

11235  
5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA MEDICA

VINORELBINA MAS 4 DIAS EN INFUSION DE 5  
FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA  
METATASICO RECURRENTE Y REFRACTARIO A  
ANTRACICLINAS ESTUDIO FASE II EXPERIENCIA DEL

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

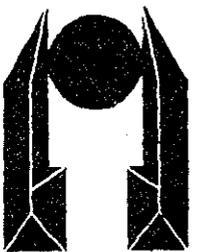
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 1999 A 2002



TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:  
DR. LUIS FERNANDO DUARTE OROCIO

TUTOR DR. J. MIGUEL LAZARO LEON



HOSPITAL GENERAL

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

Vinorelbina más 4 días en infusión de 5 Fluorouracilo en pacientes con cáncer de mama metastásico recurrente y refractario a antraciclinas. Estudio fase II. Experiencia del Hospital General de México 1999 a 2002.

Autor: DR. LUIS FERNANDO DUARTE OROCIO.  
Residente de Oncología Médica.  
Hospital General de México.

Asesor: DR. JESÚS MIGUEL LAZARO LEON.  
Medico Adscrito al servicio de oncología.  
Profesor adjunto del curso de Oncología Médica.  
Hospital General de México.

Jefe del Servicio: Dra. Raquel Gerson Cwilich  
Profesor titular del curso  
Oncología Médica  
Hospital General de México.

A Dios: Por darme la serenidad de aceptar las cosas que no puedo cambiar y el coraje para cambiar las que si puedo.

Mami: Por tu fuerza y valor. Por tus enseñanzas que hoy me hacen ser quien soy.

Papi: Por estar conmigo, por entender mi vida y amarme.

Vidu... por escucharme, entenderme y buscar una solución a mi laberinto.

Gracias DR Lázaro ..

**\*\* INDICE \*\***

I.	RESUMEN.....	2
II.	ANTECEDENTES.....	3
III.	JUSTIFICACIÓN.....	21
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
V.	HIPÓTESIS.....	23
VI.	OBJETIVOS.....	24
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
VIII.	RESULTADOS.....	29
IX.	DISCUSIÓN.....	37
X.	CONCLUSIONES.....	42
XII.	REFERENCIAS.....	45

## ANTECEDENTES.

### EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de mama es un gran problema de salud en los países industrializados del occidente, donde es la forma más común del cáncer entre las mujeres de Norteamérica al igual que en toda Europa. En México el cáncer de la glándula mamaria concentra el 6.3% de todas las neoplasias malignas, con una tasa de 10.3 defunciones por 100 000 mujeres de 15 años en adelante. (1)

Factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama incluyen: historia familiar o personal del cáncer de mama, menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad o ser primigesta por encima de los 25 años. El uso de estrógenos de reemplazo podría estar en relación con un pequeño incremento del riesgo en el cáncer mamario, especialmente después de una prolongada exposición a los mismos; (10 a 20 años) los períodos cortos de uso de terapia estrogénica de reemplazo parecen ser seguros. A pesar de reconocer los factores de riesgo, aproximadamente un 70% de las mujeres que desarrollan cáncer en la mama no tienen un factor de riesgo identificable. (1,2)

En nuestro país el problema se inicia a partir de los 25 años, grupo en el cual se registra una morbilidad cinco veces superior, que en cualquier otro grupo, y con una mortalidad tres veces mayor que el resto de la población general. La gran mayoría de las pacientes no

mueren debido al tumor primario sino como consecuencia de la enfermedad metastásica. Además de la mortalidad provocada, la enfermedad se asocia a un alto índice de morbilidad y un costo significativos. El cáncer de mama metastático es responsable de que la paciente pierda calidad de vida, dignidad y, en ultima instancia la vida. (2)

### EVOLUCIÓN NATURAL.

El cáncer de mama metastático es parte de un continuo patológico que comienza con el cáncer no invasor (in situ) y finaliza con el cáncer diseminado fatal. Es importante tener presente que si bien el cáncer de mama metastático es casi invariablemente letal, la enfermedad no es uniforme y existen importantes diferencias en lo que respecta a los sitios de recurrencia, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de pacientes con cáncer de mama metastático.

Si bien las series de autopsias indican que las metástasis del cáncer de mama puede afectar virtualmente cualquier órgano, en la práctica el clínico generalmente debe enfrentarse a un espectro de recurrencia más limitado con un predominio de metástasis en los tejidos blandos (ganglios linfáticos y pared torácica), los huesos, el hígado y los pulmones. Las metástasis en el cerebro, la pleura y el pericardio son menos frecuentes, pero pueden tener consecuencias devastadoras y requieren de un tratamiento específico.

## SITIOS DE RECURRENCIA.

La localización de las recurrencias no es aleatoria. El estado de los receptores esteroideos, es un factor importante para predecir el sitio de recurrencia (2). En general, las pacientes con tumores positivos para los receptores estrogénicos, (RE) tienen más probabilidades de desarrollar recurrencias en los huesos, mientras que las pacientes con tumores RE negativos con mayor frecuencia padecen metástasis viscerales, hepáticas, pulmonares o cerebrales. En consecuencia la ausencia de receptores estrogénicos en un tumor es un factor doblemente desfavorable, pues la paciente presenta un tumor insensible al tratamiento hormonal localizado en un sitio en el cual la progresión de la enfermedad puede ser rápidamente fatal (2,4).

Adicional al estado de los receptores hormonales, la histología tumoral también es un factor determinante del sitio de recurrencia. Los carcinomas lobulillares recurren con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal, peritoneo y pericardio; los sarcomas mamarios con mayor frecuencia metastatizan en los pulmones (5), los factores biológicos determinantes de esta localización aun no se conocen con certeza.

### Factores Predictivos de supervivencia después de la recurrencia.

\_\_\_\_\_ Como promedio una paciente con un cáncer de mama metastásico sobrevive 16 a 24 meses después de detectarse la recurrencia (6). Sin embargo, es importante tener en cuenta que en algunos casos la enfermedad sigue un curso rápido y agresivo, y en esencia no es modificada por el tratamiento. Otras pacientes pueden vivir un tiempo relativamente prolongado con una excelente calidad de vida. Así como existen factores

que permiten predecir el sitio de recurrencia, también existen varios factores que permiten predecir la supervivencia después de detectada la recurrencia.

No debe sorprender que varios de los factores predictivos de recidiva también permitan predecir la supervivencia después de las recidivas. Si bien, se considera que existe una diferencia entre las metástasis microscópicas y las metástasis manifiestas, estos dos tipos de metástasis meramente representan distintos puntos de un espectro continuo. La positividad inicial de los ganglios linfáticos (o estadio inicial), un alto grado histológico y la negatividad para los receptores esteroides se correlacionan con una supervivencia breve después de la recidiva. (3,6)

No se sabe con certeza en que medida el efecto del estado de los receptores hormonales se relaciona con la respuesta a la hormonoterapia después de la aparición de las metástasis, aunque es razonable presumir que existe una correlación. (6)

Además de los factores que provocan recidivas en una fase inicial, las metástasis propiamente dichas son importantes determinantes de la sobrevida. La duración del intervalo libre de metástasis (es decir, el periodo transcurrido entre el diagnóstico inicial y el desarrollo de recidivas o intervalo libre de enfermedad) se correlaciona estrechamente con la supervivencia después de la recidiva (7,8). Las metástasis viscerales (sobre todo de hígado y cerebro) se asocian con una sobrevida breve, mientras que las metástasis de los tejidos blandos y el esqueleto se asocian con una sobrevida media mas prolongada.

Este efecto se combina con el estado de receptores esteroides: La paciente con un tumor RE positivo tiene mas posibilidades de padecer recurrencia en los huesos, mientras que en la paciente con un tumor RE negativo son mas frecuentes las metástasis hepáticas o cerebrales (6)

El estado funcional de la paciente en el momento de que se instaura la quimioterapia también se correlaciona con el tiempo de sobrevida. (9)

### QUIMIOTERAPIA.

A primera vista puede parecer evidente que la quimioterapia debería prolongar la sobrevida de pacientes con un cáncer de mama metastásico. Varios regímenes de quimioterapia inducen respuestas objetivas en más de la mitad de las pacientes y, como promedio, en un 10 a 20% de los casos se observa remisión clínica completa. Las pacientes que responden a la quimioterapia generalmente sobreviven más tiempo que las pacientes que no responden, y las muertes relacionadas con el tratamiento son raras.

A pesar de ello siguen existiendo dudas acerca de los beneficios de la quimioterapia relacionados con la sobrevida. La duración media de la respuesta a la quimioterapia por lo general es breve (6 a 12 meses para los regímenes modernos), y la prolongación de la supervivencia en las pacientes que responden al tratamiento podría estar más relacionada con los factores pronósticos subyacentes (p. Ej., Carga tumoral, estado de los receptores esteroides, estado funcional de la paciente) que con la quimioterapia propiamente dicha. La comparación de los índices de supervivencia en distintas instituciones efectuada antes y después del advenimiento de la quimioterapia moderna no siempre indica una prolongación de la sobrevida con la quimioterapia, e incluso los análisis positivos sugieren que la quimioterapia se asocia con un beneficio modesto que generalmente puede medirse en meses más que en años (10,11,12)

Estas comparaciones en el curso del tiempo se asocian con algunos problemas intrínsecos: el transcurso del tiempo introduce numerosas variables además de las relacionadas con el tratamiento. Idealmente, esta

limitación podría eliminarse mediante un ensayo prospectivo aleatorizado dedicado a la comparación de pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas y no tratadas, pero este ensayo es irrealizable por motivos éticos, dado que, sin considerar el aspecto de la supervivencia, la quimioterapia se asocia con indudables beneficios paliativos. (11)

Se sugirió un método alternativo: si la quimioterapia prolonga la supervivencia, cabe esperar que el grupo tratado con un régimen más activo en un ensayo aleatorizado que compare dos regímenes de quimioterapia se asocie con índices de supervivencia global más elevados. La revisión de los ensayos aleatorizados con quimioterapia publicados, en realidad, indica que esta suposición es valedera, dado que la correlación entre los índices de respuesta global y parcial y la supervivencia es estadísticamente significativa (13)

#### TRATAMIENTO PREVIO.

El antecedente de una terapéutica adyuvante previa se asocia con una reducción de la supervivencia en pacientes tratadas con quimioterapia. Las razones de este fenómeno se desconocen. Una explicación posible es que la quimioterapia adyuvante previa confiere resistencia al tumor en la medida en que las células supervivientes sería producto de una "selección natural" que confiere resistencia al tratamiento. Por lo tanto, las células de lesiones recurrentes también responderán en menor grado al tratamiento y, en consecuencia, la supervivencia será más breve (13)

La exposición de distintas poblaciones celulares a agentes citotóxicos en el laboratorio, conduce a la selección y, en muchos casos es posible calcular el índice de resistencia medicamentosa espontánea para muchos fármacos específicos. En la práctica clínica las pacientes que

recibieron un tratamiento previo con quimioterapia y luego desarrollaron recidivas presentan un grado de sensibilidad a la quimioterapia combinada similar o apenas algo menor que la población de pacientes que nunca recibió terapia citotóxica previa. Así pues, este fenómeno consistiría en que la asociación entre quimioterapia previa y disminución de la supervivencia es ficticia y se debe a variables agregadas como son: grado histológico, receptores hormonales en la pieza quirúrgica, estado funcional, etc (13)

Otro punto a considerar es la toxicidad acumulada de los agentes quimioterapéuticos que limita la dosis y la duración del efecto después de una recurrencia, lo que interfiere con un tratamiento adecuado para prolongar la sobrevida (14)

Aún más, existen diversos factores que se asocian con la supervivencia después del desarrollo de metástasis. La edad avanzada se asoció con una sobrevida más prolongada; el origen afro americano también se asocia con un mejor pronóstico. Así como la presencia de un carcinoma lobulillar invasor se asocia con una mayor probabilidad de sobrevida después de la aparición de metástasis (11,13)

### RESISTENCIA FARMACOLÓGICA.

Las pautas fundamentales subyacentes a la administración de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico fueron establecidas principalmente por Skipper y Schabel en la década de 1960, y desde entonces no han sufrido mayores modificaciones. Ellos postularon que el tiempo de duplicación de las células cancerosas se mantiene constante en el curso del tiempo. Virtualmente todos los agentes terapéuticos afectan la división de las células tumorales; actúan en respuesta a una cinética de primer orden y destruyen una fracción constante más que una cantidad constante de células tumorales. Por lo tanto, la capacidad de un fármaco o

una combinación de fármacos de erradicar un tumor depende de la masa tumoral ( cuantos "logaritmos" de tumor se destruyen con cada ciclo de tratamiento) y la rapidez de replicación tumoral después de cada ciclo de tratamiento. (14)

La aplicación de la quimioterapia combinada o multidroga es tan universal que puede ser difícil recordar o defender los fundamentos racionales que la avalan. La existencia de resistencia medicamentosa en el ámbito de las células somáticas (heredada), representa el principal obstáculo a la curación de pacientes con cáncer de mama metastásico. La resistencia farmacológica puede ser parcial (es decir, puede contrarrestarse con un aumento de la dosis) en lugar de total, pero esta diferencia pierde importancia en la medida en que la toxicidad dosis-dependiente de los tejidos normales impide aprovechar en su totalidad la curva dosis-respuesta. Dado que la resistencia puede ser específica para determinados fármacos y dado que diferentes subpoblaciones de un tumor dado puede presentar diferentes grados y tipos de resistencia, el uso de regímenes combinados se asocia con un mayor efecto de destrucción de células tumorales. El cual a su vez se asocia, con una mayor probabilidad de remisión y, con ello conduce a una prolongación de la supervivencia. (13,14)

El descubrimiento de la gluco-proteína P (codificada por el gen de resistencia multidroga MDR1), y posteriormente otros genes que codifican resistencia multidroga, explica en el ámbito molecular los fracasos a menudo observados con combinaciones asociadas con un efecto destructor celular aditivo o sinérgico. Además, las combinaciones de fármacos generalmente poseen un grado de toxicidad superpuesta o incluso ejercen efectos tóxicos nuevos e inesperados. Estos fenómenos conducen a compromisos terapéuticos, dado que la toxicidad se evita reduciendo la concentración de los fármacos que componen un régimen combinado. A su

vez, esta medida reduce la capacidad de destrucción celular y muy probablemente el índice de respuesta tumoral (13)

Aún mas, la naturaleza gompertziana del crecimiento tumoral puede sugerir que un tumor que se encuentre cerca de su fase de crecimiento en meseta retorne después de una remisión parcial o completa a la porción de crecimiento rápido de la curva. En este caso, el notable aumento de los índices de respuesta asociada con un tratamiento combinado no se acompañará de una prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta el fallo terapéutico o del tiempo de supervivencia global (14)

### RESISTENCIA A ANTRACICLINAS.

Cuando la quimioterapia para el cáncer de mama se introdujo en los años 60's, existió un gran optimismo de que esta modalidad terapéutica podría disminuir la mortalidad del cáncer de mama y esto eventualmente representar la curación. Ahora se conoce que a pesar del uso de la quimioterapia y del tratamiento hormonal, aproximadamente el 50% de las mujeres tratadas durante los estadios tempranos del cáncer de mama desarrollaran una recurrencia (15)

El pronóstico de las pacientes con enfermedad diseminada es particularmente desastroso; Así se considera al cáncer de mama metastásico como una enfermedad incurable a pesar de la mejoría en la tasa de respuestas y de la introducción de nuevos regímenes combinados y de nuevas drogas. Sin embargo, la quimioterapia tiene un fuerte impacto en la historia natural de la enfermedad, y juega un papel central en el tratamiento de la enfermedad homono-insensible, y en el tratamiento de las pacientes de alto riesgo basados en el estatus de los receptores hormonales. (16)

Las antraciclinas fueron introducidas para el tratamiento en el cáncer de mama en 1972 y fueron consideradas como la droga más activa de entre los agentes usados para el tratamiento de la enfermedad metastásica, hasta la reciente introducción de los taxanos. El tratamiento de las metástasis del cáncer de mama con doxorubicina como agente único evidencia tasas de respuestas que varían de un 20 a 60% y una duración de la misma de entre 3 a 9 meses. Las terapias de combinación de antraciclinas, junto a ciclofosfamida, mitomicina o mitoxantrona (17) comúnmente otorga respuestas de un 50 a 60% y una duración de la respuesta de 10 a 18 meses (16)

Los principales efectos adversos de las antraciclinas son: la mielosupresión aguda, la mucositis y la toxicidad cardíaca acumulativa. La cual tiene un impacto importante en cuanto al uso de esta clase de drogas, esta última limita la cantidad de droga a otorgarse durante el tratamiento del paciente. El tipo de antraciclina a elegir influye también en cuanto a la cardiotoxicidad. La epírrubicina tiene iguales resultados terapéuticos, con menor toxicidad cardíaca comparada con la doxorubicina (17). Las limitaciones introducidas por los efectos cardio-tóxicos de las antraciclinas son significativos en pacientes con cáncer de mama metastásico para quienes el tratamiento prologando podría ser indicado.

A pesar de la mejoría en los resultados, la duración de las respuestas y la sobrevida en las mujeres tratadas de cáncer de mama metastásico se ha modificado solo levemente. La mayoría de las pacientes recurren después de una respuesta inicial o progresan durante la terapia, y la tasa de respuestas y duración de la respuesta disminuye de forma inversamente proporcional a las líneas de terapias otorgadas. La resistencia intrínseca y adquirida a las drogas, nos lleva ante una enfermedad intratable, y estas serían las razones fundamentales para la falla clínica en el cáncer de mama.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA A MULTIDROGA.

Los tumores sólidos se componen de poblaciones celulares heterogéneas que varían en sus propiedades bioquímicas, inmunológicas y biológicas en virtud de su diversidad genética. Esta diversidad en las células tumorales, confiere varios mecanismos de resistencia a los agentes citotóxicos. El mejor estudiado de ellos es la resistencia multidroga (MDR), a través del cual las células tumorales experimentan resistencia a las antraciclinas, y eventualmente, resistencia cruzada a otros productos como son: epipodofilotoxinas, y taxanos (18). El MDR "clásico" se asocia con la sobre expresión de glucoproteína transmembrana, Glucoproteína P (Pgp), que se codifica por el gen MDR1

La Pgp es una bomba de salida de la droga dependiente de energía y reduce la acumulación de la droga dentro de la célula lo que se asocia con una reducción de la eficacia del agente citotóxico. Esta glucoproteína es susceptible de ser inhibida por una amplia gama de sustancias químicas, que incluyen al verapamil, la ciclosporina, el tamoxifeno y la progesterona, por lo que se podrá modular la resistencia a antraciclinas y mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama (17,18)

Otros mecanismos de resistencia a las antraciclinas se encuentran presentes en las células y son mencionados a continuación: Por una parte se encuentran otros transportadores de membrana de los cuales solo dos se han identificados: MDR asociado a proteínas (MRP) y la resistencia pulmonar asociada a proteínas (LRP). Un tercer mecanismo se desarrolla de forma intrínseca y es la estabilización ante la topoisomerasa II (mecanismo de acción principal de las antraciclinas) y con ello una resistencia no solo a antraciclinas sino también a etoposido(18)

### DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A DROGAS.

Si bien en los estudios preclínicos, la resistencia a drogas puede ser definida en cuanto a los efectos citotóxicos de una concentración definida de la droga. En los estudios clínicos, se requiere de una definición empírica. Las definiciones empleadas para la resistencia a antraciclinas no se basan en la respuesta tumoral al tratamiento, sino en el tiempo de falla al tratamiento (19)

### DEFINICIÓN CLÍNICA DE RESISTENCIA A ANTRACICLINAS.

	<u>ADYUVANTES</u>	<u>ENF. METASTASICA.</u>
Inicialmente sensible.	Recurrencia después de 6 meses	Progresión después de respuesta completa o parcial.
Resistente o refractaria.	Recurrencia antes de 6 meses	Progresión durante la terapia o después de enfermedad estable.

### VINOURELBINA. (Navelbine)

Es uno de los nuevo agentes que han sido estudiados durante la ultima década para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Es un alcaloide de la vinca semi-sintético, desarrollado por el Pierre Fabre Research Center; y que difiere químicamente de los otros miembros de esta clase a consecuencia de una modificación en la fracción cantarina dela molécula más que en la fracción vindolina (20)

Al igual que el resto de lo compuestos de esta clase, la vinorelbina interfiere con la polimerización de los microtubulos y con ello deteriora la función del huso mitótico. Si bien, tiene una actividad más potente sobre los microtubulos mitóticos comparada con otros alcaloides de la vinca, estudios in vitro han encontrado (evaluados por inmunofluorescencia in situ) una

disminución de la actividad de la vinorelbina sobre los microtubulos axonales, la clase de microtubulos que se han asociado con los efectos neurotoxicos (20) y en estudios fase I la neurotoxicidad es mínima con navelbine y verificable. La toxicidad dosis-limitante es granulocitopenia que es no acumulativa y reversible (20)

Estudios de fármaco cinética sugieren que el uso de la vinorelbina es apropiado para la administración clínica. Esta droga es metabolizada inicialmente en el hígado (80%) y los metabolitos resultantes se excretan principalmente por la bilis. Tiene un alto volumen de distribución y buena depuración en plasma, con una vida media terminal de aproximadamente 35 hrs (21)

Para el tratamiento paliativo, la información sobre la toxicidad de la droga y su impacto en la calidad de vida es particularmente importante en la evaluación del papel que juega en el manejo de la enfermedad. Aunque la Vinorelbina evidencia toxicidad no hematológica, esta es típicamente de mínima a moderada. La toxicidad limitante de la dosis es la granulocitopenia, y a pesar, de que su incidencia es relativamente alta, las infecciones sépticas son mínimas y la hospitalización raramente es requerida (21). En cuanto a la calidad de vida del paciente se considera que la vinorelbina mejorará ésta, sobre todo en el aspecto funcional del paciente

Diferentes estudios demuestran la eficacia del navelbine en el cáncer de mama. Y de acuerdo al esquema de Fibonacci se establece y recomienda la dosis para estudios fase II, de 30 mg/m<sup>2</sup> de forma semanal. En pacientes sin tratamiento previo y con enfermedad metastásica el uso de la vinorelbina a dicha dosis, demuestra respuestas objetivas de un 60% (IC de 41 a 79%); con respuestas completas en el 20% de los casos (20). La duración media de la respuesta fue de 28 semanas, con un rango de 9 a 58 semanas. Y la toxicidad fue mínima. (20,21,33)

Estos resultados se han reproducido en grandes estudios multicéntricos de vinorelbina como primera línea de terapia del cáncer de mama avanzado o metastásico predominantemente en pacientes mayores de 60 años de edad (21,22)

La tasa de respuestas con el uso de vinorelbina como una segunda o tercera línea de terapia para el cáncer de mama avanzado es claramente menor que la observada cuando se utiliza como primera línea de tratamiento. Marty y cols. Reportaron respuestas globales de 30% en pacientes previamente tratados, con un 6% de respuestas completas, y con una duración media de la respuesta de 20 semanas. Así mismo demuestra que la toxicidad no es mayor que cuando se ofrece como primera línea de terapia y se considera a la vinorelbina como un fuerte candidato para el uso en la paliación de la enfermedad recurrente o progresiva. (21,22,23)

Después de la eficacia y seguridad reflejada en la evaluación en la terapia con la droga como agente único, los investigadores exploran combinaciones de citotóxicos ofertando algunas ventajas: incrementos en la eficacia y retardo en la resistencia a la droga. Así pues, se han ensayado dichos regímenes con Vinorelbina como primera línea de terapia en el cáncer avanzado de mama, uno de ellos es a la dosis de vinorelbina 25 mgs/m<sup>2</sup> en el día 1 y 8 asociada a doxorrubicina 50 mgs/m<sup>2</sup> en el día 1, con ciclos repetidos cada 21 días reportada por Hochster y cols. La Tasa de respuestas total fue de 74%, con un 21% de repuestas completas, y una duración media de la respuesta de 12 meses, y una sobrevida media de 27.5 meses. (21, 35)

Otros ensayos diferentes se han realizado con otros fármacos en combinación, epirrubina, mitoxantrona y 5 fluorouracilo, los resultados son equiparables a los mencionados, pero con diferentes grados de toxicidad que

habitualmente es mayor, y que quizás reflejan el perfil de toxicidad del agente combinado con la vinorelbina (36)

Una terapia de salvamento (después de falla a primera línea de tratamiento) es la combinación de vinorelbina 30 mgs/m<sup>2</sup> en el día 1 y, 5 Fluorouracilo 750 mgs/m<sup>2</sup>sc/d en infusión continua por 3 días reportada por Zambetti del Instituto de Tumori de Milán, con ciclos cada 21 días, y demuestra una tasa de respuestas parciales de 31% y respuestas globales de 50%, con un buen perfil de toxicidad, en el cual la limitante continua siendo la granulocitopenia, y con un incremento en la mucositis (23)

Los resultados para los pacientes que reciben esta combinación como terapia de salvamento es altamente variable. Dos estudios combinando 5 fluorouracilo y navelbine reportan una tasa de respuestas totales de un 30%, con buena tolerancia por parte de los pacientes, y se reporta por Mathé y col. Respuestas de hasta un 45% en aquellos pacientes que se consideraron resistentes a antraciclinas. (24)

La intensificación de la dosis juega un papel aún no resuelto en cuanto a la eficacia y toxicidad de la vinorelbina. El otorgarla los días 1,8,15,22 y 29, o bien uso de la vinorelbina en los tres primeros día del ciclo, quizá incrementarían las respuestas, pero un hecho fehaciente es que se requiere el uso de estimuladores de colonias de granulocitos (25)

La vinorelbina es un agente que ha demostrado su actividad en el tratamiento del cáncer de mama, y tiene un perfil de toxicidad favorable comparada con otros agentes, tales como los taxanos. No evidencia resistencia cruzada con las antraciclinas. Por lo cual se realizan estudios para evaluar el papel de la droga en regímenes combinados como una terapia de salvamento y en un futuro establecer su papel en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de mama avanzado.

Otras drogas que se han utilizado como segunda línea de terapia en pacientes con cáncer de mama refractario a antraciclinas son los taxanos; de los cuales el Paclitaxel (taxol) y el Docetaxel (taxotere) se consideran entre los agentes más activos. Historicamente el paclitaxel ha sido administrado en bolo cada 3 semanas a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> reportando respuestas globales de 15 a 57%, y con duración media de la respuesta de 24 semanas (Nabholtz et al). Con el Docetaxel utilizado a dosis convencional de 100mg/m<sup>2</sup> se han evidenciado respuestas globales que varían de un 51% (Valero et al) y hasta un 68% (Fumoleau et al), con duración de la respuesta de hasta 30 semanas; pero se ha demostrado también una pérdida del estado funcional, alteraciones en las pruebas de función hepática, y neuropatía como las principales limitantes en cuanto a toxicidad.

Si bien existe una tasa de respuestas similares a las reportadas con el uso de vinorelbina, no se ha demostrado que exista una ventaja en la sobrevida total, ni incluso en la calidad de vida del paciente. Si bien el Docetaxel se asocia a una mayor tasa de respuestas que el navelbine y el taxol, también se considera como el agente más tóxico de los tres (37).

Otro punto a considerar son los costos con el empleo de estos agentes, ya que con respuestas similares y un perfil de toxicidad mayor con los taxanos (mielosupresión, estomatitis, edema periférico, cardiotoxicidad) (38), el uso de la vinorelbina surge como una opción que tiene un buen perfil de toxicidad que es una opción más barata por dosis al compararse con el taxol y taxotere (39).

## JUSIFICACIÓN

Una decisión importante en la práctica diaria de la oncología médica es la de ofrecer alternativas terapéuticas para aquellas pacientes con cáncer de mama en los cuales la enfermedad progresó. De cierto se sabe, que en pacientes con cáncer de mama metastásico pre tratadas, las oportunidades de obtener regresión tumoral objetiva son muy pocas, con una duración de la respuesta generalmente limitada a pocos meses. Una posibilidad terapéutica en este tipo pacientes específicos es la quimioterapia paliativa con nuevas drogas o con viejas drogas administradas en diferentes modalidades.

Entre los nuevos agentes antiproliferativos, la vinorelbina es un medicamento especial, por su gran actividad terapéutica, aún en pacientes previamente tratados y por la posible falta de resistencia cruzada con antraciclinas (17,18) En el sitio de las viejas drogas el 5 Fluorouracilo en infusión continua a bajas dosis es útil para la paliación de pacientes con enfermedad metastásica de la mama (respuestas objetivas de un 15-30%) con aceptable toxicidad (mucositis y síndrome mano-pie) (23)

La resistencia a antraciclinas, y la falla terapéutica exigen el uso de alternativas más tóxicas y caras. En Estados Unidos se estima que la recurrencia causa una derrama económica de al menos 650 millones de dólares anuales. (26)

Es por lo anterior que el conocer y evaluar nuevas combinaciones de terapia para el cáncer de mama metastásico es una necesidad, y con ello mejorar la calidad y expectativa de vida, limitando la morbimortalidad y los costos de la atención médica

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1- ¿ Cual es la tasa de respuesta con la utilización del régimen de combinación 5 Fluorouracilo asociado a navelbine en el cáncer de mama metastásico en pacientes resistentes y refractarias a antraciclinas en el Hospital General de México?

2 - ¿Cuál es la duración de las respuestas y el tiempo de sobrevida con la utilización de 5 fluorouracilo y Navelbine en pacientes con cáncer de mama metastásico resistentes y refractarias a antraciclinas en el Hospital General de México?

3- ¿Cuál es el perfil de toxicidad y la repercusión funcional con el uso de 5 Fluorouracilo y Navelbine en el cáncer de mama metastásico en pacientes previamente tratadas con antraciclinas?

4- ¿ Que papel juega dicha combinación como terapia de rescate en el cáncer de mama metastásico resistente y refractario a antraciclinas?

## HIPÓTESIS.

Al ser un estudio en fase II no requiere elaboración de hipótesis

## OBJETIVOS.

### PRIMARIO

Determinar la eficacia en cuanto a tasa de respuestas y duración de la misma del esquema vinorelbina mas 4 días de infusión de 5 Fluorouracilo en pacientes con cáncer de mama metastásico recurrente o refractario a antraciclinas en el Hospital General de México

### SECUNDARIOS

1 - Conocer y estimar la tasa de respuestas con el uso del 5 Fluorouracilo y Navelbine en pacientes con cáncer de mama metastásico recurrente o refractario a antraciclinas en el Hospital General de México .

2- Conocer y estimar el periodo libre de enfermedad con el esquema mencionado.

3.- Conocer y estimar la toxicidad del esquema en mención.

4.- Identificar grupos de mejor respuesta al tratamiento en cuestión.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizó en el Hospital General de México OD En el pabellón de Oncología Institución de 3er nivel de atención médica, con una cobertura poblacional de 6,800,000 habitantes, principalmente de nivel socio económico medio – bajo. Cuenta con 92 camas de las cuales solo 87 son camas censables Así mismo, tiene una razón de 0.38 médicos y cuenta con los departamentos de Oncología Médica, Oncología Quirúrgica y Radioterapia.

Se desarrollo un estudio retrospectivo, descriptivo, experimental y transversal de evaluación de respuesta y posible impacto en la sobrevida y calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico recurrentes o refractarios a antraciclinas del 1 de marzo de 1999 al 31 de julio de 2002, incluyéndose de forma consecutiva a los pacientes durante dicho período

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Para ser elegibles los pacientes debían reunir lo siguiente:

- a) Confirmación histológica de cáncer de mama, evidencia clínica de progresión de la enfermedad y con lesiones metastásicas evaluables de acuerdo a los criterios de la UICC (27)
- b) Haber tenido tratamiento previo con o sin respuesta (parcial o completa), enfermedad estable (regresión o progresión de menos del 25% en la enfermedad medible), o enfermedad recurrente dentro de los primeros 6 meses posteriores a completar el tratamiento con antraciclinas
- c) Edad mayor de 18 y menor de 75 años.
- d) Estado funcional medido por Karnofsky – Burchenal superior de 70, y expectativa de vida superior a 12 semanas.

- e) Enfermedad medible en dos dimensiones en la exploración física, tele de tórax, ultrasonido o tomografía computada
- f) Perfil hematológico normal (cuenta de leucocitos  $\geq 3,500/\text{ml}$ , cuenta de plaquetas  $\geq 100,000/\text{ml}$ , y hemoglobina  $\geq$  de 10 g/Dl), adecuada función renal ( creatinina serica  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ ), y función hepática (bilirrubina en suero  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ , y transaminasas séricas  $\leq$  tres veces el limite superior normal {o  $\leq 5$  veces el limite normal en casos de metástasis hepáticas})
- g) Todos los tratamientos previos, citotóxicos y /o hormonales, fueron incluidos, pero para ser elegibles debían de haberse recuperado de los efectos tóxicos del tratamiento previo Teniendo como limite el haber suspendido su tratamiento al menos 6 semanas previas

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Tener menos de 4 semanas de haber concluido la terapia endocrina o menos de 7 semanas de su ultima terapia con citotóxicos.
- b) Historia previa de infarto del miocardio, enfermedad cardiaca isquémica, hipertensión descontrolada o neuropatía relacionada con las drogas previas
- c) Pacientes con neoplasias previas o concomitantes, con excepción de biopsia excisional para carcinoma in situ del cuello uterino, o tratamiento adecuado para el carcinoma de células escamosas de la piel
- d) Derrame Pleural, ascitis, metástasis cerebrales, o lesiones osteoblásticas en hueso como única manifestación de enfermedad

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Pacientes que ante progresión de la enfermedad durante la terapia. En dicha circunstancia se incluían en protocolos alternos (paclitaxel, taxotere, capecitabina, etc)
- b) No contaran con expediente clínico completo
- c) Casos de alergia al medicamento

- d) Rehusarse a continuar con la terapia.
- e) Toxicidad grado 4 a nivel hematológico, Cardíaco, Gastrointestinal.

#### PLAN TERAPÉUTICO.

Las dosis y el esquema fueron como sigue: Vinorelbina (VNR): 25 - 30 mgs/m<sup>2</sup> como infusión en 1 hora en 100 cc de solución salina en el día 1 y 8, y fluorouracilo (FU): 750 mg/m<sup>2</sup>/día como infusión continua por 96 hrs por vena periférica, todos los pacientes permanecieron hospitalizados durante la infusión. El tratamiento, fue repetido cada 21 días. Se retardo la aplicación del ciclo en caso de toxicidad hematológica tipo 2 durante una semana, sin diferirlo por mas de 3 semanas. En el caso de neutropenia febril, con recuperación dentro de los 21 días, se adiciono profilaxis antimicrobiana y el uso de estimulantes de colonias de granulocitos en los ciclos posteriores.

La quimioterapia fue suspendida en el caso de toxicidad grado 4, y se reanudo hasta la recuperación completa de la toxicidad condicionada por el ciclo previo. En ausencia de progresión de la enfermedad, se aplicaron un total de 6 ciclos por paciente. En el caso de enfermedad estable los pacientes continuaron en el estudio hasta que existiera evidencia objetiva de progresión. Ante progresión, toxicidad inaceptable o rehusarse a continuar el tratamiento, se removió a los pacientes del estudio. La intensidad de la dosis fue calculada como: la sumatoria de la dosis semanal de cada droga y al final del tratamiento dividida por la dosis semanal planeada. Con la finalidad de prevenir la mucositis las pacientes fueron enviadas a revisión continua por el servicio de prótesis maxilofacial.

## EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO.

Todas las pacientes se sometieron a una evaluación objetiva de la enfermedad en cuando a extensión a través de la exploración física, medición tumoral, tele radiografía de tórax, evaluación del esqueleto óseo ( rayos X o gamagrama óseo), evaluación hepática (por ultrasonografía o Tomografía computada) Se les realizó una biometría hemática completa con cuenta de plaquetas previo al inicio de cada tratamiento y la normalidad de ella se consideró el determinante de la aplicación del ciclo. Los estudios de Rayos X, gamagrama óseo, ultrasonido hepático o tomografías se realizaron después de otorgar el 4to ciclo de tratamiento.

Las actividades se llevaron a cabo de la siguiente manera: después de internarse la paciente para recibir su primer ciclo de terapia, y a partir de entonces cada día, se visitó a las pacientes para buscar los indicadores de toxicidad, respuesta y refractariedad que se encuentran en las definiciones. Se registro y realizo una revisión de las siguientes fuentes de datos: Registro de signos vitales, expediente clínico, prescripción de las dosis y sintomáticos adicionales, estudios radiológicos, especialmente de tórax; y reportes de laboratorio.

Se lleno un formato diseñado "ex profeso" para el registro del estudio, en donde se anotaron las siguientes variables: Edad, servicio de internamiento, días de estancia hospitalaria, diagnostico, sitio de metástasis, No. De órganos involucrados, tratamientos previos, y toxicidad inmediata (síndrome mano pie, flebitis, neuropatía, dolor en sitio de aplicación de VNR, etc). Anexo 1

## DEFINICIÓN DE TOXICIDAD

La toxicidad sistémica se evaluó de acuerdo con los criterios estandarizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (28)

## CRITERIOS DE RESPUESTA

Las respuestas fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de la UICC y recomendados por la OMS (27,28) En las lesiones óseas la respuesta completa (CR) se acepto solo cuando hubo desaparición completa de todas las lesiones en la imagen de Rayos X, mientras que la normalización completa del gamagrama no se acepto como indicador único de respuesta completa; Respuesta Parcial (RP) fue definida como una disminución en el tamaño y/o recalcificación de las lesiones líticas documentadas por radiografías en serie En el caso de las lesiones bidimensionales la respuesta fue definida cuando: a) existió desaparición de todas las lesiones (respuesta completa) y, b) la suma de los productos de los diámetros disminuyó en un 50% o más (respuesta parcial)

En los pacientes que se clasificaron con respuesta completa o parcial, NO debían de aparecer nuevas lesiones. Se considero Enfermedad Estable (EE) con un mínimo de 3 meses sin progresión de la enfermedad. Se consideró Progresión de la enfermedad si aparecieran nuevas lesiones (particularmente en enfermedad ósea) o bien existiera un incremento del 25% en los diámetros tumorales de las lesiones medibles. El tiempo de progresión y supervivida fue calculado a partir de la primera visita para el tratamiento Así mismo se calculo el tiempo a la falla del tratamiento (duración de la respuesta)

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los intervalos de confianza para las tasas de respuesta y para las diferentes tasas (toxicidad, falla al tratamiento, duración de la respuesta) fueron comparables usando la aproximación normal de la distribución binominal. El tiempo de progresión y sobrevida fueron analizados de acuerdo al producto límite del método de Kaplan-Meier. (29) La estratificación del análisis fue realizada a través de la prueba de Wilcoxon, y la comparación entre grupos de pacientes con diferentes tratamientos previos por medio de la prueba del rango logarítmico. Los resultados se exponen en cuadros.

## RESULTADOS.

### *Características de los pacientes.*

Cincuenta cinco pacientes fueron totalmente seleccionables para la evaluación de la respuesta y la toxicidad. Seis pacientes se descartaron: una con una infección significativa en el momento de entrar en el estudio (absceso sub diafragmático post operatorio como consecuencia de post operatorio de colecistitis), una con quimioterapia para las metástasis en medio hospitalario diferente, dos con estado funcional inferior a 70%, una con desórdenes psiquiátricos que hacían imposible la evaluación y una con un linfoma mamario

49 pacientes fueron ingresadas al estudio y en todas ellas se evaluó la respuesta y toxicidad 45 pacientes tenían lesiones medibles mientras que 4 tenían solo enfermedad evaluable a nivel óseo. Las principales características (tabla 1) son como sigue: media de edad 55 años, media de Karnofsky-Burchenal 90%, 15 fueron premenopáusicas y 34 post menopáusicas (>más de 2 años de menopausia al momento del diagnóstico)

Los sitios principales de metástasis incluía: enfermedad visceral (23), en hueso (14) y en tejidos blandos (12). Con un sitio de metástasis se encontraron 14 (pacientes; con dos localizaciones 15 pacientes ( ) y con tres o mas localizaciones se ingresaron a 20 ( ) pacientes.

Todos y cada uno de los pacientes habían recibido terapia previa de al menos una línea de terapia para enfermedad metastásica. 13 pacientes recibieron tratamiento adyuvante y 36 pacientes recibieron tratamiento previo a consecuencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico

### *Tratamiento*

Todos los pacientes recibieron como mínimo dos ciclos de terapia y la mediana del número de ciclos administrados fueron de 6 con un (rango de 2 – 11) 33 pacientes recibieron 5 Fu y vinorelbina como una segunda línea de terapia y 16 pacientes recibieron el tratamiento como una tercera línea de terapia. (tabla 1)

Los tipos de tratamiento empleados en cuanto a antraciclinas fue el esquema de FAC convencional en 33 ( ) pacientes y el esquema de AC en 16( ) pacientes aplicados previos a la combinación en estudio y se repartieron de la siguiente forma:

- A) Antraciclinas únicamente: en 33 pacientes
- B) Antraciclinas más Taxanos: solo en 12 pacientes
- C) Antraciclinas y otros medicamentos: 4 pacientes

Se aplicaron un total de 272 ciclos en los 49 pacientes enrolados, 178 (73%) con el total de la dosis y 74 (37%) con una reducción en la dosis de un 20%. La magnitud de la dosis de los fármacos del estudio refleja la necesidad de reducir algunas dosis, la mediana de dosis por ciclo para el Navelbine fue de 23 mg/m<sup>2</sup> (rango de 19 a 25) y la media de magnitud de la dosis fue de 0.89 (rango de 0.75 a 1.1) de la dosis propuesta (25 mgs/m<sup>2</sup>). Para el 5 Fluorouracilo, la media de dosis fue de 729 mg/m<sup>2</sup> (rango de 600 a 750) y la media de la magnitud de la dosis fue de 0.84 (rango de 0.57 a 1.07). Se observó una cierta reducción de la magnitud de la dosis a medida que

avanzaba el tratamiento y la comparación de los resultados de los 4 primeros ciclos con los de los 7 a 9 ciclos muestra que la magnitud de la dosis para el navelbine disminuyó de 0.89 hasta 0.78 y de fluorouracilo de 0.84 hasta 0.79

De un total de 274 ciclos administrados, el tratamiento fue interrumpido en 34 ciclos (12.4%) debido a la toxicidad hematológica, en 18 ciclos (6.6%) por infección y en 37 ciclos ((13.5%) por razones no medicas (retardo en la disponibilidad de cama hospitalaria, no contar con el medicamento, etc). De forma global 39 pacientes (80%) tuvieron una interrupción en el tratamiento como mínimo de un ciclo y la mediana de la duración de un ciclo fue de 24 días (rango de 19.5 a 31.5).

### TOXICIDAD.

Los eventos adversos más frecuentes se registran en las tablas 2 y 3. La toxicidad hematológica fue la mayor reacción adversa límite de la dosis, registrándose neutropenia de grado 3 ó 4 en el 16% de las pacientes (8) y en un 18% (44) de los ciclos. De 274 ciclos administrados, hubo 8 admisiones (3%) para el tratamiento de la neutropenia febril, implicando 6 (14%) pacientes (el evento fue repetido en dos personas) de los 49. Un 18% (44) de los ciclos se complicó con neutropenias febriles y, de forma global 27 (55%) pacientes desarrollaron fiebre en algún momento del tratamiento. Un paciente experimentó Shock séptico neutropénico (después del 8vo ciclo) el cual resultó fatal. La anemia fue poco frecuente, con únicamente el 7% de las pacientes afectadas con una toxicidad grado 3 o 4. La trombocitopenia fue poco común, con ninguna paciente con toxicidad grado 3 ó 4 y sólo una grado 1 (tabla 2)

En el grupo de las pacientes en las que se utilizó como tercera línea de terapia, el daño venoso (de acuerdo a la OMS) fue sustancialmente más alto que en las de 2da línea de quimioterapia. Más de la mitad de las pacientes (27 Pts. = 56%) requirieron colocación de un acceso venoso central en algún momento del programa. 17 pacientes lo requirieron a causa de flebitis durante la infusión, mientras que 10 pacientes se les colocó al inicio de la quimioterapia ante la ausencia de un acceso venoso periférico. Posterior a la colocación del catéter no existieron eventos de flebitis.

No se observó toxicidad cardíaca en ningún ciclo ni paciente.

La neurotoxicidad periférica ocurrió en 11 pacientes (24.5%), pero fue leve y reversible (ocho grado 1, dos en grado 2 y uno en grado 3) y nunca fue una toxicidad limitante de la dosis. La neuropatía autonómica, manifestada como estreñimiento, fue la más significativa, afectando a 13 pacientes (27%) (11 en grado 1, uno en grado 2 y uno en grado 4). Sólo una paciente (la que tenía grado 4) requirió hospitalización por cuadro de oclusión intestinal, que se resolvió con un tratamiento médico sintomático: no se le administraron ciclos posteriores de la terapia protocolizada (No acepto continuar la paciente en el estudio).

La mucositis se observó en 39 pacientes (80%): 26 de grado I; once de grado 2 y dos de grado 3. Otros efectos adversos de la quimioterapia, incluyendo náuseas, vómitos, alopecia y diarreas, fueron por lo general, leves y poco frecuentes. La toxicidad observada se muestra en la tabla 3.

### *RESPUESTA AL TRATAMIENTO.*

La mediana de duración del seguimiento de las pacientes evaluables fue de 18.5 meses (rango de 3.7 a 35.8 meses) y la mediana de tiempo para la primera respuesta objetiva fue de 1.8 meses (rango de 1 a 4.5). Las Respuestas completas (RC) se obtuvieron después de una mediana de 2.5 meses y las Respuestas parciales después de una mediana de 1.5 meses

De las 49 pacientes evaluables, 36 (74%) mostraron evidencia de respuesta objetiva (intervalo de confianza del 95%, 65 a 85%), incluyendo 9 (18%) con RC y 27 (55%) con respuestas parciales. Once pacientes (22.5%) experimentaron estabilización de la enfermedad o respuesta menor y 14 pacientes progresaron durante la terapia (tabla 4). Las respuestas se observaron sobre todo el conjunto de localizaciones metastásicas. Las respuestas por localizaciones se muestran en la tabla 5 con una respuesta del 71% (10/14) cuando se afectó solo un sitio, 73.3% (11/15) y 80% (16/20) cuando se afectaron tres o más sitios.

De las 23 pacientes con metástasis en vísceras respondieron Dieciséis (3 RC Y 13 RP), con un porcentaje global de respuestas del 71%. Entre las 26 pacientes con metástasis que no afectan a las vísceras (hueso, piel, nódulos linfáticos, tejidos blandos, mama) respondieron 21 (9 RC y 12 RP), con una tasa de respuesta global del 80.7%. De acuerdo con el número de localizaciones implicadas, la respuesta fue la siguiente: una localización, 71.4% (10 de 14 pacientes); dos localizaciones 73.3% (11 de 15 pacientes); y tres o más localizaciones, 80% (16 de 20%).

En cuanto a la condición de tratamiento previo, la eficacia terapéutica fue similar en ambos grupos (75% vs 69%) cuando las respuestas objetivas fueron analizadas de acuerdo a la línea de tratamiento (25/33 como segunda línea vs. 11/16 como tercera línea de terapia). Similarmente, no existieron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas objetivas cuando se compararon las terapias previas: antraciclinas solas ( 8 RC + 17 RP = 75%) VS antraciclinas + paclitaxel ( 2 RC + 6 RP = 67%) vs. otros regímenes ( 3 RP = 75%).

La mediana de duración de la respuesta fue de 8 meses (rango de 2.4 a 16.2) (Fig. 1), de 5.8 meses para las RP (rango de 2.4 a 10.1 meses), y de 10.2 meses para las RC (rango de 3 a 16.2). La mediana de duración de la respuesta fue de 7 meses (rango de 2.4 a 10) en las pacientes con metástasis en las vísceras y de 10.6 meses ( rango de 5 a 16.2) para aquellas en que la enfermedad no afectaba a las vísceras.

La mediana global de supervivencia fue de 13.3 meses (rango de 4 a 22) y fue medida a partir de la primera visita (Fig. 2)

TABLA NO 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

<u>CARACTERÍSTICAS</u>	<u>NUMERO</u>	<u>PORCENTAJE</u>	
<u>Pacientes incluidas</u>	<u>57</u>		
<u>Evaluables</u>	<u>49</u>		
<u>Mediana edad (años)</u>	<u>55</u> <u>rango 25 a 70.</u>		
<u>Estado funcional</u>			
<u>90%</u>	<u>25</u>	<u>51</u>	
<u>80 %</u>	<u>15</u>	<u>31</u>	
<u>70%</u>	<u>9</u>	<u>18</u>	
<u>Estado menopausico</u>			
<u>Pre menopausico.</u>	<u>15</u>	<u>31</u>	
<u>Post menopausico.</u>	<u>34</u>	<u>69</u>	
<u>Sitio metastasico</u>	<u>Dominante.</u>		
<u>Tej. Blandos</u>	<u>22</u>	<u>44</u>	
<u>Viscera</u>	<u>23</u>	<u>46</u>	
<u>hueso</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	
<u>Tratamiento previo</u>			
<u>Antraciclinas sola</u>	<u>33</u>	<u>67.3</u>	
<u>A + taxol</u>	<u>12</u>	<u>24.4</u>	
<u>A + otros</u>	<u>4</u>	<u>8.1</u>	
<u>Regimen administrado</u>			
<u>2da linea terapia</u>	<u>33</u>	<u>67.3</u>	
<u>3ra línea terapia</u>	<u>16</u>	<u>32.7</u>	

Otros medicamentos para la tercera línea de terapia fueron.

Taxotere(1). Mitomicina (1).Metrotexate (2)

Tabla No 2. TRATAMIENTO.

	<u>NUMERO</u>	<u>PORCENTAJE</u>
<u>TRATAMIENTO</u>		
<u>TOTAL DE CICLOS</u>	<u>272</u>	<u>100%</u>
<u>No. Ciclos retardados</u>	<u>89</u>	<u>32.5%</u>
<u>Reducción de un 20%</u>	<u>74</u>	<u>37%</u>

Tabla N0.2ª Intensidad DE dosis.

	<u>numero</u>	<u>PORCENTAJE</u>
<u>Intensidad Dosis</u>		
<u>fluorouracilo</u>		<u>0.84 %</u>
<u>navelbine</u>		<u>0.89 %</u>

Tabla no 3. Toxicidad no hematologica de Navelbine/5 Fluorouracilo.

<u>toxicidad</u>	<u>No ciclos</u>	<u>Porcentaje %</u>
<u>Nausea</u>	<u>30</u>	<u>11.3</u>
<u>vomito</u>	<u>32</u>	<u>11.5</u>
<u>mucositis</u>	<u>92</u>	<u>33.5</u>
<u>Alopecia*</u>	<u>10</u>	<u>14.5</u>
<u>Neurotoxicidad perif.</u>	<u>65</u>	<u>23.7</u>
<u>Neurotoxicidad auton.</u>	<u>72</u>	<u>24.2</u>
<u>Flebitis*</u>	<u>27</u>	<u>56.5</u>
<u>S. Mano-pie*</u>	<u>3</u>	<u>4.1</u>

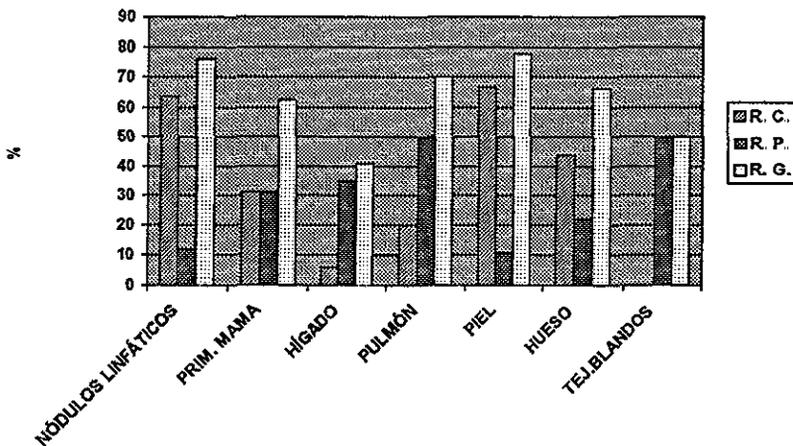
Toxicidad grado 3 de acuerdo a la OMS

- Numero de pacientes.

Respuesta al tratamiento. Tabla 4.

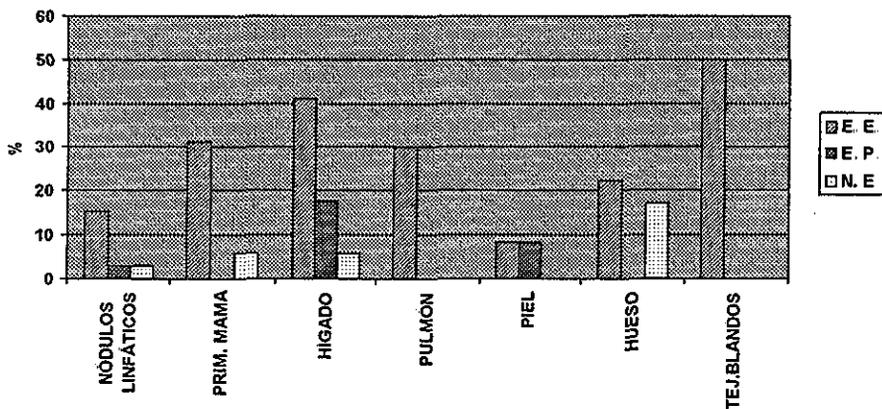
<u>Categoría de respuesta</u>	<u>Numero</u>	<u>(%)</u>	<u>CR</u>	<u>PR</u>	<u>EE</u>	<u>EP</u>
<u>COMPLETA</u>	<u>CR 10</u>	<u>21</u>				
<u>PARCIAL</u>	<u>PR 26</u>	<u>53</u>				
<u>ESTABLE</u>	<u>EE 11</u>	<u>22.5</u>				
<u>PROGRESION</u>	<u>EP 2</u>	<u>4.5</u>				
<u>CR + PR</u>	<u>36</u>	<u>74</u>				
<u>95% ic</u>	<u>65 a</u>	<u>85%</u>				
<u>Respuesta x sitio</u>						
<u>Tejidos blandos</u>			<u>3</u>	<u>13</u>	<u>6</u>	<u>1</u>
<u>Hueso</u>			<u>2</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
<u>Viscera</u>			<u>5</u>	<u>9</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
<u>Respuesta por terapia previa.</u>						
<u>Solo antraciclina</u>			<u>8</u>	<u>17</u>	<u>7</u>	<u>1</u>
<u>A + Taxanos</u>			<u>2</u>	<u>6</u>	<u>3</u>	<u>1</u>
<u>A + Otros</u>			<u>0</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>0</u>

RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR LOCALIZACIÓN ESPECÍFICA



RC = Respuesta completa    RP: = Respuesta parcial    RG: Respuesta global

RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR LOCALIZACIÓN ESPECÍFICA



EE = Estabilización de la enfermedad    EP = Progresión de la enfermedad  
 NE: No evaluable.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN 90

**TABLA NO.6 RESPUESTA POR LOCALIZACION ESPECIFICA.**

Numero SITIOS	Numero de PACIENTES	RC	RP	EE	EP	NE	RG
1 sitio	14	4(28.5%)	6(42.9%)	4(28.5%)	0	0	10 (71.4%)
2 sitios	15	4 (25%)	7 (46%)	3 (21%)	1 (7%)	0	11 (73.3%)
3 sitios	20	2 (11%)	14 (70%)	3 (17%)	1 (3%)	0	16 (80%)

RC = Respuesta completa    RP = Respuesta Parcial    EE = Enfermedad estable  
 RG = Respuesta Global        EP = progresión De la enfermedad

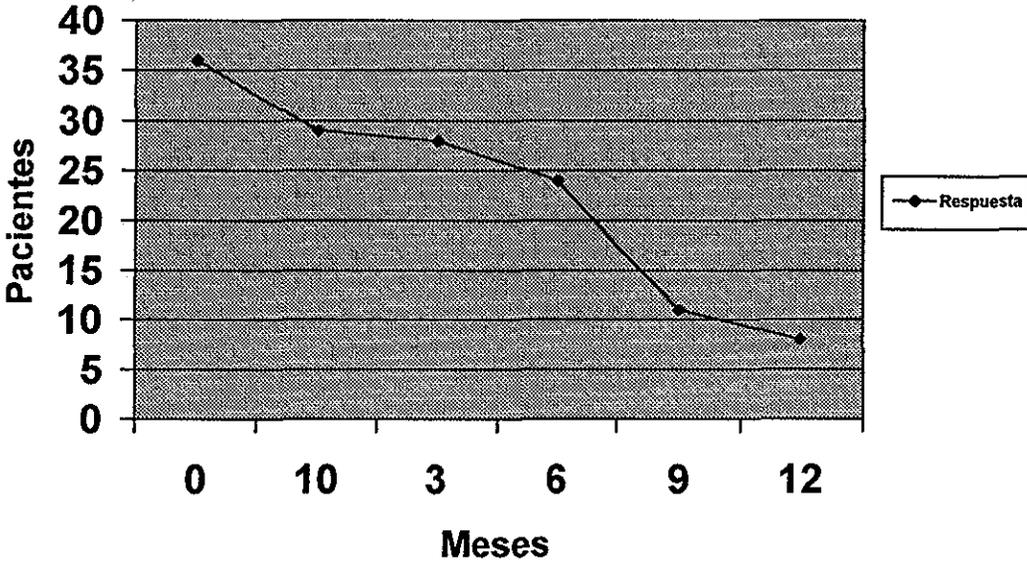
**TABLA NO. 7 RESPUESTA POR SITIO ESPECIFICO.**

	Pacientes	RC	RP	EE	RG
N. Linfáticos	33	21 (63.6%)	4 (12.2%)	5 (15.1%)	25 (75.8%)
Mama	16	5 (31.2%)	5 (31.2%)	5 (31.2%)	10 (62.4%)
Higado	17	1 (5.8%)	6 (35.2%)	7 (42.1%)	7 (41.1%)
Hueso	12	2 (11.1%)	8 (66.6%)	1 (8.3%)	10 (77%)
Pulmón	10	2 (20%)	5 (50%)	3 (30%)	7 (70%)
Tej. Blandos	2	0	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
abdominal	2		1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
Ascitis	1	1 (100%)	0	0	1 (100%)
pericardio	1	0	0	1 (100%)	0

RC = Respuesta Competa    RP = Respuesta Parcial    EE = Enfermedad Estable.  
 RG = Respuesta Global

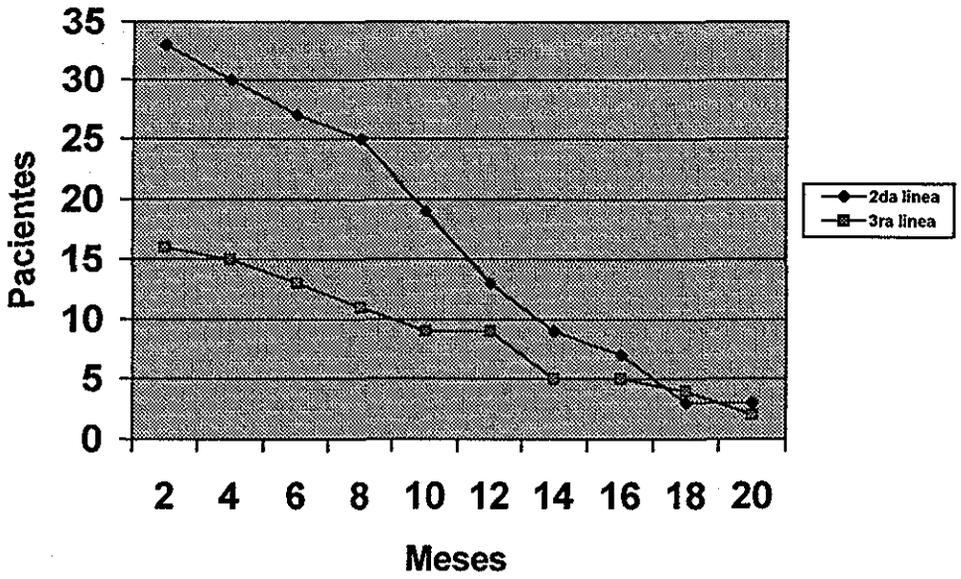
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

### DURACIÓN DE LA RESPUESTA (n=36)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### duracion de la respuesta (N = 36)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN.

En pacientes con cáncer de mama metastásico los regímenes estandarizados de primera línea son usualmente CMF o ciclofosfamida/ doxorubicina/ 5 fluorouracilo (CAF). En varios ensayos randomizados muestran que las respuestas son consistentemente más altas en los expuestos a CAF que aquellos con CMF; sin embargo, el tiempo de progresión de la enfermedad y la supervivencia total solo se prolonga de forma mínima. La toxicidad de CAF es substancialmente superior cuando se compara con CMF. A los regímenes basados en antraciclinas se les adjudica una tasa de respuestas globales de un 50 hasta 70% con una media de duración de la respuesta de al menos 12 meses. En la última década el añadir taxanos ha mejorado la tasa de respuestas y la supervivencia global.

La toxicidad cardíaca acumulada es el factor limitante para otorgar ambos tratamientos a largo plazo y para reanudar las antraciclinas en pacientes que recurren al tratamiento. Además de que la resistencia a la combinación de drogas que se adquiere, llega a ser un obstáculo para el uso de drogas con actividad terapéutica similar. Recientemente se han introducido esquemas con altas dosis de citotóxicos en pacientes de alto riesgo de recurrencia.

En este escenario de pacientes previamente tratadas y con falla al tratamiento inicial, la identificación de drogas que no presenten resistencia cruzada con la droga previamente administrada podría ofrecer una mejor alternativa para la paliación de los síntomas. Y es aquí donde se ha reportado una gran actividad terapéutica de la infusión de 5 Fluorouracilo y Navelbine en cáncer de mama refractario a antraciclinas.

ESTA TESIS NO SALA  
DE LA BIBLIOTECA

44

En estas condiciones, la combinación de Navelbine/5 fluorouracilo evidencio una considerable eficacia con un porcentaje de RC de 21% y un porcentaje de respuesta global del 74% (limites de confianza del 95%, 63 a 85%). Es interesante destacar que la respuesta global alcanzada no está afectada por la extensión de la enfermedad (una localización: 71 4%, dos localizaciones 73 3 y tres localizaciones 80%), metástasis visceral (visceral 71%(16/23) vs No visceral 80%(21/26); ni la utilización de la combinación como 2da o 3ra. Línea de terapia (75% vs 67% p= 0.8)

La respuesta obtenida fue perdurable con una mediana de duración para la población global de 8 meses, y una mediana de duración para las respuestas completas de 10 2 meses. La supervivencia de la población de pacientes era esperanzadora, con una mediana de 13 3 meses. Si bien nuestras pacientes fueron analizadas más con relación a una respuesta a la quimioterapia de 2da o tercera línea y no se dispuso de pruebas relevantes y predictivas respecto a la quimiosensibilidad. Los resultados de este estudio parecen prometedores y favorablemente comparables a los obtenidos por otros ensayos clínicos (23,38,40) en los cuales la mediana de supervivencia es de 10 meses para un porcentaje global de respuestas de 60% (95% de IC con un rango de 41 a 79 5%), con respuestas completas en un 20% y parciales en 58% de los pacientes (39).

Dieras y colaboradores (23) describen 61% de respuestas globales con un régimen que incluía altas dosis de vinorelbina (60 mg/m<sup>2</sup>) en paciente previamente tratados, y con cáncer de mama metastásico. Resultados similares, pero con importante toxicidad hematológica fueron reportados por Vogel y cols. En un grupo de pacientes vírgenes a quimioterapia, en el cual 85% de los pacientes desarrollo granulocitopenia grado 3 ó 4.

En un reciente reporte del Instituto de Tumores de Milán la infusión de 5 días de 5 Fluorouracilo/ Vinorelbina en pacientes previamente tratados y con cáncer de mama metastásico, se alcanzó un 60% de respuestas. Resultado obtenido con una intensidad de dosis similar tanto en las pacientes analizadas en su estudio comparado con nuestras pacientes, empero en ellos se realizó un ajuste de la dosis en el 30% de los pacientes con la pérdida de la intensidad de la dosis y en nuestro estudio se ajustó la intensidad de la dosis solo en un 20%

Globalmente la combinación fue bien tolerada y la toxicidad más significativa fue la mucositis seguida de la flebitis, esta última probablemente relacionada con el daño del endotelio venoso a consecuencia de las quimioterapias previas. Nuestro esquema demostró no causar toxicidad vascular, cuando se utilizaron vías centrales para la aplicación de la combinación de citotóxicos. La toxicidad limitó fue la neutropenia que se presentó en un 14% de las pacientes, no obstante, no parece tener efectos acumulativos (a pesar de la defunción relacionada con la neutropenia) y la recuperación después del día 21 fue generalmente rápida con una mediana de duración del ciclo de 24 días. La trombocitopenia no fue un problema. Otros efectos tóxicos convencionalmente asociados con el tratamiento citotóxico (alopecia, náusea y vómito) fueron de gravedad tratable.

Considerando que la mediana de ciclos para obtener una respuesta fue de 2.5 y no está claramente establecido que se requiera de un tratamiento prolongado, es concebible, que pueda obtenerse la misma respuesta con 6 que con más ciclos de terapia; el análisis más ciclos de tratamiento, no fue estadísticamente significativo como para ser sugerido por nosotros!

El análisis de estratificación para los sitios metastásicos dominantes y el tratamiento previo no evidencia ninguna diferencia significativa entre grupos en términos de eficacia. El énfasis clínico de este estudio es sobre la alta eficacia terapéutica que ofrece este régimen en mujeres que no responden a quimioterapia previa con antraciclinas y taxanos, y esencialmente, en pacientes donde se considera resistencia a antraciclinas

## CONCLUSIÓN.

En este estudio se ha demostrado que la combinación de Navelbine/ 5 Fluorouracilo es altamente activa en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y refractario o resistente a antraciclinas, utilizado como una segunda o tercera línea de terapia, dando resultados que son favorablemente positivos al compararse con los mejores obtenidos con otros regímenes establecidos

Es importante como en todas las áreas de la medicina, el establecer los objetivos de la terapia para pacientes con cáncer de mama metastásico. Los cuales son: 1) curación, 2) prolongación de la sobrevida y 3) paliación (física o emocional). Esto a consecuencia de que son pocos, si existe alguno, que con cáncer de mama metastásico se considere curado. La mayoría mueren, de una forma u otra, de su enfermedad.

En ausencia de terapias curativas, un segundo objetivo del tratamiento es el prolongar la sobrevida. En nuestro estudio los beneficios obtenidos del tratamiento podrían verse impactantes, con respecto a otros estudios y los realizados históricamente. Algunas razones incluyen: mejoría en la capacidad diagnóstica, mejoría en la estadificación y mejores cuidados de soporte en las poblaciones recientemente tratadas.

En nuestra serie las pacientes que experimentan una respuesta (ya sea global o parcial) tienen mejoría emocional y física. Así mismo el aplicar la combinación a través de un acceso venoso central, no evita una de las complicaciones del uso del navelbine/ 5 fluorouracilo que es la flebitis, de ahí que se recomiende el uso del mismo en todas las pacientes que requieran esta terapia.

Por otra parte la resistencia y refractariedad a antraciclicos, resultan en un incremento en la morbilidad, mortalidad y costos del cuidado de la salud. De lo anterior se desprende que la tolerabilidad del navelbine contribuye a mantener la calidad de vida y con ello una reducción del costo ligado a las complicaciones y efectos secundarios

Paclitaxel, docetaxel y vinorelbine todos han sido aprobados para el tratamiento del cáncer de mama resistente a antraciclina. Sin embargo, estos agentes no tienen mayor impacto sobre la sobrevida total, y el intento terapéutico con ellos es solo paliativo. El objetivo en el tratamiento es el mejorar la calidad de vida del paciente. En Canada se realizo un estudio en el cual se comparan la efectividad en cuanto mejorar la calidad de vida y los costos de estos productos, desprendiendo lo siguiente: Docetaxel es el agente clínicamente mas activo de los tres pero tambien es el mas caro y el que mayor toxicidad presenta; en comparación con Vinorelbina, que tiene el menor costo y el mas aceptable de los perfiles de toxicidad.

Así de acuerdo al costo-beneficio parece ser mas recomendable el utilizar en orden de frecuencia: Vinorelbina, Paclitaxel y docetaxel. Ya que la Vinorelbina ha demostrado ser el mejor agente en cuanto a costo-beneficio, comparado con paclitaxel y docetaxel, para las pacientes con cáncer de mama metastasico resistente a antraciclina.

El paso a seguir es determinar el papel de este régimen en pacientes previamente no tratados con cáncer de mama localmente avanzado.

## REFERENCIAS.

1. Registro histopatológico de Neoplasias malignas. Dirección General de Epidemiología 1999
2. Singhakowinta A, Potter HG, Burcker IR, et al: Estrogen receptor and natural course of breast cancer. *Ann Surg* 183;84-88 1976.
3. Kirbi IB. La Mama 2da. Edición México: editorial Panamericana, 1999: vol:2 1357-1365
4. Clark GM, Sledge GW JR, Mc Guire WL: Survival from first recurrence: in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 15; 5561,1997.
5. Stewart JF, King RBJ. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 44:456-459,2001.
6. Cambell FC, Blaney RW. Sites of metastasis in breast cancer. *CA* 46(1): 5-27,1998.
7. Hietanen P, Miettinen M, Makinen j: Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 22:913-919,2000
8. Falksopn G, Gelman RS: Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. *Cancer* 66.1621-1629.1997.
9. Goldhirsch A, Gelber RD: Relapsed of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and peri menopausal women: Patterns and prognoses. *J clini Oncol* 42,89-97,1998.
10. Devitt J, Advent D: Effect of current palliative treatment on the survival of patients with breast cancer. *Can J Surg* 20:46-50 1997.
11. Ross M, Buzdar A, Smith I, ET AL: Improved survival of patientes with metastatic brest cancer receiving combination chemotherapy. *Cancer* 55:341-346:1998

12. A'HERN rp, Ebbs SR, Baumb MB, Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? Br J cancer 72:615-618,1999.
13. Bonnetere J, Mercer M: Response to chemotherapy after relapse in patientds with or whithout previos chemotherapy for breast cancer. Cancer Treat Rev 19:21-30,1998.
14. Valagussa PI, Bonadonna G, Salvage treatment of pacientessuffering relapse after adjuvant CMF Chemotherapy. Cancer 58:1411-1477,1986
15. Luca Gianni Antracicline Resistance. Semin Oncol 24 (suppl 10):s10-11-s10-17. 1998.
16. A'Hern RP, Smit IE, Chemotherapy and survival in advacend breast cancer: the inclusion of doxorubicin in the Cooper type regimen. Ann oncol 3:439-443,1997
17. Bonadonna G, Gianni L, Santoro A, et al. Drugs ten years later: Epirubicin. Br J Cacner 67: 801- 805,1999.
18. Moscow HA, Cowan KH, Multidrug Resistance, in Pinedo HM, Longo DL, Chabener VA: Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifirs Amsterdam, The NETHERLANDS, Elsevier,1998,pp 91 -109.
19. Goldstein L: Clinical reversal of drug resistance Curr probl Cacncr 29:65-124,2000
20. Martín D Abeloff. Seminars in oncology vol 22, n0 2, suppl 5 (april), 1995-,pp 1 -14
21. Fellous A, Ohayon R, Biochemical effects of Navelbine on tubulin and associated proteins. Semin Oncol 16:9-14,1994 (suppl 4).
22. Fibonaci Sorio R, Robieux I. Galliginio E, et al: Vinorelbine In the treatment of breast cancer The European experience Semin Oncol 22:22-28,1995 (suppl 5).

- 23 Hohneker JA, A: Summary of vinorelbine (Navelbine) safety data from North American Clinical trials Semin Oncol 21:42-47,1994 (suppl 10)
- 24 Gralla RJ, Kardinal CG, Clark RA, et al: Enhancing the safety, efficacy, and dose intensity of Vinorelbine in combination chemotherapy regimens. Proc Am Soc Clin Oncol 12:336,1999
- 25 Weber BL, Vogel C. IV Vinorelbine as first and second line therapy in advanced breast cancer. J clin Oncol 1995 13(11):2722-30
- 26 Degardin M, Bonnetterre J. Hecquet b. Pion JM Vinorelbine as salvage treatment of advanced breast cancer Ann Oncol 5: 423-426.1997
27. Ng Js, Cameron DA. Leonard RCF. Infusional 5 Fluorouracil in breast cancer. Cancer treat rev. 20: 357-364,1994
28. Valero V. Holmes FA, Walters RS, et al: Phase II trial of docetaxel : A new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer J. Clin Oncol 13:2886-2894.1995
29. Miller AB, Hoogstraten B Staquer Reportin results of cancer treatment. Cancer 47: 207-214,1981
30. Peto R Peto J: Asymptotically efficient rank invariant test procedures J.P. Stat Soc (a) 34: 187- 220,1972
- 31 Dieras V. Efficacy and tolerant of vinorelbine and fluorouracil combination as first line chemotherapy of advanced breast cancer. Study II. J. clin oncol 14: 3097-3104,1996
- 32 Vogel M. Blumreich M. A US multicenter fase II study of iv Navelbine and 5 Fluorouracil as first line treatment of patients with advanced breast cancer Proc. Am Soc Clin Oncol 14: 91, abstract 62, 1995

33. Zambetti, Antonelli G, Bonadonna G Five Day infusional fluorouracil plus vinorelbine iv in metastatic pretreated breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 44: 255 – 260,1997
34. Piccart M: New cytotoxic agents. *Cancer treat rev* 23:S59-S67, 1997.
35. Nabholz JM, Thuerlimann B, et al: Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 14:1858-1867,1996
36. Canobbio L, Bocardo F, et al: Phase II study of navelbine in advanced breast cancer *Semin Oncol* 16:33-36 1999 (suppl 4)
37. Ravdin PM, Burrits HA III, Cook G, et al: Phase II trial of Vinorelbine vs mitomycin in anthracycline-resistant metastatic breast cancer *Oncology* 11:25-50,1997 (suppl 8)
38. National Cancer Institute of Canada : Canadian Cancer Statistics, 1998. Toronto, Ontario. Canada
39. Launois R, Reboul-marty J, Boneterre J, et al: A cost-utility analysis of second line chemotherapy in metastatic breast cancer: Docetaxel vs paclitaxel vs vinorelbine *Pharmacoeconomics* 10:504-521 1996