



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

BENEFICIO CLÍNICO CON VINORELBINE MÁS  
CICLOFOSFAMIDA ORAL COMO TERCERA LÍNEA EN  
CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

R-2011-785-070

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. KENIA ORTÍZ RODRÍGUEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA

ASESOR:

DR. MIGUEL ÁNGEL PLUMA JIMÉNEZ



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**

***BENEFICIO CLÍNICO CON VINOURELBINE MÁS CICLOFOSFAMIDA ORAL  
COMO TERCERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO***

***INVESTIGADOR***

**Dra. Kenia Ortiz Rodríguez**

Residente de Tercer Año en la Especialidad de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

***COLABORADORES***

**. Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez**

Oncólogo Médico, Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

---

**Dr. Juan Alejandro Silva**  
**Jefe de Servicio de Oncología Médica**

---

**Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez**  
**Asesor Clínico**

---

**Dr. Gabriel González Ávila**  
**Jefe de Enseñanza**

---

**Dra. Kenia Ortiz Rodriguez**  
**Médico Residente de Oncología Médica**



## **DEDICATORIA**

**A MIS PADRES**

**MIS HERMANAS**

**MI ESPOSO**

**SIEMPRE HAN ESTADO EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS. LOS QUIERO.  
GRACIAS POR SU APOYO Y POR CONFIAR EN MI.**

## Contenido

Sección	Página
<b>RESUMEN DEL ESTUDIO</b>	
I. Antecedentes . . . . .	1
II. Justificación . . . . .	26
III. Planteamiento de Problema . . . . .	29
IV. Hipótesis. . . . .	29
V. Objetivos . . . . .	29
1)Objetivos Primarios. . . . .	29
2)Objetivos Secundarios . . . . .	29
VI. Material y Método . . . . .	30
1. Diseño del Estudio . . . . .	30
2. Población en estudio . . . . .	30
3. Muestra . . . . .	30
4. Selección de la muestra . . . . .	30
5. Criterios de selección . . . . .	31
a) Criterios de Inclusión . . . . .	31
b) Criterios de Exclusión . . . . .	32
c) Criterios de eliminación . . . . .	32
6. Definición de las variables y escalas de medición . . . . .	32
a) Variable independiente . . . . .	32
Definición conceptual . . . . .	32
Definición operacional . . . . .	34
Escalas de medición . . . . .	34
Formas de codificación . . . . .	34
b) Variable dependiente . . . . .	34
Definición conceptual . . . . .	34
Definición operacional . . . . .	35
Escalas de medición . . . . .	35
Formas de codificación . . . . .	35

7. Procedimientos . . . . .	35
1. Visita inicial . . . . .	35
2. Visita subsecuente . . . . .	36
3. Tratamiento y ajuste de dosis . . . . .	37
8. Criterios de medición de respuesta . . . . .	38
1. Medición de la toxicidad . . . . .	38
2. Medicación concomitante . . . . .	38
3. Reporte de eventos adversos . . . . .	39
9. Análisis estadístico . . . . .	39
10. Criterios administrativos . . . . .	39
VII. Consideraciones éticas . . . . .	40
VIII. Resultados . . . . .	41
IX. Discusión . . . . .	51
X. Conclusiones . . . . .	54
XI. Bibliografía . . . . .	55
XII. Recursos para el estudio . . . . .	72
1. Humanos . . . . .	72
2. Materiales. . . . .	72
3. Financieros . . . . .	72
4. Factibilidad . . . . .	72
XIII. Cronograma de actividades . . . . .	73
XIV. Anexos . . . . .	74
Anexo 1 . . . . .	74
1A Criterios de Estado Funcional . . . . .	74
1B Criterios de Toxicidad Hematológica . . . . .	74
1C Criterios de Toxicidad Gastrointestinal . . . . .	75
1D Criterios de Toxicidad Neurológica . . . . .	76
1F Criterios de Toxicidad Dermatológica . . . . .	76
Anexo 2. Hoja de recolección de datos . . . . .	77
Anexo 3. Hoja de consentimiento informado . . . . .	82

## **I. ANTECEDENTES**

El cáncer representa un problema importante de salud pública en la mayor parte del mundo. En los Estados Unidos de América (EUA) para el año 2008, se estimó un diagnóstico de 1,437,180 casos nuevos de cáncer ocasionando 565,650 muertes según el Instituto Nacional del Cáncer, los Centros para el Control y Prevención de la Enfermedad, la Central de los Registros del Cáncer de la Asociación Norte Americana y los datos de mortalidad del Centro Nacional para las Estadísticas de Salud en esta población <sup>1</sup>.

### **EPIDEMIOLOGIA**

En particular, el cáncer de mama es la neoplasia más común entre mujeres de los EUA, y en el año 2007 se estimó un diagnóstico de 180,510 casos nuevos y 40,910 muertes por esta enfermedad <sup>2</sup>. Ocupa la segunda causa de muerte por cáncer en ese país (apenas después de cáncer de pulmón) y su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas, sin embargo, su mortalidad parece estar declinando, comportamiento que refleja el beneficio de las estrategias de detección temprana así como la efectividad de los nuevos tratamientos <sup>3</sup>.

En contraste, en México la mortalidad ha registrado un aumento importante, de una tasa de 2 por 100,000 mujeres en 1950 y de 9 por 100,000 mujeres para el 2005, superando la tasa de mortalidad del cáncer cervicouterino a partir de ese año <sup>4</sup>. En el 2006 se reportaron 4,451 muertes (un fallecimiento cada 2 horas), y desde entonces ocupa el segundo lugar como causa de muerte entre mujeres de 30 a 54 años, y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres en general <sup>4</sup>. En cuanto a la distribución de esta neoplasia, su mayor incidencia se encuentra en el Distrito Federal con 29.68% de los casos, en Jalisco con 10.11% y en Nuevo León con 9.19% casos <sup>5</sup>.

En América Latina y el Caribe, aproximadamente 35 mil mujeres fallecen de cáncer de mama al año <sup>6</sup>.

## **CANCER DE MAMA METASTASICO**

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>7,8</sup>, dependiendo de su etapa clínica inicial, las estrategias de tratamiento empleadas y la biología tumoral; mientras que el 6 a 10% de los casos con cáncer de mama se presentan con enfermedad metastasica <sup>9,10</sup>. Los sitios más frecuentes de afección metastásica son a nivel óseo (65 a 75%) y/o visceral (50 a 60%) <sup>11</sup>, y aproximadamente 25 a 30% de la enfermedad amplifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 que está asociado con una corta sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global comparado con pacientes con enfermedad HER2 negativo <sup>12</sup>.

## **EXPECTATIVAS DEL CANCER DE MAMA METASTASICO**

Pese a mas de 3 décadas de investigación, la enfermedad metastásica o recurrente es incurable y es responsable de la principal causa de mortalidad de esta neoplasia. La mayoría de estos pacientes (70 a 80%) han recibido quimioterapia adyuvante, usualmente CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracil) o antraciclinas, y recientemente taxanos<sup>11</sup>, situación que limita su empleo subsecuente.

Sin embargo, los tratamientos han incrementando la sobrevida media, de 23 meses durante el periodo de 1987 a 1993, a 29 meses de 1994 al año 2000, y se ha logrado mejorar la sobrevida de manera significativa, incrementando la tasa de sobrevida a 5 años de un 11% para el periodo de 1987 a 1993, a un 28% durante el periodo de 1994 al 2000 <sup>13,14</sup>. Se espera que con el empleo de terapia blanco y las nuevas drogas en investigación se logre mayor beneficio en la sobrevida y calidad de vida en el futuro inmediato.

## **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO**

Los objetivos de la terapia sistémica en el marco metastásico son: prolongar el control de la enfermedad (al prevenir o retrasar el inicio de los síntomas), mantener o mejorar la calidad de vida (al equilibrar la eficacia del tratamiento y su toxicidad) y sobre todo, para prolongar la sobrevida. El tiempo para la progresión de la enfermedad (reflejo de la habilidad para controlar la enfermedad y sus síntomas por largos periodos de tiempo) también es un objetivo importante, así como la sobrevida libre de progresión <sup>15-17</sup>.

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

## **FACTORES PRONOSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

Los factores que ayudan a considerar la elección terapéutica del cáncer de mama metastásico (CMM) son <sup>17,19</sup>:

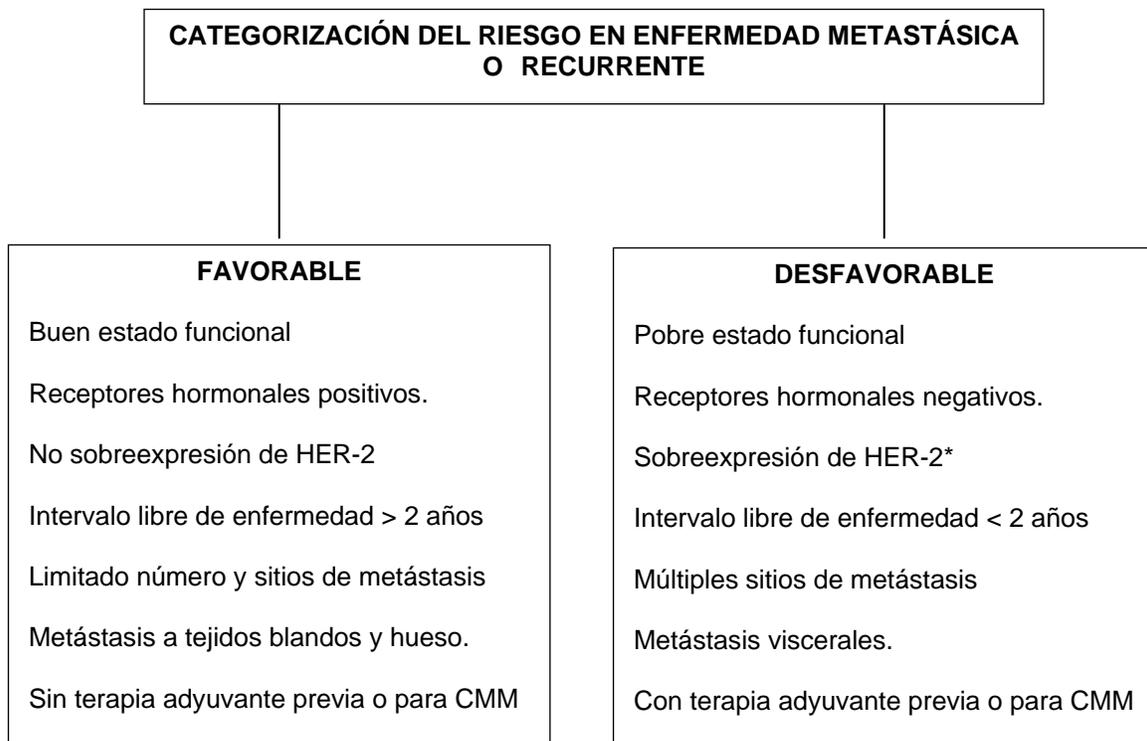
### Relacionados al paciente

- La edad y la preferencia del paciente.
- Comorbilidad asociada (por ejemplo, diabetes mellitus, disfunción cardiaca).
- Estado funcional (ECOG).

## Características de la enfermedad y tratamientos previos

- Estado del receptor hormonal (estrógeno y progesterona) del tumor primario o metastásico.
- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER2).
- Sitios de metástasis (visceral vs no visceral) y volumen tumoral.
- Periodo libre de recaída (< 2 años Vs > 2 años) desde el diagnóstico primario.
- Quimioterapia previa, dosis acumuladas de antraciclinas.
- Toxicidad a largo plazo (sus efectos y tolerancia).

Así se han categorizado dos principales grupos de riesgo <sup>17</sup>:



\*Significancia menos clara en la era de trastuzumab.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE MAMA METASTASICO

En los últimos años se han logrado avances significantes en la terapéutica del CMM y en tumores hormonossensibles los inhibidores de aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) han ofrecido más opciones de terapia endocrina después del tamoxifeno. En cuanto al manejo citotóxico además de las antraciclina (doxorubicina y epirubicina), los agentes más recientes como epotilonas (ixabepilona), taxanos (docetaxel, paclitaxel), vinorelbine, capecitabine, gemcitabine, los análogos del platino y la formulación pegilada de antraciclina liposomal han contribuido a multiplicar las opciones terapéuticas, ya sea como mono o poli quimioterapia. En adición, la terapia blanco con anticuerpos monoclonales incluyendo al trastuzumab, pertuzumab y bevacizumab, así como inhibidores tirosin kinasa (lapatinib) han mejorado la eficacia de la terapia convencional, también los bifosfonatos pueden reducir o retrasar los eventos esqueléticos relacionados y las metástasis óseas. La evaluación de estos agentes en estudios fase II y III mostraron tasas de respuesta en el rango del 20% a 70%, con incremento en la sobrevida libre de progresión (SVLP) <sup>20-26</sup> que junto con los tratamientos para el control loco-regional (cirugía o radioterapia en casos específicos) han mejorado la sobrevida a largo plazo en pacientes con metástasis visceral limitada, logrando aumentar la sobrevida global (SVG) principalmente en el 35-80% y 22-50% de pacientes con metástasis pulmonar y hepática, respectivamente, con sobrevida a mas de 5 años <sup>27</sup>.

El manejo multimodal entonces, tiene el potencial de extender a una fase crónica esta enfermedad y al menos en un subgrupo de pacientes la posibilidad de curarse (pese al escenario metastásico) <sup>28</sup>.

La opción de tratamiento sistémico primario en pacientes con enfermedad no hormonossensible es la quimioterapia, que también debe recomendarse como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad hormonossensible pero que presentan síntomas asociados y deterioro significativo de su calidad de vida, o

ante una enfermedad rápidamente progresiva con involucro de órganos, en general al grupo que se categoriza como de alto riesgo <sup>29</sup>. En contraste, pacientes con enfermedad hormonosensible sin síntomas o con progresión lenta de la enfermedad, el tratamiento de elección es con terapia endocrina, sin embargo ante falla de esta, la quimioterapia es la siguiente opción.

### **QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA CON CMF Y ANTRACICLINAS EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

En pacientes que recurre la enfermedad dentro de los 12 meses después del uso de CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5FU) adyuvante, su reutilización como tratamiento de rescate es completamente inefectivo. De tal manera que, tras un corto periodo libre de enfermedad después de CMF adyuvante deben utilizarse regímenes sin resistencia cruzada, principalmente basados en antraciclinas o taxanos. <sup>30</sup>

La doxorrubicina como agente único ha mostrado actividad elevada en cáncer de mama y por consiguiente se acepta como el ‘tratamiento estándar’ en estos pacientes. La epirrubicina (análogo de la doxorrubicina) tiene eficacia equivalente a la doxorrubicina, con menor toxicidad no hematológica y cardiotoxicidad (virtualmente reducida a la mitad) <sup>32,33</sup>.

En resumen, 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. En contraste, cuando se utilizan después de adyuvancia con CMF-like, las tasas de respuesta oscilan entre 43 a 56%, con un TTP de 8.8 a 10 meses, y una SVG de 15.3 a 19 meses <sup>35-37</sup>.

## **ANTRACICLINAS Y TAXANOS SECUENCIAL O CONCOMITANTE COMO PRIMERA LINEA EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

Los taxanos presentan actividad importante en cáncer de mama metastásico y en estudios fase II se demostró que paclitaxel y docetaxel tienen eficacia similar a las antraciclina (doxorubicina y epirubicina) sin resistencia cruzada.

De los estudios aleatorizados que han comparado la eficacia de combinar taxanos y antraciclina con regímenes estándar basados en antraciclina (antraciclina con ciclofosfamida con o sin fluorouracilo) como primera línea de quimioterapia en cáncer de mama metastático y de los que han investigado la eficacia de taxanos comparado con antraciclina como agentes únicos <sup>45,47,58</sup>. se han obtenido algunos resultados interesantes pero inconsistentes cuando se consideraron conjuntamente.

Los taxanos en términos de SVLP como agentes únicos son significativamente pobres comparados con las antraciclina, pero no en términos de tasas de respuesta o sobrevida. Mientras las combinaciones basadas en taxanos son significativamente mejor que las combinaciones basadas en antraciclina en términos de tasas de respuesta y SVLP, pero no en términos de sobrevida. <sup>49, 51-57, 60</sup>

Con esta evidencia respecto a taxanos podemos concluir que, en pacientes vírgenes a antraciclina, la epirubicina o doxorubicina como agentes únicos o en combinación con taxanos son una opción apropiada. <sup>61,62</sup>

## **QUIMIOTERAPIA COMBINADA (POLIQUIMIOTERAPIA) DE SEGUNDA LINEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (PREVIA EXPOSICIÓN CON ANTRACICLINAS)**

La utilización de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia se conoce también como regímenes de terapia de rescate, y después del uso de antraciclinas en el marco adyuvante su utilización posterior en regímenes de rescate es limitado, en parte debido a la cardiotoxicidad que la doxorubicina ocasiona al exceder de 450–500mg/m<sup>2</sup> o de 1000 mg/m<sup>2</sup> para epirubicina, y en caso de recaída temprana (dentro de los 12 meses después de su utilización adyuvante) se sugiere resistencia a antraciclinas. Por lo tanto, estos pacientes deben recibir regímenes de rescate preferiblemente basados en taxanos como se menciona anteriormente <sup>29</sup>, una de las combinaciones posibles basado en un estudio fase III es el gemcitabine más paclitaxel que demostró aumento en sobrevida, tiempo a la progresión y tasa de respuesta <sup>64</sup>

## **QUIMIOTERAPIA DE TERCERA LINEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (PREVIA EXPOSICIÓN CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS)**

Actualmente, los pacientes con cáncer de mama tienen incremento a la exposición con antraciclinas y taxanos, ya sea durante el tratamiento perioperatorio o durante el tratamiento inicial de la enfermedad metastásica. Debido a la quimiorresistencia y los efectos tóxicos acumulativos debe evitarse el uso repetitivo de estos agentes, existiendo clara necesidad del desarrollo de nuevas opciones de tratamiento.

Pero 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>31,65,66,67</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>65,68-70</sup>.

Los estudios que han investigado la actividad de capecitabine, vinorelbine, o doxorubicina liposomal pegilada como agentes únicos en estos pacientes, reportaron una sobrevida libre de progresión en el rango de 2.9–3.5 meses y sobrevida global media en el rango de 6–13 meses<sup>71–76</sup>.

## **QUIMIOTERAPIA COMBINADA DE TERCERA LINEA EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

En pacientes que no responden a antraciclinas y taxanos no existen estudios que hayan demostrado que algún otro agente solo o en combinación sea superior en términos de SV. Sin embargo 2 estudios fase III mostraron que la terapia combinada ofrece beneficio en términos de SVLP.

Gemcitabine mas vinorelbine ha sido valorado en varios estudios fase II, mostrando actividad consistente y tolerabilidad aceptable en pacientes pretratados vs monoterapia con vinorelbine, dando como consecuencia un aumento en la duración media del tratamiento (6 vs 4 ciclos), y mejoría significativa de la sobrevida media libre de progresión (6.0 meses [95% CI 4.8–7.1] para el tratamiento combinado y 4.0 meses [2.9–5.1; p=0.0028] para el tratamiento con agente único), con mayor tasa de control de la enfermedad (80 de 125 pacientes [64%] vs 65 de 126 pacientes [52%]).

### *IXABEPILONA*

Las epotilonas son una clase nueva de agentes antineoplásicos que estabilizan la dinámica de los microtúbulos implicada principalmente en la muerte celular apoptoica. Ixabepilona, un análogo semisintético de epotilona B, es el primer agente de esta clase diseñado para ofrecer actividad antitumoral relativamente elevada comparada con otros agentes antineoplásico.

En modelos preclínicos, ixabepilona demostró baja susceptibilidad a mecanismos que confieren resistencia tumoral, por la sobreexpresión de transportadores de bomba por ejemplo la glucoproteína P y la proteína -1 multidrogoresistencia e isoformas clase III de beta-tubulina <sup>84,85</sup>. Como agente único la ixabepilona en estudios fase II mostró actividad clínica en cáncer de mama metastásico, con una respuesta objetiva del 12% a 42% (pacientes altamente tratados, refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabine) <sup>86-89</sup>.

Ante esta evidencia, en un estudio fase III <sup>90</sup> como objetivo primario se evaluó la SVLP, observando que Ixabepilone mas capecitabine prolonga la SV relativa libre de progresión comparado con capecitabine monoterapia (media en meses, 5.8 v 4.2), con una reducción del 25% en la estimación del riesgo para progresión de la enfermedad ( $P = .0003$ ), aumento en la tasa de respuesta objetiva (35% v 14%;  $P < .0001$ ). Este estudio demostró que Ixabepilona mas capecitabine es superior sobre capecitabine solo en pacientes con cáncer de mama metastásico pretratados o resistentes a antraciclinas y taxanos.

## **TERAPIAS BLANCO (MOLECULARES) EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

El cáncer de mama es la principal neoplasia en quien la terapia blanco ha sido ampliamente utilizada, y la terapia hormonal con tamoxifeno se considera como una de las viejas terapias blanco molecular de esta enfermedad, recientemente los inhibidores de aromatasa de tercera generación, así como el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 (o HER-2/neu), son ejemplos entre otros de terapia molecular en cáncer de mama <sup>91</sup>.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor transmembrana (glucoproteína de 185-KD) con actividad intrínseca tirosin kinasa, codificado por el gen HER2. La familia EGFR incluye a HER1 (EGFR-1), HER2, HER3, y HER4 <sup>92,93</sup>. Mutaciones en estas vías ocasiona desregulación en la proliferación celular del tumor y diferenciación, siendo una vía atractiva para terapia blanco biológica.

La amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión de su proteína se observa en el 20 a 30% de los cánceres humanos de mama y es un factor pronóstico independiente <sup>94,95</sup>, que se asocia con otros factores pronósticos adversos incluyendo etapa clínica avanzada, involucro ganglionar axilar, ausencia de RE y/o PR, incremento de la tasa de crecimiento, y alto grado nuclear <sup>94</sup>. Evolucionan con comportamiento agresivo y tasa alta de recurrencia con un corto periodo de sobrevida libre de enfermedad después de quimioterapia adyuvante <sup>95</sup>.

En los últimos 10 años numerosos estudios han sugerido que la positividad de HER2 puede estar asociada con resistencia relativa a tamoxifeno y regímenes con CMF <sup>96,97</sup>. El fenotipo del cáncer de mama HER2-positivo y RH-negativo representa aproximadamente 10–15% de los pacientes y se asocia con desarrollo de metastásis a vísceras y a sistema nervioso central, son muy sensibles a la quimioterapia <sup>98,99</sup> en particular a taxanos y terapia anti-HER2, así como a regímenes basados en antraciclinas comparado con regímenes sin ellas.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante (IgG) dirigido contra el dominio extracelular del HER2. Está constituido por las regiones de unión del antígeno hipervariable de un potente anticuerpo monoclonal murino anti-HER2 injertado dentro de una IgG humana. Su mecanismo exacto de la acción permanece no claro (incierto) y parece diferente in vivo comparado a in vitro. Si el trastuzumab induce la down-regulation (abajo-regulación) del receptor HER2 sigue siendo una cuestión de controversia. Puede actuar bloqueando la hendidura (cleavage) del receptor HER2, inhibiendo las vías de señalización intracelular o aún por sus efectos en la anti-angiogénesis <sup>100</sup>. Está claro que esta acción no solo es citostático si no también citotóxico y esto puede ser debido en parte al reclutamiento del sistema inmune por células mediadores de citotoxicidad dependiente de anticuerpos <sup>101</sup>.

La combinación de regímenes con trastuzumab y antraciclinas represento el mayor avance en el tratamiento del CMM con sobreexpresión de HER2. La adición de trastuzumab a un régimen con antraciclina–ciclofosfamida en 469 pacientes vírgenes a tratamiento <sup>98</sup> logro aumentar la tasa de respuesta objetiva (32 vs. 50%,  $P < 0.001$ ), incrementó el tiempo medio para la progresión tumoral a un 48% (de 6.1 meses a 7.8 meses,  $p < .001$ ), el tiempo medio para la falla al tratamiento en 43% (5.6 comparado con 7.2 meses,  $p < .001$ ) y en 18% la SVM (21.4 meses comparado con 26.8 meses,  $p = .16$ ) comparado con el mismo esquema sin trastuzumab. La mejoría en la SVM logro significancia estadística cuando trastuzumab se agrego a quimioterapia, ya sea con antraciclina–ciclofosfamida o paclitaxel. La cardiotoxicidad durante los estudios clínicos con trastuzumab en combinación con una antraciclina se manifesto por disfunción cardiaca en el 27% de los casos y sólo en 13% cuando trastuzumab se combinó con paclitaxel, en la mayoría de pacientes, la disfunción mejoró con manejo médico estándar <sup>102</sup>.

La tasa de respuesta de la monoterapia con trastuzumab oscila en el rango del 12% a 26%,<sup>103-105</sup> y en ciertos pacientes selectos del 35% <sup>106,107</sup>. Ante esta evidencia, trastuzumab debe administrarse a todas las mujeres con cáncer de mama que sobre-expresan HER2, combinado con taxanos (ya sea paclitaxel o docetaxel) como tratamiento estándar de primera línea en este grupo de pacientes <sup>98,99</sup>, ya que los regímenes basados en antraciclinas producen cardiotoxicidad inesperada.

## LAPATINIB

Lapatinib es un derivado oral de 4-anilinoquinazolina que inhibe reversiblemente la tirosin kinasa de HER1, HER2/ErbB2 y EGFR (es un inhibidor dual tirosin kinasa). Lapatinib compite con adenosin trifosfato por el sitio de unión del dominio tirosin kinasa. Lapatinib se une a la forma inactiva de EGFR y difiere de otros inhibidores tirosin kinasa de EGFR, como erlotinib o gefitinib, los cuales se unen a EGFR en su conformación activa. Esto explica porque lapatinib tiene una tasa de disociación más lenta comparado con los otros inhibidores tirosin kinasa, dando como resultado una mayor duración del efecto en el sitio blanco en

comparación con erlotinib o gefitinib <sup>109</sup>. Recientemente ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama HER2- positivo que ha progresado después del tratamiento con trastuzumab.

## ANGIOGÉNESIS COMO BLANCO TERAPÉUTICO EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

La angiogénesis es esencial para el crecimiento y proliferación tumoral, el mediador de este proceso es el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) <sup>111</sup>, uno de los reguladores más potentes de la angiogénesis tanto fisiológica como patológicamente<sup>111</sup>, que actúa como pro.angiogénico promoviendo la angiogénesis tumoral y la sobrevida de las células endoteliales <sup>112</sup>.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF, como una forma humanizada de un anticuerpo murino monoclonal anti-VEGF humano, A4.6.1.<sup>115</sup> La FDA aprobó bevacizumab como el primer agente antiangiogénico para el tratamiento del cáncer de mama metastático de primera línea al prolongar la SVLP.

## QUIMIOTERAPIA ORAL EN CÁNCER Y SU IMPACTO

Tradicionalmente ha dominado la medicación intravenosa en el tratamiento del cáncer <sup>117</sup>, sin embargo, durante los últimos años se incremento de manera constante el número de agentes antineoplásicos orales disponibles. Se estima que un cuarto de todos los agentes antineoplásicos bajo desarrollo son de formulación oral <sup>122</sup>, como ejemplo capecitabine, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenalidomide, talidomida, sunitinib y sorafenib han sido aprobados, y otros aún bajo investigación (vatalanib, satraplatin) podrían estar disponibles como formulaciones orales para el tratamiento de una variedad de tipos tumorales. Estos agentes ofrecen ventajas obvias en términos de conveniencia y facilidad de aplicación, así como más opciones de terapia oral dentro de la preferencia de los pacientes <sup>118-121</sup>.

Con el desarrollo de polímeros hidrofílicos portadores que liberan drogas al intestino <sup>123</sup>, es probable que a corto plazo se incremente el número de drogas orales disponibles para el tratamiento del cáncer de mama y muestren su potencial quimioterapéutico.

## AGENTE ORAL IDEAL DESDE LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE

Varias encuestas han mostrado que la mayoría de pacientes prefiere terapia oral sobre la intravenosa <sup>119,120,124</sup>, sin embargo, una minoría de pacientes prefiere terapia intravenosa porque piensa que la terapia oral es menos efectiva con respecto al tratamiento intravenoso <sup>121,124,125</sup>.

La conformidad acerca de las complicaciones también conduce a preferir terapia intravenosa en una pequeña proporción de pacientes <sup>124,125</sup> y en caso de terapia oral, la conformidad puede disminuir si los pacientes tienen que tomar diario un gran número de tabletas, ya que se sugiere como aceptable un máximo de 6 a 8 tabletas por día <sup>117</sup>.

La conformidad también está influenciada por la capacidad del paciente para seguir con el horario de dosificación, el cual se relaciona con la complejidad del régimen <sup>126,127</sup>. Un horario simple es también una ventaja si la administración oral no exigida por una dosificación frecuente, porque un régimen de administración oral que gobierne las actividades diarias de los pacientes es probable que sea quebrantado o incomodo para ellos.

La terapia antineoplásica intravenosa impacta considerable en la vida de los pacientes, debido a que pasan una cantidad sustancial de tiempo viajando y en espera para recibir atención, ocasionando una carga mayor <sup>128</sup>, que pudiera reducirse si la terapia fuera en casa. Esta ventaja debe ser particularmente importante en pacientes que viven en áreas remotas o lejos de las clínicas oncológicas <sup>120</sup>.

Cabe mencionar que en el pasado, los profesionales al cuidado de la salud habrían creído que podían interpretar mejor las opciones terapéuticas de sus pacientes <sup>129,130</sup>, sin embargo esta tendencia se enfocaba exclusivamente en requerimientos médicos sin considerar el impacto que los pacientes tenían con terapia intravenosa (p.e. su convivencia, impacto en sus actividades diarias y el tiempo que pasaban viajando o en el hospital).

Finalmente, la quimioterapia oral puede reducir la ansiedad en pacientes que tienen miedo a las inyecciones o se preocupan por el riesgo de enfermedades transmitidas vía intravenosa <sup>120,121</sup>, y puede ser la vía de administración mas apropiada si el acceso venoso es difícil. Mas sin embargo, en el caso de pacientes que reciben vinorelbine oral se requiere de monitoreo semanal para el conteo de neutrófilos y supervisión médica antes de cada toma del medicamento, debido al riesgo elevado de neutropenia grado 3-4 <sup>131,132</sup>.

Sin embargo, la disponibilidad de medicamentos orales activos no asegura su uso, se requiere que los pacientes reciban educación eficaz acerca de su terapia, como información escrita para llevar a casa, diarios, guías o pautas para reducir la dosis en caso de eventos adversos y kits de ayuda para efectos secundarios <sup>133,134</sup>, particularmente al inicio de la terapia. Al mejorar los eventos colaterales de manera efectiva se mejora la tolerabilidad y se disminuirá la preocupación que tienen los pacientes, provocando además capacidad y facilidad de auto-tratamiento.

## PERSPECTIVA DE LOS PROFESIONALES AL CUIDADO DE LA SALUD

Interesantemente una encuesta de 96 oncólogos de los E.E.U.U., indicó que en 82% su consideración clave en la selección de un agente quimioterapéutico oral se baso en su eficacia al menos equivalente con las alternativas intravenosas <sup>135</sup>. Al respecto, la biodisponibilidad puede limitar la

administración oral y ha obstaculizado el desarrollo de drogas orales antineoplásicas <sup>136</sup>. Por ejemplo, la glucoproteína-P, altamente expresada en el epitelio intestinal impide de manera importante la absorción oral de varias drogas antineoplásicas, incluyendo paclitaxel, en el caso de vinorelbine oral se ha reportado una baja biodisponibilidad del 33% <sup>137</sup>, para topotecan del 35% <sup>138</sup> y etoposido del 40-75% <sup>139,140</sup>.

Una ventaja importante de la terapia oral sobre la intravenosa para los profesionales de la salud, es su flexibilidad y adaptabilidad, permitiendo en numerosas ocasiones retirar o modificar la terapia dentro de los ciclos del tratamiento en caso de toxicidad, mientras que el tratamiento intravenoso no permite este ajuste o retiro después de que se ha administrado.

Otro aspecto importante es que los pacientes con cáncer frecuentemente desarrollan desorden subyacente de la motilidad gastrointestinal relacionado con la cirugía, secreción de hormonas tumorales o como efecto colateral de la quimioterapia <sup>127</sup>. Es común el síndrome de mala-absorción y la disfunción hepática, y pueden interferir con la farmacología de los agentes administrados por vía oral. Los pacientes con obstrucción orofaríngea significativa o con obstrucción intestinal no son candidatos a quimioterapia oral, así como los pacientes geriátricos con demencia <sup>127</sup>. Al igual que con la terapia intravenosa, se debe considerar y caracterizar la medicación concurrente y el perfil de interacción de un fármaco con los agentes orales. El ignorar las interacciones droga-droga puede llevar a una sobredosificación o subtratamiento, con resultados potencialmente fatales <sup>136</sup>.

Otra ventaja importante de la quimioterapia oral desde el punto de vista médico, es el potencial de eludir el impacto de la falta de personal, debido a que la ausencia del personal de enfermería y farmacéuticos en oncología plantea un problema grave en el cuidado del cáncer en varios países.

En resumen, las características de una terapia oral ideal desde las perspectivas de los pacientes, de los profesionales al cuidado de la salud y de los proveedores de fondos para el cuidado médico, deben ser las siguientes (Tabla 1)<sup>143</sup>.

	<b>Pacientes</b>	<b>Profesionales de la Salud</b>	<b>Financiadores de la Salud</b>
<b>Necesidades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convencimiento de la Eficacia</li> <li>• Pocas Tabletas</li> <li>• Esquema Simple</li> <li>• Mínimo monitoreo, así como pruebas de laboratorio</li> <li>• Educación Eficaz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia equivalente a tratamiento intravenoso</li> <li>• Alta biodisponibilidad y previsible</li> <li>• Herramientas de educación para el paciente</li> <li>• Tiempo de educación para el paciente y seguimiento</li> <li>• Experiencia</li> <li>• Reforma de Reembolso en algunos países</li> <li>•</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reforma de reembolso en algunos países</li> </ul>
<b>Beneficios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No Agujas</li> <li>• Reducir el tiempo de viaje a las clínicas</li> <li>• Empoderamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis Flexibles y a la medida</li> <li>• Ahorro de Personal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ahorro de costos</li> <li>• Ahorro de Personal</li> </ul>

## **QUIMIOTERAPIA ORAL EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

El capecitabine (una fluoropirimidina oral) esta comercialmente disponible y se ha utilizado como monoterapia o como parte de un régimen de combinación (con docetaxel intravenoso) en pacientes pretratados con antraciclinas en USA. También en combinación con lapatinib (tambien oral) después de falla a trastuzumab en pacientes HER2 positivo. Otras que continúan bajo evaluación son idarubicina, etoposido, vinorelbine y un nuevo agente oral BMS-275183 (taxano oral), el gimatecan (una camptotesina oral), el acido suberoilanolido hidroxamico (SAHA), la temozolomida (alquilante oral que cruza la barrera hemato-encefalica) y TAS-102 (inhibidor de la timidina fosforilasa combinado con 5-trifluorotimidina).

Dentro de las terapias blancas de formulación oral que también continúan bajo evaluación en este marco son el maleato de sunitinib (SU11248), gefitinib (ZD1839), sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777), everolimus (RAD001), AG-013736 y CYC682 <sup>143</sup>.

La ciclofosfamida y el metotrexate también están disponibles como agentes orales, ambos han sido recientemente utilizados en regímenes de quimioterapia metronómica en cáncer de mama metastásico <sup>144</sup>.

### VINOELBINE ORAL

Los alcaloides de la vinca son una clase importante de agentes antimetabólicos ciclo-dependientes con actividad demostrada en cáncer de mama. Inhiben el ensamblaje de los microtúbulos (despolimerización) e inducen el desdovimiento y la formación espiral. Los compuestos de esta familia son la vincristina y vinblastina, alcaloides de origen natural del *Catharanthus roseus* (nombre científico o latino) sinónimo: *Vinca rosea*; nombre común o vulgar: Catarantus, Pervinca, Vinca rosa; origen: Madagascar; ampliamente usados en regímenes de quimioterapia.

También se han sintetizado análogos de la familia de estos compuestos intentando ampliar su actividad terapéutica. Vinorelbine es el único alcaloide de la vinca semisintético con un amplio espectro, eficaz como agente único y en terapia combinada para el cáncer de mama avanzado y en cáncer de pulmón de células no pequeñas <sup>145, 146,147</sup>.

Vinorelbine difiere de otros alcaloides de la vinca en su estructura química, efectos sobre microtubulos y perfil de la toxicidad. Vinorelbine es sintetizado por modificación del anillo catarantine contra el anillo de vindoline y tiene interacciones diferenciadas con la tubulina <sup>148,149</sup>. Pese a que vinorelbine es un agente tan activo como la vincristina y vinblastina contra el ensamblaje de la tubulina in vitro, es

ineficaz para causar la formación espiral. Se une preferentemente al uso mitótico en vez de los axones neuronales, así que vinorelbine es poco-neuronal, implicando menor neurotoxicidad que otros compuestos de esta clase.

Vinorelbine (VNB) intravenoso genera un nivel de actividad consistente con tasas de respuesta global en el rango del 35% a 50% en paciente con cáncer de mama metastásico, con perfil de toxicidad altamente aceptable.<sup>150-157</sup> Como el mantenimiento de la calidad de vida en este marco clínico es un objetivo importante, se tiene mayor aceptabilidad por agentes quimioterapéuticos orales en comparación con los intravenosos (IV)<sup>158</sup> debido a su fácil administración y disminución en la necesidad de hospitalización como principales ventajas (entre otras ya comentadas), que contribuyen a mejorar el cuidado, siempre y cuando se mantenga un nivel equivalente de eficacia.

Las capsula de NVB con gel suave de tercera generación se introdujo en estudios clínicos en 1994, y un estudio fase I que evaluó dosis a 60, 80, y 100 mg/m<sup>2</sup> administradas semanalmente a un total de 27 pacientes<sup>162</sup>, estableció una dosis máxima tolerada de 100 mg/m<sup>2</sup>, cuya toxicidad limitante de dosis fue por neutropenia, náusea/vómito, y neuroconstipación. Pero se observó actividad antitumoral tanto con 80 y 100 mg/m<sup>2</sup>, por lo que se recomendaron estas dosis en estudios posteriores.

Vinorelbine oral se absorbe rápidamente, con un Tmax de 0.75-1.4 horas<sup>165,166</sup> La biodisponibilidad de las cápsulas de gelatina-suave de tercera generación en su formulación oral más reciente de vinorelbine es de 33-43%<sup>165,166</sup> con una variabilidad interindividual del 38%<sup>166</sup>. La baja biodisponibilidad se puede atribuir tanto a la absorción incompleta y a un efecto de primer-paso (intestinal y hepático)<sup>165</sup>, y 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<sup>165</sup>.

Ha sido difícil definir un esquema de dosificación que ofrezca una eficacia óptima con balance de la toxicidad, ya que a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, 62% de los pacientes experimentaron neutropenia grado 4 <sup>162</sup>. Por lo que en estudios posteriores se adoptó una dosis inicial de 60 mg/m<sup>2</sup> escalando a 80 mg/m<sup>2</sup> en el cuarto ciclo si se toleraba <sup>163</sup>. Pero varios estudios con vinorelbine oral han mostrado eficacia decepcionante, posiblemente relacionada con la dificultad para escalar la dosis suficientemente antes de presentar toxicidad significativa. En otros estudios, este régimen ha demostrado eficacia moderada pero se caracteriza por una tasa alta de neutropenia, riesgo que se incrementa después de la escalada de la dosis a 80 mg/m<sup>2</sup> <sup>167</sup>.

Estudios tempranos fase II con NVB oral a 80 mg/m<sup>2</sup> en 82 pacientes, reportaron toxicidad hematológica significativa durante los tres primeros ciclos <sup>168</sup> por lo que en estudios posteriores se modificó la dosis.

El monitoreo hematológico estrecho es esencial <sup>163</sup>, y a diferencia de la formulación intravenosa, el vinorelbine oral se asocia con náusea, vómito y diarrea frecuente <sup>163,167</sup> por lo que debe darse profilaxis con antieméticos <sup>163</sup>.

En un segundo estudio fase II <sup>169</sup>, en su análisis interino con los primeros 72 pacientes (edad media 63 años) mostró un perfil de toxicidad similar con una tasa de respuesta del 30%, y una supervivencia media libre de progresión de 4.6 meses, con SVM de 20.7 meses.

En relación al esquema de administración de NVB oral podemos concluir que debe administrarse una dosis baja de 60 mg/m<sup>2</sup> por semana en los primeros tres ciclos escalando a 80 mg/m<sup>2</sup>, para obtener un perfil de seguridad cualitativamente comparable con la administración intravenosa de vinorelbine a dosis estándar <sup>162, 168</sup>. Las concentraciones sanguíneas equivalentes han sido demostradas entre 80 mg/m<sup>2</sup> oral y 30mg/m<sup>2</sup> intravenoso, y entre 60 mg/m<sup>2</sup> oral y 25 mg/m<sup>2</sup> intravenoso <sup>170</sup>.

## ESTUDIOS CON NVB ORAL EN COMBINACION

Resultados preliminares de estudios fase II con vinorelbine oral (60 mg/m<sup>2</sup> en días 1 y 8 cada 3 semanas en el primer ciclo, luego escalando a 80 mg/m<sup>2</sup> en el segundo ciclo) mas capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>/día del 1 al 14) con o sin trastuzumab de primera línea en CMM previamente tratados con antraciclinas y taxanos. Los resultados muestran que esta combinación parece ser eficaz con baja toxicidad en este grupo de pacientes con CMM <sup>171,172</sup>.

## QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Los citotóxicos típicamente conducen a alterar y dañar de manera directa o indirecta la replicación del DNA en las células proliferantes. La quimioterapia usualmente se indica para erradicar tantas células tumorales como sea posible con una dosis máxima tolerada (DMT) para permitir la recuperación de los tejidos normales, y evitar los frecuentes efectos colaterales severos, que algunas veces requieren hospitalización y hacen difícil su administración subsecuente. Desafortunadamente las respuestas son de corta duración en general, con crecimiento tumoral posterior pese a la administración del mismo régimen farmacológico.

Resultados en modelos animales sugieren que con la administración crónica y a bajas dosis de quimioterapia se tiene efecto a nivel tumoral y en otros compartimientos, principalmente la vasculatura <sup>173,174</sup>. También se ha reportado en ratones con tumores resistentes a un antineoplásico administrado en forma convencional (con esquema de DMT), que pueden responder por un largo periodo de tiempo a la misma droga cuando se administra en un esquema con dosis más baja y con más frecuencia <sup>173</sup>. A diferencia de la DMT de la quimioterapia, que presumiblemente en su mayoría actúa en células tumorales (proliferantes), la dosis baja frecuente o continua (crónica) de quimioterapia parece que inhibe

preferentemente la actividad celular endotelial del crecimiento vascular de los tumores 175. La base de esta selectividad sorprendente puede tener varios mecanismos, por ejemplo in Vitro las células vasculares endoteliales humanas son sensibles a los efectos inhibitorios del crecimiento de concentraciones ultra bajas de paclitaxel, en contraste a muchos otros tipos celulares normales o de células tumorales 176. Estos efectos pueden estar amplificados por largo tiempo con exposición continua, los cuales puede también resultar en apoptosis de células endoteliales 177. Tales efectos podrían ser secundarios a la inducción de un inhibidor endógeno de la angiogénesis, por ejemplo trombospondina-1, inducida por dosis bajas de quimioterapia por mecanismos aun desconocidos 178, más que por la inhibición directa del crecimiento celular endotelial, o su sobrevida. En resumen, la movilización, viabilidad y niveles de angiogénesis que contribuyen a la circulación de células progenitoras endoteliales pueden ser grandemente suprimidas de una manera sostenida por la quimioterapia metronómica 179, y en modelos animales la eficacia de dosis bajas continuas de quimioterapia metronómica puede mejorarse aún al combinarlas con otros antiangiogénicos, drogas específico-endoteliales 179,180.

Así, la quimioterapia metronómica se refiere a la administración crónica de quimioterapia a dosis relativamente bajas no tóxicas, dentro de un esquema de administración frecuente y con un intervalo libre de droga no prolongado 181. Esta modalidad ha llamado recientemente la atención como estrategia prometedora de investigación experimental y clínica, por sus formas complementarias o alternativas de uso de los antineoplásicos, tanto nuevos como antiguos. La quimioterapia metronómica también se define como una variación de la terapia dosis-densidad, con la excepción importante que esta, no es necesariamente intensidad de dosis. Por ejemplo, su dosis acumulada puede ser significativamente menor o igual a la DMT de la quimioterapia base, de este modo también se reducen o quizás incluso se eliminan algunos casos serios de toxicidad inducida por drogas, y por lo tanto la necesidad de soporte con factores de crecimiento 181.

Finalmente, la actividad in vitro de taxanos y alcaloides de la vinca en exposición crónica a baja dosis, ocasionó inhibición del crecimiento y formación de los vasos, 182,183 soportando el concepto de que un ritmo de administración mas frecuente es importante para otorgar eficacia a este esquema de quimioterapia. Fluorouracilo administrado a dosis bajas continuas fue exitoso para tratar pacientes con cáncer de mama, siendo aparentemente el primer ejemplo de un régimen metronómico 184. Sin embargo, la quimioterapia metronómica a baja dosis y a largo plazo es una práctica poco común en oncología de adultos.

### **CICLOFOSFAMIDA ORAL COMO QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO**

Se ha demostrado que bajas dosis de ciclofosfamida (C) y metotrexate (M) es eficaz en pacientes con cáncer de mama avanzado, Colleoni et al. <sup>185</sup> valoró un régimen de quimioterapia metronómica oral en un estudio clínico fase II no aleatorizado usando C a 50 mg/día de manera ininterrumpida hasta por 2 años, y metotretaxe oral en los días 1 y 2 (2x2.5 mg/día) cada semana. Reporto regresión tumoral en el 19% de pacientes con un beneficio clínico global fue de 31.7% (CI 20.6% a 44.6%). Esto se logro en ausencia de algún evento adverso serio en 64 pacientes, pese a tratamientos previos con regímenes de quimioterapia estándar en la mayoría de casos.

Un análisis de estudios fase II <sup>186</sup> publicados como quimioterapia metronómica con ciclofosfamida-metotrexate para evaluar su costo-efectividad en el tratamiento paliativo del cáncer de mama metastásico pretratado, realizados en los centros del oeste, principalmente en Europa, todos los costos directos asociados con el tratamiento del CMM se incluyeron y ajustaron a los valores del año 2003. Se determinó que la quimioterapia metronómica con dosis bajas de ciclofosfamida-metotrexate es una terapia costo-efectiva/ costo-ahorrativa en el tratamiento paliativo del CMM en comparación con la nuevas estrategias de quimioterapia (estudios fase II). Cuando se comparo con 11 estudios fase II de

quimioterapia mono o en combinación, el tratamiento metronómico mostró ahorro marcado de costos en cada caso y mejoría del costo efectividad. Los autores concluyeron que este régimen de quimioterapia metronómica es significativamente costo-efectivo. Su validación se debe realizar en estudios prospectivos aleatorizados, y el concepto de tratamiento podría reducir los costos del cuidado a la salud, especialmente de las nuevas combinaciones y terapias blanco molecular altamente costosas.

### **REGIMEN DE VINOELBINE Y CICLOFOSFAMIDA ORAL**

Un estudio piloto presentado en ASCO 2004 como abstracto<sup>187</sup>, analizo Vinorelbine (VNB) intravenoso y dosis bajas continuas de ciclofosfamida (CFA) oral en pacientes pediátricos con sarcoma refractario o recurrente. Con dosis establecida de CFA de 25 mg/m<sup>2</sup>/día por 28 días y VNB en los días 1, 8 y 15, escalando la dosis inicial de 15 mg/m<sup>2</sup> a incrementos de 5 mg/m<sup>2</sup> en cohortes subsecuentes de al menos 3 pacientes, hasta alcanzar la dosis máxima. En 18 pacientes (10 hombres, 8 mujeres) con edad entre 2 a 23 años (mediana de 12 años) recibieron 88 ciclos (9 tenían rhabdomyosarcoma). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 regímenes previos (rango 1-4), 5 pacientes habían recibido dosis altas de quimioterapia y radioterapia previa en 12 pacientes. Tres pacientes fueron tratados con nivel de dosis 1, 4 con nivel 2 de dosis, y 3 con nivel 3 de dosis. Entre 5 pacientes tratados con un nivel 2 de dosis (VNB 30 mg/m<sup>2</sup>) 4 presentaron toxicidad limitante de dosis (neutropenia grado 4) en los primeros 2 ciclos por lo que se tomo la decisión de ingresar 3 pacientes mas al nivel 3 de dosis. En 39 ciclos administrados con nivel 3 de dosis se observo neutropenia grado  $\geq 3$  en 14 pacientes (36%) sin otra toxicidad mayor. El intervalo entre los ciclos 1 y 2 fue como estaba programado (28 días) en 12 pacientes, 5 tuvieron retraso de  $\leq 3$  días. Un paciente con RMS parameningeo que había recibido RT pocas semanas previas antes de entrar al estudio, tuvo un retraso de dos semanas debido a una mucositis prolongada grado 2. Se administró una mediana de 5 ciclos por

paciente. Cuatro pacientes estaban aún con tratamiento después de 5 a 10 ciclos. Se obtuvo respuesta parcial en 7/17 pacientes valorables: 3/8 con rhabdomyosarcoma (2 embrionario, 1 alveolar), 1/1 sarcoma de células claras, 1/2 sarcoma sinovial, 1/2 tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, 1/1 osteosarcoma. Los autores concluyeron que esta combinación parece ser activa y factible en sarcoma recurrente. La dosis recomendada para estudios posteriores podría ser CFA a 25 mg/m<sup>2</sup>/día por 28 días y VNB 25 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8, y 15.

## II. JUSTIFICACIÓN

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. La disponibilidad de antineoplásicos en la mayoría de estos pacientes es limitada, ya que entre el 70 a 80% de los casos ha fallado a quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante), usualmente con CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracil), antraciclinas (FEC, FAC, EC o AC) y ultimamente a taxanos. A su vez, debido a la quimiorresistencia y los efectos tóxicos acumulativos debe evitarse el uso repetitivo de estos agentes en el marco metastático, así bien la adición de terapias blanco (trastuzumab, pertuzumab y bevacizumab) a regímenes de primea línea han mejorado las tasa de respuesta y sobrevida.

Hasta ahora no ha emergido un régimen estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático quienes han sido pretratados con antraciclinas y taxanos. La eficacia de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia es uniformemente pobre y de corta duración. La administración de capecitabine, vinorelbine, o doxorubicina liposomal pegilada como agentes únicos logran una sobrevida libre de progresión en el rango de 2.9 a 3.5 meses y una sobrevida global media en el rango de 6 a 13 meses, situación que evidencia la clara necesidad de investigar o desarrollar nuevas estrategias de tratamiento.

Cabe mencionar además, que en este grupo de pacientes que han fallado a antraciclinas y taxanos, las drogas que se han estudiado y utilizado posterior a estos esquemas son: el capecitabine monodroga o en combinación con ixabepilona o la ciclofosfamida monodroga. Hablando también de costos es importante recordar que el fármaco de ixabepilona no lo tenemos en existencia en el instituto y su precio es aproximadamente de 30 mil pesos, en caso de tratamiento con capecitabine el costo es de alrededor de 15 mil pesos, además de mayor ingesta de tabletas por día; en cambio el tratamiento con Vinorelbine oral se

encuentra aproximadamente entre 7 mil pesos y se combinaría con otro agente citotóxico oral de mucho menor precio, la CFA oral que tiene un costo aproximado de 500 pesos, estos dos últimos fármacos los tenemos en existencia en el instituto y por lo tanto esto lo hace factible para la realización del estudio.

Solo 3 estudios fase III mostraron que la terapia combinada de tercera línea comparada con monoterapia ofrece beneficio en términos de SVLP y SVG equiparable entre ambos grupos de tratamiento (gemcitabine más vinorelbine vs vinorelbine solo, e ixabepilona mas capecitabine vs monoterapia con capecitabine, lapatinib mas capecitabine Vs capecitabine solo). En el penúltimo estudio la neutropenia y neuropatía sensorial relacionada al tratamiento fue alta, así como la tasa de muerte resultado de la toxicidad 3% v 1%, (en pacientes con disfunción hepática grado  $\geq 2$ ). Pese a la toxicidad, no todos los pacientes o centros oncológicos tienen acceso a ellas debido a su alto costo.

Debido a que uno de los objetivos primordiales en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es mantener o mejorar la calidad de vida (al equilibrar la eficacia del tratamiento y su toxicidad), se deben buscar nuevas alternativas terapéuticas que disminuyan el impacto deletéreo en este objetivo, intentando mejorar los resultados de eficacia hasta ahora conocidos. La quimioterapia oral es una opción en este marco, ya que tiene mayor aceptabilidad por los pacientes en comparación con la terapia intravenosa (IV) debido a su fácil administración y de conveniencia, reduciendo la necesidad de hospitalización como principales ventajas que contribuyen a mejorar el cuidado, además de su flexibilidad y adaptabilidad, permitiendo en numerosas ocasiones retirar o modificar el régimen dentro de los ciclos del tratamiento en caso de toxicidad. Siempre y cuando se mantenga un nivel equivalente de eficacia.

Por otra parte, se ha determinado que la quimioterapia metronómica con dosis bajas de ciclofosfamida-metotrexate es una terapia costo-efectiva y costo-ahorrativa en el tratamiento paliativo del CMM en comparación con las nuevas estrategias de quimioterapia con toxicidad mínima.

Vinorelbine oral como primera línea de quimioterapia en cáncer de mama avanzado tiene la misma eficacia del vinoreblin intravenoso en términos de respuesta global, duración de la respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, con buena tolerancia y toxicidad gastrointestinal manejable, pero se recomienda monitoreo hematológico estrecho debido a la neutropenia como toxicidad limitante de dosis.

Tomando en cuenta estos antecedentes, la actividad y factibilidad de vinorelbine intravenoso así como dosis bajas continuas de ciclofosfamida oral en pacientes con sarcoma refractario o recurrente, así como la eficacia demostrada de vinorelbine oral y dosis bajas de ciclofosfamida oral como quimioterapia metronómica, el proponer un régimen con esta combinación como tratamiento de tercera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado dentro de un estudio clínico para valorar su respuesta clínica, anticipa beneficio sinérgico, mejoría clínica, toxicidad manejable y por lo tanto no compromiso de la calidad de vida, además de evitar la administración endovenosa.

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

¿Cuál es el beneficio clínico y perfil de seguridad del régimen combinado de quimioterapia con vinorelbine oral a 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC) administrado en los días 1, 8 y 15 con ciclos de 28 días, más ciclofosfamida oral a 50 mg/día de manera continua durante un período de 12 semanas de tratamiento, en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico pretratado con antraciclinas- taxanos-trastuzumab u hormonoterapia?

### **IV. HIPÓTESIS**

- El régimen combinado de quimioterapia con vinorelbine oral más ciclofosfamida oral como tercera línea en pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico da beneficio clínico con buen perfil de seguridad.

### **V. OBJETIVOS**

#### **1. PRIMARIOS**

Determinar el beneficio clínico

Determinar su perfil de toxicidad.

#### **2. SECUNDARIOS**

Determinar tasa de respuesta

Determinar la sobrevida libre de progresión

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. **DISEÑO DEL ESTUDIO:** Ensayo clínico fase II.
2. **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 del 1 de Julio del 2010 al 31 de Diciembre del 2010.
3. **MUESTRA:** Las pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico atendidas en el servicio de Tumores de Mama, Preconsulta y Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
4. **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Pacientes consecutivos. El tamaño de la muestra será de acuerdo al efecto observado o proporción observada en el tratamiento control (es la tasa de respuesta global lograda con tratamientos conocidos de tercera línea [hasta de 20%]), la proporción esperada con el tratamiento en investigación [35%] para obtener el valor delta (diferencia entre los dos grupos) que sería del 15%. Con un valor de  $p$  menor al 0.05 (nivel de significancia  $\alpha$ ) y un poder de prueba de  $1 - \beta$  (o sea, del 90 %) según la siguiente formula.

$$N / \text{grupo} = 2 \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 + 2 \pi(1-\pi)}{\text{Delta}^2} = \text{al sustituir}$$

$$N / \text{grupo} = 2 \frac{(1.960 + 1.282)^2 + 1.20(0.90)}{(0.80)^2} = 35 \text{ pacientes}$$

## 5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Pacientes de 18 a 65 años de edad.
- ❖ De género femenino.
- ❖ Diagnóstico histológico de cáncer de mama
- ❖ Con enfermedad recurrente o metastásica pretratada con antraciclinas, taxanos, trastuzumab (falla y/o progresión).
- ❖ Pretratadas con hormoterapia ya sea como adyuvante o para enfermedad metastásica
- ❖ Con enfermedad receptores hormonales positivos o negativos, no candidatos a tratamiento con hormonoterapia y que requieran quimioterapia.
- ❖ Con al menos 4 semanas después de la última aplicación de quimioterapia u hormonoterapia previa.
- ❖ En caso de radioterapia previa, tener al menos 4 semanas después de la última dosis.
- ❖ Con ECOG de 0 a 2
- ❖ Expectancia de vida de al menos 6 meses
- ❖ Que acepten participar en el estudio mediante consentimiento informado.
- ❖ Con enfermedad medible según los criterios del RECIST.
- ❖ Conteo de células sanguíneas permisibles para la aplicación de quimioterapia, con recuentos de leucocitos mayor de  $1500 /\text{mm}^3$  y plaquetas  $>100\ 000/\text{mm}^3$
- ❖ Función hepática adecuada con valores de transaminasas y bilirrubinas no mayores al valor doble de lo normal.
- ❖ Función renal conservada con niveles de creatinina no mayor de  $1.5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ . o depuración  $\geq 60 \text{ mg}/\text{ml}$ .

## **b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- ❖ Imposibilidad para deglutir o tomar medicamentos por vía oral.
- ❖ Neuropatía sensitiva moderada a severa, o grado 3 y 4.
- ❖ Úlcera gástrica o duodenal en tratamiento.
- ❖ Síndrome de mala-absorción intestinal.
- ❖ Diagnóstico de cáncer invasor en otro órgano (sincrónico).
- ❖ Comorbilidad asociada no controlada (DM2 con complicaciones crónicas, HAS, IRA, IRC, Hipotiroidismo e infecciones activas).
- ❖ Enfermedades psicológicas o psiquiátricas que puedan impedir el apego al protocolo de estudio y seguimiento programado.
- ❖ Bajo prescripción crónica de medicamentos que interfieran en la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos en estudio (antimicóticos, antirretrovirales, anticonvulsivantes, vacunas).

## **c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Que por problemas de comorbilidad o procedimientos quirúrgicos de o ajenos a la enfermedad de base, se interrumpa la dosis programada más allá de 10 días para vinorelbina o 3 días para ciclofosfamida.

## **6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN**

A. *Variable independiente*: Es el régimen de vinorelbina más ciclofosfamida oral empleado en este estudio como terapia de tercera línea en cáncer de mama recurrente o metastásico.

- Definición conceptual: Vinorelbina 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 vinorelbine 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  $60 \text{ mg/m}^2$  escalando la dosis a  $80 \text{ mg/m}^2$ .

- Ciclofosfamida oral: pertenece al grupo de medicamentos anticancerosos llamados alquilantes. La ciclofosfamida oral es activa para tratar cáncer de mama metastásico y ha demostrado eficacia a dosis bajas ( $50 \text{ mg/día}$ ) de manera continua. La presentación de la ciclofosfamida oral para este estudio es de 50 mg y debe tomarse por las mañanas con agua, durante un promedio de 12 semanas de manera continua o según las indicaciones de su médico tratante. No debe tomarse en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco, embarazo o durante la lactancia, con varicela (incluyendo exposición reciente), herpes zóster, infecciones, enfermedad del riñón o enfermedad del hígado. Su toxicidad mas común es náusea y vómito, pérdida del apetito, alopecia y en casos raros cistitis (con sangrado por orina), además de neutropenia.

- Definición operacional: La administración de vinorelbine es por vía oral a dosis de 60 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) [dosis equivalente intravenosa de 25  $\text{mg}/\text{m}^2$ ] en los días 1, 8 y 15 con ciclos cada 28 días. La administración de ciclofosfamida es oral a una dosis total de 50 mg por día de manera continúa durante un periodo de 12 semanas.

1. Escalas de medición: Cuantitativa y de razón.
2. Forma de codificación: miligramos por metro cuadrado de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$  SC) para vinorelbine y 50 mg/día para ciclofosfamida.

B. *Variable dependiente*: Es el tipo de respuesta clínica obtenida con dicho régimen, la cual podrá ser definida como respuesta parcial, completa, enfermedad estable o progresión de la enfermedad, según los criterios del RECIST y como beneficio clínico, así como la toxicidad del régimen en estudio.

- 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: Son los daños tóxicos 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 deben registrarse métricamente, usando regla o Bernier.
  1. La medición de las lesiones basales o blanco se hará dentro de un plazo de 28 días previos al inicio del tratamiento.
  2. La toxicidad se medirá con los criterios del INC, que podrá ser graduada de 1 hasta 4, o como leve, moderado y severo, utilizando parámetros clínicos o de laboratorio, al inicio y al final de cada ciclo.
  3. Escalas de medición: El tipo de respuesta es cualitativa (RC, RP, EE, PE, beneficio clínico). La toxicidad es ordinal (grados 1 a 4) y leve, moderada y severa.
  4. Forma de codificación: La respuesta es ordinal y se definirá como RC, RP, EE, PE y beneficio clínico. La toxicidad en grados, 1 a 4 y como leve, moderada y severa.

## **7. PROCEDIMIENTOS**

1. VISITA INICIAL: El investigador principal y/o equipo de colaboradores realizará historia clínica (si no se cuenta con ella), exploración física con signos vitales, medidas antropométricas y valoración clínica del estado funcional, revisión de estudios de laboratorio y gabinete para valorar la

actividad tumoral sistémica o local, e identificar lesiones basales y blanco. De no contar con estos estudios se solicitaran y posteriormente se valorara la inclusión del paciente a al estudio dentro de un plazo no mayor a 28 días. Además se obtendrá la firma del consentimiento informado.

2. VISITA SUBSECUENTE. Una vez ingresado al estudio, el paciente se le tomará biometría hemática 8 días previo a la toma correspondiente de vinorelbine oral para valorar la presencia de toxicidad y según sea el caso, hacer ajuste de dosis. A juicio del investigador y al no presentar toxicidad hematológica (principalmente neutropenia grado 2-4) durante las primeras administraciones de vinorelbine, se podrá omitir alguna o todas las tomas de biometría hemática hasta la cita de valoración del siguiente ciclo. Al inicio y final de cada ciclo de vinorelbine (cada 28 días) se realizará una valoración rutinaria (visitas) para conocer la mejoría clínica, toxicidad, realizando exploración física, valoración de estudios de laboratorio y gabinete según el caso y decidir la siguiente aplicación de tratamiento, además para valorar la respuesta objetiva obtenida con nuevos estudios de imagen 28 días después del cuarto ciclo o antes en caso de progresión y considerarse necesario. Las visitas pueden ser antes de la fecha programada en caso de complicaciones relacionadas o no a la medicación en estudio. Los datos obtenidos en cada visita se anotaran en la hoja de recolección de datos para el análisis final. En caso de fiebre neutropenica o por cualquier otra toxicidad se realizaran estudios de laboratorio y gabinete pertinentes para protocolizar su manejo, así como la instauración del tratamiento adecuado.

### 3 TRATAMIENTO Y AJUSTE DE DOSIS.

A los pacientes elegibles se les programará un tratamiento de vinorelbine oral por 4 ciclos (días 1, 8 y 15, cada 28 días) a una dosis oral de  $60 \text{ mg/m}^2\text{SC}$  redondeando el múltiplo más cercano a 10 mg (la equivalente a  $25 \text{ mg/m}^2 \text{ SC IV}$ ) en tomas únicas, 2 horas antes o después de una comida en los días mencionados, premedicado con 8 mg de ondansetron 1 hora antes de la toma y luego 8 mg a las 8 de la mañana del día siguiente, valorando agregar metoclopramida u otro antiemético según el caso. En caso de mejoría clínica o por estudios de imagen, sin toxicidad grado 3 o 4, se continuará el tratamiento hasta completar 6 a 8 ciclos, pudiéndose prolongar hasta por 6 meses a juicio del investigador (según tolerancia y respuesta). En casos severos de toxicidad o grados 3 y 4 atribuidos a vinorelbine de acuerdo a los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer Versión 2.0 en cualquier momento del estudio, no resuelta en menos de 10 días se suspenderá su administración y se retirará el paciente del estudio, sin embargo en caso de mejoría clínica y de la calidad de vida a juicio del investigador, este valorará el empleo de factor estimulante de colonias para no perder la dosis intensidad establecida y continuar con el tratamiento programado. De lo contrario se decidirá continuar solo con ciclofosfamida oral o vinorelbine monoterapia, u otra opción de tratamiento excluyendo al paciente del estudio. En caso de progresión de la enfermedad el retiro del paciente sera sin objeción.

La administración planeada de ciclofosfamida oral es a dosis de 50 mg/día. Debe tomarse con alimentos para disminuir las molestias digestivas, durante 12 semanas de manera

ininterrumpida indicando al paciente aumente su ingesta de líquidos durante el tratamiento. Solo en caso de toxicidad relacionada que lo amerite, o por olvido del paciente se permitirá obviar la dosis correspondiente hasta por 3 días, con su reinicio inmediato para no perder su efecto metronómico.

## **8. CRITERIOS DE MEDICIÓN DE LA RESPUESTA.**

Se evaluará de acuerdo a los criterios del RECIST 28 días después del cuarto ciclo o antes en casos de progresión clínica o a juicio del investigador. Con una evaluación final 28 días después del último ciclo que se considere necesario, hasta después de 6 a 8 ciclos, o se prolongue a más según lo especifica el protocolo, determinando la respuesta final obtenida, como respuesta global, RP, EE, PE, y en caso de alcanzarse, también el beneficio clínico.

### **1. MEDICIÓN DE LA TOXICIDAD:**

Según los criterios del Instituto Nacional del cáncer Versión 2.0, en cada visita (cada 4 semanas) o antes si se considera necesario.

### **2. MEDICACIÓN CONCOMITANTE**

- a) Podrán tomar todos los medicamentos que no interfieran en la farmacocinética o farmacodinamia de los medicamentos del estudio.
- b) La medicación para evitar o controlar toxicidad aguda.
- c) La medicación necesaria para el manejo de los eventos adversos.
- d) La analgesia según la OMS en caso necesario.
- e) Se podrá transfundir derivados sanguíneos y otras terapias de apoyo.

### **3. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS.**

Serán considerados efectos adversos, aquellos signos o síntomas que aparezcan o empeoren durante el estudio. Los efectos adversos se registraran en la hoja de captación de datos, independientemente si están relacionados con los antineoplásicos en estudio, así mismo se anotará cualquier alteración en los exámenes de laboratorio. Estos se le graduarán según las siguientes categorías Leve: Signo o síntoma referido como tolerable. Moderado: Capaz de interferir con la actividad normal. Severo: cuando es incapacitante, este último se agrupara: Que sean fatales o pongan en peligro la vida del paciente. Que requieran hospitalización prolongada. Que causen lesión orgánica permanente. Ante cualquiera de ello, inmediatamente se le notificara al comité de ética local. Así mismo se podrán graduar de 0 a 4 según lo establecido por los criterios del Instituto Nacional del cáncer Versión 2.0

### **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se hará una descripción de resultados mediante frecuencias simples.

### **10. CRITERIOS ADMINISTRATIVOS.**

1. Adherencia al tratamiento: este estudio se conducirá como se especifica en el protocolo (excepto por una emergencia para la adecuada atención del paciente). En caso de cualquier modificación se explicara al comité de ética.
2. Reformas del protocolo: En caso de modificación de cualquiera de los criterios utilizados en este estudio se hará por escrito justificando las razones y las partes modificadas, las cuales deberán ser validadas por el comité de ética.

3. Seguimiento del estudio: se mantendrá el contacto con los pacientes en caso necesario por vía telefónica y con el comité de ética para el adecuado desarrollo del protocolo.
4. Hojas de captura de datos: deberán tener las iniciales de los pacientes, número de registro del estudio, revisada y firmada por el investigador, contendrá la fecha de inicio y de terminación.
5. Reporte final: al realizar el análisis estadístico de los datos se hará el reporte general, de acuerdo a lo programado por el equipo de investigación.
6. 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 ÉTICAS**

1. Formas de consentimiento: a cada uno de los pacientes se les explicara claramente, lo relacionado con el estudio y su protocolo, asegurando de que esto sea comprendido, en forma verbal o escrita de manera sencilla y concreta para el paciente. Además de aclarar las dudas a la entera satisfacción del paciente. En caso de pacientes que no puedan autorizar esta forma, lo podrá realizar un tutor legal.
2. Aprobación por parte del Comité Científico y ético local
3. De acuerdo a la declaración de Helsinki.
4. Tanto el investigador principal así como los colaboradores declaramos no tener conflicto de interés, así como no aceptamos ningún tipo de ayuda de parte de la industria farmacéutica. Esta es una idea original del investigador y sus colaboradores.

## VII. RESULTADOS

Analizamos pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, previamente tratados y con falla a antraciclina, taxanos –trastuzumab u hormonoterapia, atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Incluimos un total de 20 pacientes con un rango de edad de 36 a 72 años, una mediana de edad de 54 años. (Tabla 1 y Gráfica 1).

Las etapas clínicas que se incluyeron fueron IIA hasta IIIC y las no clasificadas (NC), siendo la distribución en EC IIA el 10%, IIB el 20%, IIIA el 5%, IIIB el 35%, IIIC el 10% y NC el 20%. (Gráfica 2), las no clasificables fueron debidas a que el tejido estudiado fue insuficiente para la realización de los estudios patológicos y en dos casos debido a que se reportaron como adenocarcinoma

La histología más frecuente fue la ductal infiltrante en 13 pacientes que representó el 65% de la población estudiada, la histología lobulillar se presentó en 3 pacientes (15%) y la histología mixta en 1 paciente (5%); en 3 pacientes se desconoce el tipo histológico (15%). (Gráfica 3).

En cuanto a los sitios de enfermedad se dividieron en 3 grupos; los de enfermedad visceral( que afectaba hígado y pulmón) representado por 10 pacientes ya que en 4 de ellos la enfermedad se presenta en ambos sitios; la enfermedad no visceral que se considera enfermedad de bajo riesgo está constituida por pacientes en los que se afecta el hueso, tejidos blandos y enfermedad ganglionar; éstos representados por 14 pacientes y el último grupo representado por 8 pacientes en los cuales había más de 2 sitios afectados con la enfermedad. (Gráfica 4).

El porcentaje de cada uno de ellos fue el siguiente: 7 pacientes (35%) tenían afección loco-regional y/o tejidos blandos, 5 (25%) hígado, pulmón, óseo y/o tejidos blandos, 3 (15%) solo pulmonar, 2 (10%) hepático, 2 (10%) óseo y/o ganglionar cervical y 1 (5%) mediastinal.

Respecto al fenotipo en la inmunohistoquímica el receptor de estrógeno (RE) se expreso en 10 pacientes, el receptor de progesterona (RP) en 8 pacientes; representando ambos receptores positivos el 50% de la población estudiada. La proteína HER-2 positiva se presentó en 4 pacientes representando el 20%. En 8 pacientes que representó el 40% se desconocen los receptores hormonales y en 9 pacientes (45%) se desconoce si la proteína HER-2 se sobre-expreso; o sea si estaba positiva. (Gráfica 5).

La dosis de Vinorelbine oral fue de 60 mg/m<sup>2</sup> indicados los días 1, 8 y 15 cada 28 días (con una dosis de ondansetron 3 horas antes de su administración), así como también ciclofosfamida oral a dosis de 50 mg/día de forma continua.

La mediana de ciclos de quimioterapia administrados fue de 5.5, con un mínimo de 1 y un máximo de 11 ciclos. (Gráfica 6) con una duración en días del tratamiento de quimioterapia entre 14 y 316, con una mediana de 156 días. (Gráfica 7). El 70% de la población estudiada recibió más de 4 ciclos de quimioterapia con un número de pacientes que fue de 14 (Tabla 2).

Un paciente por náusea grado 3, fatiga y vómito grado 2 después de un ciclo ya no quiso continuar con el estudio por lo que solo se considero para el análisis de toxicidad. En un paciente se retraso una semana el tratamiento debido a una infección de vías respiratorias altas; otro paciente presento toxicidad hematológica grado 4 y requirió retraso que quimioterapia una semana con ajuste de dosis del 10%; en un paciente más se retraso la quimioterapia una semana por toxicidad hematológica grado 3.

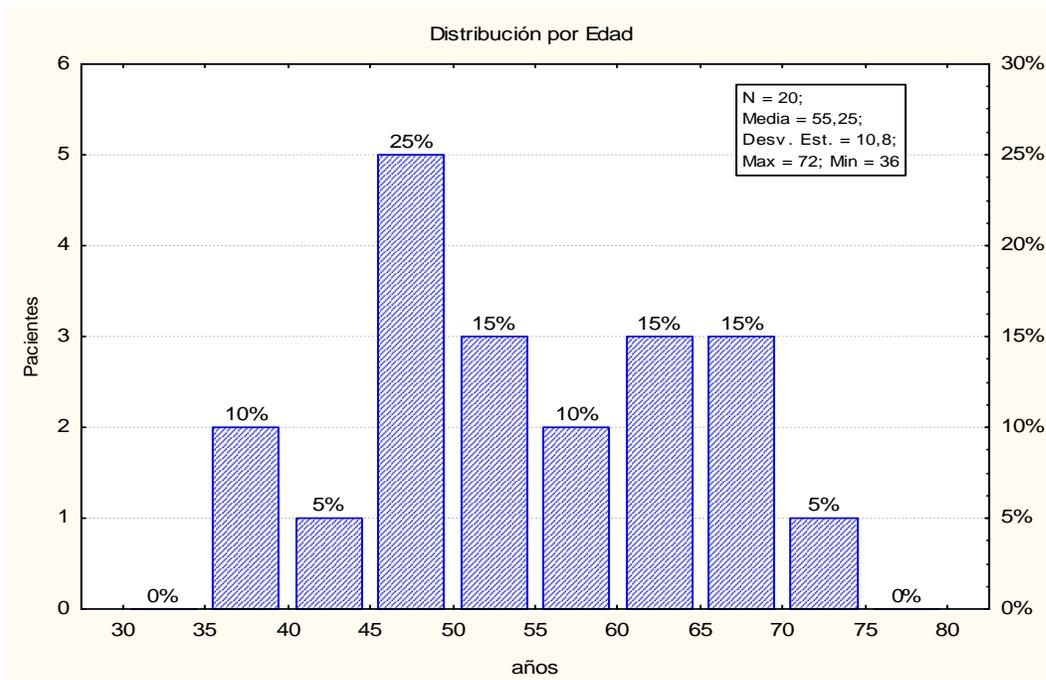
Se obtuvo un 35% de enfermedad estable (EE), 20% de respuesta parcial (RP) y 5% de respuesta completa, esta respuesta se incluyó dentro de la respuesta parcial ya que también había enfermedad ósea en dicha paciente y sólo presentó respuesta completa local en tejidos blandos ; lo que proporciona un 55% de beneficio clínico. El 35% presentó progresión de la enfermedad y el 5% mala tolerancia al tratamiento. (Gráfica 8). Los días transcurridos antes de la progresión se describen en la curva de supervivencia libre de progresión de Kaplan – Meyer. (Gráfica 9). La supervivencia libre de progresión en meses de acuerdo a la respuesta fue de 5 meses (Tabla 3 y Gráfica 3).

Referente a las toxicidades del tratamiento; se observó que eran menores a comparación de la manejada en la literatura. Las más frecuentes fueron la astenia con un 38.6% (grado 1 a 3), la náusea en un 29.2% (grado 1 a 3), diarrea en un 7.3% (grado 1 a 3), neutropenia en un 6.5% (grado 1 a 4) y vómito en un 2.9% (grado 1 y 2). (Gráfica 11). De acuerdo al grado 3 y 4 que son los de mayor importancia por su toxicidad y de acuerdo al tipo de toxicidad; encontramos en total a 8 pacientes; con toxicidad grado 3 fueron 7 pacientes, cada uno con una toxicidad del siguiente tipo: astenia, diarrea, edema, estreñimiento, hepatotoxicidad, náusea y neutropenia, y solo un paciente con toxicidad grado 4 del tipo de neutropenia, representando un total de 8 pacientes lo que nos da una toxicidad Grado 3 y 4 representando el 5.8% del total de la población. (Gráfica 12). En la Tabla 4 se observa la distribución de la toxicidad por número de ciclo y el total de eventos de toxicidad presentados por ciclo.

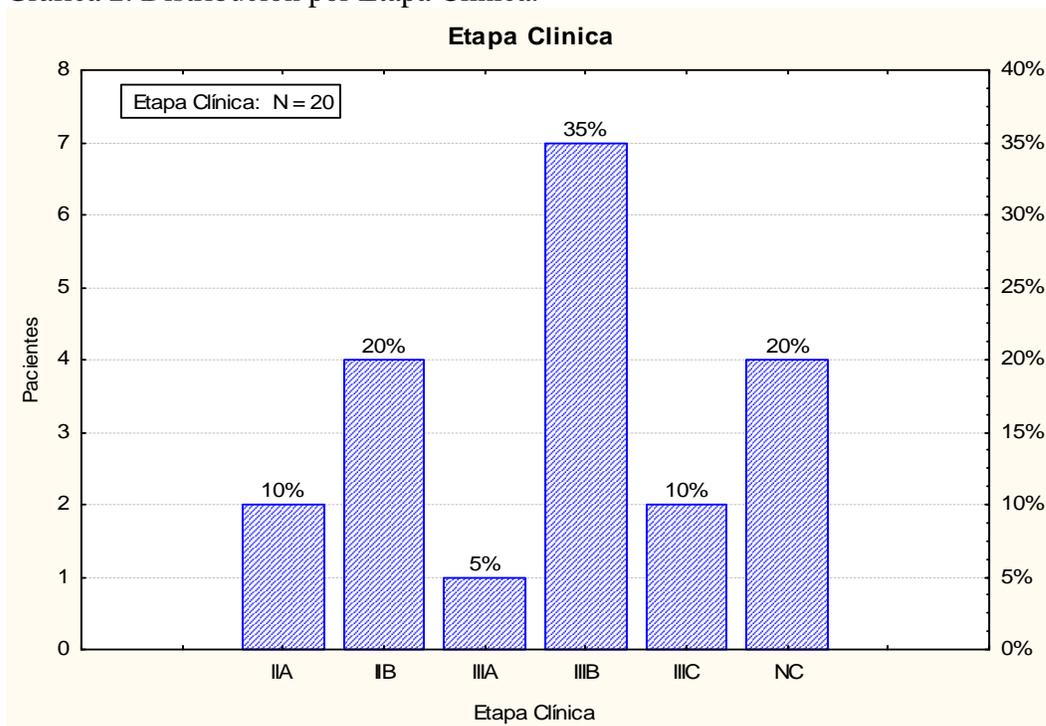
Tabla 1. Características de Pacientes

CARACTERÍSTICA	NO.	%
Sexo	20	95
Femenino	19	5
Masculino	1	
Edad Media	55	
Rango	(36-72)	
Etapa Clínica	2	10
IIA	4	20
IIB	1	5
IIIA	7	35
IIIB	2	10
IIIC	4	20
NC		
Histología	13	65
Ductal Infiltrante	3	15
Lobulillar	1	5
Mixto	3	15
Desconocido		
Inmunohistoquímica	10	50
RH positivos	4	20
Her-2 positivo	1	5
Triple Negativo		
Sitios de Metástasis	10	50
Visceral	14	70
No Visceral	8	40
Más de 2 sitios		

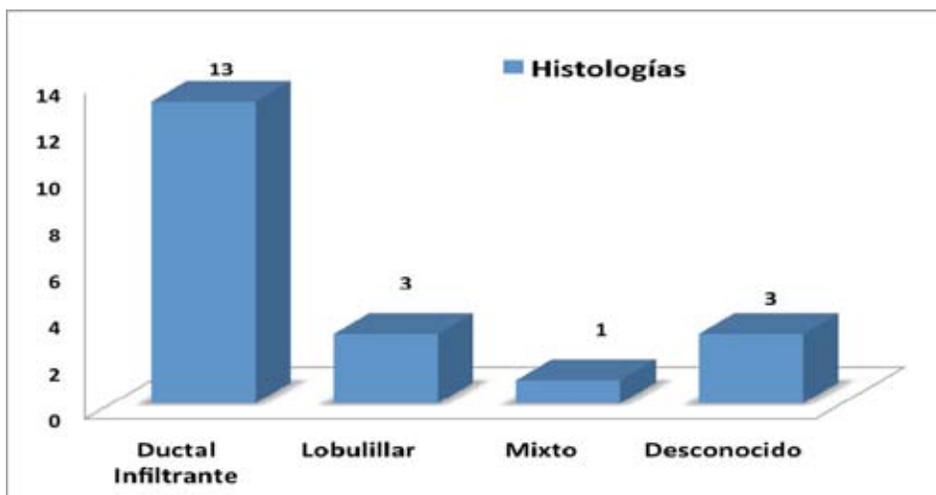
Gráfica 1. Distribución edad (años) de las pacientes.



Gráfica 2. Distribución por Etapa Clínica.



Gráfica 3. Distribución Histológica.



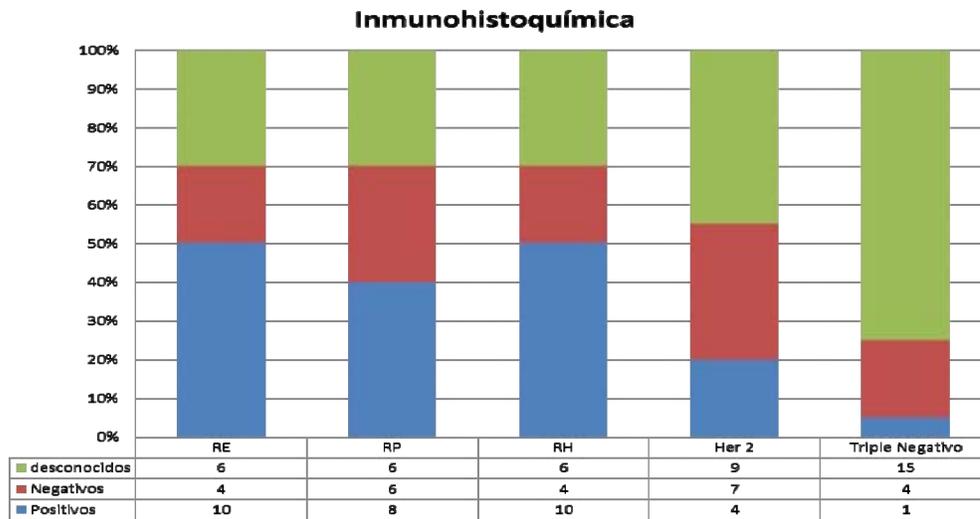
Histologías	Frecuencia	Porcentaje
Ductal Infiltrante	13	65.0
Lobulillar	3	15.0
Mixto	1	5.0
Desconocido	3	15.0

Gráfica 4. Distribución de los sitios de enfermedad

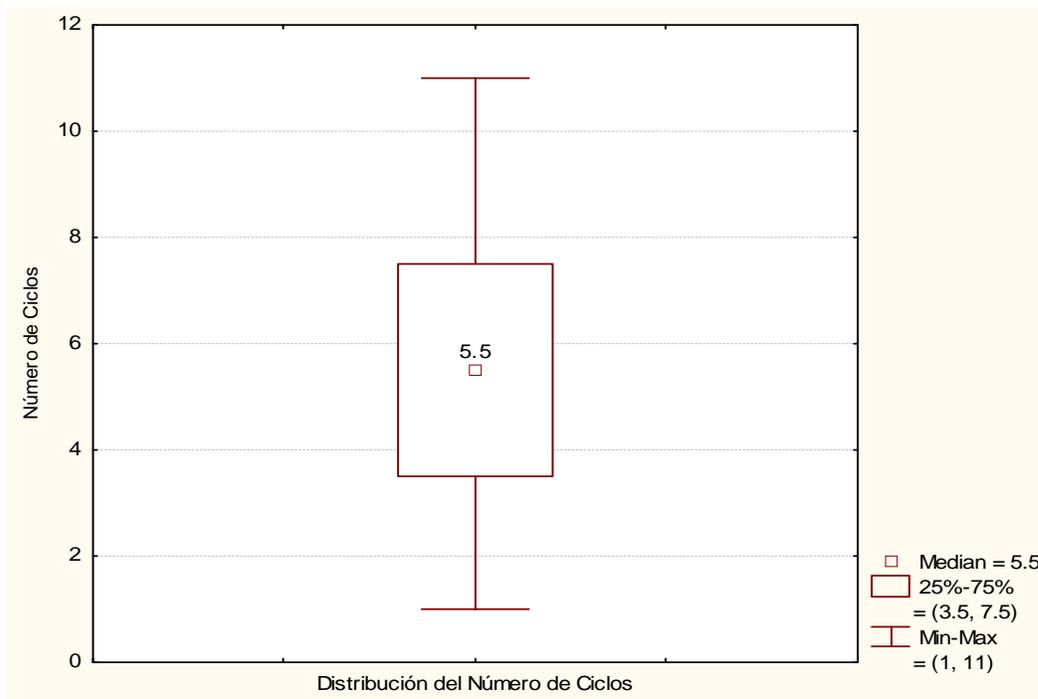


Sitios de Enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
Visceral	10	50.0
No Visceral	14	70.0
Mas de dos sitios afectados	8	40.0

Gráfica 5 . Distribución de la Inmunohistoquímica.  
 RH Positivo (50%), HER2 Positivo (20%), Triple Negativo (5%).



Gráfica 6. Distribución de la mediana del número de ciclos



Gráfica 7. Duración en días del tratamiento de quimioterapia

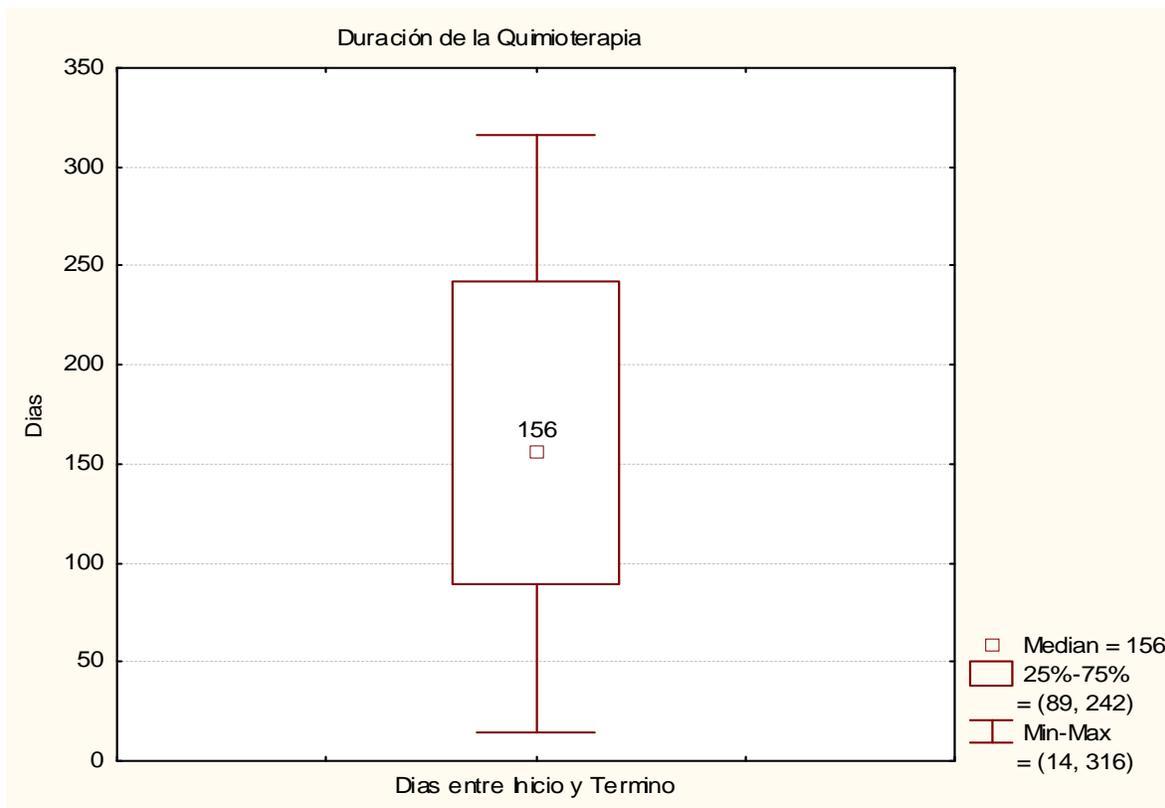
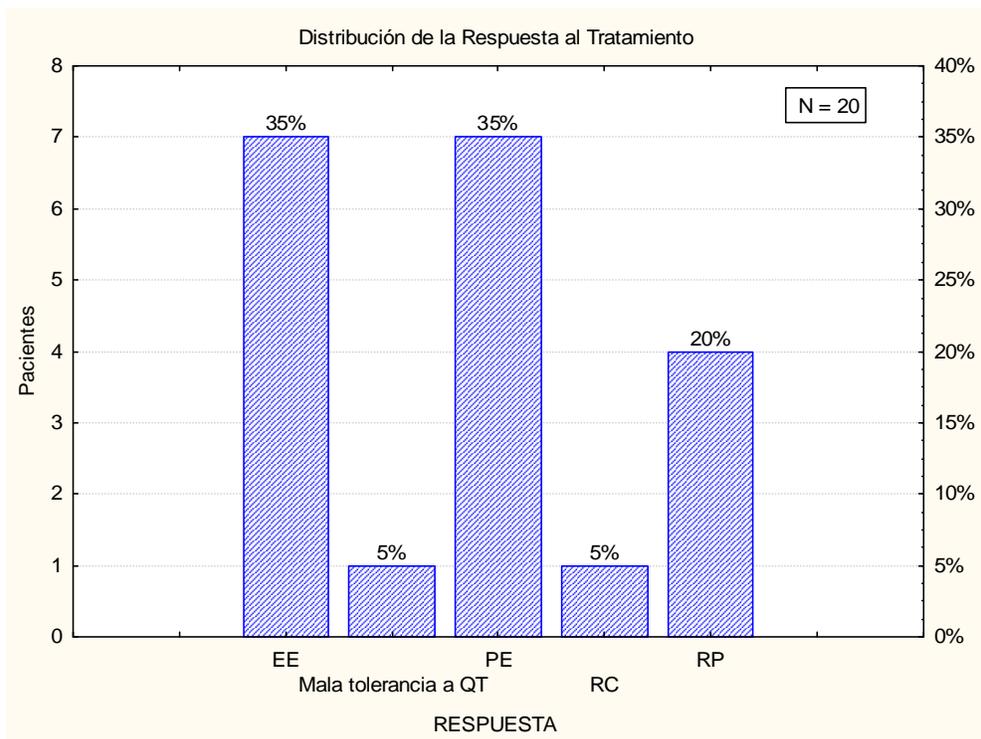


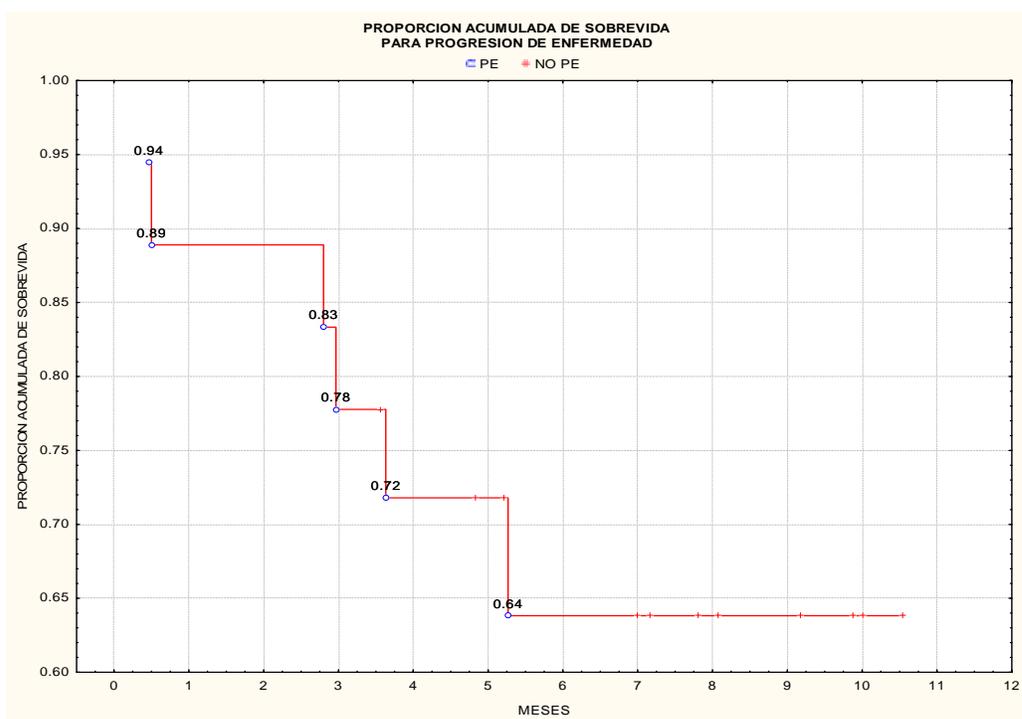
Tabla 2. Frecuencia y porcentaje del número de ciclos  
Número de pacientes que recibió más de 4 ciclos (70%).

Número de Ciclos	Frecuencia	Porcentaje
1	4	20
3	2	10
4	3	15
5	2	10
6	2	10
7	3	15
8	2	10
10	2	10
Total	20	100

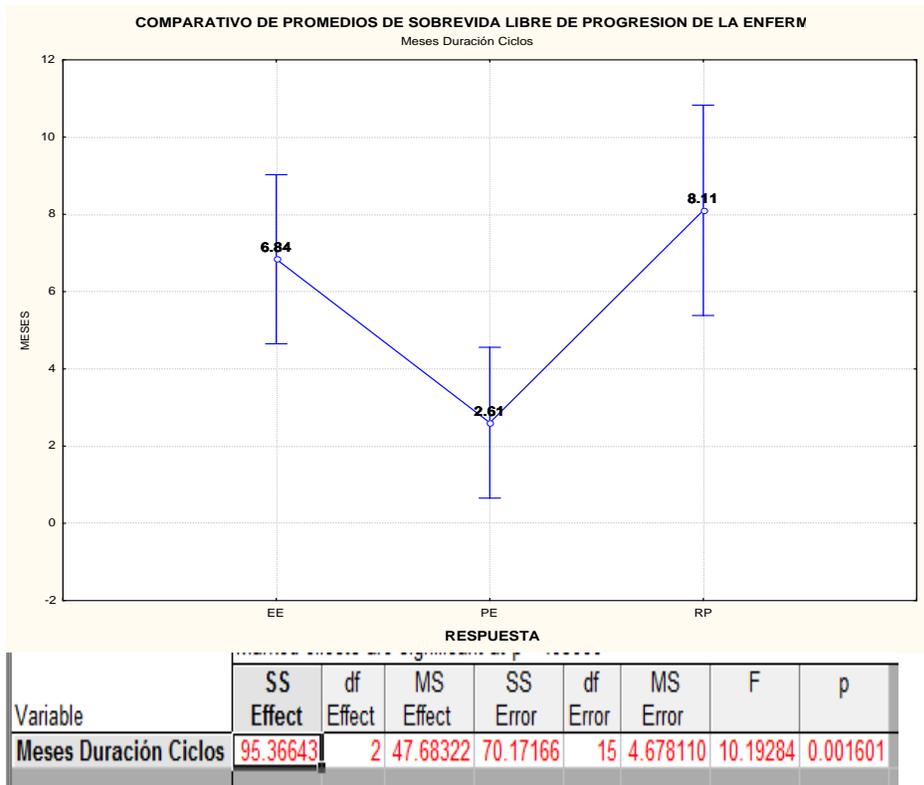
Gráfica 8. Porcentaje de los tipos de respuesta.



Gráfica 9. Curva de Sobrevida Libre de Progresión de Kaplan-Mayer



Gráfica 10 y Tabla 3. Sobrevida Libre de Progresión (meses) de acuerdo a la respuesta



Gráfica 11. Distribución del tipo de los eventos de toxicidad.

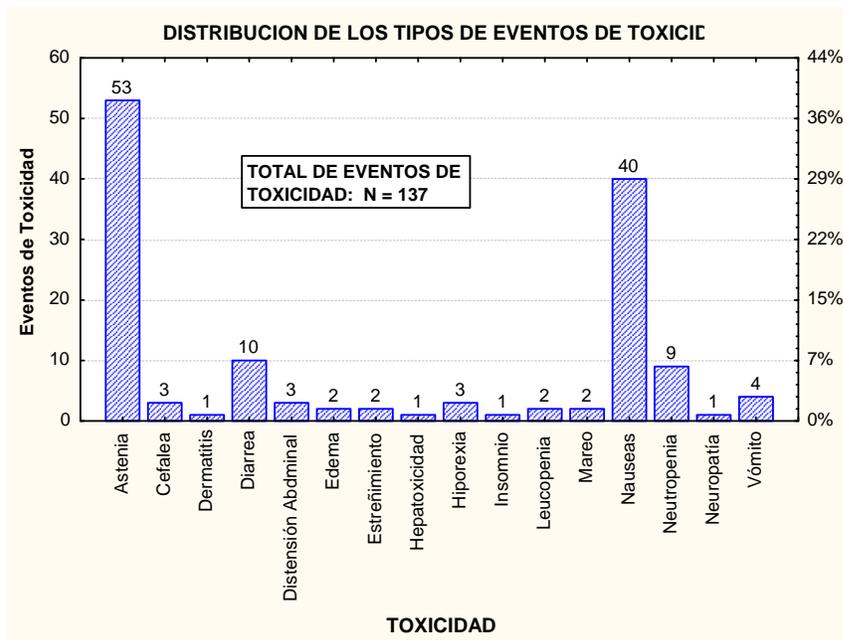
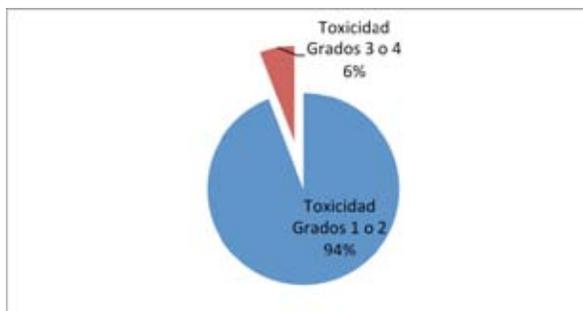


Tabla 4. Tipo y Grado de Toxicidad

Toxicidad	Grado Toxicidad				
	1	2	3	4	Total
Astenia	34	18	1	0	53
Cefalea	3	0	0	0	3
Dermatitis	1	0	0	0	1
Diarrea	7	2	1	0	10
Distensión Abdominal	3	0	0	0	3
Edema	0	1	1	0	2
Estreñimiento	0	1	1	0	2
Hepatotoxicidad	0	0	1	0	1
Hiporexia	1	2	0	0	3
Insomnio	1	0	0	0	1
Leucopenia	1	1	0	0	2
Mareo	1	1	0	0	2
Nauseas	31	8	1	0	40
Neutropenia	2	5	1	1	9
Neuropatía	0	1	0	0	1
Vómito	3	1	0	0	4
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>41</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>137</b>

Gráfica 12. Distribución del grado alcanzado por los eventos de toxicidad.



Toxicidad	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de Confianza	
			Lim Inf 95%	Lim Sup 95%
Grados 1 o 2	129	94.16	<b>88.81</b>	<b>97.44</b>
Grados 3 o 4	8	5.84	<b>2.55</b>	<b>11.18</b>
<b>Total Eventos</b>	<b>137</b>	<b>100.00</b>		

## IX. DISCUSIÓN

Debido a una necesidad de nuevas opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico, especialmente para pacientes previamente tratados con antraciclinas y/o taxanos y en quienes se hacen resistentes a éstos fármacos; en este grupo de pacientes Ixabepilona-capecitabine ha mostrado mejoría en la sobrevida libre de progresión, pero debido al alto costo y por tal motivo sin tenerlo disponible en el instituto se han realizado mas estudios aleatorizados con otro tipo de fármacos quimioterapéuticos para evaluar si las respuestas con estos agentes son por lo menos equivalentes entre los diferentes estudios; por tal motivo se decidió realizar este estudio que es un análisis prospectivo que evaluó el régimen de vinorelbine – ciclofosfamida como tercera línea en cáncer de mama metastásico después de falla a antraciclinas y taxanos-trastuzumab y/o hormonoterapia, el objetivo principal fue evaluar el beneficio clínico, la sobrevida libre de progresión y la toxicidad del tratamiento.

Se incluyeron 20 pacientes, la respuesta parcial (RP) y la enfermedad estable (EE) representó el 27 y el 36% respectivamente, lo que nos dio un beneficio clínico del 63%. La sobrevida libre de progresión en meses de acuerdo a la respuesta fue de 5 meses con una p significativa de  $p=0.00391$  y la mediana de ciclos de quimioterapia administrados fue de 5.5 ciclos.

En cuanto a las toxicidades más frecuentes se encuentra la astenia grado 1 a 3 en el 38.6%, la nausea grado 1 a 3 en 29.2%, diarrea grado 1 a 3 en un 7.3%, vomito grado 1 a 2 en un 2.9% y neutropenia grado 1 a 4 en un 6.5%; pero solo 4 pacientes representando el 20% presentó toxicidad grado 3 y grado 4, lo que nos habla de una muy buena tolerancia al tratamiento combinado oral.

Comparando los resultados obtenidos en este estudio con los que se tienen en la literatura observamos que son muy similares, por ejemplo; las tasas de respuesta de 30 a 35%, la mediana de supervivencia libre de progresión es de 3.8 a 5.8 meses y la mediana de duración de la respuesta es de 6.9 a 6.4 meses en estudios fase II y fase III en combinación con ixabepilona más capecitabine en pacientes previamente tratados con antraciclinas y taxanos.

Sin embargo, habrá de tomar en cuenta que la constante en todos los estudios fase II realizados es que se han incluido poco número de pacientes; como lo hicimos en este estudio, donde solo se incluyeron 20 pacientes; y aun así se logró demostrar una adecuada respuesta mediante la estabilidad de la enfermedad, las respuestas parciales y con un adecuado perfil de toxicidad.

## **X. CONCLUSIONES**

En conclusión, los resultados de este reciente estudio confirma que la combinación de ciclofosfamida más vinorelbine como tercera línea después de falla a antraciclinas y taxanos es un régimen bien tolerado, seguro y con una eficacia comparable a lo reportado en la literatura; además ésta combinación ofrece la ventaja de ser un régimen totalmente oral.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Taylor. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96.
2. J. Thun Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Taylor Murray, Jiaquan Xu and Michael. Cancer Statistics 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43-66.
- 3 . Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) The Lancet 2005;365: 1687-1717
4. 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
5. Registro histopatológico de neoplasias malignas 2003.
- 6 Jamison et. al., 2006, "Disease Control Priorities in Developing Countries. Second Edition" Disease Control Priorities Project. World Bank and Oxford Universities Press.
7. 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.
8. 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.
9. Miller KD, Sledge GW Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 415–434.
10. Van Oosterom AT. Docetaxel (Taxotere): An effective agent in the management of second-line breast cancer. Semin Oncol 1995; 22 (Suppl 13): 22–28.
11. 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

12. 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.
13. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2008*. Atlanta, Georgia: American Cancer Society: 2008.
14. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: Trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004; 22:3302–3308.
15. 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*
16. 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*
17. S. Beslija, J. Bonnetterre, H. Burstein, V. Cocquyt, M. Gnant, P. Goodwin, V. Heinemann, J. Jassem, W. J. Ko" stler, M. Krainer, S. Menard, T. Petit, L. Petruzelka, K. Possinger, P. Schmid, E. Stadtmauer, M. Stockler, S. Van Belle, C. Vogel, N. Wilcken, C. Wiltchke, C. C. Zielinski & H. Zwierzina. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2007; 18: 215–225.
18. Robertson JF, Howell A, Buzdar A, et al. Static disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:157.
19. Laura Biganzoli. State-of-the-art therapy for HER2-negative metastatic breast cancer. *E J C S U P P L E M E N T S 6 ( 2 0 0 8 ) 1 0 – 1 5*
20. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:514–20.
21. Moulder S, Hortobagyi GN. Advances in the treatment of breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:26–36.
22. 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.
23. Blackwell KL. The significance of distant metastases in breast cancer. *Breast* 2008; 17(Suppl 1):S1–2.
24. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(Suppl 3):20–29.

25. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973–9.
26. Lipton A, Cook RJ, Major P, et al. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist* 2007; 12:1035–43.
27. Bathe OF, Kaklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8:35–42
28. Pier Franco Conte. The 2007 Rome Forum on the Treatment of Breast Cancer: first-line treatment choices for metastatic breast cancer in Europe. *ejc supplements* 6, no. 8 (2008) 1–4
29. Volker Heinemann. Definition of an optimal first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 81 (Suppl. 1): S43–S48, 2003.
30. Valagussa P, Brambilla C, Zambetti M: Salvage treatments in relapsing resectable breast cancer. *Recent Res Cancer Res* 115: 69–76, 1989
31. Fossati R, Confalonieri C, Tom V et al.: Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 16: 3439, 1998
32. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993;19(3):197–228.
33. Mouridsen HT, Alfthan C, Bastholt L, et al. Current status of epirubicin (farmorubicin) in the treatment of solid tumours. *Acta Oncol* 1990; 29(3):257–85.
34. Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, Cocconi G, Jassem J, Paridaens R, Rotmensz N, Sylvester R, Mouridsen HT, Klijn AT, van Oosterom AT. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1998;77(12):2257–63.
- 35 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.

36 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, epidoxorubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:764 –773.

37 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.

38. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5542–51.

39 Jones SE, Benedict A, Cameron D et al. Cost-effectiveness of docetaxel compared to paclitaxel in metastatic breast cancer: A UK health economic analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25(18 suppl):52s.

40 Tabernero J, Climent MA, Lluch A et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1358 –1365.

41. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22 (14 suppl):6s.

42. Verril MW, Lee J, CameronDAet al. Anglo-Celtic IV: First results of aUK National Cancer Research Network randomised phase 3 pharmacogenetic trial of weekly versus 3 weekly paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25(18 suppl): 33s.

43. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: A phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 2005; 16:253–258.

44. Christoph C. Zielinski. Treatment choices for second-line chemotherapy of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 81 (Suppl. 1): S33–S36, 2003.

45. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 2341–2354, 1999

46. Sledge GW, Neuber D, Ingle J et al.: Phase III trial of doxorubicin versus paclitaxel versus doxorubicin plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 1a, 1997

47. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al.: Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 18: 724–733, 2000
48. Bonneterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bougnoux P, Bonneterre M, Delozier T, Culine S, Dohollou N, Suissa J, Samak R: Six cycles of epirubicin/docetaxel (ET) versus six cycles of 5-FU, epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as firstline metastatic breast cancer treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 42a, #163, 2001
49. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY et al.: Final results of the phase III randomised trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide to FAC as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 35a, #137, 2002
50. Nabholz JM, Falkson G, Campos D et al.: A phase III trial comparing doxorubicin and docetaxel to doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 127a, 1999
51. Carmichael J: UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) versus epirubicin and taxol (ET) in the first-line treatment of women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 22a, 2001
52. Lück HJ, Thomssen C, Untch M et al.: Multicentric Phase III Study in First Line Treatment of Advanced Metastatic Breast Cancer. Epirubicin/paclitaxel versus epirubicin/ cyclophosphamide. A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 73a, 2000
53. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al.: Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as firstline chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 20: 3114–3121, 2002
54. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al.: Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19: 1707–1715, 2001
55. Nabholz JM, Falkson G, Campos D, et al: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 21:968-975, 2003
56. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, et al: Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Results of a

Dutch community setting trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 23:7081-7088, 2005

57. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al: Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin versus 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 91:1466-1471, 2004

58. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21:588-592, 2003

59. Martine J. Piccart-Gebhart, Tomasz Burzykowski, Marc Buyse, George Sledge, James Carmichael, Hans-Joachim Lück, John R. Mackey, Jean-Marc Nabholz, Robert Paridaens, Laura Biganzoli, Jacek Jassem, Marijke Bontenbal, Jacques Bonnetterre, Stephen Chan, Gul Atalay Basaran, and Patrick Therasse. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1980-1986.

60. By George W. Sledge, Donna Neuberg, Patricia Bernardo, James N. Ingle, Silvana Martino, Eric K. Rowinsky, and William C. Wood. 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; 21:588-592.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. Sjostrom 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.
68. 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.
69. Porkka K, Blomqvist C, Rissanen P et al. Salvage therapies in women who fail to respond to first-line treatment with fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1639–1647.
70. 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.
71. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485–93.
72. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92: 1759–68.
73. Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 1227–33.
74. Livingston RB, Georgiana K, Gralow JR, et al. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1395–400.
75. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer. *Cancer* 2001; 92: 2267–72.

76. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3893–901
77. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, Osterwalder B: Multicenter phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 92: 1759–1768, 2001
78. Spielmann M, Llombart- Cussac A, Kalla S, Espie M, Namer M, Ferrero JM, Dieras V, Fumoleau P, Cuvier C, Perrocheau G, Ponzio A, Kayitalire L, Pouillart P: Single agent gemcitabine in treated metastatic breast cancer. *Oncology* 60: 303–307, 2001
79. Brodowicz T, Köstler W, Möslinger R, Tomek C, Vaclavik I, Herscovici V, Wiltshcke C, Steger GG, Wein W, Seifert M, Kubista E, Zielinski CC: Single-agent gemcitabine as second and third-line treatment of metastatic breast cancer. *The Breast* 9: 338–342, 2000
80. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology* 15: 11–14, 2001
81. Zelek I, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, Delord JP, Le Cesne A, Spielmann M: Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 92: 2267–2272, 2001
82. Ranson MR, Carmichael J, O’Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A: Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 15: 3185–3191, 1997
83. Martín M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus 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.
84. Lee FYF, Camuso A, Castenada S, et al: Preclinical studies of ixabepilone (BMS-247550) demonstrate optimal antitumor activity against both chemotherapy-sensitive and -resistant tumor types. *Proc Am Assoc Cancer Res* 47:119, 2006 (abstr 503)
85. Wartmann M, Altmann KH: The biology and medicinal chemistry of epothilones. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2:123-148, 2002

86. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al: Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 25:3407-3414, 2007
87. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, et al: Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxaner-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3399-3406, 2007
88. Low JA, Wedam SB, Lee JJ, et al: Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 23:2726-2734, 2005
89. 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>
90. 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.
91. Shinzaburo Noguchi, Masakazu Toi. Molecular target therapy: basics and clinical application. *Breast Cancer* (2008) 15:47-48
92. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA: Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989, 244:707-712
93. David Chu and Janice Lu. Novel therapies in breast cancer: what is new from ASCO 2008. *Journal of Hematology & Oncology* 2008, 1:16; 1756-8722
94. Andrulis I, Bull SB, Blackstein ME, et al: Neu/erb B-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 16:1340-1349, 1998
95. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 1987, 235:177-182.
96. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al: Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer: International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:1049-1056, 1992

97. De Placido S, Perrone F, Carlomagno C, et al: CMF vs alternating CMF/EV in the adjuvant treatment of operable breast cancer. A single centre randomized clinical trial (Naples GUN-3 Study). *Br J Cancer* 71:1283-1287, 1995
98. Slamon DJ, Leylan-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783–92.
99. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265–74.
100. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(6):977–84.
101. Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004; 10(17):5650–5.
102. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215–21.
103. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2- overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639–48.
104. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719–26.
105. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737–44.
106. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719–26.
107. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639–48.

108. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10):2722–30.
109. Wood ER, Truesdale AT, Mc Donald OB et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 2004; 64: 6652–6659.
110. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733–43.
111. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18(1):4–25.
112. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol* 2002; 29:3–9.
113. Achen MG, Stacker SA. The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of the vasculature. *Int J Exp Pathol* 1998; 79:255–65.
114. Gerwins P, Skoldenberg E, Claesson-Welsh L. Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:185–94.
115. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57(20):4593–9.
116. Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D., David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666-76
117. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer* 2002; 87: 933–937.
118. Twelves C, Gollins S, Grieve R et al. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006 17: 239–245.
119. Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110–115.

120. Wojtacki J, Wiraszka R, Rolka-Stempniewicz G et al. Breast cancer patients' preferences for oral versus intravenous second-line anticancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 4 (Suppl 2): 159 (Abstr 381).
121. Fallowfield L, Atkins L, Catt S et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 205–210.
122. Kuppens IE, Breedveld P, Beijnen JH et al. Modulation of oral drug bioavailability: from preclinical mechanism to therapeutic application. *Cancer Invest* 2005; 23: 443–464.
123. Blanchette J, Peppas NA. Oral chemotherapeutic delivery: design and cellular response. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 142–149.
124. Paley M, Love N, Carlson R et al. Preferences for oral and parenteral antitumor therapy: a survey of 260 patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 619.
125. Catania C, Didier F, Leon ME et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 265–272.
126. Partridge AH, Avorn J, Wang PS et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 652–661.
127. Sharma S. Patient selection for oral chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15 (1 Suppl 2): 33–35.
128. Yabroff KR, Warren JL, Knopf K et al. Estimating patient time costs associated with colorectal cancer care. *Med Care* 2005; 43: 640–648.
129. Kee F. Patients' prerogatives and perceptions of benefit. *Br Med J* 1996; 312: 958–960.
130. Ruland CM. Decision support for patient preference-based care planning. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6: 304–312.
131. Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2001; 12: 1683–1691.
132. Depierre A, Freyer G, Jassem J et al. Oral vinorelbine: feasibility and safety profile. *Ann Oncol* 2001; 12: 1677–1681.
133. Faithfull S, Deery P. Implementation of capecitabine (Xeloda) into a cancer centre: UK experience. *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 (Suppl 1): S54–S62.

134. Chau I, Legge S, Fumoleau P. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 (Suppl 1): S41–S53.
135. Decision Resources Survey. Oral chemotherapeutic agents: key success factors and reimbursement issues. A survey of US oncologists and HMO pharmacy directors. June 2005. Roche data on file, 2006.
136. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489–496.
137. Lush RM, McCune JS, Tetteh L et al. The absolute bioavailability of oral vinorelbine in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 578–584.
138. Herben VM, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of topotecan. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 85–102.
139. Hande K, Messenger M, Wagner J et al. Inter- and intra-patient variability in etoposide kinetics with oral and intravenous drug administration. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2742–2747.
140. Toffoli G, Corona G, Sorio R et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 511–519.
141. Malingre MM, Beijnen JH, Rosing H et al. Co-administration of GF120918 significantly increases the systemic exposure to oral paclitaxel in cancer patients. *Br J Cancer* 2001; 84: 42–47.
142. Kruijtzter CM, Beijnen JH, Rosing H et al. Increased oral bioavailability of topotecan in combination with the breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitor GF120918. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2943–2950.
143. M. Findlay, G. von Minckwitz, A. Wardley. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Annals of Oncology* 19: 212–222, 2008
144. G. Bocci<sup>1</sup>, M. Tuccori, U. Emmenegger V. Liguori, A. Falcone, R. S. Kerbel y M. Del Tacca. Cyclophosphamide-methotrexate 'metronomic' chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Annals of Oncology* 16: 1243–1252, 2005
145. TortorielloA, Facchini G, Caponigro F, et al. Phase I/II study of paclitaxel and vinorelbine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47: 91-7.
146. Winer EP, Chu L, Spicer DV. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 72-9.

147. Canobbio L, Boccardo F, Pastorino G, et al. Phase-II study of Navelbine in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1989;16:33 -6.
148. Fellous A, Ohayan R, Vacassin T, et al. Biochemical effects of Navelbine on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol* 1989;16:9-14.
149. 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.
150. 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
151. 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
152. Romero A, Rabinovitch MG, Vallejo CT, et al: Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol* 12:336-341, 1994
153. 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
154. Vogel C, Rourke M, Winer, E, et al: Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years old. *Ann Oncol* 10:397-402, 1999
155. Bruno S, Puerto VL, Mickiewicz, E, et al: Phase II trial of weekly IV vinorelbine as single agent in first-line advanced breast cancer chemotherapy: The Latin-American experience. *Am J Clin Oncol* 18:392-396, 1995
156. Twelves SC, Dobbs NA, Curnow A, et al: A phase II, multicenter UK study of vinorelbine in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 70:990-993, 1994
157. Terenziani M, Demicheli R, Brambilla C, et al: Vinorelbine: An active, non-cross-resistant drug in advanced breast cancer: Results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 39:285-291, 1996
158. Liu G, Franssen E, Ftich MI, et al: Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15:110-115, 1997
159. Rowinsky EK, Noe DA, Trump DL, et al: Pharmacokinetic bioavailability and feasibility study of oral vinorelbine in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 12:1754-1763, 1994
160. Winer EP, Chu L, Spicer DV: Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 22:72-78, 1995

161. Vokes EE, Rosenberg RK, Johanzeb M, et al: Multicenter phase II study of weekly oral vinorelbine for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13:637-644, 1995
162. Bonnetterre J, Chevalier B, Focun C, et al: Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 12:1683-1691, 2001
163. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al: Oral vinorelbine phase I pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 12:1643-1649, 2001
164. Bugat R, Variol P, Roche H, et al: The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 50:285-290, 2002
165. Lush RM, McCune JS, Tetteh L et al. The absolute bioavailability of oral vinorelbine in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 578–584.
166. 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.
167. 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.
168. Depierre A, Freyer G, Jassem J, et al: Oral vinorelbine: Feasibility and safety profile. *Ann Oncol* 12:1677-1681, 2001
169. PF Conte, S Giovannelli. Symposium VII: Advances in metastatic disease S25. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research* 2005, 7(Suppl 1):S25 (DOI 10.1186/bcr1229)
170. Variol P, Nguyen L, Tranchand B, et al.: A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002, 58:467-476.
171. Anh JH, Kim SB, Lee JS, et al.: Capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane. *J Korean Med Sci* 2004, 19:547-553.
172. Ghosn M, Kattan J, Farhat F, et al.: Navelbine capecitabine combination: the new first line chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002, Suppl 1:531.

173. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1045–1047.
174. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878–1886.
175. Gately S, Kerbel R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer chemotherapy. *Cancer J* 2001; 7: 427–436.
176. Wang J, Lou P, Lesniewski R, and Henkin J. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without affecting cellular microtubule assembly. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 13–19.
177. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 2002; 62: 6938–6943.
178. Bocci G, Francia G, Man S et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12917–12922.
179. Klement G, Baruchel S, Rak J et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105: R15–R24.
180. Bello L, Carrabba G, Giussani C et al. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 7501–7506.
181. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–436.
182. Wang J, Lou P, Lesniewski R, and Henkin J. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without effecting cellular microtubule assembly. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 13–19.
183. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D et al. Antiangiogenesis is produced by non-toxic doses of vinblastine. *Blood* 1999; 94: 4143–4155.
184. Regazzoni S, Pesce G, Marini G et al. Low-dose continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 807–813.
185. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002; 13: 73–80.

186. G. Bocci, M. Tuccori, U. Emmenegger, V. Liguori, A. Falcone, R. S. Kerbel<sup>2</sup> & M. Del Tacca. Cyclophosphamide-methotrexate 'metronomic' chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Annals of Oncology* 16: 1243–1252, 2005

187. M. Casanova, A. Ferrari, G. Bisogno, J. H. Merks, G. L. De Salvo, K. Tettoni, M. Provenzi, F. Fossati Bellani and M. Carli. Vinorelbine and low dose cyclophosphamide in pediatric sarcoma. A pilot study for the future European rhabdomyosarcoma protocol. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 8540

## **XII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

- 1 HUMANOS. Personal médico y enfermeras, así como de todos los servicios implicados (Tumores de mama, Preconsulta, servicios de oncológica medica, Patología y Rayos X, de laboratorio, trabajadoras sociales, asistentes médicos de primer contacto con el paciente candidato), y desde luego el investigador principal del estudio y su equipo de trabajo.
  
- 2 MATERIALES. Los disponibles según la estructura del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La ciclofosfamida y vinorelbine se prescribirán a las pacientes como se ha venido haciendo según el cuadro básico de medicamentos del hospital, así como las terapias de apoyo en caso de toxicidad.
  
- 3 FINANCIEROS. Los disponibles en el Hospital, así como recursos personales del equipo de investigación para material de oficina y equipo de cómputo para la captación y análisis final de resultados.
  
- 4 FACTIBILIDAD. Este estudio es factible de acuerdo al promedio estimado de consumo de los fármacos en estudio y según el número de pacientes programados. Se cuenta con un CPM (costo promedio mensual) de vinorelbine oral de 20 mg, 125 piezas por mes y de 30 mg, 438 piezas por mes; de ciclofosfamida oral contamos con 80 piezas por mes en el Hospital de Oncología.

### XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

<b>Actividad</b>	Octubre 2010	Octubre-Febrero 2010-2011	Febrero 2011	Marzo 2011	Abril 2011	Mayo 2011	Mayo-Junio 2011
<b>Valoración clínica, radiológica patológica. Firma del consentimiento Informado e inclusión de Pacientes.</b>	◇						
<b>Visitas subsecuentes ( 1 a 4 o hasta 8)</b>		◇					
<b>Cierre del estudio</b>			◇				
<b>Análisis de la respuesta y toxicidad del régimen en estudio</b>				◇			
<b>Correlación de los resultados con las variables en estudio</b>					◇		
<b>Correlación Estadística y conclusiones</b>						◇	
<b>Presentación</b>							◇

## XV. ANEXOS

- ANEXO 1**
- A. Criterios de estado funcional.
  - B. Toxicidad hematológica.
  - C. Toxicidad gastrointestinal.
  - D. Toxicidad neurológica.
  - E. Toxicidad dermatológica

### Anexo 1A

Sistema de calificación del estado de desempeño según ECOG.

ECOG	
0	Paciente activo, asintomático
1	Ambulatorio, sintomático; capaz de efectuar trabajo de naturaleza ligera o sedentaria. Ej. trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina
2	Permanece en cama <50% del tiempo: capaz de cuidarse solo, pero no de trabajar
3	En cama >50% del tiempo: capaz únicamente de cuidarse solo, pero con limitaciones
4	Esta completamente confinado en cama, incapaz de cuidarse solo

### Anexo 1B

Criterios de Toxicidad Hematológica

Grado	0	1	2	3	4
<b>Hemoglobina</b>	VN	< VN hasta 10.0 gr/dl	8.0 - < 10.0 gr/dl	6.5 - < 8.0 gr/dl	< 6.5 gr/dl
<b>Leucocitos</b>	VN	< VN hasta 3,000/mm <sup>3</sup>	≥ 2000 – < 3,000/mm <sup>3</sup>	≥ 1000 – < 2000/mm <sup>3</sup>	< 1000/mm <sup>3</sup>
<b>Linfocitos</b>	VN	< VN hasta 1,000/mm <sup>3</sup>	≥ 500 – < 1,000/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	-
<b>Neutrófilos / granulocitos</b>	VN	≥ 1,500 – < 2,000/mm <sup>3</sup>	≥ 1,000 - < 1,500/mm <sup>3</sup>	≥ 500 – < 1,000/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
<b>Plaquetas</b>	VN	< VN hasta 75,000/mm <sup>3</sup>	≥ 50,000 – < 75,000/m <sup>3</sup>	≥ 10,000 – < 50,000/mm <sup>3</sup>	< 10,000/mm <sup>3</sup>

## Anexo 1C

### Criterios de Toxicidad Gastrointestinal

Grado	0	1	2	3	4
<b>Anorexia</b>	No	Pérdida de apetito	Disminución de la ingesta	Requiere líquidos IV	Requiere alimentación por sonda o nutrición parenteral.
<b>Colitis</b>	No	-	Dolor abd, heces con moco o sangre	Dolor abd, fiebre, cambios en hábitos intestinales. Rx con íleo.	Perforación, requiere cirugía o presenta megacolon tóxico.
<b>Constipación</b>	No	Requiere modificaciones en la dieta	Requiere laxantes	Requiere enema o evacuación manual	Megacolon tóxico u obstrucción.
<b>Deshidratación</b>	No	Mucosas secas o disminución en turgencia de piel	Requiere líquidos IV	Requiere líquidos IV	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico.
<b>Diarrea</b>	No	Hasta 4 evacuaciones/día	De 4-6 evacuaciones/día	Mas de 7 evacuaciones/día o incontinencia o necesita apoyo parenteral por la deshidratación.	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico
<b>Disfagia, esofagitis u odinofagia</b>	No	Disfagia moderada, tolera dieta.	Disfagia, tolera solo alimentos blandos o líquidos.	Disfagia, requiere hidratación IV.	Obstrucción completa (no traga saliva) requiere nutrición parenteral.
<b>Gastritis</b>	No	-	Requiere manejo médico pero no cirugía.	Requiere hospitalización o cirugía.	Sangrado, requiere cirugía de emergencia.
<b>Náusea</b>	No	Permite ingesta.	Disminución de ingesta.	Requiere líquidos IV, no hay ingesta.	-
<b>Vómito</b>	No	1 episodio/24 h.	2-5 episodios/24 h.	>6 episodios en 24 h requiere líquidos IV.	Requiere cuidados intensivos, hay colapso hemodinámico.

## Anexo 1D

### Criterios de Toxicidad Neurológica

Grado	0	1	2	3	4
Neuropatía craneal	Ausente	-	Presente no interfiere con las actividades de la vida diaria	Presente, interfiere con las actividades de la vida diaria.	Riesgo para la vida.
Neuropatía motora	Normal	Debilidad subjetiva hallazgos negativos.	Debilidad leve interfiere con la función pero no con las actividades de la vida diaria.	Debilidad objetiva interfiere con las actividades de la vida diaria.	Parálisis.
Neuropatía sensorial	Normal	Pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesias sin interferir con la función.	Pérdida sensorial objetiva o parestesias interfiriendo con la función pero no con las actividades de la vida diaria.	Pérdida sensorial o parestesias interfiriendo con las actividades de la vida diaria	Pérdida sensorial permanente que interfiere con la función.
Vértigo	No	No interfiere con la función.	Interfiere con la función pero no con las actividades diarias.	Interfiere con las actividades de la vida diaria.	Incapacitante
Audición	Normal	Pérdida de audición corroborada por audiometría.	<i>Tinnitus</i> o pérdida de audición sin requerir de tratamiento.	<i>Tinnitus</i> o pérdida de audición corregible con tratamiento.	Pérdida severa unilateral o bilateral, no corregible.

## Anexo 1E

### Criterios de Toxicidad dermatológica

Síndrome de mano pie	de	Características
1		Entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, eritema que no interfiere en la actividad diaria del paciente.
2		Eritema doloroso y tumefacción de manos y pies con incomodidad que afecta la vida diaria.
3		Descamación húmeda, ulceración y aparición de vesículas, dolor intenso que incapacita al paciente.

**Anexo 2**  
Hoja de Recolección de datos  
Estudio

***BENEFICIO CLÍNICO CON VINOURELBINE MÁS CICLOFOSFAMIDA ORAL  
COMO TERCERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO***

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLLO XXI, IMSS

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? \_\_\_\_\_ Que 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

Regimen de primera línea para enfermedad metastasica \_\_\_\_\_

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

Regimen de segunda línea para enfermedad metastasica \_\_\_\_\_

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 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Fecha inicio de régimen con antraciclinas d \_\_\_ m \_\_\_ a \_\_\_  
Neoadyuvante ( ) adyuvante ( )

Fecha inicio de regimen 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 \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ SC \_\_\_\_\_

### 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
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\_\_\_\_ **Dia 8** d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_ **Dia 15** d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_

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

## TRATAMIENTO

### 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 \_\_\_\_\_

Ciclofosfamida oral \_\_\_\_\_ dosis inicial \_\_\_\_\_ fecha inicio d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_

Fecha término d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_

### Ciclo 5

**Dia 1** d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_ **Dia 8** d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_ **Dia 15** d\_\_\_\_m\_\_\_\_a\_\_\_\_

Se ajusto 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 \_\_\_\_\_

## EVALUACIÓN 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													
Otros.													

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



## Anexo 3

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Coordinación de Investigación en Salud  
Comisión Nacional de Investigación Científica

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Carta de Consentimiento Informado

### ***BENEFICIO CLÍNICO CON VINOURELBINE MÁS CICLOFOSFAMIDA ORAL COMO TERCERA LÍNEA EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO***

#### **Propósito del estudio**

La (o) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. El estudio tiene como propósito evaluar la eficacia del régimen vinorelbine y ciclofosfamida oral en pacientes con cáncer de mama metastásico (valorar su actividad al disminuir el volumen tumoral) que ya han sido tratadas con medicamentos de quimioterapia que se consideran primordiales en el tratamiento de esta neoplasia como lo son las antraciclinas, taxanos, trastuzumab y hormonoterapia y que aún así la enfermedad ha progresado. Primeramente me gustaría darle una pequeña introducción del tratamiento del cáncer de mama así como de los medicamentos que serán utilizados en este estudio.

La quimioterapia es considerada tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. Después de haber recibido quimioterapia con antraciclinas y taxanos, de entre los agentes más activos en cáncer de mama se encuentra el vinorelbine, capecitabine, gemcitabine, los agentes platinados y la ciclofosfamida oral.

La quimioterapia oral ha mostrado eficacia en cáncer de mama avanzado o metastásico. En algunos casos los pacientes tienen mayor aceptabilidad en comparación con la terapia intravenosa por su fácil administración, debido a que se reduce la necesidad de hospitalización, tiene mayor flexibilidad y adaptabilidad, permitiendo en numerosas ocasiones retirar o modificar el régimen dentro de los ciclos del tratamiento en caso de toxicidad.

El objetivo primario de este estudio es determinar la eficacia del régimen vinorelbine y ciclofosfamida oral en cáncer de mama metastásico (valorar su actividad al disminuir el volumen tumoral).

#### LAS DROGAS (MEDICAMENTOS) EN ESTUDIO

##### **CICLOFOSFAMIDA**

La ciclofosfamida pertenece al grupo de medicamentos anticancerosos llamados alquilantes. La ciclofosfamida oral es activa para tratar cáncer de mama metastásico y cuando se administra a dosis bajas (50mg/día) de manera continua ha demostrado su eficacia en este cáncer (al reducir el tamaño de los tumores). También es activa contra leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, mieloma y cáncer de ovario. La presentación de la ciclofosfamida oral para este estudio es de 50 mg y debe tomarse por las mañanas con agua, durante un promedio de 12 semanas de manera continua o según las indicaciones de su médico tratante. No debe tomarse en caso de hipersensibilidad conocida al fármaco, embarazo o durante la lactancia, con varicela (incluyendo exposición reciente), herpes zóster, infecciones, enfermedad del riñón o enfermedad del hígado.

Algunos de sus efectos secundarios (toxicidad) más comunes son: Aumento temporal de la susceptibilidad a las infecciones (al disminuir las defensas producidas en la médula ósea), náusea y vómito, pérdida del apetito, caída del cabello y en casos raros irritación de la vejiga (con sangrado por orina).

Si olvida una dosis de este medicamento, no tome la dosis olvidada de ninguna manera ni duplique la cantidad para la dosis siguiente. En lugar de hacer esto, vuelva a su horario regular de dosificación y consulte con su médico.

## **VINORELBINE ORAL**

Vinorelbine oral (Pierre Fabre Médicament, Boulogne, France) pertenece al grupo de anticancerosos conocido como alcaloides de la Vinca (alcaloides de origen natural del *Catharanthus roseus*). Es el único de origen semisintético eficaz como agente único y en terapia combinada para el cáncer de mama avanzado y en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Siendo una alternativa de la vía intravenosa, ya que tiene la misma eficacia del vinorelbine intravenoso en términos de respuesta siendo bien tolerado.

Su presentación para este estudio es en capsulas de gel suave. Se administra en una sola toma (según número de cápsulas que le indique su médico tratante) con agua 2 horas antes o después de una comida, previa premedicación (una hora antes) de ondansetron oral para evitar náuseas o vómito. En los días 1, 8 y 15, con ciclos de 28 días de manera continua según le indique su médico tratante. Será necesario toma de laboratorios previa a la administración del medicamento para asegurar que no tiene toxicidad en la sangre (principalmente baja de defensas).

Los efectos adversos más comunes son disminución de las defensas (neutropenia) con aumento temporal de la susceptibilidad a las infecciones, náusea y vómito, diarrea, estreñimiento.

Usted ha sido invitada(o) a participar en este estudio porque cumple con algunas características, como haber recibido ya quimioterapia y en este momento se presenta con la enfermedad activa, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, 24 personas más serán invitadas a participar en este centro en particular. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

### **Procedimientos**

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1) Procedimientos que son de rutina en la atención de pacientes en este servicio:

a) Le pediremos que asista a consulta cada 28 días durante 6 meses, en cada visita (o cada vez que esté programado) se le realizará estudios de sangre (laboratorio para ver recuperación de defensas, plaquetas y sangre) así como evaluación clínica. Las pruebas clínicas que le realizaremos incluyen la medición de su peso y talla, la distribución de su grasa corporal, y la medición de su cintura y cadera. Así mismo, le tomaremos su presión arterial. Nos tardaremos aproximadamente de 15 a 20 minutos en realizarle estas pruebas clínicas.

2) Procedimientos específicos de esta investigación:

a) Se le brindará un tratamiento con a base de quimioterapia que consta de dos medicamentos los cuales son administrados por vía oral.

b) Se le pedirá que responda un cuestionario en el que le preguntaremos sobre: (describir los aspectos que involucra el cuestionario; por ejemplo: edad características de su vivienda, número de hijos, antecedentes familiares, historial médico). Pudiera ser que dentro de las preguntas en el cuestionario o durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hiciera sentir incómodo(a), usted tiene todo el derecho de no responder a cualquier pregunta que le incomode.

c) Toma de muestras biológicas. Para poder realizarle la toma de muestra de sangre deberá presentarse en ayuno de 12 horas. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos, aproximadamente 5 cucharaditas de su sangre, para realizarle algunos estudios de

laboratorio. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: la medición de su nivel de defensas (fórmula blanca), su sangre (hemoglobina-fórmula roja) plaquetas y pruebas de la función del hígado(pruebas de función hepática). El propósito de realizarle los estudios clínicos y de laboratorio es para saber más sobre sus condiciones generales de salud y de su recuperación después de haber recibido cada ciclo de tratamiento de quimioterapia. Le entregaremos los resultados de sus estudios de laboratorio en cada consulta.

d) Procedimientos de gabinete.

Se le realizarán estudios de extensión como son: GGO (gammagrama óseo), USG Hepático (ultrasonido hepático), Rx. de tórax o TAC de tórax, entre otros estudios. La realización de cada uno de los estudios dependerá de la parte que se encuentre afectada por la enfermedad; es decir, si por ejemplo una paciente tiene enfermedad hepática solamente, se le estará evaluando la respuesta al tratamiento con USG hepático sin la necesidad de realizar ningún otro estudio de gabinete.

**Posibles riesgos y molestias.** Las molestias o riesgos asociados con los procedimientos de evaluación clínica (medición de peso, talla, cintura, tensión arterial, etc.). Se trata de estudios clínicos no invasivos que no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno.

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón

Si usted llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento necesario en el IMSS. Cualquier complicación será atendida por personal especializado en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.**

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

Un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que le realizaremos le proporcionarán información sobre su estado de salud. El conocer sobre su estado de salud pudiera ser un beneficio para usted.

Se le ofrecerá un nuevo tratamiento de quimioterapia llamado ciclofosfamida y vinorelbine, que son medicamentos que se administrarán por vía oral, tratamiento que tendrá la estricta supervisión de personal especializado. Existe la posibilidad de que este nuevo tratamiento sea de utilidad para controlar la enfermedad, alargar el tiempo en que la enfermedad pueda reactivarse y disminuir el tamaño del tumor; en conclusión, mejorara su salud así como el control de su enfermedad, etc.)

Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la cadena causal del cáncer de mama metastásico de pacientes previamente tratadas con los medicamentos más activos de cáncer de mama; o los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas como usted.

**Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.** Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

**Participación o retiro.** Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del

IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desee participar.

**Privacidad y confidencialidad.** La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (o) (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, el Servicio de Oncología Médica, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Debido a que se está evaluando un nuevo esquema de tratamiento para el cáncer de mama metastásico en pacientes tratadas con antraciclinas, taxanos, hormonoterapia y trastuzumab (tratamiento que son de primera línea para esta patología), nuestro equipo de investigación garantiza la disponibilidad del medicamento a evaluar y será otorgado en el tiempo que se requiera durante el estudio.

**Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.** Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con la Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 5556276900 extensión 22794, en el Servicio de Oncología Médica consultorio 2, del Hospital de Oncología, del CMN Siglo XXI, ubicada en Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06725, México D.F.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al servicio de urgencias del mismo Hospital de Oncología y/o marcar al teléfono 5536496030, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

**Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.** Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [conise@cis.gob.mx](mailto:conise@cis.gob.mx). La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

**Declaración de consentimiento informado**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el CI

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre y dirección del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y dirección del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha