

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**I.S.S.S.T.E.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"VINOELBINA/GEMCITABINE EN PACIENTES
CON CANCER DE MAMA REFRACTARIO A
TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS"**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGIA MEDICA**

**ASESOR
DRA. MA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ**

**PRESENTA
DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE**



México, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

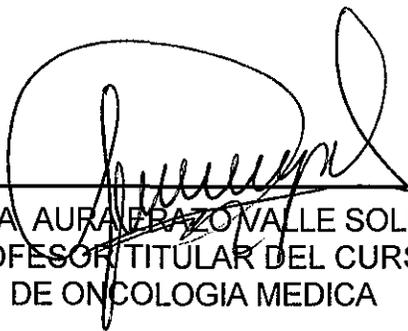
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.





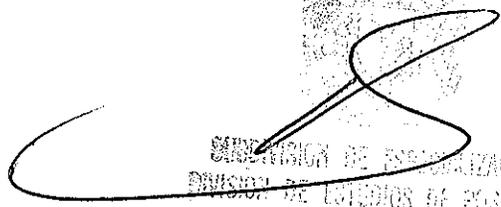
DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DRA. AURA PRAZO VALLE SOLIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ONCOLOGIA MEDICA



DRA. MA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
ASESOR DE TESIS



SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Envío a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE:

Fernando Alonso Sorvilio

FECHA:

23/09/02

FIRMA:

DEDICATORIA

Este trabajo esta dedicado con gran amor y respeto a mi padre, el mejor maestro y ser humano que la vida me pudo dar. Gracias a el me ha sido posible concluir esta primera parte de un largo camino llamado medicina. Sin su apoyo incondicional esto no habría sido posible.

Agradezco a la Dra. Aura A. Erazo, Dra. Ma. Guadalupe Cervantes, Dra. Laura Torrecillas y Dra. Patricia Cortes el apoyo y enseñanza académico y humano a lo largo de estos tres años gracias a lo cual pude obtener los conocimientos necesarios para la practica cotidiana de la oncología medica.

INDICE

	PAGINA
1. INDICE	1
2. INTRODUCCION	2
3. OBJETIVOS	4
4. CRITERIOS	5
'Inclusion	
'Exclusion	
.Eliminacion	
5. PACIENTES Y METODO	6
6. RESULTADOS	8
'Toxicidad	
'Respuestas al tratamiento	
7. DISCUSION	10
8. CONCLUSIONES	12
9. TABLAS	13
10. BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUCCION.

Las mejoras en las redes sanitarias, los cambios en la forma de vida, los avances médicos y del sistema nacional de salud han inducido una etapa de transición epidemiológica en donde las enfermedades oncológicas representan en la actualidad la segunda causa de muerte y un problema de salud en México (1). Los costos por atención médica y las repercusiones sociales de los padecimientos neoplásicos afectan de forma importante a los centros de atención médica. Entre los diversos padecimientos oncológicos, el cáncer de mama se ubica como uno de los más frecuentes, debido a lo cual una gran parte de los estudios de investigación están encaminados a la búsqueda de avances dentro de esta patología.

En México el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en mujeres. En el registro histopatológico de la secretaria de salud de 1999 se reportaron 9593 casos nuevos, lo que corresponde al 16.1 % de los tumores en mujeres. La mayor incidencia se da entre los 40-54 años en donde se dieron 38% de los casos nuevos. Como causa de mortalidad ocupa el tercer lugar por cáncer con 3425 casos reportados, correspondiendo al 6.9 % de las muertes secundario a neoplasias(1).

En décadas recientes la aparición de modernas técnicas diagnósticas, la detección temprana, nuevos medicamentos y la formación de personal médico altamente especializado en grupos de trabajo multidisciplinarios ha logrado modificar la historia natural de la enfermedad mejorando e incrementando la calidad y la sobrevivencia de los pacientes. Desde hace varios años múltiples estudios han demostrado una mejor eficacia de la poliquimioterapia (dos o más fármacos) en contra de monokuimioterapia, combinando diferentes mecanismos de acción con menor resistencia y mejores respuestas, por lo que se deberá de considerar siempre una mejor opción el uso de dos a más agentes en forma conjunta (2).

La quimioterapia juega un papel de gran importancia en el manejo de las pacientes con cáncer de mama. Dentro de los esquemas de primera línea y más efectivos se encuentran las antraciclinas introducidas para su uso rutinario en la década de los setentas. En esquemas de poliquimioterapia con antraciclinas las respuestas globales son de un 50 al 60%(3), en pacientes con enfermedad avanzada las respuestas varían de un 5 a 25%(4). Los taxanos constituyen otra línea de tratamiento rutinario en pacientes con cáncer de mama, se reportan respuestas cercanas al 30% en pacientes previamente tratados(5,6). Esquemas de combinación de taxanos con antraciclinas de primera línea reportan respuestas globales del 75 al 95% con respuestas completas en un 40%(3).

Las antraciclinas y los taxanos son los medicamentos de primera línea en el cáncer de mama avanzado. En aquellos casos en donde existe falla o recaída posterior a estos agentes no existen esquemas únicos de segunda línea por lo que se ha estudiado el uso de diversos medicamentos. Entre estos fármacos se encuentran dos opciones de uso común para el cáncer de mama, estos son la gemcitabina (GMC) y la vinorelbina (VNB). Introducidos en la práctica clínica en la década de los noventa los principales estudios se han realizado en forma de monofármacos reportándose buenas respuestas con baja toxicidad siendo

considerados buenos agentes para pacientes que no están en óptimas condiciones clínicas(7).

Esquemas de quimioterapia con VNB reportan respuestas globales del 34 al 41% en primera o segunda línea en cáncer de mama metastático(8). El GMC un análogo de las piriminas se ha utilizado como agente único de primera línea con respuestas baja de un 14%(9) o en casos de infusión de 6 hrs. Como primera, segunda o tercera línea con respuestas de un 25%(10).

Tanto la Vinorelbina como la gemcitabina son agentes de uso común en como esquemas de segunda o tercera línea, en general, como monodrogas. En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas por falla a tratamientos de primera línea se buscan nuevos medicamentos o combinaciones de los ya existentes tratando de encontrar esquemas con buena respuesta y baja toxicidad. Pese al uso común de GMC y VNB como monodrogas pocos son los estudios que han explorado la tolerancia, seguridad y respuesta a la combinación de ambos. Esta demostrado su actividad antitumoral, así como los diferentes mecanismos de acción por lo que el uso combinado de los mismos se ha evaluado con buenas respuestas en los estudios preliminares en el cáncer de mama avanzado. Se ha reportado buenas respuestas en forma combinada ya sea como primera o segunda línea. La tolerancia es buena y se pueden utilizar en forma segura(7). En pacientes con cáncer de mama metastático con falla a tratamiento de primera línea con esquemas basados en taxanos se han utilizado dosis de gemcitabina 1 gr x m2 día 1+8 y vinorelbina 30 mg x m2 día 1,8 reportando respuestas globales del 22% y sobrevida media de 9.5 meses(11). En estudios piloto el uso de gemcitabina 1 gr x m2 día 1,8, 15 + vinorelbina 25 Mg. x m2 día 1,8 en pacientes con cáncer de mama y falla a tratamientos con esquemas de antraciclinas/taxanos las respuestas globales son del 48% con respuestas completas del 10%, parciales 38% y la principal toxicidad fue neutropenia grado 3 en el 48% de los casos sin eventos de fiebre y neutropenia(12). Otros estudios corroboran el uso de GMC a 1000 mg x m2 día 1+15+21 y VNB 40 mg x m2 día 1+21 con apoyo de factor estimulante de colonias. Las respuestas globales son del 55% en aquellas pacientes sin tratamiento previo basado en antraciclinas y en aquellas con uso previo las respuestas objetivas son del 40%, la sobrevida para el primer grupo es de 9.5 meses y de 7 para el segundo(13). Se requiere de futuros estudios del esquema a base de GMC + VNB (GV) para poder corroborar el papel de este en el tratamiento del cáncer de mama(7,11).

Estudios recientes demuestran que el esquema GV produce respuesta globales del 54% en paciente previamente tratados con farmacos de primera linea, pero aun mas importante la utilizacion de dosis de gemcitabina a 1000 mg x m2 t vinorelbina a 25 mg x m2 con esquema de aplicación día 1 y 15 reduce la toxicidad hematologica y permite un mayor apego a los esquemas y dosis de cada medicamento

En el servicio de oncológica medica del centro medico nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se tiene una amplia experiencia con VNB o GMZ en aquellos pacientes que fallaron al tratamiento con antraciclinas o taxanos. Las respuestas son buenas y la toxicidad baja, sin embargo el uso común de estos medicamentos es en forma de monofarmacos. Teniendo el conocimiento de que la poli quimioterapia representa mejores oportunidades de respuesta al tratamiento se deberá de realizar un estudio para comprobar la eficacia del esquema de VB en pacientes con cáncer de mama.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO PRIMARIO.

-Conocer la toxicidad hematológica de vinorelbina mas gemcitabina en pacientes con cáncer de mama

2. OBJETIVO SECUNDARIO

- Demostrar la eficacia de gemcitabina mas Vinorelbina en pacientes con cáncer de mama refractario a taxano y antraciclina.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama
- Mayores de 18 años
- Tratamiento previo con taxanos y antraciclinas con falla al mismo o recurrencia
- ECOG 0-2
- Examen de laboratorio basal con recuento de neutrófilos $> 1500/\text{mm}^3$, hemoglobina $> 10 \text{ g/dL}$, plaquetas $> 120,000/\text{mm}^3$, bilirrubinas totales $< 2 \text{ mg/dL}$.
- Enfermedad medible clínica o radiológicamente
- Expectativa de vida igual o mayor a 1 mes
- Firma de consentimiento
- No estar tomando hormonales al momento de iniciar la quimioterapia
- Se podrán incluir pacientes en manejo con bisfosfonatos.
- Enzimas ALT y/o AST no mayor al doble de su valor normal, salvo en pacientes con metastasis hepáticas

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento previo con gemcitabina o Vinorelbina
- Pacientes embarazadas
- pacientes con metastasis a SNC como único sitio de enfermedad
- pacientes de género masculino
- antecedente de quimioterapia a altas dosis con trasplante de médula ósea
- Antecedentes de obstrucción intestinal
- Proceso infeccioso activo
- Creatinina sérica $> 2 \text{ mg/dL}$
- Enfermedad ósea metastásica no valorable por radiología o rastreo óseo como único sitio de actividad tumoral.
- Estar recibiendo radioterapia en forma concomitante con quimioterapia

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Progresión de la enfermedad
(aumento de tamaño de las lesiones medibles)
- Desarrollo de cuadro obstructivo intestinal
- Neutropenia grado IV (OMS) durante 3 o más ciclos de tratamiento
- Fiebre y neutropenia en dos o más ciclos
- Efectos adversos graves relacionados a los quimioterapéuticos
(dos o más eventos de toxicidad grado 4 de acuerdo a criterios de la OMS o algún evento que ponga en riesgo la vida)
- Solicitud del paciente de suspender la quimioterapia
- No tener catéter central después del primer ciclo de quimioterapia
- suspensión o dos ciclos incompletos de quimioterapia por falta de medicamento

PACIENTES Y METODOS

Se incluirán pacientes del servicio de oncológica medica del centro medico nacional 20 de noviembre a partir del 1 de abril de 2002 que cumplan con los criterios de inclusión.

El estudio el ultimo dia de Agosto 2002 un primer corte y valoracion preliminar, asi como explorar la extension en la inclusion de los pacientes de acuerdo a los resultados obtenidos, el ultimo dia de Diciembre 2002 se hara el cierre del mismo para resultados finales y solo en caso de reportar resultados favorables se valorara la extension del mismo en tiempo para poder incluir mas pacientes en el mismo.

Todos los pacientes deberán contar con historia clínica y examen de laboratorio mínimos en forma basal: Biometría hemática, química sanguínea, enzimas TGO, TGP, DHL, FA, bilirrubinas totales y calcio sérico. Los estudios de radiología inicial serán una placa de rayos x en caso de enfermedad ósea o pulmonar. En caso de enfermedad visceral una tomografía computada o en caso de metastasis hepaticas se podra utilizar un USG hepatico, en caso de metástasis pulmonares se puede utilizar una tele de tórax. En caso de enfermedad en piel como único sitio no se requieren estudios de gabinete.

En la visita inicial se valorara con laboratorios completos y estudios de gabinete, las visitas serán cada dos semanas y solamente se solicitara una biometría hemática y enzimas. Cada 2 ciclos se solicitaran laboratorios completos y en los casos pertinentes estudios de radiología.

La administración de quimioterapia consistirá en un ciclo quincenal denominados a y b los cuales serán los días 1(a) y +14 (b) cada 28 días.

Se administraran en forma indefinida el tratamiento hasta que se cumpla algún criterio de eliminación.

Las dosis de administración serán para Gemcitabina 1000 mg x m² diluido en 100 ml SF a pasar en bolo y de Vinorelbina de 25 mg x m² diluido en 100 ml SF a pasar en bolo por catéter centra aplicadas cronológicamente en forma indiferente. En forma externa se manejara con ondansetron o tropisetron por vía oral en caos de nausea y se darán senosidos en los casos de estreñimiento.

Para el inicio del tratamiento (posterior al tratamiento 1a) se requiere de una cuenta de neutrofilos por arriba de 1500/mm³ y hemoglobina igual o mayor a 10 g/dL. En los casos de neutropenia grado II se podrá diferir el tratamiento por un tiempo no mayor a 10 días y en los casos necesarios se podrá utilizar factor estimulante de colonias (filgrastim a dosis de 300 mcs subcutaneos cada 24 hrs hasta recuperacion en el recuento de neutrofilos igual o mayor a 2,000 mm³) a dosis convencionales ya sea por neutropenia o profiláctico (solo en pacientes con antecedente de neutropenia febril grado II de acuerdo a criterios de la OMS o neutropenia afebril grado IV) y en los casos de hemoglobina menor de 10 g/dL se deberá transfundir a los pacientes antes del tratamiento(el tiempo máximo para diferir el tratamiento no será mayor a 10 días) o dentro de los primeros 7 días posteriores a la aplicación de la quimioterapia si la hemoglobina no es menor de 9 g/dL.

Por cada ciclo se debiera realizar un interrogatorio clínico y exploración física reportando la toxicidad aguda y tardía de acuerdo a la Organización mundial de la salud (OMS - ver tabla anexa-), los efectos adversos y mediciones clínicas así como radiológicas.

Criterios de respuesta y Toxicidad.

Las respuestas medibles se clasifican en: Enfermedad estable (sin cambios al tratamiento o mejoría medible no mayor a un 50% cuantificado a partir del inicio del tratamiento), respuesta parcial (respuesta medible mayor a un 50% pero no mayor a un 99%

cuantificado a partir del inicio de tratamiento), respuesta completa (desaparición de la enfermedad medible, cuantificable a partir del inicio del tratamiento) y progresión (sin respuesta al tratamiento pero con aumento del tamaño de las lesiones o deterioro del estado clínico atribuible a la enfermedad oncológica. De igual forma se valora en el tratamiento el intervalo libre progresión (tiempo en meses de una enfermedad estable o respuesta parcial que pasa a progresión, cuantificado al momento de iniciar el primer tratamiento), intervalo libre de enfermedad (tiempo en meses de una enfermedad con respuesta clínica completa y que presenta nuevamente enfermedad a cualquier nivel cuantificado al momento de tener respuesta completa). Se valora la sobrevida en meses desde el reclutamiento de los pacientes hasta la muerte.

Cualquier tipo de toxicidad secundaria al tratamiento con quimioterapia se evaluará de acuerdo a los esquemas y definiciones (ver tabla anexa) de la OMS (excepto en el caso de diarrea que se evaluará de acuerdo a los criterios de Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos por tener una medición más exacta y clasificar por el número de evacuaciones por día). En los casos de persistencia de toxicidad hematológica por neutropenia grado II o mayor con o sin respuesta al uso de filgrastim se valorará la reducción de las dosis de quimioterapia en un 25% de la dosis total.

RESULTADOS

Se valoraron entre Abril y Agosto de 2002 un total de 14 pacientes con cáncer de mama metastásico y manejo previo a base de quimioterapia, hormonoterapia, cirugía y radioterapia, de estos un total de 8 no ingresaron debido a que dos no tenían enfermedad medible, dos tenían un ECOG mayor de 2 lo que las excluía del protocolo, uno se desconocía en forma clara el manejo anterior con quimioterapia por haber recibido manejo previo en forma externa al CMN 20 de noviembre, una cubría los requisitos de ingreso pero era una paciente con poco apego y cuidados a la quimioterapia, en una paciente no fue posible la colocación de un catéter y la última no aceptó ingresar al protocolo. En total se ingresaron 6 pacientes al estudio, todas cubrían los requisitos de inclusión, a todas se les explicó el objetivo del estudio, los posibles beneficios y la toxicidad. Todas las pacientes tenían hoja de consentimiento informado y aceptación de quimioterapia.

En la tabla número uno se detalla en forma clara las características de las pacientes, la edad promedio fue de 55.6 años (rango de 47-66 años), dos pacientes con etapa inicial IIIB, una IIA, dos IIA y otra más IIB. En todos los casos el ECOG fue de 0-1. El tiempo promedio del momento del diagnóstico a ingresar al estudio fue de 4 años pero en dos pacientes el diagnóstico previo tenía más de 10 años. Solo en una paciente el estado hormonal era perimenopáusica. Todas tenían antecedente de manejo con antraciclinas a base de Epirubicina. Tres pacientes recibieron manejo previo con Docetaxel, dos con Paclitaxel y solo una recibió ambos medicamentos, una paciente recibió manejo con un ciclo de Mitoxantrona y otra más con Capecitabina. Tres pacientes tenían antecedente de manejo con hormonoterapia a base de Tamoxifeno, una con Tamoxifeno y Anastrozol y en dos casos no existía el antecedente de hormonoterapia. El sitio de recaída y medible para el estudio en cuatro pacientes fue a partes blandas (ganglios axilares y/o supraclaviculares así como en el sitio de la herida quirúrgica de la mastectomía). Todas las pacientes tenían el antecedente de mastectomía radical y radioterapia con ciclo mamario completo. En ningún caso fue posible la medición de los receptores hormonales debido a que en el CMN no se realiza esta determinación en forma rutinaria.

En total se aplicaron un total de 26 ciclos de quimioterapia con una media de 4.2 ciclos por paciente, es decir tratamiento por más de 2 meses. En cuatro pacientes los ciclos se aplicaron sin retraso respetando el programa inicial de tratamiento, en una paciente se retrasó la aplicación de la quimioterapia a solicitud de la paciente por motivos personales y solo en un caso la toxicidad justificó el retraso del tratamiento, en este último paciente fue el único en donde se requirió de aplicación de filgrastim en forma profiláctica. La intensidad de dosis de todas las pacientes fue de 90% a lo largo del estudio. De las seis pacientes solo una tenía catéter central previo a ingresar al protocolo por lo que en las 5 restantes fue necesario su instalación.

TOXICIDAD

El objetivo primario del estudio fue valorar la toxicidad hematologica y otras para conocer la factibilidad de utilizar un esquema en forma combinado. Los resultados de la toxicidad se resume en la tabla numero dos.

El primer punto a determinar fue la tolerancia medular (toxicidad hematologica). En lo que se refiere a neutropenia solamente una paciente presento eventos de neutropenia grado 4 en el ultimo ciclo de tratamiento y una segunda presento neutropenia grado 1. No se observaron eventos de toxicidad en la hemoglobina o las plaquetas. No se presentaron casos de fiebre y neutropenia durante el estudio.

La toxicidad mas frecuente del tratamiento fue la astenia y adinamia con 3 pacientes en grado 1 y tres grado 2, sin embargo en todos los casos se limito a los primero 5-7 días posteriores a la aplicación de la quimioerapia y en ningún momento se consideraron un evento adverso importante o de riesgo para retrasos en la aplicación de los medicamentos. En cuatro casos se presentaron mialgias grado 1. Tres paciente presentaron cefalea grado 1 durante la primera semana del tratamiento.. La nausea y vomito fue poco impórtente y solo se presento en grado 1-2 en tres pacientes y en todos los casos se controlo con el usos de Ondansetron vía oral. Un paciente presento síndrome Flu-Like en el ultimo ciclo del tratamiento.

En la tabla numero tres se enumeran por pacientes los eventos de toxicidad mayor que presento cada paciente con criterios de toxicidad de la OMS para poder ver de una forma mas clara cada uno de los efectos adversos en cada paciente.

Los dos eventos de toxicidad mas importantes fueron la hepatotoxicidad y el estreñimiento. En el primer caso se presento un evento grado 4 de toxicidad hepática por lo que la paciente salió del protocolo, sin embargo, esta paciente tenia el antecedente de un evento similar con el usos de Paclitaxel lo que sugiere una susceptibilidad a la quimioterapia mas que a un evento propio del esquema utilizado. El segundo evento de importancia fue el estreñimiento en 5 pacientes. En cuatro casos fue grado 1 y se resolvió con manejo externo a base de laxantes sin mayores complicaciones y en una paciente fue grado 4, si bien se considero este evento en forma inicial como criterio de exclusión la paciente no salió del protocolo ya que esta no fue premedicada en forma correcta con laxantes y al momento de presentar la toxicidad acudió a valoración en forma externa a este CMN. En una segunda valoración se dio una adecuada premedicacion y no se volvió a presentar evento alguno.

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

Si bien el objetivo primario no fue valorar las respuestas al tratamiento, si en forma secundaria se realizo una evaluación objetiva de la reducción del tamaño tumoral. De las pacientes que ingresaron al protocolo en dos casos se valoro la respuesta por medio de técnicas de radiología, en un caso con placa de tórax por enfermedad metastasica a pulmón y en el segundo caso por TAC también por metástasis pulmonares. En los restantes cuatro casos se hizo una medición clínica de ganglios axilares y supraclaviculares. En la tabla numero cuatro se resume las respuestas al tratamiento. Se observa que en cuatro casos las respuestas fueron parciales, en todos los casos mayores al 50% pero sin llegar a desaparecer la enfermedad. En un caso con enfermedad pulmonar valorada por placa de rayos X se logro enfermedad estable pero la paciente salió del protocolo por toxicidad grado 4. En un caso con enfermedad ganglionar medible presento progresion de la masa tumoral posterior a un ciclo de tratamiento por lo que salió del protocolo.

Debido a la corta duración del seguimiento no fue posible evaluar la sobrevida global, sin embargo a los 4 meses de abrirse el protocolo y a su cierre todas las pacientes estaban vivas, incluyendo las que tenían progresión y enfermedad estable. Si se valoran en conjunto las pacientes con respuesta parcial y enfermedad estable se observa que todas tenían un intervalo libre de progresión.

Debido a la corta duración del seguimiento en este reporte no es posible definir en este momento la sobrevida global de las pacientes, las cuales se mantendrán dentro del protocolo y en vigilancia en forma permanente.

DISCUSION.

El objetivo principal del estudio fue valorar la tolerancia y toxicidad de un régimen poco utilizado pero que en forma de monofarmacos ha demostrado tener actividad antitumoral pero en donde se desconocía en forma clara que tanto se tendría de tolerancia a un esquema combinado de ambos medicamentos. Un factor impórtente a tomar en cuenta es que todas las pacientes que ingresaron al protocolo tenían manejos previos con radioterapia así como quimioterapia al menos con dos esquemas previos lo que nos predecía que las pacientes tendrían una reserva medular disminuida en relación a pacientes vírgenes a quimioterapia o en aquellas en quienes solo se había aplicado un solo régimen previo. Al momento de recabar los datos y hacer un análisis se encontró en forma general que la toxicidad hematologica fue baja, no se presento baja o alteración en la concentración de las plaquetas y la hemoglobina, en donde, llama la atención que es conocido que la gemcitabina uno de sus efectos importantes y de hecho dosis limitante es la plaquetopenia la cual no se observo en uno solo de los casos en tratamiento. Una de las limitantes de un tratamiento combinado con efectos mielosupresores siempre es la neutropenia, de los seis pacientes del protocolo solo en un caso se observo neutropenia grado 4 en el ultimo ciclo lo que provoco un retraso

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

Si bien el objetivo primario no fue valorar las respuestas al tratamiento, si en forma secundaria se realizo una evaluación objetiva de la reducción del tamaño tumoral. De las pacientes que ingresaron al protocolo en dos casos se valoro la respuesta por medio de técnicas de radiología, en un caso con placa de tórax por enfermedad metastasica a pulmón y en el segundo caso por TAC también por metástasis pulmonares. En los restantes cuatro casos se hizo una medición clínica de ganglios axilares y supraclaviculares. En la tabla numero cuatro se resume las respuestas al tratamiento. Se observa que en cuatro casos las respuestas fueron parciales, en todos los casos mayores al 50% pero sin llegar a desaparecer la enfermedad. En un caso con enfermedad pulmonar valorada por placa de rayos X se logro enfermedad estable pero la paciente salió del protocolo por toxicidad grado 4. En un caso con enfermedad ganglionar medible presento progresion de la masa tumoral posterior a un ciclo de tratamiento por lo que salió del protocolo.

Debido a la corta duración del seguimiento no fue posible evaluar la sobrevida global, sin embargo a los 4 meses de abrirse el protocolo y a su cierre todas las pacientes estaban vivas, incluyendo las que tenían progresión y enfermedad estable. Si se valoran en conjunto las pacientes con respuesta parcial y enfermedad estable se observa que todas tenían un intervalo libre de progresión.

Debido a la corta duración del seguimiento en este reporte no es posible definir en este momento la sobrevida global de las pacientes, las cuales se mantendrán dentro del protocolo y en vigilancia en forma permanente.

DISCUSION.

El objetivo principal del estudio fue valorar la tolerancia y toxicidad de un régimen poco utilizado pero que en forma de monofarmacos ha demostrado tener actividad antitumoral pero en donde se desconocía en forma clara que tanto se tendría de tolerancia a un esquema combinado de ambos medicamentos. Un factor impórtente a tomar en cuenta es que todas las pacientes que ingresaron al protocolo tenían manejos previos con radioterapia así como quimioterapia al menos con dos esquemas previos lo que nos predecía que las pacientes tendrían una reserva medular disminuida en relación a pacientes vírgenes a quimioterapia o en aquellas en quienes solo se había aplicado un solo régimen previo. Al momento de recabar los datos y hacer un análisis se encontró en forma general que la toxicidad hematologica fue baja, no se presento baja o alteración en la concentración de las plaquetas y la hemoglobina, en donde, llama la atención que es conocido que la gemcitabina uno de sus efectos importantes y de hecho dosis limitante es la plaquetopenia la cual no se observo en uno solo de los casos en tratamiento. Una de las limitantes de un tratamiento combinado con efectos mielosupresores siempre es la neutropenia, de los seis pacientes del protocolo solo en un caso se observo neutropenia grado 4 en el ultimo ciclo lo que provoco un retraso

en el tratamiento pero nunca desarrollo una neutropenia febril. En esta paciente se tenía el antecedente de manejo con esquema de quimioterapia a base de antraciclinas y posteriormente un esquema combinado de capecitabina mas paclitaxel así como radioterapia a tórax por lo que no es raro esperar una reserva medular disminuida y por ende la tolerancia medular al tratamiento fue menor, sin embargo el usos de filgrastim profiláctico permitió mantener la misma dosis en cada tratamiento. En otro caso se presento en una ocasión un evento único de neutropenia grado 1 que no retraso en ningún momento el tratamiento o puso en peligro la vida de la paciente.

Interesante aunque esperable fue la toxicidad asociada al estreñimiento, si bien, es conocido este efecto por el uso de Vinorelbina en el estudio se presento en 5 de 6 pacientes. En 4 pacientes fue grado 4 y la adecuada premedicacion con laxantes (aceite mineral) y dieta rica en fibra permitió limitar este efecto a solo los primeros días postratamiento y en una solo paciente el evento fue grado 4. En esta ultima paciente si se considera los criterios de exclusión en forma ortodoxa se debería de haber apartado del protocolo, sin embargo, al hacer un análisis del evento se encontró que la paciente no se premedioc en forma importante con laxantes y dieta, al momento de presentar el evento no acudió en forma inicial a valoración por parte de los médicos de este protocolo si no que busco apoyo medico externo recibiendo manejo en forma inapropiada. En la revaloracion del casos de decidió dar una explicación extensa y clara de las medidas precautoria y recibió un ciclo mas de quimioterapia combinada sin que se repitiera evento alguno de constipacion.

El único evento que no se esperaba sucediera en forma importante fue la toxicidad hepática. Una de las paciente presento posterior al segundo ciclo de quimioterapia hepatotoxicidad grado 4 lo que la obligo a salir del estudio. Al hacer un análisis del evento adverso se encontró que la paciente previamente al recibir manejo con paclitaxel antes de ingresar al estudio presento un evento similar de toxicidad hepática grado 4 lo que nos hace pensar mas en de idiosincrasia o sensibilidad propia que una toxicidad propia del esquema aplicado.

Astenia, mialgias y cefalea se presentaron en casi todas las pacientes durante los primeros días del tratamiento pero en todos los casos grado 1-2. Este es un evento esperable en pacientes en tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia y principalmente las mialgias asociadas al usos de Vinorelbina. La nausea fue grado 1-2 en solo tres pacientes y se considera dentro de un rango normal para pacientes con esquemas combinados, en todos los casos se limitaron a 2-3 días y todos los eventos de controlaron en forma externa con el uso de Ondansetron por vía oral. Es interesante la presencia de dos eventos de diarrea grado 2 y 3 en dos pacientes ya que es un efecto colateral poco esperable aunque si reportado previamente en la literatura, suponemos podría influir la premedicacion importante con laxantes y dieta rica en fibra los primer dais del tratamiento para disminuir eventos de cosntipacion, sin embrago en todos los casos la diarrea se limito a no mas de 2 días. La diarrea a diferencia de las otras toxicidades (valorada con tabla de la OMS) se evaluó con el esquema del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, ya que este lo clasifica de acuerdo al numero de evacuaciones por día lo que nos parece es un esquema mas fidedigno para hacer una adecuada valoración de la toxicidad.

Debido a que todas las pacientes tenían catéter subclavio para la aplicación del tratamiento no se aprecio en ningún paciente algún evento de toxicidad vascular. Solo en un caso se presento Neurotoxicidad grado 1 la cual no progreso a otro nivel a pesar de la repetición de los tratamientos y dado a los descrito en la literatura internacional suponemos se debe a el uso de la Vinorelbina.

En lo que corresponde a la evaluación de las respuestas al tratamiento se observó en 4 casos respuestas parciales todas confirmadas en forma objetiva, un caso con enfermedad estable la cual salió del protocolo por toxicidad hepática grado 4 y una más con progresión por lo que salió del protocolo. Las respuestas globales (excluyendo enfermedad estable) es del 66% lo que correlaciona con reportes previos de un 55%, pero un 10% arriba, sin embargo, dado el pequeño número de pacientes no es válido el poder obtener una conclusión apropiada de la respuesta a la aplicación del esquema GV. El tiempo entre el inicio del tratamiento y este reporte fue de cuatro meses y todas las pacientes estaban vivas a este momento pero no es posible el hacer una evaluación de la sobrevida global y el intervalo libre de progresión dado lo corto del seguimiento.

Si consideráramos el evento de toxicidad hepática como algo asociado a idiosincrasia del paciente y no algo propio o frecuente del esquema de VG podríamos decir que la tolerancia y las respuestas son buenas, sin embargo, dado lo pequeño de la muestra no es posible el poder identificar claramente los eventos y la toxicidad del esquema así como las respuestas globales, pero si nos justifican el ampliar el e ingresar un mayor número de pacientes para tener datos más sólidos y valorar este esquema para uso rutinario.

CONCLUSIONES

En los resultados preliminares del estudio encontramos que la combinación de VG podría ser bien tolerado con respuestas por arriba del 50% lo que justificaría hacer un ensayo con un mayor número de pacientes y tiempo para valorar la toxicidad, las respuestas globales y los intervalos libres de enfermedad o progresión a largo plazo.

En lo que corresponde a la evaluación de las respuestas al tratamiento se observó en 4 casos respuestas parciales todas confirmadas en forma objetiva, un caso con enfermedad estable la cual salió del protocolo por toxicidad hepática grado 4 y una más con progresión por lo que salió del protocolo. Las respuestas globales (excluyendo enfermedad estable) es del 66% lo que correlaciona con reportes previos de un 55%, pero un 10% arriba, sin embargo, dado el pequeño número de pacientes no es válido el poder obtener una conclusión apropiada de la respuesta a la aplicación del esquema GV. El tiempo entre el inicio del tratamiento y este reporte fue de cuatro meses y todas las pacientes estaban vivas a este momento pero no es posible el hacer una evaluación de la sobrevida global y el intervalo libre de progresión dado lo corto del seguimiento.

Si consideráramos el evento de toxicidad hepática como algo asociado a idiosincrasia del paciente y no algo propio o frecuente del esquema de VG podríamos decir que la tolerancia y las respuestas son buenas, sin embargo, dado lo pequeño de la muestra no es posible el poder identificar claramente los eventos y la toxicidad del esquema así como las respuestas globales, pero si nos justifican el ampliar el e ingresar un mayor número de pacientes para tener datos más sólidos y valorar este esquema para uso rutinario.

CONCLUSIONES

En los resultados preliminares del estudio encontramos que la combinación de VG podría ser bien tolerado con respuestas por arriba del 50% lo que justificaría hacer un ensayo con un mayor número de pacientes y tiempo para valorar la toxicidad, las respuestas globales y los intervalos libres de enfermedad o progresión a largo plazo.

ANEXO TABLAS DE TOXICIDAD Y RESULTADOS

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO DEL ESTUDIO.

	1	2	3	4	5	6
Edad	54	47	54	55	66	58
EC	IIIB	IIIB	IIB	IIA	IIA	IIIA
ECOG	1	0	1	1	0	1
Manejo quirúrgico	MRM	MRM	MRM	MRM	MRM	MRM
Edo. Hormonal	POST	PERI	POS	POST	POST	POST
Año Dx. (tiempo Dx).	2001	1999	1989	1990	2000	1997
Taxnos	DOCE	TAX	DOCE	DOCE/TAX	TAX	DOCE
Antraciclinas	FEC	FEC	FEC	FEC	FEC	FEC
Hormonales	TMX / AN	NO	TMX	TMX	NO	TMX
Otros	NO	NO	NO	MITO	CAPE	NO
Radioterapia	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Sitio de recaída	PB	PULMON	PB	PULMON	PB	PB

MRM= MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA, POST= POSTEMOPAUSICA, PERI= PERIMENOPAUSICA,
 DOCE= DOCETAXLE, TAX= PALITAXLE (TAXOTERE), FEC= 5 FLUORACILO + EPIRRUBICINA +
 CICLOFOSFAMIDA, TMX= TAMOXIFENO, ANA= ANASTRAZOL, MITO= MITOMICINA C, CAPE= CAPECITABINA
 CMC= CICLO MAMARIO COMPLETO, PB= PARTES BLANDAS

TABLA 2. TOXICIDAD REPORTADA (Criterios OMS)..

	GRADO	0	1	2	3	4
TOXICIDAD						
NEUTROPENIA		4	1			1
PLAQUETOPENIA		6				
HEMOGLOBINA		6				
HEPÁTICA						1
CONSTIPACION		1	4			1
DIARREA*		4	1	1		
NAUSEA		3	2	1		
MIALGIAS		2	4			
ASTENIA			3	3		
CEFAEA		3	3			
ALOPECIA		6				
NEUROPATIA		5	1			
VASCULAR		6				
FLU-LIKE			1			
FYN		6				
TOTAL		47	20	5	0	3

FYN= FIEBRE MAS NEUTROPENIA, La toxicidad diarrea se reporta con criterios del Instituto nacional del cáncer de los Estados Unidos (Grado 2 son 1-3 evacuaciones por día y grado 3 son 4-6 evacuaciones por día). El Síndrome Flu-Like es un evento asociado a Gemcitabina que constituye datos clínicos de un síndrome gripal tales como rinorrea, congestión nasal, etc.

TABLA 3. TOXICIDAD MAXIMA POR PACIENTES CON CRITERIOS DE LA OMS.

	PACIENTE	1	2	3	4	5	6
GRADO TOXICIDAD							
NEUTROPENIA		0	0	0	0	4	0
PLAQUETOPENIA		0	0	0	0	0	0
HEMOGLOBINA		0	0	0	0	0	0
HEPATICA		0	4	0	0	0	0
CONSTIPACION		1	4	1	1	1	0
DIERREA		0	0	2	1	0	0
NAUSEA		1	1	0	2	0	0
MIALGIAS		1	1	1	1	0	0
ASTENIA		1	1	1	2	2	2
CEFAEA		1	0	1	0	1	0
ALOPECIA		0	0	0	0	0	0
NEUROPATIA		1	0	1	0	0	0
VASCULAR		0	0	0	0	0	0
FLU-LIKE		0	0	0	1	0	0
FYN		0	0	0	0	0	0

TABLA4. RESPUESTA OBJETIVAS MEDIBLES

RC	0
RP	4
EE	1
PROGRESION	1

RC=RESPUESTA COMPLETA, RP= RESPUESTA PARCIAL, EE= ENFERMEDAD ESTABLE, PR= PROGRESION

BIBLIOGRAFIA

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas de la Secretaría de Salud. Subsecretaría de prevención y control de enfermedades, coordinación de vigilancia epidemiológica, dirección general de epidemiología. México, D.F. 1999
2. Harris J, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of the breast. In: devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: JB lippincott, 1997. p. 1557-616
3. Pier Franco Conte, Alessandra Gennari, Elisabetta Landuci, Cinzia Orlandi. Role of epirubicin in advance breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000;1(suppl):46-51.
4. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996(21):1571-9.
5. Nabholz J-M, Gelmon K, Botenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1858-67.
6. Winer E, Berry D, Duggan D, et al. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer. Results from CALGB 9342. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101a(Abstract)388.
7. Hortobagay GN, et al. Treatment of advanced breast cancer with gemcitabina and vinorelbine. *Oncology* 2001;15(suppl 3): 15-7.
8. De Valeriola D, Awada A, Roy J-A, Di Leo A, Biganzoli L, Piccart M. Breast cancer therapies in development. A review of their pharmacology and clinical potencial. *Drugs* 1997;54(3):385-413.
9. Possinger K, Kaufmann M, Coleman R. et al. Phase II study of gemcitabina as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 1990;10(2):155-62
10. Schmid P, Akrivakis K, Flath B, et al. Phase II trial of gemcitabine as prolonged infusion in metastatic breast cancer. *Anticancer drugs* 1999;10(7):625-31.
11. Nicolaidis C, Dimopoulos MA, Samantas E, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second line treatment in patients with metastatic breast cancer progression after first line taxanes based chemotherapy: a phase II study conducted by the Hellenic cooperative oncology group. *Ann Oncol* 2000;11(7): 873-5.
12. Valenza R, Leonardi V, Gebbia V, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 2000;11(4): 495-6.
13. Haider K, Kornek GV, Kwasny W, et al. Treatment of advanced breast cancer with gemcitabine and vinorelbine plus human granulocyte colony-stimulating factor. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55(3): 203-11.
14. GP Stathopoulos, Sotiris K, Nikos P, et al. Phase II trial biweekly administration of vinorelbine and gemcitabine in pretreated advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):37-4.