

11235

4
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

CICLOFOSFAMIDA A DOSIS ESCALADAS EN TUMORES
SOLIDOS MALIGNOS EN POBLACION PEDIATRICA. Experiencia
en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN :

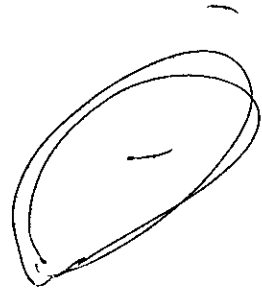
ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA :

Dr. Luis Enrique Juárez Villegas

DIRECTOR DE TESIS: DR ARMANDO MARTINEZ AVALOS

México D.F., diciembre de 1998



269222

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CICLOFOSFAMIDA A DOSIS ESCALADAS EN TUMORES SOLIDOS MALIGNOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA. Experiencia del Hospital Infantil de México " Federico Gómez"

La Ciclofosfamida (CFA) es un agente alquilante que forma enlaces covalentes con el DNA, produce una serie de intermediarios activos que interactúan con varios componentes celulares (1). No es susceptible al mecanismo de exclusión por el fenotipo de resistencia a multidroga (2).

La CFA es una prodroga, metabolizada en el hígado por el sistema citocromo p-450. La acroleína su principal producto tóxico se fija al epitelio vesical produciendo cistitis hemorrágica.

La toxicidad principal de la CFA es la mielosupresión; puede ocasionar hiponatremia por un efecto antidiurético similar al del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La toxicidad cardiaca, junto con la cistitis hemorrágica son los efectos limitantes de las dosis altas (60 a 75mg/kg).

La CFA es un agente de amplio espectro antineoplásico, poco susceptible a los mecanismos de quimiorresistencia y con limitada toxicidad hematopoyética.

Las concentraciones plasmáticas de CFA se incrementan en proporción directa a la dosis, aumentando su eficacia (3).

El objetivo de utilizar dosis crecientes de CFA es alcanzar mayores concentraciones séricas y de esta forma saturar el sistema de citocromos hepáticos y utilizar vías metabólicas alternas con el consiguiente incremento en el efecto terapéutico, sin aumento en la toxicidad (4).

Se ha comprobado que la administración de CFA de manera intermitente y a dosis altas escalonadas (hasta 240mg/kg) aumenta su efecto antineoplásico, con incremento de la frecuencia de sangrado no trombocitopenico tanto de vejiga como de miocardio (5). La CFA a dosis crecientes se ha empleado en el tratamiento de neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, tumores de sistema nervioso central. (6, 7, 8).

El uso de CFA a dosis altas escaladas no se restringe a esquemas de quimioterapia de primera línea, también se ha usado con éxito en esquemas de rescate en tumores considerados como poco sensibles a ella.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 50 pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", en el periodo comprendido de agosto de 1996 a agosto de 1998, con tumores sólidos sensibles a CFA. La quimioterapia se basó en dosis escaladas de ciclofosfamida iniciando con 2.5gm² hasta llegar a 4.5gm² en combinación con otros fármacos. Uno de los esquemas utilizados fue VAC (vincristina, actinomicina D y CFA), que se uso en Rbdomiosarcoma, Tumor Neuroectodérmico Primitivo y tumores renales. Se combinó también con Carboplatino y Etoposido en Tumores del Sistema Nervioso central y Retinoblastoma.

Se consideró quimioterapia de primera línea a la que fue aplicada como primer esquema en base a la sensibilidad ya reconocida para cada neoplasia; y quimioterapia de rescate a la aplicada después de falta de respuesta al esquema de primera línea.

Todos lospacientes recibieron MESNA al 100% de la dosis de CFA y factor estimulante de colonias de granulocitos 24 hrs después de la última dosis de QT, en cada ciclo de quimioterapia.

Se consideró Remisión completa a la reducción del 95% del tamaño del tumor, Remisión parcial, disminución del 50 al 95% del tamaño del tumor y Progresión al incremento en el tamaño del tumor o aparición de nuevas lesiones.El tamaño del tumor se evaluó en base a estudios de Tomografía computada o resonancia magnética.

La toxicidad fue evaluada de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (9).

RESULTADOS

Los diagnósticos fueron: tumores del sistema nervioso central en 18 pacientes (36%), Retinoblastoma 9 casos (18%) y Rbdomiosarcoma 8 pacientes (16%); el resto correspondió a tumores renales (tumor de Wilms, sarcoma de células claras y tumor rabdoide), neuroectodérmicos primitivos, y otros.

De los pacientes con tumores del sistema nervioso central, 6 casos correspondieron a ependimoma, 4 a germinoma, 3 meduloblastomas y 5 otros diagnósticos.

Se obtuvo respuesta completa en 36 pacientes (72%), remisión parcial en 9 (18%) y progresión en 5.

Se utilizó CFA como quimioterapia de primera línea en 33 de los 50 pacientes, consiguiendo respuesta completa en 31 de ellos, parcial en 1, y un caso de progresión en este grupo, que correspondió a un paciente con tumor rabdoide renal metastásico (cuadro 1).

De los 17 casos que recibieron CFA como esquema de rescate hubo respuesta completa en 6 y parcial en 7, con progresión del tumor en 4 pacientes (cuadro 2).

Se aplicaron 232 ciclos de quimioterapia, llegando a una dosis escalada de CFA de 4.5gm², con un promedio de 4.6 ciclos por paciente.

Se presentaron 65 episodios de neutropenia grados 3 y 4, 3 casos de cistitis hemorrágica y uno de cardiotoxicidad en un paciente con disminución de la fracción de eyección ventricular de 75 a 47%, que previamente había recibido radioterapia a pulmón, y antraciclicos.

Cuadro 1.

Diagnóstico	No. de pacientes	Etapa	Respuesta
Rabdomiosarcoma	5	III,IV	5 RC
Tumores Neuroectodermicos Primitivos (TNEP)	6	Localizado	5RC 1RP
Tumores SNC	15	No metastásicos	15RC
Tumores renales	2	III y IV	1RC 1PR
Retinoblastoma	4	IV	4RC
Neuroblastoma	1	IV	1RC

RC Respuesta completa
PR Progresión
RP Respuesta Parcial

Cuadro 2.

Diagnóstico	No. pacientes	Etapa	Respuesta
Rabdomiosarcoma y sarcoma indiferenciado	4	III y IV	1RC 1RP 2PR
Tumores SNC	3	No mets	2PR 1RC
Retinoblastoma	5	II (bilateral)	4RP 1RC
Tumores renales	3	III	2RC 1RP
Otros (hepatoblastoma y osteosarcoma)	2	Recaída	1RC 1RP

RC Respuesta completa
RP Respuesta parcial
PR Progresión

DISCUSION

El incremento en la dosis aumenta el efecto citotóxico de los agentes quimioterapéuticos. La ciclofosfamida es uno de los agentes más activos contra distintas neoplasias, ya que induce baja quimio resistencia, además de asociarse a menor toxicidad.

Se han reportado respuestas completas hasta en el 66% de pacientes con tumores refractarios que recibieron CFA a dosis escaladas (10), aún en aquellos que la habían recibido a dosis habituales.

En el presente estudio se demuestra la utilidad de la CFA como esquema de primera línea para alcanzar la remisión en un grupo heterogéneo de pacientes con tumores sólidos, en los que la respuesta no dependió de la etapa o diagnóstico, sino del empleo de dosis de CFA superiores a 2.5gm².

El propósito del estudio fue evaluar la respuesta a dosis escaladas de CFA, que resultó en un 72% de respuestas completas, con sólo un 10% de progresión del tumor.

La toxicidad extramedular no fue significativa, ya que sólo hubo 3 casos de cistitis hemorrágica y uno de cardiotoxicidad. La mielotoxicidad no excedió a la que se presenta con esquemas de quimioterapia a dosis estándar.

REFERENCIAS

1. Grochow LB. Covalent binding-DNA drugs. In: Perry MC. *The chemotherapy source book. Second edition*, Missouri: Williams & Wilkins, 1996: 293-316.
2. Magni m, Shammah S, Mellado W, et al. Induction of cyclophosphamide-resistance by Aldehyde-deshydrogenase gene transfer. *Blood* 1996;87:1097-1103.
3. Ruyman FB, Vietti T, Gehan E, et al. Cyclophosphamide dose escalation in combination with vincristine and actinomycin-D (VAC) in gross residual sarcoma. *Journal of pediatric hematology oncology* 1995;17:331-337.
4. Schabel F, Griswold D, Corbett T. Increasing therapeutic response rates to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Cancer* 1984;54:1160-1167
5. Buckner CD, Rudolph RH, Clift RA, et al. High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease. *Cancer* 1972;29:357-365.
6. Chan LL, Ater J, Jaffe N, et al. Fractionated high-dose cyclophosphamide for advanced pediatric solid tumors. *Journal of pediatric hematology oncology* 1996;18:63-67.
7. Wilbur JR. Combination chemotherapy of embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemotherapy Rep* 1974;58:281-284.
8. Allen JC, Helson L. High-dose cyclophosphamide chemotherapy for recurrent CNS tumors in children. *Journal of neurosurgery* 1981;55:749-756.
9. WHO: "WHO handbook for reporting results of cancer treatment." WHO offset publication No. 48. Geneva: WHO. 1979.
10. Carpenter PA, et al. VETOPEC therapy (vincristine, etoposide and cyclophosphamide) for advanced solid tumors of childhood. *Cancer* 1997;80:489-496.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Introducción. La ciclofosfamida (CFA) es uno de los fármacos más empleados en la quimioterapia actual, ya que es activa contra la mayoría de tumores sólidos, no induce quimiorresistencia y tiene una limitada toxicidad hematopoyética. El incremento en la dosis aumenta su citotoxicidad sin modificar los efectos tóxicos relacionados a ella. El objetivo del presente estudio es evaluar la respuesta a CFA a dosis escaladas en tumores sólidos, sensibles a ella, independientemente del tipo de tumor o la etapa.

Material y Métodos. Se evaluaron 50 pacientes en un período de 2 años, con diagnóstico de tumores sólidos sensibles a CFA que se utilizó en esquemas combinados. Como quimioterapia de primera línea o de rescate a dosis escaladas de 2.5 gr/m², hasta llegar a 4.5gr/m². Se utilizó uroprotector (MESNA) al 100% de la dosis de CFA, al término de cada ciclo se administró Factor estimulante de colonias de granulocitos. Se definió Respuesta completa a la disminución del 95% o más del tamaño del tumor; respuesta parcial la disminución del 50 al 95% y progresión al incremento del tamaño del tumor o a la aparición de nuevas lesiones.

Resultados. 18 pacientes (36%), tenían diagnóstico de tumores de sistema nervioso central. 16% (8 pacientes) Rabdomiosarcoma, 9 pacientes (18%) Retinoblastoma, y los restantes (30%) otros diagnósticos. Se encontro respuesta completa en 72% de los pacientes evaluados y respuesta parcial en 18%. Se presentaron 65 episodios de mielosupresión grado 3 y 4, así como 3 episodios de cistitis hemorrágica, de los 232 cursos de quimioterapia aplicados.

Conclusiones. Se comprobó que la CFA a dosis escaladas es activa en un grupo heterogeneo de pacientes con tumores sólidos y que esta modalidad terapéutica no incrementa el riesgo de toxicidad esperado para los esquemas de quimioterapia habituales.

Ciclofosfamida, dosis escalada, respuesta, tumores sólidos.