



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

4
11227

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

TRATAMIENTO CON GEMCITABINA MAS CISPLATINO EN
CANCER DE MAMA METASTASICO EN EL HOSPITAL
REGIONAL ADOLFO LOPEZ MATEOS ISSSTE

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL
DR. FRANCISCO AGUILAR ZAMORA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS: DRA. CRISTINA ALVARADO SILVA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN

SEPTIEMBRE 2003



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA**

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

**TRATAMIENTO CON GEMCITABINA MAS CISPLATINO EN
CANCER DE MAMA METASTASICO EN EL HOSPITAL
REGIONAL ADOLFO LOPEZ MATEOS ISSSTE**

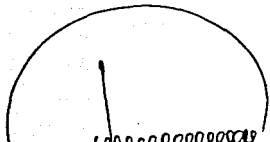
**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL
DR. FRANCISCO AGUILAR ZAMORA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. CRISITINA ALVARADO SILVA**

México, DF, Septiembre del 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación
Desarrollo e Investigación

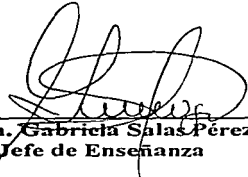
I. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS
★ 15 SET. 2003 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



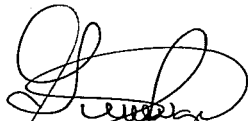
Dr. Luis S. Alcázar Alvarez
Jefe de Investigación

I. S. S. T. E. H. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS
SEV 15 2003
JEFATURA DE
INVESTIGACION



Dra. Gabriela Salas Pérez
Jefe de Enseñanza

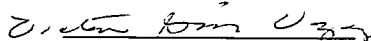
ENTRADA
17 SET. 2003
Subdirección de
Enseñanza e
Investigación



Dr. Francisco Aguilar Zamora
Profesor Titular



Dra. Cristina Alvarado Silva
Asesor de Tesis



Dra. Victoria Gómez
Vocal de Investigación

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS:

**A mis Padres Esther Zamora y Francisco Aguilar por su Apoyo
A mis hermanos René y Javier por su Paciencia**

**A la Familia Zamora Joya por sus Consejos
Alguien muy Especial la Dra. Selene Fujarte por compartir ésta Experiencia conmigo**

A la Dra. Cristina Alvarado Silva por su Experiencia y Conocimientos

**A los Médicos adscritos de Medicina Interna del Hospital Regional
Lic. Adolfo López Mateos por su Enseñanza**

**A la Dra. Flor Avila por su Ejemplo
A los compañeros Residentes de Medicina Interna del HRLALM por su amistad**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE:

	Página	
I.	Introducción.	1
	Cáncer de Mama	1
	Pre-Clinica	2
	Cisplatino	4
	Información de Fase I	5
	Combinación de Gemcitabina-Cisplatino	7
II.	Objetivo Primario	8
III.	Objetivos Secundarios	8
IV.	Tipo de Estudio	8
V.	Criterios de Selección	8
VI.	Material y Métodos	11
VII.	Resultados	12
	Resumen de Administración de dosis	13
	Eficacia	14
	Perfil de Toxicidad	16
VIII.	Discusiones	18
IX.	Conclusiones	19
X.	Referencias Bibliográficas	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION:

CANCER DE MAMA:

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor impacto en la salud de la mujer. Aproximadamente 183,000 mujeres son diagnosticadas anualmente con cáncer metastásico y cerca de 41,000 mujeres mueren por ésta causa (1). En la mujer americana es el más comúnmente diagnosticado y la segunda causa principal de muerte por cáncer después del cáncer pulmonar (1).

En mujeres entre 40 y 55 años de edad el cáncer de mama es la primera causa de mortalidad y por varias décadas ha habido un incremento en la incidencia de cáncer de mama metastásico. La sobrevivencia media para estas mujeres es de 2 a 3 años (1). Es la neoplasia más letal en la mujer ya que las pacientes en Estadio IV (invasivo) presentan supervivencia del 10% a los 5 años y del 5% a los 10 años (2,3).

La mujer blanca en Estados Unidos tiene un 13.1% de riesgo en el transcurso de su vida de desarrollar cáncer de mama y una mujer Afro-americana tiene un 9.6% (1).

Los genes implicados para el riesgo de ésta neoplasia se encuentran en el cromosoma 17 (BRCA1 y P53), en el cromosoma 13 (BRCA2) y en el cromosoma Y (receptor androgénico), que se relaciona con el cáncer de mama en el hombre (3).

Histopatológicamente el 78% es adenocarcinoma ductal y 9% lobulillar.

La complicación metastásica ocurre en Ganglios linfáticos regionales, piel, hueso, hígado, pulmón y cerebro (4).

Los dos objetivos primarios en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático son:

- a) Mejoría o mantenimiento de la calidad de vida.
- b) Prolongación de la sobrevivencia.

El uso de quimioterapia para cáncer de mama metastásico ha mejorado en forma importante en los últimos años. Los quimioterápicos activos para ésta neoplasia son:

- Antraciclina (Adriamicina, epirrubina, mitoxantrona, doxorubicina).
- Agentes Alquilantes (Ciclofosfamida, Melfalano, Tiotepa)
- Alcaloides de la Vinca (Vinblastina)
- Taxanos.
- Antimetabolitos (5- Fluoracilo + Leucovorin y Metotrexato).

Hasta hace poco tiempo los taxanos y la doxorubicina eran considerados los agentes más activos para el tratamiento de la edad avanzada (5).

Sin embargo desde 1990 han surgido nuevos agentes quimioterápicos que han mostrado actividad contra el cáncer de mama metastático como:

- Doxorubicina liposomal.
- Vinorelbine.
- Paclitaxel y docetaxel.
- GEMCITABINA.
- Capacitabine (5).

SE PUEDE CON
TRAER DE ORIGEN

Además de contar con un nuevo anticuerpo monoclonal, Trastuzumab (Herceptin), el cual en algunos estudios ha mostrado mayor actividad en combinación con Gemcitabina y Cisplatino en cáncer de mama metastático pretratado con una supervivencia media de 12.3 meses (5, 18).

La duración media de respuesta con régimen de quimioterapia de primera línea es de 6 a 12 meses (5).

TERAPIA DE COMBINACION CONTRA AGENTE QUIMIOTERAPICO UNICO

Por varias décadas la terapia de combinación fue considerada el estándar más importante y más recientemente varios estudios han comparado la combinación contra agente único en el tratamiento de cáncer de mama avanzado. Sledge y colegas estudiaron pacientes en tres grupos, uno con Adriamicina como agente único, Paclitaxel como agente único y la combinación de ambos. Se obtuvo mejoría estadísticamente significativa en la tasa de respuesta y tiempo de progresión de la enfermedad en la rama de la combinación, pero no hubo diferencia en la supervivencia (5).

La terapia de combinación es más apropiada en pacientes altamente sintomáticos y en quienes la tasa de respuesta más alta es más valiosa que la toxicidad adicionada (6).

En cuanto a la duración de la quimioterapia no hay evidencia de que continuar el tratamiento por más de 4 a 6 ciclos en pacientes con enfermedad estable o con respuesta tenga un efecto en la supervivencia (6).

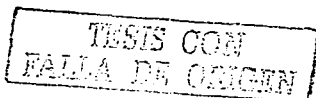
PRE-CLINICA:

Gemcitabina.

La Gemcitabina es un nuevo análogo nucleósido (2',2'-difluorodexocitidina) y tiene un número de propiedades citotóxicas únicas. Destruye las células en la fase S del ciclo celular. Forma parte del grupo de las Pirimidinas antimetabólitos análogos del Arabinósido de Citosina. El Mecanismo de acción de la Gemcitabina ha sido bien descrito (7).

El flujo a través de la membrana celular ocurre por transporte de nucleósido activo. Una vez dentro de la célula, la Gemcitabina en fosforilada progresivamente por acción de la desoxicitidina cinasa en difosfato y trifosfato de desoxicitidina.

El difosfato de desoxicitidina es un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, una enzima responsable en la producción de nucleótidos necesarios para la síntesis de DNA normal (8).



El trifosfato de desoxicitidina compite con el de deoxicitidina para su incorporación en el DNA como una falsa base; una vez incorporado se agrega un nucleótido más en la cadena de DNA antes de finalizar, así el error de la cadena es enmascarado y difícil de eliminar por las enzimas exonucleasas (7).

En adición hay al menos 3 mecanismos por los cuales la actividad de la Gemcitabina en potencializada:

- 1) El difosfato de Gemcitabina incrementa indirectamente la actividad de la desoxicitidina cinasa (enzima responsable de la conversión de Gemcitabina en trifosfato activo).
- 2) El trifosfato de Gemcitabina inhibe indirectamente la principal enzima involucrada en la eliminación celular de la Gemcitabina (desoxicitidina monofosfato desaminasa) ;y
- 3) La activación de la Desoxicitidina monofosfato desaminasa es inhibida indirectamente por difosfato de Gemcitabina (7).

Aunque se relaciona estructuralmente a Citarabina, éstos mecanismos únicos de enmascarar la terminación de la cadena y potencialización explican porque la Gemcitabina logra concentraciones más altas y persiste por más tiempo en las células tumorales, así como mayor actividad contra tumores murinos y sólidos que el Ara C (7).

Los estudios recientes han demostrado que la administración en infusión intravenosa durante 90 minutos produce una concentración más alta de trifosfato de difluorodesoxicitidina por desaturación de la cinasa de desoxicitidina (Saturación a 10 mg/m² por minuto) (8).

La actividad del trifosfato de difluorodesoxicitidina en los mecanismos de reparación del DNA permite la citotoxicidad por los compuestos de Platino. Los aductos (complejos de inclusión) de Cisplatino-DNA aumentan en presencia de Gemcitabina (8).

La Gemcitabina es eliminada casi completamente por el riñón. En cuanto a la Toxicidad:

- a) Limitante de dosis: Miclosupresión por administración mas lenta y duración prolongada.
- b) Frecuente: Fiebre con síntomas similares a la gripe 40%, nauseas, vómito, diarrea, estomatitis, elevación transitoria de las enzimas hepáticas, proteinuria y hematuria.
- c) Ocasionales: Eritema, edema y caída de pelo.
- d) Raras: Síndrome urémico-hemolítico, toxicidad pulmonar, reacciones alérgicas y neumonitis intersticiales (8,9).

La dosis estándar es de 1000 a 1250 mg/m² vía intravenosa lenta durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 cada 28 días. Se ha reportado actividad en neoplasias como cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer cervicouterino, cáncer de vejiga, cáncer de ovario refractario a cisplatino y cáncer mamario (7,8).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cisplatino:

Antecedentes Históricos: En 1965 Roseberg y colaboradores identificaron por primera vez los complejos de coordinación con Platino como agentes citotóxicos. Advirtieron que una corriente aplicada entre dos electrodos de Platino producía inhibición del crecimiento de *Escherichia coli* (8).

El cisdiaminodiclorplatino II (Cisplatino) es la más activa de éstas sustancias en sistemas tumorales experimentales. Hasta la fecha se han sintetizado y probado más de 1000 compuestos con Platino. El Carboplatino recibió aprobación en 1989 para tratamiento del cáncer de ovario en Estados Unidos. En la actualidad están en estudio en seres humanos otros complejos con Platino como Tetraplatino, Ormiplatino, Iproplatino, Oxaliplatino (8).

El Cisplatino es un metal pesado alquilante del DNA, se distribuye ampliamente por todo el cuerpo excepto en el Sistema Nervioso Central; la vida media plasmática es larga (3 días) y puede permanecer por meses unido a los tejidos. Más del 90% está ligado a proteínas plasmáticas. Presenta altas concentraciones en riñones, hígado, intestino y testículos. La excreción es renal y solo 10% por la bilis e intestinal. Es especialmente útil en tratamiento de cánceres epiteliales (9).

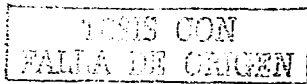
El mecanismo de acción ha sido ampliamente descrito. penetra en las células por difusión, los complejos de platino reaccionan con el DNA y forman enlaces cruzados entre guaninas adyacentes en el mismo filamento de DNA, los aductos (complejos de inclusión) de DNA formados por el cisplatino inhibe la replica y transcripción de DNA y ocasionan roturas y codificación inexacta. Los efectos más pronunciados en la fase "S". Es mutágeno, teratógeno y carcinógeno (leucemias secundarias). (8).

La reparación de aductos de cisplatino-DNA se dá por la vía denominada NER, por medio de pasos enzimáticos reconoce la base afectada y la elimina, inserta una nueva base y vuelve a ligar el filamento afectado. Por lo tanto la inhibición de NER puede afectar la sensibilidad a cisplatino (8).

La dosis usual es de 20 mg/m² durante 5 días o 100mg/2 i vez cada 4 semanas. Para evitar la nefrotoxicidad se recomienda hidratar al paciente 1 a 2 litros antes de la quimioterapia. La modificación de la dosis es con un aclaramiento de creatinina por debajo de los 40 ml/minuto (8).

Toxicidad:

- a) Limitante de dosis: Insuficiencia renal acumulativa 5%, neuropatía periférica sensitiva después de 200 mg/2 o dosis acumulativa mayor de 400 mg/m², Ototoxicidad (tinnitus y pérdida de la audición) 5% en dosis de 100 mg/m² en infusión rápida.
- b) Frecuentes: Nauseas, vómitos graves con más de 24 horas de duración, hipocalcemia, hipomagnesemia y mielosupresión moderada.
- c) Ocasionales: Alopecia, flebitis, mialgia, fiebre, pérdida del sabor, alteraciones transitorias de las PFFH.
- d) Raras: Encefalopatía focal, fenómeno de Raynaud, bradicardia, bloqueo de rama, anafilaxia y tetania (8,9).



Información de la Fase I en cáncer de mama:

La Gemcitabina ha sido examinada en diversos estudios de fase I. La dosis diaria por 5 días fue abandonada debido a síntomas severos de gripe e hipotensión, con dosis tóxica límite observada a dosis bajas de 7 mg/m² (7,10).

La Gemcitabina administrada 2 veces por semana presentó una dosis máxima tolerada de 65 mg/m², con toxicidad limitante de dosis por síntomas como la gripe y trombocitopenia (7,11).

El estudio inicial de la fase I de la dosis semanal (una vez por semana por tres semanas, seguida de una semana de descanso) encontró la dosis máxima tolerada de 790 mg/m², con toxicidad limitante de la dosis por Trombocitopenia en pacientes previamente tratados. En adición, la Gemcitabina administrada como infusión de 24 horas semanalmente por 3 semanas de un ciclo de 4 semanas ha sido evaluada en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, en éste estudio la dosis máxima tolerada fue de 180 mg/m² con toxicidad limitante de dosis por Neutropenia (7,12).

Información de la fase II en cáncer de mama:

La Gemcitabina ha sido sometida a múltiples ensayos en varias neoplasias malignas y ha exhibido actividad en humanos en fase II contra cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de ovario epitelial avanzado refractario a cisplatino y cáncer pancreático (7,14,16).

Un estudio en fase II en Alemania evaluó la tolerabilidad y eficacia de la Gemcitabina en 44 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Los objetivos de este agente único en fase II fueron:

- 1) Determinar la tasa de respuesta objetiva a Gemcitabina administrada semanalmente en dosis estándar de 800 mg/m² por tres semanas cada 4 semanas en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastático quienes recibieron quimioterapia previa adyuvante.
- 2) Determinar el perfil de tolerabilidad de Gemcitabina en éstos pacientes (7).

De 40 pacientes evaluados por respuesta 14 recibieron quimioterapia simple previa, 7 quimioterapia adyuvante y 19 1 regimen de quimioterapia previa para enfermedad metastásica. La Gemcitabina se administró en infusión de 30 minutos una vez por semana por tres semanas, seguido de una semana de descanso cada 4 semanas. El número de ciclos completos fue de 2.7 y la dosis media considerada de 725 mg/m² por inyección. Hubo 3 respuestas completas y 7 respuestas parciales para una tasa de respuesta por arriba de 25%; el tiempo medio de respuesta fue de 1.9 meses. La duración media de sobrevivencia para los 40 pacientes fue de 11.5 meses (7).

La toxicidad hematológica fue moderada con leucopenia grado 3 y 4 de la OMS (6.8 y 2.3% respectivamente), Nausea y vómito grado IV de la OMS en un paciente. Síntomas similares a la gripe en 6.8% transitorios y tratables con acetaminofen y 1 paciente desarrollo alopecia grado 2 de la OMS.

Concluyendo en este estudio que en vista de la actividad de la Gemcitabina como agente único en cáncer de mama metastático, perfil de toxicidad modesto y un

novedoso mecanismo de acción, éste quimioterápico merece mayor evaluación en cáncer de mama y como candidato ideal para terapia de combinación y por ende justifica éste estudio(7).

Mas recientemente otro estudio en Corea del Sur se evaluaron 20 pacientes con falla a la quimioterapia paliativa con Doxorubicina o Paclitaxel. Se administró Gemcitabina 850 mg/m² semanalmente por tres semanas por una semana de descanso hasta completar 12 ciclos; con una edad media de los pacientes de 48 (35-59). El promedio de ciclos fue de 5 (1-12). La tasa de respuesta fue de 30% con una respuesta completa, 5 respuestas parciales y 4 enfermedades estables. La duración de la respuesta fue de más de 7 meses. La toxicidad fue supresión de la médula ósea con leucopenia grado 3-4 (20%), anemia (5%) y trombocitopenia (20%). Todos los efectos secundarios fueron reversibles con manejo de soporte y no hubo muertes relacionadas al tratamiento. Demostrando así que la Gemcitabina tiene el potencial como agente único en cáncer de mama metastático refractario a doxorubicina o Paclitaxel con toxicidad tolerable (15).

Resultados preliminares de un estudio en Grecia con 20 pacientes con cáncer de mama metastático en las cuales se administró terapia de combinación que incluyó Cisplatino 75 mg/m² en el día 2 + docetaxel en el día 1 reportaron 13 respuestas (2 respuestas completas y 11 respuestas parciales) con respuesta total de 77%. La toxicidad fue moderada con nefrototoxicidad grado 2 en 1 paciente. Considerando ésta combinación que incluye Cisplatino como un regimen seguro y activo para tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastático (16).

En otro estudio Europeo en fase II de cáncer de mama avanzado, 51 pacientes recibieron Gemcitabina 1000 mg/m² y Vinorelbine 25 mg/m² durante 2 semanas por 6 ciclos, la edad media fue de 58 años (34-76) y todos tuvieron quimioterapia previa con taxanos y antraciclinas. Hubo 4 respuestas completas, 23 respuestas parciales, 16 enfermedades estables y 7 con progresión de la enfermedad con una tasa de respuesta total de 54%. En cuanto a la enfermedad metastásica hubo 83.3% de respuesta en metástasis a tejidos blandos y 66.7% en las de pulmón. La duración de la respuesta fue de 4-9 meses. Se reportó mielotoxicidad grado I y II de la OMS y astenia. Ningún paciente requirió disminución de la dosis. Concluyendo que la Gemcitabina y Vinorelbine combinadas con Cisplatino son consideradas como tratamiento de elección en cáncer pulmonar de células no pequeñas y que la Gemcitabina como agente único es activa contra cáncer de mama metastático con tasa de respuesta de 20% y la administración semanal reduce la mielotoxicidad (17).

En Alemania se evaluaron la combinación de Gemcitabina (750 mg/m²) y cisplatino (30 mg/m²) los días 1 y 8 de ciclos de 3 semanas en 36 pacientes con cáncer de mama metastático pre-tratadas con 6 ciclos de quimioterapia paliativa. De 26 pacientes analizados para respuesta y toxicidad, se observó respuesta completa en 7.7%, respuesta parcial en 34.6% y enfermedad estable en 42.3%. La sobrevivencia media fue de 12.3 meses. Se observó toxicidad por Neutropenia grado III/IV en 23.7%, trombocitopenia grado III/IV en 17.8%, Neurotoxicidad grado III en 7.7%, alopecia grado II en 50% y nauseas y vómito grado III en 7.7%. Estos resultados

TESIS CON
FALLA DE CUBRIMIENTO

indican que la combinación de Gemcitabina-Cisplatino es segura y efectiva para pacientes con cáncer de mama metastático pre-tratado excesivamente (18).

Esta misma combinación ha sido evaluada en Cáncer vesical avanzado o metastático en Europa en fase III. Reportaron una sobrevida media de 13.8 meses para la combinación de Gemcitabina y Cisplatino en comparación con 14.8 meses de sobrevida para la combinación de Metotrexato, vinblastina, cisplatino y doxorubicina (19).

Con éstos resultados los autores concluyeron que la combinación de Gemcitabina y Cisplatino proporciona una sobrevida superior y menor toxicidad solicitando así que con estas evidencias que el estándar de oro para tratamiento de cáncer vesical avanzado o metastático debería cambiarse a la combinación de Gemcitabina y Cisplatino (20).

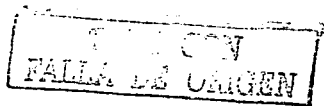
Combinación de Gemcitabina y Cisplatino:

En cuanto a la calidad de vida durante la quimioterapia con Gemcitabina y cisplatino, un estudio con 522 pacientes que recibieron ésta combinación para cáncer pulmonar de células no pequeñas, reportó mejoría significativa en la tasa de respuesta, tiempo de progresión y sobrevida total (21).

La quimioterapia combinada es comúnmente utilizada en el tratamiento de cáncer de mama con el razonamiento que diferentes mecanismos de acción y diferentes toxicidades incrementará el beneficio del tratamiento sin una mayor mortalidad o deterioro de la calidad de vida. La Gemcitabina y el cisplatino tienen diferentes mecanismos de acción y un perfil de toxicidad seguros en combinación. Esta sinergia podría resultar de una inhibición de la reparación de excisión de ADN que se piensa puede ser la vía principal para las lesiones de cisplatino en el ADN (7,22).

Otros mecanismos también posibles son la formación de cruces entre filamentos o daño en la recuperación de síntesis de ADN (7).

El objetivo de éste estudio es el de evaluar la efectividad y toxicidad de la gemcitabina en combinación con cisplatino en cáncer de mama avanzado.



OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar el índice de respuesta tumoral para pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben Gemcitabina más cisplatino.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1.- Caracterizar la naturaleza de la toxicidad de la Gemcitabina en combinación con Cisplatino.
- 2.- Evaluar la medida de tiempo a evento en éste grupo de pacientes incluyendo:
 - a) Duración de la respuesta, tiempo de progresión de la enfermedad.
 - b) Supervivencia libre de enfermedad.
 - c) Supervivencia total.

TIPO DE ESTUDIO:

- Experimental.
- Longitudinal.
- Prospectivo.
- Descriptivo, y
- Abierto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

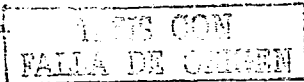
Este es un estudio que se desarrollará en una sola institución durante el periodo de tiempo comprendido entre abril del 2001 a marzo del 2003 (2 años). Si éstos pacientes presentan una respuesta terapéutica igual o mayor a 20%, otros pacientes serán inscritos en una segunda etapa del estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

Solo se pueden incluir pacientes en éste estudio si cumplen todos los siguientes criterios:

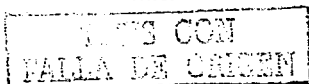
- 1) Diagnóstico histológico o citológico de adenocarcinoma de mama.
- 2) Cáncer de mama estadio IV
- 3) Enfermedad avanzada sin quimioterapia previa.



- 4) Se permite radioterapia previa cuando haya terminado 4 semanas antes del estudio y el área radiada no sea la única fuente de enfermedad medible.
- 5) Sexo femenino.
- 6) 18 o más años de edad.
- 7) Estado de desempeño de 60 o más en la escala de Karnofsky.
- 8) Expectativa de vida de por lo menos 12 semanas.
- 9) Reserva adecuada de la médula ósea: Leucocitos $>3.0 \times 10^9/L$, Plaquetas $>100 \times 10^9/L$ y Hemoglobina >9 gr/dl.
- 10) Pueden haber recibido quimioterapia adyuvante previa (excepto Gemcitabina) que haya terminado 6 meses antes de la inscripción.
- 11) Se permite terapia hormonal antitumoral, debe discontinuarse antes de la inscripción.
- 12) Tener la habilidad de entender la naturaleza del estudio y dar un informe de consentimiento escrito.
- 13) Potencial de reproducción terminado (cirugía, radiación, menopausia) o atenuado con algún método anticonceptivo aprobado (DIU, pastillas, barrera) durante el estudio y 3 o más meses después.
- 14) Enfermedad clínicamente medible, lesiones bidimensionalmente medibles con bordes definidos en rayos X, Tomografía computada o examen físico. De por lo menos 1 cm. por 1 cm. definido por Tomografía computada, Resonancia magnética, placa de tórax o examen físico.
- 15) Cumplimiento del paciente y proximidad geográfica que permita seguimiento adecuado.
- 16) Sin quimioterapia previa para enfermedad metastásica.

Criterios de Exclusión:

- 1) Radioterapia extensa $>30\%$ de la médula ósea hematopoyética en las 4 semanas previas a la quimioterapia.
- 2) Signos clínicos de metástasis en el Sistema Nervioso Central.
- 3) Calcio mayor de los límites normales >10 mEq/L.
- 4) Función renal y hepática inadecuadas (Bilirrubina total >1.5 veces el límite normal superior; AST o ALT pueden estar 5 veces el límite normal superior en metástasis hepáticas). Aumentos rápidos de enzimas hepáticas antes de la inscripción no deben ser incluidos.
- 5) Creatinina sérica >1.25 veces el límite normal superior.
- 6) Se permite infección activa a discreción del investigador.
- 7) Pacientes embarazadas o amamantando.
- 8) Cáncer previo dentro de los últimos 5 años o segunda malignidad primaria.
- 9) Uso de los agentes de la investigación en el mes previo a la inscripción.
- 10) Trastornos sistémicos serios concomitantes incompatibles con el estudio.
- 11) Cáncer de mama inflamatorio a menos que exista enfermedad medible.
- 12) Metástasis óseas, derrame pleural o ascitis como único sitio.



Criterios de Eliminación:

Serán eliminados del estudio los pacientes que presenten cualquiera de las siguientes razones una vez inscritos:

- 1) Signos clínicos o evidencia por Tomografía computada o Resonancia magnética de metástasis en el Sistema nervioso central.
- 2) Defunción debida a otras causas no relacionadas con el cáncer de mama ni toxicidad de la quimioterapia durante el estudio.
- 3) Cambio de residencia o distanciamiento geográfico una vez iniciada o finalizada la quimioterapia que impida el seguimiento adecuado de la paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS:

Este es un estudio abierto no aleatorio de Gemcitabina más Cisplatino en pacientes con cáncer de mama metastático que no han recibido quimioterapia previa para cáncer de mama avanzado, en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido entre abril del 2001 a marzo del 2003 (2 años).

A cada paciente inscrita en el estudio:

- 1) Se administrarán 1200 mg/m² de Superficie corporal vía intravenosa en 30-60 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
- 2) Se administrarán 75 mg/m² de Superficie corporal vía intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 21 días.
- 3) Las pacientes requerirán hidratación intravenosa pretratamiento de acuerdo a las guías institucionales.
- 4) La superficie corporal debe ser calculada de acuerdo a la estatura y peso al inicio de cada ciclo.
- 5) Se valorarán las pacientes en la consulta externa de Oncología antes de cada ciclo de quimioterapia de tres semanas con estudios de laboratorio (citometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos y pruebas de función hepática completas) y estudios de gabinete (Tele de tórax, Tomografía computada, Resonancia magnética) e incluirán interrogatorio y examen físico completo.
- 6) Los pacientes que logren una respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable serán tratados de la siguiente manera:
 - Respuesta completa: Recibirán 2 ciclos después de confirmar la respuesta por un máximo de 6 ciclos.
 - Respuesta parcial: Recibirán 2 ciclos después de confirmar la mejor respuesta por un máximo de 6 ciclos.
 - Enfermedad estable: Recibirán un máximo de 6 ciclos.
- 7) Al final del estudio se analizará el índice de respuesta tumoral, la toxicidad a nivel hematológico, hepático y clínico de la combinación de Gemcitabina más Cisplatino; así como la respuesta-tiempo de progresión de la enfermedad, tiempo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

De 9 pacientes incluidos inicialmente en éste estudio, 8 cumplieron con los criterios de inclusión, una paciente fue eliminada por presentar alteraciones neurológicas y evidencia de enfermedad metastásica en Sistema Nervioso Central documentada por Tomografía computada de cráneo que ameritó manejo con Radioterapia.

Las características de las 8 pacientes del estudio fueron en relación con la menopausia (Fig.1), el 60% postmenopáusicas y con respecto a la edad el 50% se ubicó en el sexto decenio de la vida (Fig.2).

El tipo histológico más frecuente fue carcinoma Ductal Infiltrante (Fig.3). Los 4 sitios más frecuentes de metastásis fueron Pulmón (46%), Tejidos blandos, óseas y ganglios linfáticos en orden decreciente (Fig.4).

Todas las pacientes tuvieron enfermedad metastásica medible en forma bidimensional.

En atención con el tratamiento previo 4 pacientes recibieron quimioterapia previa adyuvante con regímenes que incluyeron por lo menos una antraciclina (doxorubicina, epirrubicina, adriamicina), dos pacientes recibieron terapia hormonal previa y otra radioterapia en forma adyuvante o para enfermedad metastásica (Tabla 1).

Fig.1 Incidencia en Menopausia

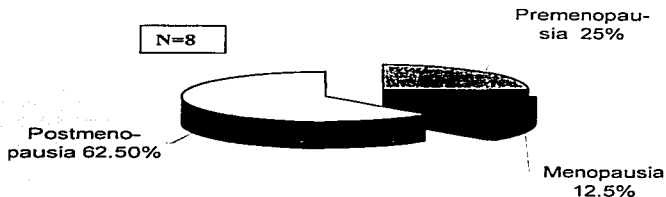
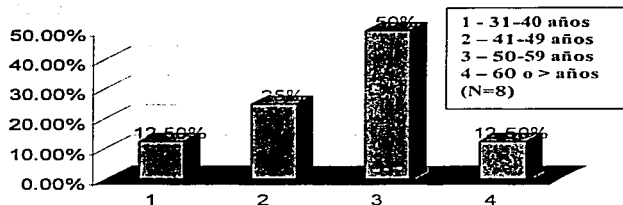


Fig. 2 Edad.



1 - 31-40 años
 2 - 41-49 años
 3 - 50-59 años
 4 - 60 o > años
 (N=8)

Tabla 1. Respuesta clínica.

Respuesta (N=7)	No. Pacientes.	Porcentaje
Completa	3	43%
Parcial	2	28.5%
Enfermedad Estable	2	28.5%
Total	5	71.5%

RESUMEN DE ADMINISTRACION DE DOSIS:

De las 8 pacientes incluidas en éste estudio 7 recibieron 6 ciclos de Gemcitabina mas Cisplatino, una paciente recibió 1 solo ciclo de la terapia de combinación y fue eliminado por no continuar con el seguimiento.

La dosis máxima administrada para la Gemcitabina fue de 2100 mg con una dosis media de 1800 mg. La dosis máxima administrada para el Cisplatino fue de 300 mg con una dosis media de 207.5 mg.

TRATADO CON
 FALLA DE CURAR

EFICACIA:

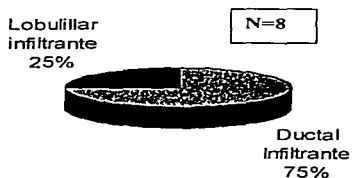
De las 7 pacientes evaluadas, 3 lograron una respuesta completa con 43% de eficacia y 2 lograron una respuesta parcial con 28.5% de eficacia para una tasa total de respuesta de la combinación de Gemcitabina más Cisplatino del 71.5% (Tabla 2). Logrando superar la eficacia mostrada por el uso de Gemcitabina como agente único.

Las pacientes que respondieron en forma completa lo hicieron a enfermedad metastásica de pulmón y tejidos blandos y dos pacientes con metástasis pulmonares tuvieron enfermedad estable.

De las respuestas completas, 2 pacientes no habían recibido quimioterapia adyuvante, terapia hormonal o radioterapia previas al estudio y la tercera recibió antraciclina.

El tiempo de duración de la respuesta completa fue de 7 meses en dos pacientes y 9 meses en la tercera. De las 5 pacientes respondedoras, todas permanecen vivas. Una que presentó enfermedad estable falleció por causas secundarias a la enfermedad metastásica. La otra defunción ocurrió en la paciente que abandonó el tratamiento y no fue incluida en la evaluación.

Fig. 3 Histopatología



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig. 4 Enfermedad Metastásica

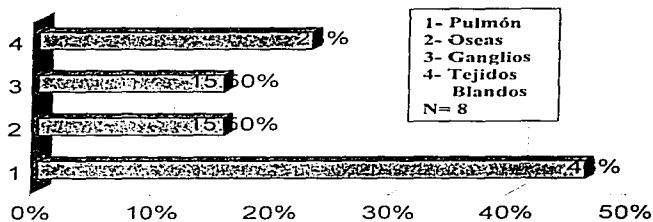


Tabla 2. Tratamiento Previo.

Tratamiento (N=8)	No. Pacientes	Porcentaje
Quimioterapia	4	50%
Radioterapia	1	12.5%
Terapia Hormonal	2	25%
Ninguno	3	37.5%

CASOS CON
 FALLA DE ORIGEN

PERFIL DE TOXICIDAD:

El tratamiento fue generalmente bien tolerado. En lo que corresponde a la toxicidad no hematológica solo una paciente presentó náuseas grado I de acuerdo a la OMS (23).

Se observó elevación de las aminotransferasas hepáticas al doble en tres pacientes las cuales fueron en grado moderado y reversible.

No se reportó toxicidad renal asociada al Cisplatino probablemente debido a la hidratación administrada previamente a la quimioterapia.

Ninguna de éstas alteraciones requirió disminución o suspensión de la dosis correspondiente.

Tabla 3 Toxicidad Hematológica

Serie	Pacientes	Porcentaje
NEUTROPENIA		
0	1	14.5%
1	2	28.5%
2	2	28.5%
3	2	28.5%
4	0	-
ANEMIA		
0	6	85.5%
1	1	14.5%
2	0	-
3	0	-
4	0	-
TROMBOCITOPENIA		
0	6	85.5%
1	0	-
2	1	14.5%
3	0	-
4	0	-

TIENE CON
FALLA DE OXIGEN

En cuanto a la toxicidad hematológica (Tabla 3), la principal fué la mielosupresión con Neutropenia grado III de acuerdo a la OMS como máxima toxicidad en dos pacientes (28.5%). Esta alteración mejoró con aplicación de factor estimulante de colonias de granulocitos y no se reportó fiebre asociada a Neutropenia (23).

Solo se presentó anemia grado I de la OMS que no requirió transfusión de concentrados eritrocitarios y una paciente presentó trombocitopenia grado 3 de la OMS sin que se presentaran eventos hemorrágicos o ameritara transfusión de concentrados plaquetarios (23).

De acuerdo a los resultados anteriores se considera a la terapia de combinación con Gemcitabina más Cisplatino en cáncer de Mama metastásico como una toxicidad moderada y que no requirió modificación en las dosis de los quimioterápicos y cuyos efectos tóxicos fueron reversibles con la semana de descanso en cada ciclo.

1 983 CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIONES:

Existen agentes únicos con tasa de respuesta publicada mayor de 25% en cáncer de mama metastásico dentro de los cuales se encuentran el Carboplatino (25%) y la Gemcitabina (25%).

Otros nuevos quimioterápicos administrados como agente único demostraron una tasa de respuesta más alta como Vinorelbine (41%) y Paclitaxel (56%); sin embargo muchos de éstos agentes son asociados con toxicidad significativa (mielosupresión, alopecia, náuseas y vómito) cuando son usados solos o en combinación, lo cual ha determinado un costo sustancial en términos de toxicidad (7).

En vista de los pobres resultados en cáncer de mama metastásico, el objetivo de la quimioterapia es para paliar los síntomas y mejorar de la calidad de vida. La Gemcitabina tiene actividad como agente único con una adecuada tolerancia y fácil administración en pacientes externos con una toxicidad moderada principalmente por mielosupresión (7).

En estudios fase II con Gemcitabina en cáncer pulmonar de células no pequeñas las dosis altas de 1,250 mg/m² de superficie corporal han sido utilizadas sin inducir toxicidad significativa (7).

Los estudios para cáncer de mama metastásico utilizando quimioterápicos en combinación son con Gemcitabina y doxorubicina, Gemcitabina y epirubicina, y Gemcitabina mas Paclitaxel (7).

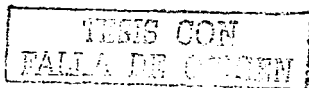
La administración en cáncer de mama avanzado o metastásico de Gemcitabina mas Vinorelbine presentaron una tasa de respuesta de 54% (8% de respuestas completas y 46% para respuestas parciales). Se observó respuesta en 83.3% en metástasis a tejidos blandos y 66.7% en metástasis en pulmón, con duración de la respuesta de 4 a 9 meses (17).

Respuesta similar a la obtenida en éste ensayo.

La combinación de Gemcitabina mas Cisplatino en cáncer de mama metastásico previamente tratado presentó una tasa de respuesta de 42.3% y una sobrevivencia media de 12.3 meses; utilizando dosis estándar de Gemcitabina de 750 mg/m² de superficie corporal y de Cisplatino 30 mg/m², teniendo como principal toxicidad la mielosupresión que fue considerada como moderada (18).

Los candidatos particularmente atractivos para la combinación con Gemcitabina son agentes con daño al DNA como el cisplatino. El entrecruzamiento de DNA-DNA y enlace DNA-Proteínas producido por el Cisplatino son susceptibles a la reparación del DNA y la modificación de éste proceso es un mecanismo por el cual los tumores llegan a ser resistentes al Cisplatino (8).

La Gemcitabina es conocida por inhibir la reparación de DNA por la incorporación de una falsa base en el sitio de la reparación, de éste modo causa ocultamiento de la cadena terminal, así como inhibición de la ribonucleótido-reductasa. Puesto que el cisplatino tiene actividad en pacientes previamente tratados con cáncer de mama avanzado, hay una razón científica y razonable para la evaluación de ésta combinación con Gemcitabina más Cisplatino en ésta neoplasia.



CONCLUSIONES:

En vista de la actividad observada en éste estudio de la combinación de Gemcitabina mas Cisplatino, resaltando el mecanismo de acción novedoso y modesta toxicidad de el antimetabolito, lo colocan como un régimen seguro y efectivo en pacientes con Cáncer de mama Avanzado o metastático que no respondieron previamente a la administración de quimioterapia adyuvante e incluso para enfermedad metastásica.

Con los resultados obtenidos con éste ensayo, los cuales son similares a lo reportado en estudios a nivel mundial, la Terapia de combinación con Gemcitabina más Cisplatino en Cáncer de mama Avanzado o metastático debería de considerarse como tratamiento de elección en éstos pacientes; justificando por ende mayor investigación en cáncer de mama en la Republica Mexicana.

ESTE CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ries LAG. SEER cancer statistics review, 1973-1996. National cancer Institute, 1999.
2. Burke W. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer- BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 277, 1997:997.
3. Miller KD. The role of Chemotherapy for metastatic breast cancer. Haematology-Oncology Clinics of North America. Vol. 13 1999:415.
4. Harris Jr. Diseases of the Breast. 2nd edition, Philadelphia, 2000.
5. De Vita V. Cancer. Principles and practice of Oncology. 6th edition. 2001:1699 -1704 y 1651-52.
6. Greenlee RT. Cancer statistics. CA cancer Journal Clinic. 2000; 50:7.
7. Carmichael J. Advanced Breast cancer: A phase II Trial with Gemcitabine. Journal of clinical Oncology, Vol. 13 (11) Noviembre de 1995.
8. Goodman-Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol.2, 2003: 1426-27 y 1449-50.
9. Casciato D. Oncología clínica. 4a. edición. 2001:61-62 y 68-69.
10. O'Rourke TJ. Phase I clinical trial of gemcitabine given as an intravenous bolus on 5 consecutive days. Eur Journal Cancer Vol. 30 1994:417-418.
11. Kaye SB. Gemcitabine: Current status of phase I and II trials. Journal Clinical Oncology Vol. 12 1994:1527-1531.
12. Abratt RP. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer: A phase II study. Journal Clinical Oncology Vol. 12 1994:1535-1540.
13. Lund B. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. Vol. 86 1994:1530-1533-
14. Casper ES. Phase II trial of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. Invest New Drugs Vol. 12 1994 :29-34.
15. Rha SY. Efficacy of Gemcitabine as a salvage treatment in breast cancer patients refractory to anthracycline and paclitaxel based regimen. American Society of clinical Oncology. Vol. 21 2002:57b.
16. Vassilomanolakis M. First line chemotherapy of metastatic breast cancer with docetaxel/cisplatin and lenograstim support:preliminary results. American Society of clinical Oncology. Vol.21 May 2002:40b.
17. Stathopoulos. Phase II Trial of Biweekly administration of Vinorelbine and Gemcitabine in pretreated Advanced Breast cancer. Journal of Clinical Oncology. Vol. 20 (1) January 2002:37-41.
18. Heinemann V. Gemcitabine and cisplatin +/- trastuzumab (Herceptin) in Intensively pretreated metastatic breast cancer. American Society of Clinical Oncology. Vol.21 May 2002:61b.
19. Maase V. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine and doxorubicin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large

- randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal Clinical Oncology* vol. 17, 2000:3068-3077.
20. Cohen. Gemcitabine and Cisplatin for advanced, metastatic Bladder cancer. *Journal of clinical Oncology*. Vol. 19 (4) 15 February 2001:1229.
 21. Mitchell. Quality of life and Cisplatin-Gemcitabine chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. Vol.18 (14) July 2000:2791. Mitchell. Quality of life and Cisplatin-Gemcitabine chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. Vol.18 (14) July 2000:2791.
 22. Taki T. Treatment of patients with CAF resistant relapsed breast cancer with Docetaxel and Cisplatin. *American Society of Clinical Oncology*. Vol. 21 2002 :43b.
 23. Lopez H. M. Manual de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Hematología. CMN 20 de Noviembre. 2002:98.

3 CON
FALLA DE ORIGEN