



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

TESIS TITULADA

"Ensayo clínico prospectivo para evaluar la eficacia de pentoxifilina en pacientes con cáncer fuertemente tratados del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE."

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. LUIS ALFONSO ROMERO ROBLES

TUTOR

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

CIUDAD DE MÉXICO

Agosto 2016



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.

Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el servicio de Oncología Médica de la Coordinación de Servicios Modulares, bajo la jefatura de la Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez.


Este trabajo de Tesis con No. 502.2015, presentado por el alumno Luis Alfonso Romero Robles se presenta en forma con visto bueno por el Investigador Responsable de la Tesis Dr. Fernando Aldaco Sarvide con fecha del 31 de Julio 2016 para su impresión final.

Investigador Responsable

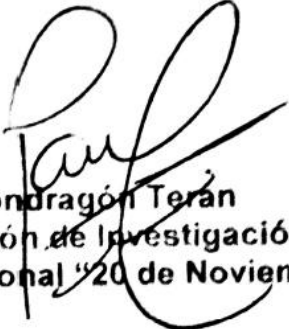


Dr. Fernando Aldaco Sarvide

AUTORIZACIONES



Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solis
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"



Dr. Paul Mondragón Terán
Jefe de la División de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"



Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe del Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

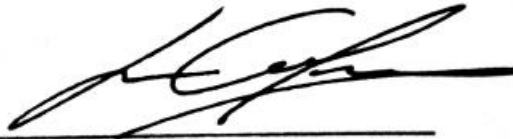
“Ensayo clínico prospectivo para evaluar la eficacia de pentoxifilina en pacientes con cáncer fuertemente tratados del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.”

COLABORADORES:

Investigador Responsable: Dr. Fernando Aldaco Sarvide



Investigador Principal: Dr. Luis Alfonso Romero Robles



Investigador Asociado: Dra. Perla Pérez Pérez



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, empezando por mis padres, María y José Eduardo, quienes me regalaron la vida y cada uno, a su manera, fundaron a base de amor y esfuerzo los cimientos de quien soy y represento dignamente cada día en mi persona, trabajo, esfuerzo, actitud y dedicación. Así como a mi hermano, José Eduardo, por ser inspiración, guía, y con quien compartiré desde lejos una nueva etapa de nuestras vidas.

Gracias a mis abuelos Alfonso y Rita, quienes sin si quiera sospecharlo ni tener la oportunidad de verme, inspiraron quien soy y se reflejan en cada momento en que me miro al espejo como médico.

Gracias a Marla, la mujer de mi vida. La forma en que me inspiras, me exiges y me haces ser un mejor hombre, médico, pareja y ser humano, me ha mostrado que debo tomar los retos de la vida de frente, y sobre todo que no estamos solos al enfrentarlos.

Gracias a mis padrinos Carlos, Ernest y Phillis. Tras años y kilómetros de ausencia, regresaron a mí en cuerpo, alma y mente. Con todo su amor y cariño jamás me permitieron adolecer en nada.

Gracias a mis compañeros de residencia, amigos dentro y fuera del ámbito médico, con quien compartí momentos de alegría, desesperación, trabajo y aprendizaje. Un equipo tan sui generis, en una sana competencia aprendimos unos de otros y no nos permitimos caer jamás. Que esos momentos no sean los últimos.

Gracias a mis maestros y mentores que desde un inicio me abrieron las puertas con la confianza y apoyo en todo momento. Con estilos tan distintos, pero siempre recibíéndome con una sonrisa, cada uno a su manera. Enseñanzas de ciencia y de vida, la sabiduría no viene solo de los libros, si no de la gente que sabe interpretar y trabajar con lo que extraemos de ellos.

Gracias a todos aquellos pacientes que con alegría y humildad nos reciben diariamente en su padecer. En medio del dolor físico y emocional, ponen su cuerpo, su vida y su muerte en nuestras manos. A cambio tendrán mi compromiso por brindarles solo lo mejor no solo en remedios para el cuerpo, sino también en aquello que permita disfrutar así como despedirnos de la vida desde lo más profundo del alma.

“Lo propio del saber no es ni ver ni demostrar, sino interpretar.”

Michel Foucault

INDICE

Glosario	10
Relación de tablas	11
Resumen	12
1. Introducción.....	13
1.1. Antecedentes	13
A. Angiogénesis, cáncer y terapias blanco.....	14
B. Cáncer de Mama y anti-angiogénicos	15
C. Cáncer de Pulmón y anti-angiogénicos	15
D. Cáncer Renal y anti-angiogénicos	15
E. Sarcomas y anti-angiogénicos	16
F. Melanoma y anti-angiogénicos	16
1.2. Pentoxifilina	16
A. Pentoxifilina y cáncer	17
2. Marco de Referencia.....	18
3. Justificación.....	18
4. Pregunta de Investigación.....	19
4.1. Hipótesis	19
5. Objetivos	19
5.1. Objetivo Principal.....	19
5.2. Objetivos Secundarios.....	19
6. Material y Métodos	19
6.1. Tipo de estudio.....	19
6.2. Ubicación temporal y espacial	19
6.3. Criterios de selección de la muestra	20
6.4. Variables.....	22
6.5. Universo de estudio	26
6.6. Métodos de laboratorio	26
6.7. Análisis estadístico	26
6.8. Descripción operativa del estudio.....	26
6.9. Aspectos éticos.....	27
6.10. Consideraciones de bioseguridad	28
6.11. Recursos humanos	28

6.12. Recursos financieros	29
7. Resultados.....	30
7.1. Eficacia.....	32
7.2. Seguridad.....	33
8. Discusión	34
9. Conclusiones	35
10. Perspectivas	35
11. Referencias Bibliográficas	36

GLOSARIO

CMTN= Cáncer de Mama Triple Negativo

CPCNP= Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

CRCC= Cáncer Renal de Células Claras

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios de terminología común para efectos adversos)

EE= Enfermedad Estable

HER2= Receptor Epidérmico Humano tipo 2

PE= Progresión de la Enfermedad

RC= Respuesta Completa

RECIST= "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)

RP= Respuesta Parcial

STAT= Activador y Transductor de Señales de Transcripción (Por sus siglas en inglés)

TBC= Tasa de Beneficio Clínico

TAC= Tomografía Axial Computarizada

VEGF= Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (Por sus siglas en inglés)

VEGFR= Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (Por sus siglas en inglés)

RELACIÓN DE TABLAS

TABLAS

Tabla 1. Incidencia y mortalidad por cáncer en México.....	14
Tabla 2. Variables del Estudio.....	22
Tabla 3. Características generales de los pacientes.....	31
Tabla 4. Objetivos de eficacia.....	33
Tabla 5. Eventos adversos de todos los grados.....	34

RESUMEN

Introducción: Ensayos in vitro e in vivo han mostrado efectos anti-angiogénicos así como inhibición de vías de proliferación celular en células neoplásicas, generando hipótesis sobre el beneficio que pudiera ofrecer este fármaco en el tratamiento del cáncer.

Objetivo: Conocer la tasa de beneficio clínico de pentoxifilina en pacientes con cáncer de mama, pulmón, melanoma y sarcomas en aquellos casos en que no existe una opción de tratamiento estándar ya sea por progresión al tratamiento disponible en la institución o por falta del mismo debido a los altos costos de los fármacos.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio tipo piloto prospectivo, abierto, de un solo brazo. Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama triple negativo, Cáncer de Pulmón, Cáncer de Riñón, Sarcoma y Melanoma previamente tratados, con progresión a las líneas de tratamiento estándar recibieron Pentoxifilina a dosis de 2400mg cada 24 horas en ciclos cada 21 días hasta la progresión o toxicidad. El objetivo primario fue tasa de beneficio clínico. Como objetivo secundario fueron toxicidad, tasas de respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia global.

Resultados: Se reclutaron 6 pacientes entre enero y julio del 2016. Tras la progresión de 3 pacientes, se realizó un análisis donde se determinó que la mediana de Tiempo a la Progresión fue de 5 semanas. La Tasa de Beneficio clínico fue del 50%, con respuesta parcial del 17% (1 paciente) y enfermedad estable del 33% (2 pacientes). El tratamiento en general fue bien tolerado, sin presentar eventos adversos grado 3 o mayores, donde los más comunes fueron los gastrointestinales como náusea, vómito y dispepsia. No hubo eventos cardiovasculares, hematológicos ni muertes relacionadas al tratamiento.

Conclusiones:

En este análisis preliminar debido al corto tiempo y el bajo número de pacientes no es posible determinar la tasa de beneficio clínico a 3 meses. Se requiere de ampliar el tiempo de seguimiento así como el número de pacientes para poder determinar el efecto real de este tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de mama, renal, pulmón, sarcomas y melanoma avanzado está encaminado al control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida pero no con un objetivo curativo. El tratamiento actual requiere de fármacos de terapia blanco con costos elevados para la institución que implican el gasto que puede ser desde decenas hasta cientos de miles de pesos mensuales con el consecuente impacto para la institución (bevacizumab en cáncer de mama; pazopanib, sunitinib, sorafenib, bevacizumab o everolimus en cáncer renal; pazopanib o trabectedina en sarcomas; bevacizumab en cáncer de pulmón; ipilimumab, pembrolizumab o vemurafenib [fármacos blanco no anti-angiogénicos] en melanoma). Por otro lado el ipilimumab, pembrolizumab, vemurafenib y trabectedina no están disponibles de forma rutinaria en el hospital por lo que no es posible ofrecer esta opción de tratamiento.

La búsqueda de nuevas opciones de tratamiento a un costo accesible y que estén disponibles en la institución es una necesidad permanente en el servicio de oncología médica.

Existen antecedentes y evidencia de que los fármacos anti-angiogénicos pueden ser de utilidad en este grupo de enfermedades; por el otro lado, estudios in vitro e in vivo han demostrado que la pentoxifilina es un agente con efectos anti-angiogénicos que deben ser explorado con el objetivo de evaluar su potencial efecto terapéutico.

En este proyecto el objetivo primario será conocer la tasa de beneficio clínico de pentoxifilina en pacientes con cáncer de mama, pulmón, melanoma y sarcomas en aquellos casos en que no existe una opción de tratamiento estándar.

1.1. ANTECEDENTES

El cáncer es un problema de salud a nivel mundial; de acuerdo a reportes de Globocan a nivel mundial en el año 2012 se detectaron un total de 14, 090,149 casos nuevos, así como 8, 201,030 defunciones; en México durante el mismo período se reportaron 147,985 casos nuevos y 78,719 muertes(1).

El cáncer de mama avanzado representa un reto en el manejo oncológico en el país, específicamente el cáncer de mama no sensible a hormonoterapia y sin sobreexpresión del gen Her2, cáncer de pulmón, el cáncer renal, sarcomas y melanoma metastásico representan un subgrupo de pacientes de difícil control y con pobre pronóstico y alta morbilidad; en el cuadro inferior se observa la incidencia y mortalidad a nivel nacional y en el ISSSTE de acuerdo a reportes nacionales, internacionales y estimaciones por cobertura de los sistemas de salud (1,2, 3, 4).

	Nacional	ISSSTE
Incidencia cáncer	147, 985	13763
Mortalidad cáncer	78, 719	6870
Incidencia cáncer mama	20444	2318
Mortalidad cáncer mama	5680	516
Incidencia cáncer pulmón	8439	785
Mortalidad cáncer pulmón	7608	584
Incidencia cáncer renal	3851	358
Mortalidad cáncer renal	2115	197
Incidencia melanoma	2031	188
Mortalidad melanoma	612	188
Incidencia sarcomas	1479	137
Mortalidad sarcomas	603	57

Tabla 1. Incidencia y Mortalidad por tipo de cáncer en México y en el ISSSTE

En la actualidad el cáncer de mama, pulmón, melanoma y sarcoma (CPMS) avanzado se trata con quimioterapia y/o terapia blanco sin posibilidad de curación logrando mejorías en el control de la enfermedad, tiempo a la progresión y en algunos casos incrementos en la supervivencia global pero a un costo elevado para la institución.

A. Angiogénesis, cáncer y terapia blanco

La angiogénesis es un complejo proceso regulado por múltiples eventos y moléculas como son los factores de crecimiento, la hipoxia y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) entre otros. Durante la etapa fetal y neonatal es de gran importancia, sin embargo, desde el punto de vista fisiológico, en adultos sanos su utilidad está limitada a los procesos de cicatrización y el ciclo reproductivo femenino (5,6).

Desde el punto de vista oncológico la neo-angiogénesis es un evento clave en la fisiopatología tumoral; cuando los tumores sobrepasan un tamaño de 2-3 mm³ el VEGF estimula la neoformación de vasos sanguíneos y la permeabilidad capilar facilitando el crecimiento y diseminación de la enfermedad. Para que este proceso se lleve a cabo es necesario que el VEGF se una a los receptor del VEGF (VEGFR) (6). En el momento actual se conocen 6 subtipos de VEGF y 3 formas de VEGFR

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) dirigido contra el VEGF y sus isoformas; 93% humano y 7% murino. Se une al VEGF y evita que este pueda interactuar con el VEGFR (VEGFR1 [Fit-1] y VEGFR2 (KDR/Fik-1)) lo que se traduce en la destrucción de los capilares neoplásicos así como una reducción de la presión intracelular facilitando la acción de la quimioterapia (6, 7).

B. Cáncer de mama y anti-angiogénicos

El fármaco blanco más ampliamente estudiado en Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) es el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor del crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) el cual funciona como un anti-angiogénico limitando la formación de vasos sanguíneos y mejora la difusión de la quimioterapia a nivel tumoral. Cuatro grandes estudios (E2100, AVADO, y RIBBON-1 y 2) evaluaron el uso de este agente más quimioterapia demostrando una notable actividad en pacientes con CMTN (8, 9, 10, 11). Un meta-análisis con 2500 pacientes tratadas con bevacizumab en CMTN demostró una mejoría en el tiempo a la progresión de 6.7 a 9.2 meses (Hazard Ratio [HR] = 0.64, $p < 0.0001$), la supervivencia global se incrementó de 76.7% a 81.6% con significancia estadística ($p < 0.05$); sin embargo, la supervivencia global no se vio modificada reportando una mediana de 26.4 versus 26.7 meses sin significancia estadística (12).

C. Cáncer de pulmón y anti-angiogénicos

En el cáncer de pulmón el uso de Bevacizumab como anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento vascular del endotelio vascular demostró un impacto en paciente con cáncer avanzado. Un estudio clásico en cáncer de pulmón reclutó un total de 878 pacientes con enfermedad avanzada y aleatorizó a dos grupos de tratamiento; carboplatino más paclitaxel versus carboplatino más paclitaxel más bevacizumab (13). Los resultados demostraron un incremento en la supervivencia libre de progresión de 4.5 meses versus 6.5 meses en favor de bevacizumab así como una supervivencia de 12.3 meses con bevacizumab versus 10.3 con solo quimioterapia. Este fue el primer estudio fase III en pacientes con cáncer de pulmón avanzado que logró una mediana de supervivencia de un año en este grupo de pacientes y se le considera en la actualidad como una opción de tratamiento (14).

D. Cáncer renal y anti-angiogénicos

El cáncer renal es uno de los ejemplos más claros del beneficio de una terapia dirigida a bloquear el estímulo angiogénico en oncología. Clásicamente se ha descrito a la hipoxia y su estímulo en el HIF como un efecto desencadenante de la formación de VEGF y VEGFR; el bloqueo de estos factores ha logrado impactar en el control de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes (15). En el momento actual existen diversos fármacos aprobados en cáncer renal avanzado; el primero en ser aprobado fue el Sunitinib el cual es activo contra los receptores del VEGFR; en un proyecto fase III se evaluaron 903 pacientes previamente tratados los cuales fueron aleatorizados a Sorafenib versus placebo; la supervivencia libre de progresión fue de 5.5 meses contra 2.8 meses a favor de Sorafenib con una $p < 0.001$ (16). El segundo fármaco en ser aprobado fue el Sunitinib; el estudio fase III evaluó Sunitinib versus citoquinas como terapia de primera línea reportando una tasa de respuestas de 47% versus 12%, una supervivencia libre de progresión de 11 meses versus 5 meses a favor de Sunitinib con significancia estadística; la supervivencia global fue de 26 meses contra 21 meses a favor del brazo experimental ($p = 0.05$) en un seguimiento a largo plazo (17, 18).

El uso de otros fármacos anti-angiogénicos tales como el Pazopanib y Bevacizumab han demostrado ser activos en este grupo de tumores (15).

E. Sarcomas y anti-angiogénicos

En estudios de sarcomas se ha demostrado la presencia del VEGFR como un potencial blanco terapéutico en este tipo de tumores (19); en tumores dependientes de angiogénesis se han reportado tasas de respuestas del 17% y un beneficio clínico del 50% en pacientes tratados con el anti-angiogénico Bevacizumab (20). El uso de Bevacizumab con falla a otro angiogénico (Sunitinib) demostró eficacia y control de la enfermedad hasta por 16 meses (21). En otro estudio el uso de quimioterapia con un anti-angiogénico logro tasas de respuestas del 31% con enfermedad estable por 6 meses (22). El estudio más importante evaluando el uso de un anti-angiogénico (estudio fase III; PALETTE) valoro a 372 pacientes con diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos previamente tratados el uso de Pazopanib (inhibidor de tirosin-cinasa del VEGFR) versus placebo reportando una ganancia en el tiempo a la progresión de 4.6 meses versus 1.6 meses a favor de Pazopanib ($p < 0.05$) y una supervivencia de 12.5 meses en el grupo experimental demostrando la eficacia del bloqueo del estímulo angiogénico (23).

F. Melanoma y anti-angiogénicos

El tratamiento anti-angiogénico ha sido poco explorado en pacientes con melanoma. En un proyecto fase II en 35 pacientes tratados con Bevacizumab (anti-VEGF) monodroga se reportaron tasas de respuestas del 17% y un tasa de beneficio clínico del 31% con una supervivencia de 9 meses (24). Un segundo estudio fase II con 200 pacientes valoro el uso de Bevacizumab con quimioterapia versus solo quimioterapia; los resultados reportaron un incremento de 16% a 25% en la tasa de respuestas un incremento del 25% en el tiempo a la progresión y una supervivencia global de 9.2 meses contra 12.3 meses a favor del brazo con Bevacizumab pero sin lograr significancia estadística (25). Un aspecto interesante con el uso de Bevacizumab se observó en un proyecto fase III (aleatorizado con 1343 pacientes) adyuvante en donde se reportó que el beneficio de este fármaco se observa en pacientes con alteración del BRAF (26). Un estudio prometedor fase II presentado en el congreso de la sociedad americana de oncología (ASCO) en el año 2014 recluto 51 pacientes los cuales recibieron tratamiento con quimioterapia más el anti-angiogénico Pazopanib reportando una tasa de beneficio del 40%, un tiempo a la progresión de 210 días y supervivencia global de 403 días (27).

1.2. Pentoxifilina

La pentoxifilina es un derivado de las xantinas clasificado de forma original como agente hemorriológico que afecta la viscosidad de la sangre soluble en agua y alcohol. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, sin embargo, se sabe que es un inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos anti-inflamatorios y protectores de la función renal (28, 29). Su principal indicación y uso en la actualidad es en la enfermedad oclusiva arterial crónica (EOAC) (28). Su absorción por vía

oral es rápida logrando concentraciones en sangre en 2 a 4 horas; el metabolismo es de tipo hepático y se elimina más del 90% en la orina. Su vida media es de 0.4 a 0.8 hora (28,29).

Tiene interacciones con los anticoagulantes, AINES, derivados de xantinas, antihipertensivos/antiarrítmicos y ketorolaco por lo que no se recomienda su uso de forma concomitante con estos productos. Los principales efectos secundarios reportados en pacientes con EOAC son: angina 1.1%, arritmia 1.7%, eritema facial 2.3%, dispepsia 9.6%, discomfort abdominal 4%, meteorismo 9%, diarrea 3.4%, náusea 28%, vómito 4%, agitación 1.7%, mareo 11%, cefalea 6.2%, insomnio 2.3% y visión borrosa 2.3%. De forma rara en menos del 1% de los pacientes se ha reportado hipotensión, xerostomía, agitación, dermatosis, síndrome pseudo-gripal y reacciones alérgicas tipo anafilaxia (28,29).

La pentoxifilina se contraindica en pacientes con angina o enfermedad cardiaca, enfermedad ulcero-péptica o antecedente de reacciones anafilácticas, insuficiencia renal (en pacientes con depuración de creatinina >50 ml/min no se requiere ajuste de dosis), hepática o mayores de 65 años (en los dos últimos casos no se ha demostrado que exista riesgo de toxicidad pero no se cuenta con información amplia en este grupo de pacientes (28, 29).

La dosis recomendada en pacientes con EOAC es de 400 mg tres veces al día. Los efectos del fármaco se observan de 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento en población no oncológica (28, 29).

A. Pentoxifilina y cáncer

Diversos estudios han demostrado el potencial efecto de la pentoxifilina en pacientes con cáncer. Un estudio in vitro en células de leucemia expuestas a pentoxifilina demostró la capacidad de este fármaco para inhibir el factor de transcripción nuclear Kappa B (NF-κB) el cual está asociado como un promotor de proteínas tales como Bcl-2 y Bcl-X las cuales tienen una función anti-apoptótica (30). En otro estudio la pentoxifilina demostró ser un inhibidor de la glicoproteína-p, asociado al gen de resistencia a fármacos (MR por sus siglas en ingles), restableciendo la sensibilidad a la quimioterapia y un promotor de la apoptosis (31): Un proyecto realizado en México con células de cáncer de cuello uterino la pentoxifilina demostró favorecer la sensibilidad a la quimioterapia con cisplatino (32). En células de melanoma la pentoxifilina demostró ser un inhibidor de la expresión de integrinas en la superficie celular bloqueando la adhesión, migración y por lo tanto las metástasis a nivel pulmonar (33).

Uno de los efectos de la pentoxifilina recientemente descubiertos es su capacidad para bloquear la vía STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3 por sus siglas en ingles) el cual es un factor de transcripción codificado en el gen STAT3; esta proteína es activada por fosforilación en respuesta a varios factores como son los factores de crecimiento epidérmicos, interleucinas e interferón entre otros favoreciendo un efecto de crecimiento y anti-apoptótico. La regulación de este gen incluye a la ciclina D1, factores de crecimiento del endotelio vascular y cMyc entre otros los cuales se encuentran estrechamente ligados a la progresión del cáncer. La pentoxifilina ha

demostrado bloquear la vía STAT3 inhibiendo la angiogénesis y crecimiento en células de melanoma (34). En células de cáncer de mama MDA-MB-231 la pentoxifilina demostró promover el bloqueo de las células en G1-G0 seguido de un efecto apoptótico, bloquear la migración y promover un efecto anti-metastásico (35).

Un estudio realizado in vivo en modelos murinos y melanoma demostró que la pentoxifilina bloquea la vía STAT3 logrando un efecto anti-angiogénico al regular a la baja la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y el factor inducible de hipoxia así como factores pro inflamatorias provocando la regresión de los tumores (36).

En este proyecto se pretende evaluar la utilidad de pentoxifilina como agente anti-angiogénico en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, cáncer de mama, sarcomas o melanoma, determinando si es una opción útil y económica para los pacientes del instituto.

2. MARCO DE REFERENCIA.

El tratamiento del cáncer avanzado (metastásico o recurrente) se enfoca en la calidad de vida, paliación de síntomas e incremento de sobrevivencia de los pacientes. Tras la progresión a las primeras líneas, las opciones de tratamiento se vuelven escasas o desaparecen por diversos motivos, entre los que destacan los costos y accesibilidad de los fármacos. La búsqueda de nuevas opciones de tratamiento que sean asequibles para pacientes e instituciones, y que al mismo tiempo ofrezcan beneficio clínico y un perfil de tolerabilidad adecuado, ha llevado a la investigación con fármacos previamente indicados en otras patologías y que han mostrado tener efectos de inhibición de proliferación neoplásica, como es el caso de la Pentoxifilina. En este estudio se busca analizar la tasa de beneficio clínico y el perfil de tolerabilidad de la pentoxifilina en pacientes con cáncer de mama, pulmón, sarcoma, melanoma y riñón, previamente tratados.

3. JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento del cáncer de mama, pulmón, riñón, sarcomas y melanoma avanzados es con fines no curativos en donde las opciones terapéuticas de primera línea en sarcomas/melanoma, o en segunda línea en cáncer de pulmón, mama y renal son limitadas, poco accesibles e implicando gastos por decenas a cientos de miles de pesos por mes para la institución por lo que es necesario la evaluación de nuevas formas de tratamiento, útiles y accesibles para este grupo de pacientes.

Existe evidencia de la utilidad de agentes anti-angiogénicos en este tipo de tumores. La pentoxifilina ha demostrado en estudios pre-clínicos ser un potencial agente inhibidor de la angiogénesis por lo que consideramos debe ser evaluado en este estudio prospectivo fase II para determinar si puede ser considerada una opción terapéutica a mediano plazo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento con Pentoxifilina es eficaz en pacientes con cáncer de mama, pulmón, riñón, sarcoma y melanoma metastásicos previamente tratados?

4.1 Hipótesis

Hipótesis principal: Pentoxifilina es un fármaco activo en pacientes diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, sarcomas, renal y melanoma avanzado o metastásico.

Hipótesis nula: Pentoxifilina no es un fármaco activo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, sarcomas, renal y melanoma avanzado o metastásico.

Para determinar la tasa de eficacia de pentoxifilina se definirá a esta como: Porcentaje igual o mayor al 20% de pacientes que logren un beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) durante al menos 3 meses para cada subgrupo (> 20% en pacientes con cáncer de mama; > 20% en pacientes con cáncer de pulmón; > 20% pacientes con cáncer renal; > 20% pacientes con sarcoma y, > 20% pacientes con melanoma).

5. OBJETIVO.

5.1 Objetivo Principal

Conocer la tasa de beneficio clínico de pentoxifilina monodroga en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, renal, sarcomas y melanoma avanzado o metastásico que hayan progresado a pesar del tratamiento sistémico estándar disponible en el CMN “20 de Noviembre”.

5.2 Objetivos Secundarios

1. Evaluar la toxicidad, tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global para cada subgrupo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, renal, sarcomas y melanoma en tratamiento con pentoxifilina.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de Estudio

Ensayo clínico prospectivo, abierto de un solo brazo, con población tipo piloto.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Este estudio se realizó en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, cuya función primordial es la atención de la salud a los trabajadores del estado en áreas de alta especialidad médica a y en aquellos padecimientos que por su frecuencia se requieren. Para esto, el servicio cuenta con 4 consultorios, que constan de 6 clínicas

oncológicas y tiene 26 camas censables, así como quirófanos, unidades de urgencias, de terapia intensiva, tococirugía, planificación familiar, endoscopia diagnóstica y terapéutica y los auxiliares de diagnóstico y tratamiento, patología clínica, radiología e imagen, medicina nuclear, anatomía patológica, citología, medicina transfusional y genética con área clínica y de laboratorio, rehabilitación con áreas de foniatría y terapia física. El estudio se realizó durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 20016 al 31 de julio de 2016.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado receptores hormonales y Her2 negativo previamente tratadas con taxanos y antraciclinas. En caso de haber recibido manejo con anti-angiogénicos deberán tener un periodo no menor a 10 semanas de la última aplicación
2. Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso metastásico o localmente avanzado EGFR negativo o desconocido previamente tratados con al menos un esquema de quimioterapia basada en sales de platino. En caso de haber recibido manejo con anti-angiogénicos deberán tener un periodo no menor a 10 semanas de la última aplicación
3. Pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico o localmente avanzado de riesgo bajo o intermedio previamente tratados con al menos sunitinib o pazopanib. En caso de haber recibido manejo con anti-angiogénicos deberán tener un periodo libre de progresión no menor a 12 semanas
4. Pacientes con diagnóstico de sarcoma avanzado o metastásico previamente tratados con antraciclinas. En caso de haber recibido manejo con anti-angiogénicos deberán tener un periodo no menor a 10 semanas de la última aplicación
5. Pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado o metastásico con o sin tratamiento previo. En caso de haber recibido manejo con anti-angiogénicos deberán tener un periodo no menor a 10 semanas de la última aplicación
6. ECOG 0-2
7. FEVI basal > 55%
8. Neutrófilos >1500 mm³, hemoglobina >10 mg/dl, plaquetas >120,000 mm³, ALT y AST <1.2 el valor de referencia máximo, bilirrubinas totales en rango normal, depuración de creatinina > 50 ml/min

9. Tolerancia a la vía oral
10. Firma de consentimiento informado.
11. Enfermedad evaluable
12. Estudios de imagen basales (tomografía de tórax y abdomen/pelvis o PET-CT) no mayores a 2 semanas a ingresar al estudio. En caso de metástasis a hueso deberán tener un rastreo óseo no mayor a 3 semanas
13. En mujeres en edad fértil se deberá tener una prueba de embarazo negativa y un método de planificación familiar aceptado por el investigador

El protocolo no limita el tratamiento con terapias anti-angiogénicas previo al ingreso, de hecho si el medicamento está disponible y tiene la aprobación se le ofrece al paciente antes de ingresar. Todos los pacientes incluidos en este protocolo se encuentran en un área donde no existe un tratamiento estándar y las guías internacionales recomiendan incluirlos en un estudio de investigación debido a su pobre pronóstico. La terapia anti-angiogénica es un tratamiento indicado de forma individual dependiendo de cada paciente. Este protocolo no limita ni excluye a aquellos pacientes que la recibieron o no. De hecho, la terapia anti-angiogénica está aprobada como tratamiento de primera línea en cáncer avanzado; éste protocolo solo incluye pacientes previamente tratados (2 o 3 líneas) en donde se busca conocer si la pentoxifilina tiene un impacto.

Criterios de exclusión

1. Enfermedad metastásica a SNC no controlada
2. Hipertensión o diabetes descontrolada
3. Procesos infeccioso activo
4. Antecedentes de cardiopatía isquémica
5. Tratamiento previo con pentoxifilina
6. Arritmia cardiaca
7. Uso de anticoagulantes o antecedente de trombosis
8. Uso rutinario de AINES (se permite el uso esporádico)

9. Estar tomando derivados de xantinas

Criterios de Eliminación.

1. Progresión de la enfermedad
2. Toxicidad grado 3/4 que ponga en riesgo la vida
3. Deseo del paciente de abandonar el tratamiento
4. Retraso en un tratamiento por más de 4 semanas
5. Disminución de la FEVI por debajo del 50% o del 10% en relación al valor basal

6.4. Variables

Variable Independiente

Uso de pentoxifilina

Variable Dependiente

Tolerancia al tratamiento (Ver abajo definición)

Tabla 2. Variables del estudio

Variable estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias.	En base a escala de ECOG.	Cualitativa ordinal.	ECOG 0: paciente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria. ECOG 1: paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña normalmente sus actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno. ECOG 2: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, tiene síntomas que le obligan a permanecer en la cama < 50% del día.
Quimioterapia	Tratamiento sistémico citotóxico administrado	Con base en las guías de tratamiento para	Cualitativa Nominal	Fármacos (e.g. Paclitaxel, Docetaxel, Doxorubicina, Cisplatino, etc.)

	como primera, segunda o tercera línea dependiendo del padecimiento.	cada padecimiento		
Terapia Blanco	Tratamiento sistémico biológico administrado como primera, segunda o tercera línea dependiendo del padecimiento.	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento	Cualitativa Nominal	Fármacos (e.g. Sunitinib, Bevacizumab- , etc.)
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal	1.- Estadio 0. 2.- Estadio I. 3.- Estadio IIA. 4.- Estadio IIB. 5.- Estadio IIIA. 6.- Estadio IIIB. 7.- Estadio IIIC. 8.- Estadio IV.
Evento adverso	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1.- Leve, asintomático o síntomas leves; solo observación clínica o diagnóstica; sin indicación de intervención. Grado 2.- Moderada; indicación de intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3.- Severa o medicamento significativa pero que no compromete inmediatamente la vida; requiere hospitalización. Limita las actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado. Grado 4.- Situación que ponen en peligro la vida. Requiere intervención urgente. Grado 5.- Muerte.
Tolerancia	Se considerara bien tolerado cuando el paciente presente cualquiera de los	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE	Cualitativa Ordinal	1.- Bien tolerado. 2.- Mal tolerado.

	<p>siguientes aspectos por abajo del grado ≤ 3.</p> <p>Diarrea, Toxicidad hepática, neutropenia y renal</p> <p>Cuando presente al menos uno de los parámetros mencionados arriba del grado 4 se considerara no tolerado</p>	V4.03.		
Diarrea	Trastorno caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y acuosos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<p>Grado 1.- Aumento de < 4 evacuaciones al día.</p> <p>Grado 2.- Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día.</p> <p>Grado 3.- Aumento de ≥ 7 evacuaciones al día, incontinencia o indicación de hospitalización.</p> <p>Grado 4.- consecuencias que comprometen la vida.</p> <p>Grado 5.- Muerte.</p>
Toxicidad hepática	Daño, sea funcional o anatómico, del hígado inducido por compuestos químicos u orgánicos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<p>Fosfatasa alcalina:</p> <p>Grado 0: dentro de límite normal.</p> <p>Grado 1: del límite inferior normal (ULN) a 2.5 x ULN.</p> <p>Grado 2: >2.5 a 5 x ULN</p> <p>Grado 3: >5 a 20 x ULN</p> <p>Grado 4: >20 x ULN</p> <p>Bilirrubina:</p> <p>Grado 0: dentro de límite normal.</p> <p>Grado 1: > ULN a 1.5 x ULN</p> <p>Grado 2: >1.5 a 3 x ULN</p> <p>Grado 3: >3 a 10 x ULN</p> <p>Grado 4: >10 x ULN</p> <p>Transaminasas (AST y ALT) :</p>

				<p>Grado 0: Dentro del límite normal.</p> <p>Grado 1: >ULN a 2.5 x ULN.</p> <p>Grado 2: >2.5 a 5 x ULN.</p> <p>Grado 3: >5 a 20 x ULN.</p> <p>Grado 4: >20 x ULN.</p>
Neutropenia	Disminución en el número de neutrófilos.	Hallazgo basado en resultados de laboratorio en una muestra de sangre. En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<p>Grado 1: <límite inferior normal - 1500/mm³.</p> <p>Grado 2: <1500 - 1000/mm³.</p> <p>Grado 3: <1000 - 500/mm³.</p> <p>Grado 4: <500 /mm³.</p>
Dermatosis (Rash)	Trastorno caracterizado por maculas, pápulas y/o pústulas.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	<p>Grado 1: cubre < 10% de SC.</p> <p>Grado 2: Cubre de 10 a 30% de SC.</p> <p>Grado 3: Cubre >30% de SC.</p>
Neuropatía	Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios periféricos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	<p>Grado 1: Asintomático.</p> <p>Grado 2: Síntomas moderados; limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria.</p> <p>Grado 3: Síntomas severos; limitación de las actividades básicas de la vida diaria.</p> <p>Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo la vida.</p> <p>Grado 5: Muerte.</p>
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	<p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>
Respuesta parcial	Reducción de todas las lesiones en un rango de 30% a 99% en relación a la medición basal por estudios de imagen y	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	<p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>

	exploración física			
Enfermedad estable	Reducción de todas las lesiones en un 30% o un incremento del tamaño no mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Progresión	Incremento del tamaño mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Tasa de Beneficio Clínico	Porcentaje de pacientes con Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable	En base a criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Tiempo a la progresión	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y progresión de la enfermedad	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
Supervivencia	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y la muerte o pérdida del paciente	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses

6.5. Tamaño de la Muestra

Debido a que se trata de un estudio tipo piloto no se requiere cálculo de muestra. El muestreo se realizó por conveniencia. Se estimó un universo de 10 pacientes por subtipo de cáncer: 10 pacientes con cáncer de mama triple negativo, 10 pacientes con cáncer de pulmón, 10 pacientes con cáncer de riñón, 10 pacientes con sarcoma y 10 pacientes con melanoma. Representa un total de 50 pacientes.

6.6 Métodos de Laboratorio

Los exámenes de laboratorio reportados fueron procesados en el laboratorio del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Los ecocardiogramas fueron realizados por médicos subespecialistas en Cardiología y Ecocardiografía, dentro del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Estudios de Tomografía fueron realizados en el servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

6.7. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se encuentran como medias \pm Desviación Estándar. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes. El análisis fue realizado mediante el programa estadístico IBM SPSS® versión 19.0.

6.8. Descripción Operativa del Estudio.

La información se obtendrá de los datos referidos en las nota de la consulta externa tanto para la información basal, del tratamiento así como del seguimiento. Toda la información se concentrara en los formatos de recolección de datos. Datos a recolectar: Antecedentes en la historia clínica, interrogatorio médico, exploración física, signos vitales, resultados de ecocardiograma, laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, enzimas y electrolitos séricos).

En caso de tener enfermedad medible se valorara la respuesta mediante exploración física o estudios de tomografía computada utilizando criterios RECIST (ver en "anexos).

1. Se capturaran pacientes de la consulta externa de Oncología Médica una vez que haya progresado al tratamiento sistémico estándar y que cumplan los criterios de inclusión
2. Se le otorgará a los pacientes el consentimiento informado para la autorización de ingreso al protocolo

3. Los pacientes deberán tener de forma basal, cita día +14 del primer ciclo y en ciclos subsecuentes: interrogatorio médico, exploración física, signos vitales, laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, enzimas y electrolitos séricos

4. Se realizara un ecocardiograma de control de forma basal y en la semana 12 del tratamiento.

5. Se solicitarán estudios de imagen para valorar respuesta y estado de la enfermedad en el día +21 de haber iniciado el tratamiento, y posteriormente cada 21 días. Los estudios de gabinete a realizar son aquellos indicados en la vigilancia de los pacientes de acuerdo a las guías, independientemente del protocolo de estudio.

6.9. Aspectos Éticos

Se solicitó consentimiento informado a los participantes. Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La información personal será utilizada con la finalidad de contactarnos con el paciente para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre exámenes practicados, información sobre su padecimiento, evaluar la calidad del servicio brindado

para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre del paciente y su conyugue, fecha de nacimiento del paciente y su conyugue, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular. Estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

El protocolo fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Todos los pacientes firmaron hoja de consentimiento informado.

6.10. Consideraciones de Bioseguridad

Las muestras de sangre para estudio de laboratorio se hará por el personal de laboratorio del Hospital 20 de Noviembre según sus propios lineamientos y en apego a la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012. Disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

La aplicación de quimioterapia se llevara a cabo por el personal de enfermería del área de tratamientos del servicio de oncología médica del Hospital 20 de Noviembre, con el uso de material de protección, guantes, gafas y cubre bocas. Acorde a los lineamientos de la Ley General de Salud y manual de procedimientos propio del servicio.

6.11. Recursos

Participarán Médicos adscritos y residentes de Oncología Médica, así como estudios de uso rutinario como: computadora, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, enzimas, ecocardiograma, tomografía, papelería.

6.11. Recursos Humanos

Este proyecto no requiere de recursos humanos extraordinarios ya que los tratamientos y personal médico o de la salud es el mismo que se utiliza para la consulta y aplicación de quimioterapia en condiciones normales

Dr. Fernando Aldaco Sarvide, médico adscrito del servicio de Oncología Médica, Investigador responsable.

Dra. Perla Pérez Pérez, médico adscrito del servicio de Oncología Médica, investigador asociado, apoyo en el diseño de protocolo, supervisión de datos y seguimiento de los pacientes.

Dr. Luis Alfonso Romero Robles, médico residente del servicio de Oncología Médica, encargado de la recolección, análisis de datos y elaboración del manuscrito.

Personal de Enfermería del servicio de Oncología Médica, quienes administraran los tratamientos establecidos.

Personal de laboratorio del Hospital 20 de Noviembre, quienes tomaran, procesaran y darán a conocer los resultados de laboratorio de los pacientes.

Personal técnico y médico de radiología quienes realizaran los estudios de tomografía para la evaluación según los criterios de RECIST de las lesiones tumorales medibles.

6.12. Recursos financieros

Todos los fármacos y estudios de laboratorio e imagen a utilizar están dentro del cuadro básico de la institución y son de uso rutinario en pacientes con cáncer. Pentoxifilina se encuentra en el cuadro básico del sector salud. Este proyecto no contó con financiamiento externo.

7. RESULTADOS

Apartir del 01 de Enero al 11 de Julio 2016 se reclutaron un total de 6 pacientes. Tres pacientes tenían diagnóstico de Sarcoma (2 Leiomiosarcomas y 1 sarcoma sinovial), dos pacientes tenían diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón y un paciente diagnóstico de melanoma. La media de edad fue de 56 años, siendo que un paciente tenía 75 años y un paciente 31 años. En su mayoría se reclutaron pacientes de género femenino (4; 66%). Todos los pacientes tenían diagnóstico de enfermedad avanzada, 3 de ellos en etapa III. Dos de ellos eran irresecables (Sarcoma sinovial y leiomiosarcoma de miembro pélvico) y uno de ellos (Pulmon) fue tratado con Quimio-radioterapia y presentó recurrencia. El sitio mas común de metástasis fue pulmonar, mientras que solo un paciente tenía metástasis a Sistema nervioso central las cuales estaban controladas. No hubo pacientes con metástasis hepáticas u óseas.

Todos los pacientes habían recibido por lo menos una línea de tratamiento sistémico en terreno paliativo de forma previa. La media de número de líneas de tratamientos recibida fue de 3, con un máximo de 5 y un mínimo de 1 línea de tratamiento. Todos los pacientes dentro de sus tratamientos recibieron quimioterapia, solo 2 de ellos (33%) habían incluido dentro de sus tratamientos fármacos antiangiogénicos.

En la valoración inicial el 50% de los pacientes tenían un estado funcional por ECOG de 2, 2 pacientes tenían ECOG menor a 2 y uno de ellos tenía 3 (Leiomiosarcoma de miembro pélvico por amputación paliativa). Ninguno tenía falla orgánica de ningún tipo, solo los pacientes con cáncer pulmonar se encontraban con uso crónico de oxígeno suplementario.

Tabla 3. Características generales de la población el inicio del estudio

CARACTERÍSTICA	NÚMERO (%)
N= 6	
Edad en años (Mediana)	58.5 (31-75)
Género	
Mujeres	4 (66%)
Hombres	2 (34%)
Tipo de Cáncer	
Mama	0
Pulmón	2 (33%)
Riñón	0
Sarcoma	3 (50%)
Melanoma	1 (17%)
Etapas Clínicas	
III	3 (50%)
Irreseccable	2
Recurrente	1
IV	3 (50%)
No. Sitios de Metástasis	
1	2 (33%)
≥ 2	2 (33%)
Tratamiento Previo	
6 (100%)	
No. Tratamientos previos (media)	
3	
Quimioterapia	
6 (100%)	
Anti-Angiogénico	
2 (33%)	
ECOG	
0	1 (17%)
1	1 (17%)
2	3 (50%)
3	1 (17%)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus	3 (50%)
Hipertensión Arterial Sistémica	2 (33%)
Insuficiencia Vascular	1 (17%)

7.1. Eficacia

Al momento del análisis para este reporte, de los 6 pacientes reclutados 3 de ellos habían presentado progresión de la enfermedad, mientras que los 3 restantes continuaron en tratamiento.

La mediana de seguimiento fue de 5 semanas debido al cierre para el análisis primario de este estudio. Una paciente alcanzó seguimiento de 2 semanas, mientras que la de mayor seguimiento fue de 27 semanas hasta el cierre.

En términos de eficacia, a la primera evaluación hubo una tasa de respuestas globales del 50%, de las cuales el 17% del total de pacientes fueron respuesta parcial (1 paciente con adenocarcinoma de pulmón) y 33% tuvieron enfermedad estable (2 pacientes: 1 con leiomiocarcinoma uterino y 1 paciente con melanoma). Para fines del objetivo primario, la tasa de beneficio clínico a 3 meses solo fue analizable en 4 pacientes (Tabla 4). Dos de ellos presentaron progresión de la enfermedad a las 3 y 5 semanas con diagnóstico de sarcoma sinovial y adenocarcinoma de pulmón respectivamente. Una paciente con diagnóstico de leiomiocarcinoma de miembro pélvico se encuentra aún en tratamiento, continuara bajo tratamiento hasta evaluación a la semana 6 o presencia de síntomas sugerentes de progresión, por lo que no es posible realizar el análisis de el estado de su enfermedad en este momento. Dado que el tiempo de seguimiento del resto de los pacientes fue corto, no es posible realizar el análisis de tasa de beneficio clínico en una tercera parte de la población

Tabla 4. Objetivos de eficacia

	NÚMERO (%)
	N= 6
Tiempo a la Progresión	
Semanas (Mediana) n= 3 pacientes	5
Tasa de Beneficio Clínico a 3 meses	2 (33%)
Respuesta Completa	0 (0%)
Respuesta Parcial	1 (17%)
Enfermedad Estable	1 (17%)
Progresión de la Enfermedad	2 (33%)

El análisis de supervivencia global no es realizable debido a que los datos de seguimiento aún son inmaduros.

7.2. Toxicidad

Todos los pacientes toleraron adecuadamente las dosis de 2400mg de Pentoxifilina. No hubo interrupciones de tratamiento por toxicidad ni eventos adversos. Solo se realizó una disminución de dosis por Náusea grado 2 persistente en 1 paciente, recibiendo una dosis de 1600mg al día. La mediana de ciclos recibidos fue de 2, con un máximo de 4 ciclos y un mínimo de 1 ciclo de tratamiento.

Los efectos adversos presentados fueron pocos. Todos fueron grado 1 o 2. No se presentaron eventos adversos serios, o mayores a grado 3. Aquellos que se presentaron con mayor frecuencia fueron Náusea en 4 pacientes (66.6%), vómito en 3 pacientes (50%), Astenia en 2 pacientes (33.3%) y mareo, dolor abdominal y dispepsia en solo el 16.6% de los pacientes.

No se presentaron eventos cardiovasculares, así como tampoco hubo reacciones de hipersensibilidad ni eventos de sangrado mayores. No se documentaron citopenias, ni alteraciones en cifras de bilirrubinas, transaminasas ni azoados.

Se presento un caso de infección por Virus de Herpes Zoster en 1 paciente la cual requirió de hospitalización para administración endovenosa de antivirales, sin embargo no se consideró asociada al tratamiento con pentoxifilina y el paciente continuó su tratamiento sin eventualidades.

No hubo muertes relacionadas al tratamiento.

Tabla 5. Eventos adversos de todos los grados

	NÚMERO (%)
	N= 6
Náusea	4 (66%)
Vómito	2 (33%)
Mareo	1 (17%)
Dolor Abdominal	1 (17%)
Dispepsia	1 (17%)
Astenia	2 (33%)
Agitación	1 (17%)
Hipersensibilidad	0 (0%)
Hematológicos	0 (0%)
Transaminasemia	0 (0%)
Hiperbilirrubinemia	0 (0%)
Hiperazoemia	0 (0%)

8. DISCUSIÓN

El papel de la Pentoxifilina en el tratamiento del cáncer aún es incierto. Nuestro estudio muestra resultados inconclusos y la población reclutada es muy pequeña para poderse extrapolar, de acuerdo al teorema de distribución central, a poblaciones más grandes y poder estandarizar su tratamiento en el ámbito paliativo de los tratamientos oncológicos. El beneficio clínico, tiempo a la falla y supervivencia no se pueden determinar dado a la cantidad de población y al tiempo de seguimiento de la misma.

Se requieren de una mayor extensión en la muestra de pacientes de este estudio, así como continuar con el seguimiento de los mismos para poder valorar de forma más objetiva el efecto en el control de la enfermedad neoplásica, la calidad de vida e incluso la tolerabilidad y efectos adversos que se pudieran presentar durante la administración crónica de pentoxifilina.

9. CONCLUSIÓN

Debido al corto tiempo de seguimiento y al bajo número de pacientes reclutados no es posible determinar la tasa de beneficio clínico a 3 meses del tratamiento con pentoxifilina.

Es necesario ampliar el seguimiento así como el número de pacientes de los diferentes tipos de cáncer para poder determinar el efecto real de este tratamiento, que sobre todo lo demás, ha mostrado ser potencialmente tolerable y seguro.

10. PERSPECTIVA

Actualmente el sistema de salud de nuestro país requiere ampliar las opciones terapéuticas para pacientes con enfermedades crónicas, con fármacos en especial que sean de fácil acceso para los pacientes y la institución y que a su vez contribuyan a mantener un control adecuado de las patologías conservando la adecuada calidad de vida de los pacientes con mejores perfiles de tolerabilidad y pocos efectos adversos, como se explica en este hipotético caso de la Pentoxifilina.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-VA. Mortalidad por cáncer en México, 2000-2010: el recuento de los daños. *Gamo* 2012;11:371-379.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015. Available online Exit Disclaimer. Last accessed January 7, 2015.
3. Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Seminars in Oncology* 1997; 24(5):504-514
4. Mujeres y hombres en México 2009. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México, Distrito Federal. Décima tercera edición.
5. Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist* 2004;9 Suppl 1:43-9.
6. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review. *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 21;19(31):5051-60
7. Bevacizumab. Anti-VEGF monoclonal antibody, avastin, rhumab-VEGF. *Drugs R D.* 2002;3(1):28-30.
8. Dank M, Budi L, Piko B, Mangel L, Erfan J, Cseh J, Ruzsa A, Landherr L. First-line bevacizumab-paclitaxel in 220 patients with metastatic breast cancer: results from the AVAREG study. *Anticancer Res.* 2014 Mar;34(3):1275-80
9. Miles DW, Chan A, Dirix L, Cortes J, et al. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239-3247
10. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J.. RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60
11. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4286-93

12. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15s):Abstract 1005
13. Herbst RS, Sandler AB. Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 1:19-26
14. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):318.
15. Tanriverdi O. Review on targeted treatment of patients with advanced-stage renal cell carcinoma: a medical oncologist's perspective. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(2):609-17.
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134
17. Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-124
18. Robert J. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.
19. Schlick K1, Aigelsreiter A, Pichler M, Reitter S, Neumeister P, Hoefler G, Beham-Schmid C, Linkesch W. Histiocytic sarcoma - targeted therapy: novel therapeutic options? A series of 4 cases. *Onkologie*. 2012;35(7-8):447-50
20. M. Agulnik1, J. L. Yarber, S. H. Okuno2, M. von Mehren, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* (2013) 24 (1): 257-263.
21. Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousserie F, et al. Durable clinical activity of single-agent bevacizumab in a nonagenarian patient with metastatic alveolar soft part sarcoma. *Anticancer Drugs*. 2012 Aug;23(7):745-8.
22. Verschraegen CF, Arias-Pulido H, Lee SJ, et al. Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the Axtell regimen. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):785-90
23. van der Graaf WT1, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879-86

24. Schuster C, Eikesdal HP, Puntervoll H, et al. Clinical efficacy and safety of bevacizumab monotherapy in patients with metastatic melanoma: predictive importance of induced early hypertension. *PLoS One*. 2012;7(6):e38364
25. Kim KB1, Sosman JA, Fruehauf JP, et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):34-41.
26. Corrie GP, Marshall A, Dunn JA, et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):620–630
27. John P. Fruehauf, Beverly Alger, James G. Jakowatz, et al. A phase II single-arm study of pazopanib and paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9036).
28. FDA homepage available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018631s039lbl.pdf, accedes on 27/december/2014
29. Garcia FA, Pinto SF, Cavalcante AF, Lucetti LT, et al. Pentoxifylline decreases glycemia levels and TNF-alpha, iNOS and COX-2 expressions in diabetic rat pancreas. *Springerplus*. 2014 Jun 5;3:283
30. Bravo-Cuellar A1, Hernández-Flores G, Lerma-Díaz JM, Domínguez-Rodríguez JR, Jave-Suárez LF, De Célis-Carrillo R, Aguilar-Lemarroy A, Gómez-Lomeli P, Ortiz-Lazareno PC. Pentoxifylline and the proteasome inhibitor MG132 induce apoptosis in human leukemia U937 cells through a decrease in the expression of Bcl-2 and Bcl-XL and phosphorylation of p65. *J Biomed Sci*. 2013 Feb 28;20:13
31. Barancik M, Bohacova V, Gíbalova L, Sedlak J, Sulova Z, Breier A. Potentiation of anticancer drugs: effects of pentoxifylline on neoplastic cells. *Int J Mol Sci*. 2012;13(1):369-82
32. Hernandez-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, Lerma-Diaz JM, Dominguez-Rodriguez JR, Jave-Suarez LF, Aguilar-Lemarroy Adel C, de Celis-Carrillo R, del Toro-Arreola S, Castellanos-Esparza YC, Bravo-Cuellar A. Pentoxifylline sensitizes human cervical tumor cells to cisplatin-induced apoptosis by suppressing NF-kappa B and decreased cell senescence. *BMC Cancer*. 2011 Nov 10;11:483
33. Ratheesh A, Ingle A, Gude RP. Pentoxifylline modulates cell surface integrin expression and integrin mediated adhesion of B16F10 cells to extracellular matrix components. *Cancer Biol Ther*. 2007 Nov;6(11):1743-52
34. Kamran MZ, Gude RP. Pentoxifylline inhibits melanoma tumor growth and angiogenesis by targeting STAT3 signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2013 Jun;67(5):399-405.

35. Goel PN, Gude RP. Unravelling the antimetastatic potential of pentoxifylline, a methylxanthine derivative in human MDA-MB-231 breast cancer cells. *Mol Cell Biochem.* 2011 Dec;358(1-2):141-51
36. Dhumale Pratibha, Nikam Yuvraj, Gude Rajiv, Pentoxifylline: A Potent Inhibitor of Angiogenesis via Blocking STAT3 Signaling in B16F10 Melanoma, *International Journal of Tumor Therapy*, Vol. 2 No. 1, 2013, pp. 1-9. doi: 10.5923/j.ijtt.20130201.01.