg/m²/semana, dio comienzo un estudio en fase II en cáncer de mama avanzado (CMA) y uno en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Tras la inclusión de 82 pacientes (35 con CMA y 47 con CPNM), se observaron efectos secundarios graves en

pacientes con estado funcional (PS) deficiente y enfermedad concurrente, como infección activa u oxigenoterapia de largo tratamiento.

En consecuencia, se modificó la pauta de tratamiento de vinorelbina oral. Se administró una dosis más baja de 60 mg/m²/semana durante las 3 primeras administraciones y posteriormente se aumentó hasta 80 mg/m²/semana en ausencia de toxicidad hematológica grave (un episodio de neutropenia de grado 4 o 2 episodios consecutivos de neutropenia de grado 3 durante el período de tratamiento inicial).

En caso de toxicidad hematológica grave, se mantuvieron las administraciones posteriores a 60 mg/m²/semana. Una vez aumentada a 80 mg/m²/semana, en caso de toxicidad hematológica grave (un episodio de neutropenia de grado 4 o 2 episodios consecutivos de neutropenia de grado 3) se redujo la dosis a 60 mg/m²/semana con un posible reescalado a 80 mg/m²/semana si apareciese una toxicidad hematológica durante las 3 últimas administraciones. Esta nueva pauta se diseñó para permitir un mejor ajuste de la dosis con arreglo a la tolerancia hematológica mientras se mantiene la actividad.

Se realizó un ensayo en fase II multicéntrico para valorar la actividad y los perfiles de seguridad y farmacocinético de vinorelbina oral en CMA.

En este ensayo, se registraron 64 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico para recibir vinorelbina oral como quimioterapia de primera línea a la dosis de 60 mg/m²/semana durante las 3 primeras semanas y posteriormente aumentar a 80 mg/m²/semana en ausencia de neutropenia grave.

Sólo 2 pacientes no escalaron a 80 mg/m²; una como resultado de una neutropenia de grado 4 y otra debido a violación del protocolo.

Durante las 3 primeras administraciones de vinorelbina oral a la dosis de 60 mg/m², se notificaron aplazamientos de más de 3 días en 8 pacientes (12,5%), afectando en total a 10 administraciones (5,4%). A la dosis de 80 mg/m²/semana, aplazamientos de dosis de más de 3 días que afectaban a 53 administraciones, en

total (11,9%). Fue necesario reducir la dosis de 80 a 60 mg/m² como resultado de toxicidad hematológica en 10 pacientes (17,2%), pero fue posible el reescalado después de otras tres administraciones sin toxicidad en 3 pacientes (5,2%). La media de la dosis de administración de vinorelbina oral fue de 62,9 ± 10,7 mg/m²/semana, y la mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 91,2%.

Un segundo ensayo abierto, multicéntrico, en fase II, evaluó vinorelbina oral como tratamiento de primera línea del CMM. En este estudio, se administró vinorelbina oral a una dosis de 60 mg/m²/semana durante las 3 primeras administraciones y posteriormente se aumentó a 80 mg/m²/semana si no aparecía neutropenia grave. Se registraron 120 pacientes. Las características de las pacientes eran: mediana de edad, 63 años, el 68% con lesiones viscerales y el 64% con 2 o más órganos afectados.

Se administró una mediana de 12,5 administraciones por paciente. La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 86,5%. El índice de respuesta total fue del 21% en la población ITT y del 23% en la población evaluable. Todas las respuestas fueron validadas por un comité independiente de evaluación. La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,1 meses.

Las medianas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fueron de 4,6 y 19,3 meses, respectivamente. El principal efecto tóxico observado en este ensayo fue neutropenia.

Actualmente, gracias a la efectividad y eficiencia demostrada por medio de estudios clínicos y cuestionarios de calidad de vida, la FDA y la EMEA ha aprobado el tratamiento con vinorelbina en pacientes con cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de próstata metastásico.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el tratamiento del cáncer de mama metastásico en la actualidad pueden considerarse dos tipos de tratamientos de acuerdo al perfil de la paciente: aquellas pacientes que son candidatas a tratamiento con quimioterapia y aquellas que no lo son. Para el primer grupo, las antraciclinas son la base del tratamiento seguido de taxanos (considerando antecedentes de neoadyuvancia y/o adyuvancia) y posterior a estos agentes, no hay un estándar de tratamiento, sin embargo, entre las opciones de citotóxicos se encuentran: vinorelbina oral, Capecitabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino ixabepilona, entre otros; mismos que se utilizan solos o en combinación. En los últimos tiempos, varios agentes nuevos orales análogos de quimioterapéuticos intravenosos (i.v.) ya existentes han sido sometidos a ensayos preclínicos y clínicos en sus primeras fases. De hecho, los estudios han indicado que las líneas I.V. eran una inmensa fuente de molestias y tensión para los pacientes. Este problema se ha aliviado en parte con el uso de "Port-a-caths" y vías de acceso periférico; no obstante, estos dispositivos son costosos, dolorosos a corto plazo y están asociados a complicaciones (infecciones, hemorragias y neumotórax). La comodidad y el ahorro de costes a la hora de evitar visitas a las unidades de quimioterapia son otras de las ventajas de los agentes orales.

Para el segundo grupo de pacientes se encuentran las opciones de bloqueo hormonal o terapia de soporte de acuerdo al estado de los receptores hormonales, y a sus condiciones generales (ECOG).

Por medio de este estudio se propone conocer el tiempo a la progresión de pacientes con cáncer de mama metastásico, previamente expuestas a antraciclinas y taxanos, con Vinorelbina oral.

Dentro de las ventajas de los tratamientos orales podemos mencionar aquellas que no solo benefician a los pacientes sino a las instituciones: mayor comodidad para el paciente al administrarse un tratamiento en su domicilio, menor costo en traslados a hospitales, menor costo en toma de muestras sanguíneas para estudios de laboratorio, menor saturación de citas para consulta, mayor

disponibilidad de salas de quimioterapia, mayor disponibilidad de equipo de enfermería, entre otros.

Con los antecedentes anteriores se pretende conocer y demostrar los beneficios en efectividad y eficiencia del tratamiento con Vinorelbina oral en pacientes con cáncer de mama metastásico.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Dado que vinorelbina en su presentación oral se encuentra accesible en nuestra institución para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, se busca poder tener la experiencia mexicana con la combinación de esta droga en distintos perfiles de pacientes:

- Para pacientes candidatas a monoterapia: Vinorelbina oral sola
- Para pacientes candidatas a poliquimioterapia y estado de HER2/neu negativo (especialmente aquellas con enfermedad visceral): la combinación de vinorelbina oral más Capecitabina.
- Para pacientes con enfermedad HER2/neu positiva: la combinación de vinorelbina oral más trastuzumab.

Los objetivos del tratamiento en los diferentes perfiles de paciente se asocian a corto plazo en demostrar la efectividad y seguridad de vinorelbina oral; poder seleccionar en forma adecuada a las pacientes para poder proporcionar mayor comodidad en el tratamiento, y de esta forma liberar la saturación de las salas de quimioterapia y de la consulta en estas pacientes. A mediano plazo, y de acuerdo a los resultados observados en la población en estudio se pretende la publicación de los mismos, y a largo plazo demostrar el impacto del tratamiento en el periodo libre de enfermedad, además de la supervivencia libre de progresión.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Mostrará Vinorelbina oral ser un tratamiento efectivo y seguro como monoterapia,?
2. ¿Mostrará Vinorelbina oral en combinación con Capecitabina un alto rango de respuestas en pacientes candidatas a poliquimioterapia y con enfermedad visceral (predominantemente hepática),?
3. ¿Mostrará la combinación de vinorelbina oral con trastuzumab ofrecer respuesta mayores que el tratamiento estándar (taxano + trastuzumab)?
4. ¿Mostrará vinorelbina oral ser un tratamiento conveniente para el paciente por la administración oral y la menor necesidad de visitas al hospital ?
5. ¿Mostrará la seguridad del tratamiento con vinorelbina oral relacionado con toxicidad hematológica no impactar en el estado funcional del paciente?

1.5 HIPOTESIS

1. Si vinorelbina oral es un tratamiento efectivo y seguro como monoterapia, entonces es una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico candidatas a monoterapia.
2. Si vinorelbina oral en combinación con Capecitabina es un tratamiento efectivo por el alto rango de respuestas objetivas en pacientes candidatas a poliquimioterapia y con enfermedad visceral (predominantemente hepática), entonces se debe considerar en este subgrupo de pacientes.
3. Si la combinación de vinorelbina oral con trastuzumab ofrece respuesta mayores que el tratamiento estándar (taxano + trastuzumab) entonces es la opción preferida de tratamiento en pacientes HER2/neu positivas.
4. Si vinorelbina oral es un tratamiento conveniente para el paciente por la administración oral y la menor necesidad de visitas al hospital, entonces es un tratamiento que disminuirá la demanda en salas de quimioterapia y en consulta externa.
5. Si la seguridad del tratamiento con vinorelbina oral relacionado con toxicidad hematológica no impacta en el estado funcional del paciente, entonces se puede disminuir el número de visitas a los laboratorios entonces se disminuye la demanda de estas unidades y se puede aumentar el confort del paciente.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Demostrar la efectividad y seguridad del tratamiento con vinorelbina oral en pacientes con cáncer de mama metastásico, indicado según cualquiera de los siguientes tres perfiles de paciente: monoterapia, combinado con Capecitabina y/o combinado con trastuzumab.

Comprobar los resultados en rangos de respuesta y periodo libre de progresión del tratamiento con vinorelbina oral en pacientes con cáncer de mama metastásico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Para paciente candidatas a monoterapia, el tratamiento con vinorelbina oral busca los siguientes objetivos específicos: como objetivo primario, evaluar el tiempo de respuesta y como objetivos secundarios, el tiempo a la progresión y la evaluación del perfil de seguridad.
2. Para pacientes candidatas a poliquimioterapia (vinorelbina oral más Capecitabina), como objetivo primario se busca evaluar el tiempo a la progresión de la enfermedad, y como objetivos secundarios, evaluar los rangos de respuesta objetiva, el perfil de seguridad y la supervivencia global.
3. Para pacientes HER2/neu positivas, candidatas a trastuzumab y vinorelbina oral, el objetivo primario es evaluar el rango de respuesta global, y los objetivos secundarios son evaluar el perfil de seguridad de la combinación, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, y supervivencia global.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se busca incluir, para cada una de las indicaciones de vinorelbina oral, un total de 35 pacientes, para alcanzar una muestra estadísticamente significativa, y poder evaluar a los primeros 20 pacientes basado en los resultados obtenidos, tomando en cuenta que todos los pacientes deben haber recibido como mínimo dos ciclos de tratamiento para ser considerados para la evaluación.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Para pacientes candidatas a monoterapia con vinorelbina oral:

- Paciente con cáncer de mama metastásico con HER2/neu negativo.
- Carcinoma de mama histológica o citológicamente probado como primer diagnóstico. Las pacientes deben tener al menos una lesión bi-dimensional medible y/o enfermedad evaluable. Las lesiones previamente radiadas no se aceptan como único sitio de afectación, a menos que la radioterapia haya sido terminada en al menos tres meses.
- Edad de 18 a 70 años.
- Estado funcional ≤ 2 de acuerdo a la clasificación de la OMS (apéndice II).
- Pacientes vírgenes a tratamiento en el terreno metastasico o con antecedente previo de tratamiento con una ó dos líneas de quimioterapia previas en el terreno metastásico
- Expectativa de vida de más de tres meses.
- Adecuada función hematológica, hepática y renal.
 - Hemoglobina ≥ 10 g/dl,
 - Plaquetas $\geq 100000 / \text{mm}^3$
 - Cuenta de neutrófilos absolutos $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Bilirrubina total ≤ 1.5 x del límite superior normal
 - Transaminasas ≤ 2.5 x del límite superior normal
 - Creatinina ≤ 1.5 mg/dl
- Sin síntomas de enfermedad metastásica a SNC.
- Completar estudios de screening en no más de 15 días previos al inicio del medicamento de estudio.

Para pacientes candidatas a poliquimioterapia, con vinorelbina oral más

Capecitabina:

- Cáncer de mama metastásico con estado de HER2/neu negativo.
- Carcinoma de mama confirmado por histología o citología. Los pacientes deben tener al menos una lesión medible y/o enfermedad evaluable. Lesiones previamente radiadas son aceptadas a menos que la radioterapia haya sido administrado en los tres meses previos.
- Edad de 18 a 70 años
- Estado funcional ≤ 2 de acuerdo a la clasificación WHO
- Pacientes vírgenes a tratamiento en el terreno metastasico o con antecedente previo de tratamiento con una ó dos líneas de quimioterapia previas en el terreno metastásico
- Expectativa de vida de más de 3 meses.
- Adecuada función hepática, renal y hematológica:

Hemoglobina ≥ 11 gr/dl

Plaquetas $\geq 100,000/ \text{mm}^3$

Cuenta absoluta de neutrófilos $\geq 1,500/\text{mm}^3$

Bilirrubina total ≤ 1.5 veces el valor superior normal

Transaminasas ≤ 2.5 veces el valor superior normal

Creatinina $\leq 130 \mu\text{mol} /\text{L}$

- Sin síntomas de enfermedad en sistema nervioso central.
- Inicio de estudios de selección para el protocolo de al menos dos semanas previas al inicio del tratamiento.

Para pacientes HER2/neu positivo, la combinación de vinorelbina oral más trastuzumab debe cumplir con los siguientes criterios:

Mujeres con:

- Edad \geq 18 años,
- Adenocarcinoma de mama histológicamente confirmado;
- Enfermedad metastásica documentada en pacientes vírgenes a tratamiento en el terreno metastásico o con antecedente previo de tratamiento con una ó dos líneas de quimioterapia previas en el terreno metastásico
- HER2 positivo (determinado por IHH 3+ o FISH+) en el tumor primario o en el sitio de metástasis;
- Al menos una lesión medible por medio de criterios de RECIST y/o enfermedad evaluable;
- Las pacientes pueden haber recibido radioterapia previa pero no en los sitios a evaluar respuesta tumoral. A intervalo mínimo de 4 semanas debe estar documentado en forma previa al término de la radioterapia;
- Estado funcional: \leq 2
- Esperativa de vida \geq 16 semanas;
- Función cardíaca documentada por ecocardiograma o ultrasonido con FEVI \geq 50%.
- Adecuada función hematológica, hepática y renal evidenciada por medio de los siguientes parámetros:
- Hemoglobina \geq 10 g/dL;
- Cuenta absoluta de neutrófilos \geq $2 \times 10^9/L$;
- Cuenta de plaquetas \geq $100 \times 10^9/L$;
- Bilirubina Total \leq $1.5 \times$ UNL (UNL: límite superior normal);
- TGO/TGP \leq $2.5 \times$ UNL, (\leq $3.5 \times$ UNL en caso de metástasis hepáticas);
- Fosfatasa Alcalina $<$ 2.5 UNL (or $<$ 5 UNL en caso de metástasis óseas);
- Depuración de creatinina $>$ 50 mL/min; calculada por fórmula de Cockcroft-Gault.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- **Para pacientes candidatas a monoterapia con vinorelbina oral:**
 - Recurrencia local sin enfermedad visceral.
 - Enfermedad metastásica a SNC demostrable o infiltración leptomeníngea.
 - Periodo de embarazo y/o lactancia.
 - Otras condiciones serias de enfermedad.
 - Pacientes masculinos.
 - Pacientes previamente tratados con vinorelbine.
 - Pacientes con conocimientos de emesis “psicológica” inducida por QT.

- **Para pacientes candidatas a poliquimioterapia con Capecitabina más vinorelbina oral:**
 - Metástasis óseas o derrame pleural maligno como único sitio de metástasis.
 - Infiltración conocida a sistema Nervioso central y/o leptomeninges.
 - Embarazo o periodo de lactancia
 - Condiciones médicas severas
 - Pacientes hombres
 - Pacientes previamente tratados con vinorelbina y/o capecitabina.
 - Paciente con antecedentes de emesis psicológica inducida por quimioterapia.

- **Para pacientes candidatas HER2/neu positivo candidatas a trastuzumab y vinorelbina oral:**
 - Recaída local después de tratamiento conservador o tumor contralateral;
 - Embarazo o periodo de lactancia;
 - Pacientes con síntomas sugestivos de involucro de SNC y/o metástasis leptomeníngeas.
 - Terapia hormonal concomitante para cáncer de mama metastásico;

- Síndrome de mala absorción o alguna enfermedad que condicione mala función gastro-intestinal o refección intestinal mayor del estómago o intestino delgado proximal que pueda afectar la absorción de vinorelbine oral;
- Pacientes pre-tratados con alcaloides de la vinca
- Neuropatía periférica actual \geq grade 2 de acuerdo a los criterios NCI.
- Pacientes con disfagia, o cualquier inhabilidad para tragar las cápsulas;
- Otras condiciones médicas serias:
- Enfermedad cardíaca:
- Insuficiencia Cardíaca (NYHA III o IV);
- Infarto agudo al miocardio en los 12 meses previos;
- Arritmias que requieran tratamiento continuo;
- ECG con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda (Índice de Sokolow > 40);
- Bloqueo completo de la rama izquierda de HH;
- Bloqueo completo de rama derecha más hemibloqueo anterior izquierdo o hemibloqueo posterior izquierdo;
- Insuficiencia Coronaria (Depresión de segmento ST > 2 mm como mínimo);
- Hipertensión arterial no controlada.
- Diabetes no controlada;
- Hipercalcemia no controlada;
- Infecciones significantes clínicamente activas;
- Antecedente de trasplante previo.
- Participación en estudio clínico previo con alguna droga de investigación con 30 días previos al registro;
- Historia de otra neoplasia con antecedente de 5 años a excepción de carcinoma de células basales de la piel ó carcinoma in situ del cérvix.

4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Hipersensibilidad a componente de los vinca alcaloides.
- Tres eventos consecutivos de neutropenia G3 ó G4
- Toxicidad inaceptable que comprometa la vida del paciente
- Progresión de la enfermedad
- Inicio de protocolo con otra droga en investigación.
- Embarazo o lactancia
- Deseo de la paciente de abandonar el tratamiento.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Fase II, descriptivo, prospectivo, observacional.

6. DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Posterior a cumplir con los criterios de inclusión y exclusión así como la firma del consentimiento informado se programa el tratamiento de acuerdo al protocolo Para cada una de las indicaciones de vinorelbina oral en el tratamiento de cáncer de mama metastásico se usarán las siguientes dosis, con frecuencia de cada 21 días, independientemente del esquema:

Para paciente candidatas a monoterapia con vinorelbina oral: inicio a 60mg/m² día 1,8 y 15 de primer ciclo, posteriormente continuar con dosis de 80mg/m² a partir de ciclo 2, días 1,8 y 15 Esquema de cada 28 días.

Para pacientes candidatas a tratamiento combinado de vinorelbina oral más Capecitabina;

La dosis de vinorelbina oral es de 60mg/m² día 1 y 8 del primer ciclo y posteriormente la dosis se aumenta a 80mg/m² día 1 y 8 a menos que se presente neutropenia severa, según la clasificación de toxicidad de NCCN. Los ciclos se administran es esquema de cada 21 días.

La dosis de capecitabina es de 2000mg/m² dividido en dos tomas en el día, por un total de 14 días. Después de 14 días de tratamiento se inicia una semana de descanso, para administrar la dosis en un periodo total de 3 semanas.

La profilaxis con antieméticos será administrado de la siguiente manera:

Antagonista de serotonina 60 min antes de cada administración de vinorelbina oral.

Para pacientes HER2/neu positivo candidatas a tratamiento con vinorelbina oral más trastuzumab:

Vinorelbina Oral: 60 mg/m² en día 1, día 8 y día para ciclo 1, posteriormente 80 mg/m² en día 1, día 8 para ciclos siguientes.

- Trastuzumab : 4 mg/kg i.v. en día 1 (dosis de carga)
En forma posterior 2 mg/kg I.V. semanal comenzando en día 8 y continuando en forma semanal para ciclos siguientes ó
- 8 mg/kg I.V. en día 1 para ciclo 1 (dosis de carga)
Posteriormente 6 mg/kg I.V. D1 cada 3 semanas para ciclos siguientes.

La administración del tratamiento se realizara hasta la presencia de progresión, toxicidad o muerte.

Se realizaron estudios de extensión como US hepático, TAC de torax, TAC AP, Rastreo oseo dependiendo de la extensión de la enfermedad, después de cada 4 ciclos de tratamiento.

Al inicio de cada ciclo de tratamiento se realizara:

Examen clínico, Química sanguínea de 3 elementos (Glucosa, Urea, Creatinina)
Enzimas y pruebas de funcionamiento hepático , Biometría hemática completa.

7. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Edad: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en años, la cual es definida como número de años cumplidos

Peso: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en Kilogramos, y al cuál corresponderá al paciente al momento del ingreso al estudio

Talla: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros y hasta 2 decimales; la cuál corresponderá a la estatura del paciente al ingreso al protocolo

ECOG: Variable cualitativa, discreta, definida en estadios del 0-4 de acuerdo a la clasificación del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), se establecerá de acuerdo a la clasificación correspondiente al momento de la recolección de datos:
0-Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.

1- Limitación para actividades que requieren de grandes esfuerzos físicos

2- Se vale por sí mismo, puede estar fuera de cama o en reposo menos del 50% del día

3- No se vale por sí mismo, se encuentra encamado o en reposo más del 50% del día

4- Inválido, dependiente y encamado al 100%

Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se registrarán aquellas manifestaciones clínicas secundarias a toxicidad por el tratamiento en estudio

Valoración de la Respuesta: Variable cualitativa, nominal con escala de medición basada en los criterios de la OMS, la respuesta del tumor será medida por evaluación clínica y estudios de imagen, la cuál será evaluada durante las visitas y al final del tratamiento, así como de 8 a 12 semanas posterior al término

Respuesta objetiva: Es el cambio en la suma de los productos de los diámetros mayor y perpendicular, no. máximo número de lesiones especificadas

Respuesta Completa: Desaparición de toda enfermedad conocida, confirmada mayor o igual a 4 semanas

Respuesta Parcial: Mayor o igual del 50% de disminución de la línea basal, confirmada por más de 4 semanas

Progresión de la Enfermedad: Incremento de más o igual al 25% en una o más lesiones o aparición de nuevas lesiones

Enfermedad Estable: Ningún criterio de respuesta parcial o progresión (sin cambios)

No evaluable: Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de lesiones en hueso, leptomeninges

Supervivencia libre de progresión: Desde el registro en el protocolo hasta la progresión, recaída o muerte de cualquier causa, lo que ocurra primero

Supervivencia Global: Es definida desde el registro en el estudio hasta su muerte por cualquier causa

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico univariado consistirá en medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y medianas y rangos o percentilas para las variables cualitativas. Para la descripción de la sobrevida libre de progresión y sobrevida global se realizarán curvas de Kaplan Meier.

Debido a que no se consiguió concluir el reclutamiento además de no alcanzar el seguimiento al momento de realizar el reporte de esta tesis, no se logró realizar el análisis de Sobrevida Libre de Progresión y sobrevida global con curvas de Kaplan Meier.

Dicho análisis se realizara al concluir el reclutamiento.

9. RECURSOS

9.1 Humanos

Personal del Servicio de Oncología Médica (Residentes, Médicos Adscritos, Enfermería)

Personal de Laboratorio, para la toma de muestras y procesamiento de las mismas

Personal del Servicio de Radiología e Imagen (Médicos Adscritos, Residentes, Enfermería y Técnicos en turno) para la realización, procesamiento e interpretación de los estudios de gabinete.

9.2 Físicos

Consultorios del área de consulta externa del servicio de Oncología médica (ubicados en el primer piso de la torre de Consulta externa), sala de aplicación de quimioterapia o en su defecto cama de hospitalización y equipos del servicio de radiología e imagen.

9.3 Financiamiento

Proyecto de investigación no comercial.

Este estudio no cuenta con apoyo, respaldo o financiamiento por parte de la industria farmacéutica.

Los fármacos que se utilizaran forman parte del cuadro básico y están disponibles en este hospital.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todo paciente ingresado al estudio deberá firmar una Carta de Consentimiento Informado, en donde en forma escrita y en lenguaje no médico se le explicará sobre los objetivos del estudio, el plan de tratamiento y los posibles efectos adversos del mismo.

El estudio se realizará de acuerdo a los lineamientos acerca de investigación en humanos con Criterios de la Convención de Helsinki y se adhieren a las regulaciones locales y nacionales en esta materia.

Cualquier modificación se someterá al Comité de Ética e Investigación.

11. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Planeación de estudio y revisión de la literatura : Octubre 2010

Sometimiento al Comité de Ética y Comité de Investigación: Enero 2011

Inicio del estudio e inclusión de pacientes: Junio 2011

Recolección de datos análisis de la información: Diciembre 2012

Presentación de resultados e impresión de la tesis: Febrero 2013

12. RESULTADOS

Se presentan los resultados preliminares del tratamiento con Vinorelbina en cáncer de mama metastásico, el presente protocolo aún se encuentra en periodo de reclutamiento. Hasta el presente momento se reclutaron 38 pacientes de Junio de 2011 a Diciembre 2012, con diagnóstico de Cáncer de mama metastásico, que hubieran progresado a Taxanos, antraciclinas y fueran candidatas a tratamiento con vinorelbina como monoterapia o combinación con Capecitabina o Trastuzumab

Características de los pacientes

Se reclutaron 38 pacientes, el 100% del sexo femenino, con ECOG entre 0 y 1 (70%) siendo el Carcinoma ductal infiltrante la histología más frecuente en el 70% de las pacientes, **(Tabla 1)** El 70% habían recibido QT previa (antraciclinas, taxanos o ambos). Radioterapia entre 22-70% de pacientes y 50% con hormonoterapia previa. **(Tabla 2)**

De las 38 pacientes, 8 (21%) fueron candidatas a tratamiento con Vinorelbine + Trastuzumab, 14 pacientes (37%) en el grupo de Vinorelbina y 16 (42%) en el grupo de Capecitabina + Vinorelbina **(Figura 1)**

En el grupo de Vinorelbina monodroga, el 64% de las pacientes tenían Receptores de progesterona y estrógenos positivos, y 25% HER 2 positivo.

En el grupo de Vinorelbina + Capecitabina, el 50% de las pacientes tenían Receptores de progesterona y estrógenos positivos, y el 100% HER 2 negativo

En el grupo de Vinorelbina + Trastuzumab, el 25% de las pacientes tenían Receptores de Progesterona y estrógenos positivos, y el 100% Her 2 positivo

Tabla 1

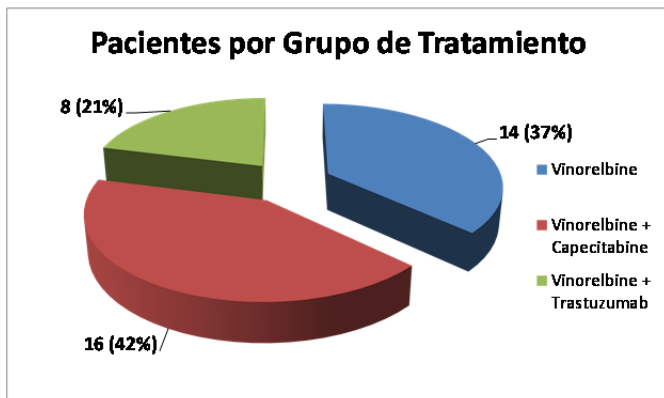
Características de la Neoplasia por grupos de tratamiento

	Vinorelbine		Vinorelbine + capecitabine		Vinorelbine + Trastuzumab	
Número pacientes grupo	14		16		8	
Ubicación Neoplasia	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Mama derecha	7	50%	5	31%	4	50.0%
Mama izquierda	6	43%	10	63%	3	37.5%
Bilateral	1	7%	1	6%	1	12.5%
Sin datos	0	0%	0	0%	0	0.0%
Tipo histológico						
Carcinoma ductal invasivo	9	64%	14	88%	5	62.5%
Carcinoma medular	0	0%	1	6%	0	0.0%
Carcinoma tubular	1	7%	0	0%	3	37.5%
Carcinoma mucinoso	1	7%	0	0%	0	0.0%
Carcinoma lobulillar invasivo	2	14%	1	6%	0	0.0%
Sin datos	1	7%	0	0%	0	0.0%
Extensión de la enfermedad						
Locorregional	11	79%	13	81%	6	75%
Metastásico	3	21%	2	13%	2	25%
Sin datos	0	0%	1	6%	0	0%

Tabla 2

Características de la neoplasia y tratamiento, para cada uno de los grupos en estudio						
	Vinorelbine (N=14)		Vinorelbine + Capecitabine (N=16)		Vinorelbine + Trastuzumab (N=8)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
No. de pacientes						
Confirmación diagnóstica						
Histología	9	64%	14	88%	8	100%
ECOG						
0	7	50%	4	25%	3	38%
1	4	29%	9	56%	2	25%
2	0	0%	1	6%	3	38%
3	2	14%	0	0%	0	0%
Sin datos	1	7%	2	13%	0	0%
Quimioterapia previa						
Si	11	79%	11	69%	6	75%
No	3	21%	3	19%	2	25%
sin datos	0	0%	2	13%	0	0%
Radioterapia previa						
Si	7	50%	11	69%	4	50%
No	7	50%	3	19%	4	50%
Sin datos	0	0%	2	13%	0	0%
Hormonoterapia previa						
Si	11	79%	8	50%	4	50%
No	3	21%	6	38%	4	50%
Sin datos	0	0%	2	13%	0	0%

Figura 1



Evaluación de toxicidad

Se realizó un análisis de la toxicidad presentada posterior a la aplicación de cada ciclo de tratamiento.

Los eventos adversos no hematológicos en las 38 pacientes que han recibido el tratamiento se encuentran registrados en la **tabla 3**

Siendo los más frecuentes para el grupo de Vinorelbina monodroga: Náusea, Vómito y Neuropatía en un 25%

Para el grupo de Vinorelbina más Capecitabina se presentó en un 40% Neuropatía periférica, Fatiga en un 20% y Síndrome Mano Pie en un 15%

Para el grupo de Vinorelbina más Trastuzumab Se presentó Náusea en un 36%, Estreñimiento y Fatiga en un 27%

Durante el tratamiento, no se presentaron eventos adversos no hematológicos grado 4 o 5.

Los eventos adversos hematológicos consistieron en anemia, leucopenia y neutropenia, No se reportó trombocitopenia en ninguno de los grupos de tratamiento (**Tabla 4**) (**Grafica 1**)

En el grupo de Vinorelbina monodroga, Se reportó anemia en el 20% grado 1 y 10% grado 2, Leucopenia grado 1 en el 11% y 5.5% grado 3; Neutropenia grado 1 en el 18% y 9.1% grado 2

En el grupo de Vinorelbina + Capecitabina se reportó anemia en el 40% grado 1 y 20% grado 2; Leucopenia grado 1 en el 61% y 5.5% grado 2 y 3; Neutropenia grado 1 en el 63% y 9.1% grado 2

En el grupo de Vinorelbina + Trastuzumab el 10% presentó anemia grado 2; 5.5% Leucopenia grado 1 y 2, sin presentar neutropenia en este grupo de pacientes

No se presentaron eventos adversos hematológicos serios

Tabla 3

Efecto adverso	Vinorelbine (n=12)		Vinorelbine + Capecitabine (n=14)		Vinorelbine + Trastuzumab (n=5)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Diarrea	2	17%	0	0%	0	0%
Nausea	3	25%	2	10%	4	36%
Vómito	3	25%	1	5%	0	0%
Neuropatía	3	25%	8	40%	0	0%
Estreñimiento	1	8%	0	0%	3	27%
Dolor Abdominal	0	0%	2	10%	0	0%
Cefalea	0	0%	0	0%	1	9%
Fatiga	0	0%	4	20%	3	27%
SMP	0	0%	3	15%	0	0%
Total	12/12*	100%	20/14*	100%	11/5*	100%

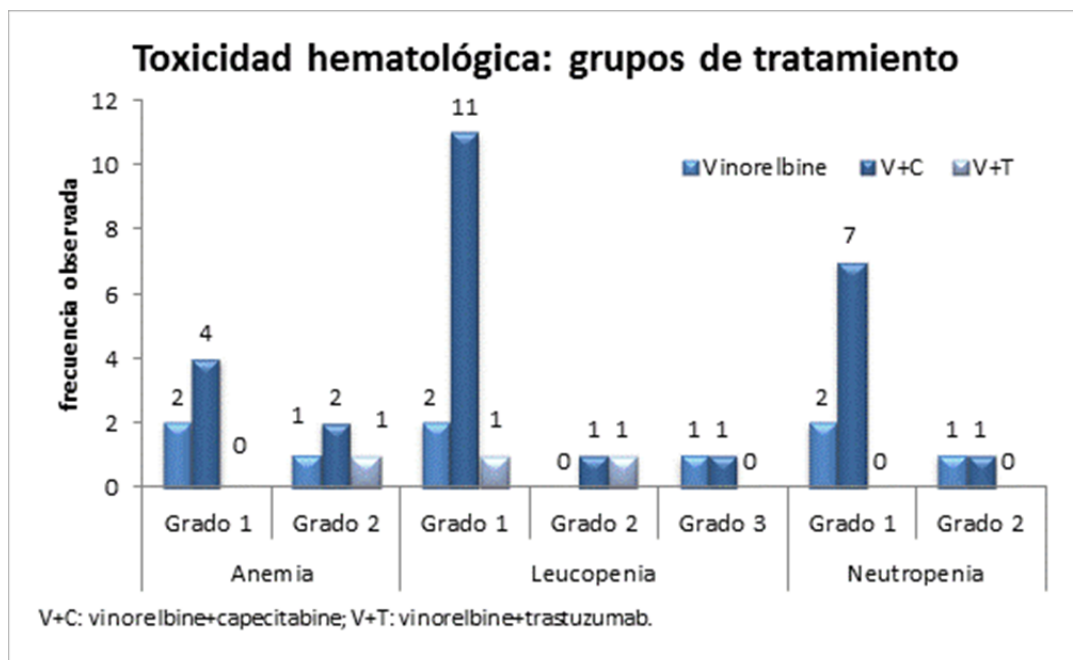
SMP: síndrome mano-pie: *proporción: número total de episodios con toxicidad no hematológica en relación al número de pacientes por brazo de tratamiento

Tabla 4

Toxicidad hematológica por grupos de tratamiento			
Toxicidad / grado	Vinorelbine (N=12)	Vinorelbine + Capecitabine (N=14)	Vinorelbine + Trastuzumab (N=5)
Anemia (n=10)			
Grado 1	2 (20%)	4 (40%)	0
Grado 2	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)
Grado 3	0	0	0
Leucopenia (n=18)			
Grado 1	2 (11.1%)	11 (61.1%)	1 (5.5%)
Grado 2	0	1 (5.5%)	1 (5.5%)
Grado 3	1 (5.5%)	1 (5.5%)	0
Neutropenia (n=11)			
Grado 1	2 (18.2%)	7 (63.6%)	0
Grado 2	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0
Plaquetopenia (n=0)	0	0	0
Total (n=23)	9/12	27/14	3/5

El porcentaje se calculó en base a los eventos de toxicidad observados.

Grafico 1



13. DISCUSIÓN

El presente estudio fase II, tiene como objetivo valorar la efectividad y toxicidad del uso de Vinorelbina como monoterapia o en combinación con Capecitabina o Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico posterior a falla con antraciclinas y taxanos

Este reporte preliminar describe las toxicidades presentadas en las 38 pacientes que hasta el momento se han incluido en el estudio. Al término de inclusión de pacientes se reportará la eficacia con tasas de respuesta y Sobrevida libre de progresión.

El tratamiento con Vinorelbina en este estudio ha sido bien tolerado; como se observó en las tablas previas de efectos adverso las toxicidades más frecuentes no hematológicas fueron náusea, vómito, diarrea y neuropatía, ninguna de ellas causó suspensión del tratamiento de manera definitiva, Mielosupresión, específicamente neutropenia es la toxicidad hematológica más frecuente, esta es la responsable de la mayoría de los ajustes de dosis que se realizan con el tratamiento, lo cual coincide con los estudios Fase II y III reportados.

Los esquemas basados con antraciclinas y taxanos se han vuelto el estándar de tratamiento en el cáncer de mama adyuvante. En el terreno paliativo del cáncer de mama, existen múltiples opciones de tratamiento activo, sin embargo pocas en presentación vía oral.

El desarrollo de quimioterapia en presentación oral ofrece mayor comodidad para el paciente al administrarse un tratamiento en su domicilio, menor costo en traslados a hospitales, menor costo en toma de muestras sanguíneas para estudios de laboratorio, menor saturación de citas para consulta, mayor

disponibilidad de salas de quimioterapia, mayor disponibilidad de equipo de enfermería, entre otros.

Vinorelbina oral como agente único es una opción de tratamiento en aquellos pacientes con enfermedad limitada, principalmente aquellas pacientes sin metástasis viscerales agresiva o con rápida progresión, demostrando en diferentes estudios un adecuado control de la enfermedad y toxicidad aceptable, preservando la calidad de vida de la paciente.

Vinorelbina en combinación con Capecitabina es altamente activo en pacientes con enfermedad visceral, Según estudios esta combinación es una alternativa para pacientes no candidatos a combinaciones con taxanos, La toxicidad asociada a este esquema es manejable, siendo lo más frecuente Toxicidad Gastrointestinal.

Vinorelbina en combinación con Trastuzumab ha demostrado sinergismo en estudios preclínicos lo cual se traslada a un beneficio clínico demostrado

En múltiples estudios vinorelbina oral se ha continuado hasta la progresión, sin un número preestablecido de ciclos, Debido a su toxicidad aceptable y manejable permitiendo una mayor duración del tratamiento,

Las guías internacionales recomiendan Vinorelbina como opción de tratamiento en cáncer de mama metastásico debido a que ha demostrado ser eficaz y con toxicidades manejables

13.CONCLUSIONES

En resumen Vinorelbina es altamente efectivo y bien tolerado en pacientes con Cáncer de mama metastásico

Debido a la poca cantidad de pacientes incluidos hasta el momento, no podemos llegar a una conclusión lo que si podemos mencionar que la toxicidad que se ha presentando es aceptable, manejable y que ha permitido la aceptación del tratamiento

Con estos datos recolectados hasta el momento es difícil calcular la Sobrevida Global y la Sobrevida Libre de progresión y por lo cual debemos de esperar a reclutar en número de muestra propuesta así como esperar el tiempo para lograr la estimación de Sobrevida libre de progresión y Sobrevida Global.

15. BIBLIOGRAFIA

Bibliografía.

[1] Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. INEGI 2004.
Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer: a review including the M.D.Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel IM, eds. *High-risk breast cancer*. Berlin: Springer-Verlag, 1991: 382-415.

[2] Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria of inoperability. *Am Surg* 1943; 118; 859-866.

[3] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007. Update recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312.

[4] Harris J., Lippmann M.E., Morrow M., Osborne C.K.
Diseases of the Breast
(Second Edition), 2000

[5] O'Shaughnessy J.
Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer
Oncologist 10 (suppl 3):20-29, 2005

[6]Clamp A., Danson, S., Nguyen H. et al.
Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease
The Lancet Oncology 5:607-616, 2004

[7] Coleman R.
Monitoring of bone metastases
Eur J Cancer 34:252-259, 1998

- [8] Harvey H.
Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma.
Cancer, 15 Oct 1997, 80: n°8 suppl, 1646-51
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer
Version 1.2009
- [10] Min Y., Tai S., Fei J. et al.
Comparaison of endocrine therapy and chemotherapy for bone metastasis of breast cancer
Chinese Journal of Oncology 26:177-80, 2004
- [11] Findlay M., Von Minckwitz G., Wardley A.
Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength
Ann Oncol 19: 212-22, 2008
- [12] Weisenberg R.C.
Microtubule formation in vitro in solutions containing low calcium concentrations
Science 177: 1104-1105, 1972
- [13] Paintrand M.R., Pignot I.
Navelbine®: an ultrastructure study of its effects
J Electron Microscopy; 32: 115-124; 1983
- [14] Cros S., Takoudju M., Schaepelynck-Lataste H., Samak R., Wright M.
Comparative in vitro and in vivo study of Navelbine® ditartrate (Nor-5'-anhydrovinblastine) with the two antitumor compounds: Vinblastine and Vincristine.
In: ISHIGAMI J., ed. Recent Advances in Chemotherapy. Anticancer, section 1, Tokyo, University Press: 477-478, 1985.

- [15] Goa KL., Faulds D.
Vinorelbine: A review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy.
Drugs and Aging 1994, 5 (3): 200-34
- [16] Canobbio L., Boccardo F., Pastorino G., Brema F. et al.
Phase II study of Navelbine in advanced breast cancer
Semin. Oncol. 16, suppl. 4: 33-36, 1989
- [17] Fumoleau P., Delgado F., 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
- [18] Terenziani M., Bonadonna G. et al.
Vinorelbine: an active, non cross-resistant drug in advanced breast cancer. Results from a phase II study
Breast Cancer Research and Treatment 39: 285-291, 1996
- [19] Bruno S., Lira P., Mickiewicz E. et al.
Phase II study of weekly vinorelbine as a single agent in first line Advanced Breast Cancer Chemotherapy
Am J Clin Oncol 18: 5 392-396, 1995
- [20] Garcia-Conde, J., Lluch A., et al.
Phase II study of Navelbine in previously untreated advanced breast cancer
Annals of Oncology: 854-857, 1994
- [21] Romero A, Rabinovich M.G., Vallejo C.T. et al.
Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma
J Clin Oncol 12 : 336-341 ; 1994

[22] Twelves CJ, Dobbs NA, Curnow A.

A phase II, multicentre, UK study of vinorelbine in advanced breast cancer

Br J Cancer 70 5 : 990-993 ; 1994

[23] Weber B.L., Vogel C., Jones S., Harvey H., Hutchins L., Bigley J., and Hohneker J.

Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer

J. Clin. Oncol. 13 :2722-2730, 1995

[24] Investigator's brochure Navelbine Orale

version 8

May 2009

[25] Bonneterre J., Senac I., Variol P., Danel P.

Dose finding study of weekly oral vinorelbine (Navelbine®) in patients with advanced breast cancer,

Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres, France

Internal study report PM259 IN M 156

[26] 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

[27] Bugat R., Senac I., Variol P., Danel P.

Effect of food on pharmacokinetic profile and safety of oral vinorelbine in patients with solid tumours or lymphomas

Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres, France, Internal report PM259 IN M 161

[28] Depierre A., Freyer G., Jassem J. et al.

Oral vinorelbine : feasibility and safety profile

Ann Oncol 2001; 12: 1677-1681

[29] Jassem J., Ramlau R., Karnicka-Mlodkowska H. et al.

A multicenter randomised phase II study of oral versus intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer

Ann Oncol 2001; 12: 1375-1381

[30] 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 (N°1): 35-40

16. ANEXOS

16.1 Hoja de Recolección de Datos

16.2 Criterios de Toxicidad

16.3 Carta de consentimiento Informado

16.1 Hoja de recolección de datos.

Numero de paciente
Centro

Nombre	
Edad:	Teléfono:
Dirección:	

Peso en kg	Talla en cm	SC en m ²	FC por minuto	FR por minuto	TA en mmHg

Diagnostico patología

Fecha de diagnostico oficial (d/m/a)			
---	--	--	--

Diagnostico histopatológico, Receptores Hormonales, Her 2			

Antecedentes de importancia

Diagnostico	Fecha de diagnostico				Activo		Tratamiento actual	
	m		A		SI	NO	SI	NO
Respiratorio								
Cardiológico								
Vascular								
Digestivo								
Endocrino								
Alergias								
Otro								
Otro								

Medicamentos no oncológicos

Medicamento	Indicación y dosis día	Fecha Inicio			
		M		a	

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

ECOG	
------	--

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y OTROS

Laboratorio _____ Fecha estudio (día, mes, año)

Lab	RESULTADO	LAB	RESULTADO	REFERENCIA
HB		PLAQ		
LEUC		PFH		
NEUT		QS		

ESTUDIOS DE GABINETE Y OTROS

Estudio	Realizado	Fecha			Observaciones	
		D	M	A		
TAC TORAX						
TAC AP						
US hepático						
Otros						

Exploración Física: Cabeza Y cuello, Torax, Abdomen, Extremidades

ANEXO 16.2

Criterios de Eventos adversos versión 4.0

Sangre y Medula Ósea

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Hemoglobina	10.0-LN	10.0-8.5g/dl	8.0-6.5g/dl	< 6.5g/dl	Muerte
Leucocitos	3.0-LN	3.0-2.0	2.0-1.0	<1.0	Muerte
Neutrofilos	1.5-LN	1.5-1.0	1.0-0.5	< 0.5	Muerte
Plaquetas	75mil- LN	75-50	50-25	< 25	Muerte

Síntomas Constitucionales

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Fatiga (astenia, malestar)	Leve	Moderada, dificultad para realizar algunas actividades diarias	Severa, interfiere con las actividades diarias	Incapacitante	-
Fiebre (en ausencia de Neutropenia)	38-39	39-40	>40 < 24hrs	>40 > 24 hrs	Muerte
Insomnio	Ocasional, no interfiere con la función	Dificultad para conciliar el sueño que interfiere con la función pero no con las AD	Frecuente, interfiere con las AD	Incapacitante	-

Gastrointestinales

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Anorexia	Perdida del apetito sin alteración en hábitos de comer	Ingesta oral alterada, sin pérdida significativa de peso o desnutrición, indicados suplementos nutricionales	Asociado a pérdida significativa de peso desnutrición, indicada Nutrición a través de sondas o NPT	Con consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
Constipación	Ocasional o Intermitente, uso ocasional de laxantes o enemas	Persistente, uso regular de laxantes o enemas	Interfiere con las AD, desimpactación manual esta indicada	Con consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
Diarrea	Incremento < de 4 evacuaciones al día; incremento leve en el gasto de la ostomía comparada a la basal	4-6 evacuaciones al día, no interfiere con AD, Indicado tx con líquidos IV por < 24 hrs; incremento moderado en el gasto, no interfiere con la AD	> 7 evacuaciones al día, interfiere con las AD, Incontinencia severa, requiere hospitalización, Líquidos IV > 24 hrs, incremento severo en el gasto, interfiere con la AD	Consecuencias que ponen en peligro la vida (colapso circulatorio)	Muerte

Mucositis	Eritema de la mucosa	Ulceración en parches ó formación de Pseudo-membranas	Ulceraciones confluentes ó Pseudomembranas, sangrado con traumas mínimos	Pone en peligro la vida	Muerte
Vómito	1 -2 episodios en 24 hrs (separados por 5 minutos)	3-5 episodios en 24 hrs (Separados por 5 minutos)	>6 episodios en 24 hrs Líquidos IV están indicados por un periodo >24 hrs	Pone en peligro la vida	Muerte

ANEXO 16.3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales
de los Trabajadores
del Estado

CENTRO MEDICO
NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE
ONCOLOGÍA MÉDICA



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EXPERIENCIA EN MÉXICO CON VINOURELBINA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Usted está siendo invitado a participar en un estudio prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Vinorelbine como tratamiento de primera línea del cancer de mama ante recaída, El tratamiento consiste en recibir Vinorelbine Via oral ya sea como monoterapia o si usted presenta factores de riesgo que la hacen candidata a recibir poliquimioterapia estaría recibiendo el esquema de Vinorelbine oral más Capecitabina oral, existe una tercera opción de tratamiento, si presenta enfermedad con HER 2 neu positivo sería usted candidata al tercer brazo en donde se administrara la combinación de Vinorelbine vo + Trastuzumab de forma intravenosa, todos estos fármacos han demostrado ser efectivos para el tratamiento de cancer de mama metastasico.

El tratamiento con Vinorelbine ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de cancer de mama metastasico demostrando ser eficaz y seguro, el objetivo de este estudio es evaluarlo ya sea como monoterapia o en combinación como primera línea de tratamiento ante recaída, evaluando el periodo libre de enfermedad, lo que esperamos con este estudio es que al ser un tratamiento ambulatorio la tolerabilidad y comodidad sea mayor para usted. Este tratamiento es con fines paliativos, es decir no pretende curar la enfermedad solo control de síntomas y en algunos casos disminuir las lesiones metastasicas asi como disminuir la carga tumoral

Este tratamiento para pacientes candidatas a monoterapia se dara los días 1 y 8 cada 21 días haciendo de estos dos días un primer ciclo , para las pacientes candidatas a la combinación de Vinorelbine + Capecitabina, se dara el Vinorelbine los días 1 y 8 cada 21 días y la capecitabina se toma por 14 días dos veces al día descansando una semana, y por ultimo aquellas pacientes candidatas a recibir trastuzumab más vinorelbine, el primero se administrara cada 3 semanas en el día 1 del tratamiento de vinorelbine el cual se administrara de la misma forma que las anteriores, Como todo tratamiento tiene sus toxicidades de las cuales las principales son la baja de defensas y nausea para esto en un inicio cada día 1 y 8 del esquema estaremos solicitando laboratorios de control y en caso de presentar toxicidad se realizaran los ajustes necesarios, Para la nausea se otorgara tratamiento via oral para que usted lo tome media hr antes de a administración de vinorelbine

Usted ha sido seleccionado para el estudio por que cumple con los criterios de ingreso y cuenta con un adecuado estado de salud y funcional. En todos los casos se mantendrá

durante el estudio una estrecha vigilancia, se realizaran las maniobras, ajustes y cuidados generales necesarios para evitar riesgos ó en su defecto corregir cualquier problema que se presente.

En caso de no aceptar el ingreso al estudio la calidad en su atención medica, las terapias a seguir y la cobertura de su servicio de seguridad social (hospital) no se afectara o modificara. Si usted decide ingresar al estudio de igual forma puede solicitar salir del mismo en el momento que usted lo desea sin necesidad de dar explicaciones o razones y no se verá afectada su atención médica. Es importante saber que usted no realizara gasto o pago alguno por ingresar al estudio o posteriormente. Toda la información obtenida con objeto de este estudio mantendrá siempre confidencialidad de todos los datos obtenidos y que serán incluidos de forma integra a su expediente clínico de este Centro Médico Nacional.

Todo tratamiento de quimioterapia tiene diversos efectos secundarios, en el esquema propuesto del estudio los posibles efectos son similares a los observados con las terapias clásicas pero probablemente al administrarse en forma combinada puedan variar de intensidad.

Los posibles efectos considerados y los más frecuentes por el uso de los medicamentos que usted recibirá incluyen la baja de defensas, nausea y vomito, cansancio, diarrea ó estreñimiento, A continuación se detallan los principales efectos secundarios de acuerdo al tipo de tratamiento que usted se encuentre recibiendo

MOLESTIAS QUE PRODUCE LA QUIMIOTERAPIA (Intravenosa y pastillas)

Por actuar sobre células malignas que se reproducen rápidamente, también pueden ejercer sus efectos sobre tejidos o células normales con características parecidas a las malignas con los siguientes efectos tóxicos (su médico tachara los que aplican de acuerdo al esquema que usted recibirá):

MONOTERAPIA:

1. Astenia (Cansancio)
- 2.- Baja de defensas moderada., Anemia
- 3.- Náusea y vómitos de duración e intensidad variable.
- 4.- Diarrea
- 5.- Constipación (estreñimiento)
- 6.- Adormecientos, sensación de hormigueo de manos y pies
- 7.- Dolores musculares y/o óseos (raro)
8. Caída del cabello

EN COMBINACION CON CAPECITABINA:

A los efectos secundarios previos se puede agregar :

- 1.- Sensación de ardor e hiperpigmentación en manos y pies,
- 2.- Ulceras en las Boca (Mucositis)
- 3.- Irritación ocular,
4. Aumento de enzimas hepáticas :Bilirrubinas

EN COMBINACION CON TRASTUZUMAB:

- 1.-Disminucion de la función cardiaca (requerirá monitoreo cardiaco cada 3 meses)
- 2.-Rash
- 3.- Reacción alérgica
- 4.Síntomas similares a síndrome gripal (escurrimiento nasal, Dolor de cabeza, Dolores musculares,

Para algunos de estos efectos tóxicos, existen medicamentos, medidas higiénico dietéticas, para prevenirlos, manejarlos a tiempo y de esta manera evitar complicaciones graves su médico le explicará todas las medidas preventivas.

En el 2% de los casos se puede presentar una reacción alérgica o toxicidad grave que ponga en riesgo su vida.

A continuación deberá completar y firmar los datos subsecuentes los cuales especifican que se me ha informado claramente los objetivos del estudio, los beneficios y riesgos o toxicidad del medicamento, aceptando ingresar al mismo.

Yo _____ en pleno uso de mis facultades he sido informado claramente del objetivo, beneficios y riesgos o efectos secundarios del protocolo de investigación titulado, EXPERIENCIA EN MÉXICO CON VINOELBINA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO aceptando ingresar al mismo reconociendo que no se me ha presionado de ninguna forma para ingresar a este.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

FECHA

NOMBRE, PARENTESCO, DIRECCIÓN, FECHA Y FIRMA DEL TESTIGO 1

NOMBRE, PARENTESCO, DIRECCIÓN, FECHA Y FIRMA DEL TESTIGO 2

NOMBRE, FIRMA y FECHA DEL MEDICO TRATANTE

Teléfono del paciente _____

Investigador principal: Dra. Laura Torrecillas Torres
Investigador asociado: Dra. Eva Lucia Willars Inman
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Teléfono: 5200-5003 Ext. 14435 y 14436
Presidente del comité de ética: Dr. Abel Archundia García
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE
Teléfono 5200-5003 Ext. 14629