



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

TÍTULO DE LA TESIS

**ESTUDIO FASE II, DOXORRUBICINA LIPOSOMAL MÁS CISPLATINO EN
PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON MESOTELIOMA
IRRESECABLE: DISTRIBUCIÓN TISULAR Y TUMORAL DE LA
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL**



PRESENTA:

EMILIO MURILLO RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

TÍTULO DE LA TESIS:

**ESTUDIO FASE II, DOXORRUBICINA LIPOSOMAL MÁS CISPLATINO EN
PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON MESOTELIOMA
IRRESECABLE: DISTRIBUCIÓN TISULAR Y TUMORAL DE LA
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL**

QUE PRESENTA:

EMILIO MURILLO RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ

México, Distrito Federal

Agosto 2009

AUTORES

TESISTA:

Emilio Murillo Ramírez

Medico Residente tercer ano

Instituto Nacional de Cancerología

emiliomrmd@yahoo.com.mx

TUTOR DE TESIS:

Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Medico Adscrito al Área de Oncología Medica

Instituto Nacional de Cancerología

ogar@servidor.unam.mx

Colaboradores

Luis Domínguez Parra

Médico Adscrito a Cirugía de Tórax

Instituto Nacional de Cancerología

José G. Chanona Vilchis

Jefe de Departamento de Patología InCan

Luis Martínez

Médico Adscrito a Neoplasias Pulmonares

Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER)

ÍNDICE

TABLA DE CONTENIDO		Paginas
1.	Abreviaturas	1
2.	Introducción	2
3.	Antecedentes	2
4.	Justificación	6
5.	Objetivos	7
	• Objetivo general	
	• Objetivos específicos	
	• Objetivos secundarios	
6.	Hipótesis	8
7.	Material y métodos	9
	• Diseño general del estudio	
	• Población sujeta a estudio	
	• Muestra	
8.	Criterios de selección	9
	• Criterios de inclusión	
	• Criterios de No inclusión	
9.	Marco ético y legal	12
10.	Financiamiento	13
11.	Resultados	14
12.	Conclusiones	19
13.	Discusión	19
14.	Referencias Bibliográficas	20
15.	Anexos	
	• Carta de consentimiento	21

INTRODUCCIÓN

El mesotelioma maligno es una neoplasia rara que se origina más comúnmente de la superficie mesotelial pleural, ocasionalmente de la superficie peritoneal y muy raramente de la túnica vaginalis o el pericardio. Presenta progresión rápida y se asocia a la exposición a Asbestos. Tiene un pobre pronóstico con supervivencia media de 4 a 13 meses para pacientes no tratados y de 6 a 18 meses para pacientes que reciben tratamiento, independientemente del enfoque terapéutico. (1-4).

El desarrollo del tratamiento sistémico del mesotelioma maligno ha sido difícil por el limitado número de pacientes, dificultades en la selección de pacientes y el pobre pronóstico de la enfermedad avanzada (2, 5-6).

ESTUDIO FASE II, DOXORRUBICINA LIPOSOMAL MÁS CISPLATINO EN PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON MESOTELIOMA IRRESECABLE: DISTRIBUCIÓN TISULAR Y TUMORAL DE LA DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

Arrieta O, MD^{1,2}, Murillo E, MD¹, Medina LA, PhD^{2,3}, Guzmán E, MD⁴, Ríos-Trejo MA, MD^{1,2}, Mendoza D, MD⁴, Astorga-Ramos A, MD¹, Martínez-Barrera L⁴, MD, Hernández-Pedro N, BS¹, Arechaga-Ocampo E, PhD¹, De la Garza J, MD¹.

Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)¹; Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)²; Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, INCAN-UNAM³; Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)⁴.

Introducción:

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia con pobre pronóstico. La incidencia mundial esta en aumento, la quimioterapia no ha demostrado ser un tratamiento efectivo, la combinación de Cisplatino (Cis) y Pemetrexed se considera el tratamiento estándar y esta aprobado para el tratamiento de MPM irreseccable.

La Doxorubicina Liposomal (DL) consiste en vesículas de fosfolipidos pegilados que encapsulan a la Doxorubicina confiriendo una mínima captura por el sistema retículo endotelial traduciéndose en una vida media mas larga, facilitando el depósito de los liposomas en el tejido tumoral y un menor grado de toxicidad. Nosotros evaluamos la combinación de DL y Cis en pacientes con MPM irreseccable como primera línea.

Metodos:

De septiembre 2006 a octubre 2008, pacientes consecutivos con MPM estadio III/IV fueron incluidos a recibir DL (Doxopeg®) 40 mg/m² y Cis (Tecnoptatin®) 60 mg/m² cada 21 días. Se realizaron TAC previo al tratamiento y posterior a 2 ciclos para valorar respuesta. Se obtuvieron imágenes de la gamma-cámara con DL marcada con Tc-99m para evaluar la acumulación en el tejido tumoral. Los pacientes otorgaron consentimiento bajo información por escrito.

Resultados:

31 pacientes fueron incluidos, 81.5% estadio III y 18.5% estadio IV. De acuerdo a los factores pronósticos de la EORTC 33.3% and 66.7% tuvieron buen y mal pronóstico, respectivamente. La edad media de presentación fue 59 años (33–80). El seguimiento medio fue por 5.2 ± 0.8 meses. La sobrevida media fue de 6m. A dos años la supervivencia global fue de 52.5% ± 14.2. el tiempo medio a la progresión fue 5.0 ± 1.1 m (CI 95%, 2.7–7.3). las respuestas globales fueron del 38% y progresión 31%. No se presentaron muertes por toxicidad asociada al tratamiento.

Conclusión:

Cis+DL es un régimen altamente efectivo en MPM con resultados comparables a Cis-PMX. Se necesita un estudio fase III para confirmar estos resultados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El propósito de la investigación es conocer si la aplicación de quimioterapia de combinación con Doxorrubicina Liposomal y Cisplatino es segura y efectiva para el tratamiento de pacientes con Mesotelioma Pleural Maligno Irresecable. Además de conocer su distribución en tejido neoplásico.

ANTECEDENTES:

El mesotelioma maligno es una neoplasia invasiva de progresión rápida que se asocia principalmente a la exposición a asbesto. Las opciones terapéuticas se encuentran limitadas, la sobrevida aproximadamente es de 6 meses en los pacientes que no son sometidos a resección quirúrgica completa (7). Aproximadamente el 90% de los pacientes con mesotelioma no son candidatos a tratamiento quirúrgico debido a enfermedad avanzada al diagnóstico y a la pobre función pulmonar. Estudios fase II con tratamiento multidisciplinario con quimioterapia, cirugía y radioterapia han mostrado un incremento en la sobrevida (8). El diagnóstico histopatológico de mesotelioma es difícil, por lo que el uso de la inmunohistoquímica es importante para determinar el origen mesotelial; la calretinina es un antígeno epitelial de membrana altamente sugestivo de mesotelioma. Las tinciones para citoqueratinas son importantes para confirmar invasión y distinguir mesoteliomas de sarcomas y melanomas. Mas del 85% de los mesoteliomas epitelioides tiñen para antígeno epitelial de membrana, calretinina, tumor de Wilms 1 (WT1), citoqueratina 5/6, células mesoteliales humanas 1 (HBME-1) o mesotelina. (9)

La quimioterapia monodroga o combinada ha sido estudiada. De los diferentes grupos de fármacos los antimetabólitos (Metrotexate y Gemcitabine) parecen ser consistentemente los más activos. Pemetrexed produce respuestas en un 15%. Un metaanálisis realizado por Berghmans demostró respuestas de 22.6% versus 11.6% a favor de la quimioterapia combinada. Las combinaciones más prometedoras las constituyen aquellas basadas en platino y un antimetabólito. (2, 8, 10, 11). El pemetrexed que es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, timidilato sintasa y ribonucleótido de glicinamida formiltransferasa, demostró en estudios fase II, respuestas del 14% en pacientes con mesotelioma (12).

En un estudio fase III que comparó la combinación de Pemetrexed más Cisplatino contra Cisplatino solo, se demostró un aumento en sobrevida de 12.1 meses con la combinación vs 9.3 meses en el grupo de Cisplatino, y el periodo libre de enfermedad 5.7 vs 3.9 meses respectivamente (13).

La Doxorubicina ha demostrado respuestas del 14% con sobrevida de 7.3 meses como agente individual. El Cisplatino ha demostrado respuestas del 14% a dosis de 100mg/m². Las combinaciones basadas en antraciclinos y derivados del platino producen respuesta en 20% a 25% con sobrevida de 6 a 12 meses. (14).

Cisplatino mas Doxorubicina

La combinación de Doxorubicina y Cisplatino, ha sido estudiada en mesotelioma pleural maligno (MPM) en un estudio fase II, donde con un esquema de 60mg/m² de doxorubicina mas 60 mg/m² cisplatino IV en el día 1 y con intervalos de 3 a 4 semanas se obtuvieron respuestas hasta del 25%. De 24 pacientes 6 tuvieron respuesta parcial (25%) y 12 (50%) no tuvieron respuesta pero si disminución de síntomas y mejoría del estado funcional. La sobrevida para todo el grupo fue de 10 meses y para respondedores fue de 15 meses. La toxicidad más frecuente grado III y IV fue en 35% náusea y manifestaciones gastrointestinales, y en 5% aumento de creatinina y neurotoxicidad (15, 16, 17, 18).

Doxorubicina liposomal

La doxorubicina liposomal es un compuesto que consiste en doxorubicina encapsulada en vesículas unilaminares con diámetro de 100 nm aproximadamente. Existe en la forma pegilada que tiene como objetivo evitar la opsonización con proteínas del plasma y disminuye la recaptura por sistema retículo endotelial (RES). La estabilización incrementa la duración del fármaco en plasma, con disminución de la excreción y mayor área bajo la curva (AUC). Las formas liposomales tienen el objetivo de disminuir los efectos tóxicos de los fármacos citostáticos sin alterar la eficacia. Teóricamente este objetivo puede ser alcanzado debido a que el fármaco alcanza concentraciones altas en tejido neoplásico. En un estudio fase II se evaluó la toxicidad por Doxorubicina liposomal (doxil) en pacientes con cáncer metastásico de mama, se estudiaron 45 pacientes y se midieron 6 dosis diferentes del fármaco, 35 mg/m² cada 3 semanas, 45 mg/m² cada 4 semanas, 65 mg/m² y 50 mg/m² cada 4 semanas, 60 mg/m² cada 4 semanas y 65 mg/m²

cada 5 semanas y 70 mg/m² cada 6 semanas; se concluyó que los efectos adversos como la estomatitis fueron dosis dependiente (mayor en dosis de 69-79 mg/m²), se encontró eritrodisestesia palmo-plantar después de dos ciclos de tratamiento con incremento conforme los ciclos son más cercanos entre sí. La mielosupresión (principalmente leucopenia/neutropenia) fue dosis dependiente. Se confirmó también que el doxil tiene una vida media de 79 horas, con una depuración lenta de 40 ml/hr y un volumen de distribución media de 3.9 litros (19). Los estudios previos en cáncer de ovario han demostrado que la administración de 40 mg/m² de Doxorubicina liposomal cada 4 semanas (dosis de 10mg/m² por semana) es seguro y reduce la toxicidad como en el estudio antes mencionado (20, 21, 22, 24). En base a que la Doxorubicina liposomal puede tener mejor penetración en el tejido neoplásico, una limitante a la respuesta a quimioterapia en mesotelioma, la combinación de esta droga y Cisplatino puede mejorar las tasas de respuesta comparada a otros esquemas. En un estudio fase I de la combinación de Doxorubicina liposomal y cisplatino en pacientes refractarios a tratamiento de diversos diagnósticos de cáncer donde se analizaron 26 pacientes, 18 ya habían recibido quimioterapia previamente, 11 con tratamiento a base de antraciclinos, 3 pacientes con mesotelioma. En 12 pacientes el Cisplatino se tuvo que discontinuar después de 1 a 13 ciclos y se continuó con doxil únicamente, por 1 –22 ciclos. A este tratamiento paliativo respondieron 7 pacientes de los 26 y el tiempo libre de progresión fue mayor a un año. (25)

JUSTIFICACIÓN:

Las opciones terapéuticas estándar en el tratamiento del mesotelioma, incluyendo tratamiento quirúrgico cuando es posible o quimioterapia, ofrecen globalmente una supervivencia de 12 meses a partir del diagnóstico. El sitio anatómico de la neoplasia constituye una limitante en la llegada de la quimioterapia, así como las concentraciones de la misma son variables y poco efectivas. En este estudio se pretende utilizar una de las quimioterapias de primera línea en el tratamiento de mesotelioma. La Doxorrubicina se utiliza en nuestro medio como monoterapia o asociada a cisplatino, la Doxorrubicina liposomal ha sido modificada farmacológicamente para dirigir el tratamiento al tejido blanco y alcanzar mayores concentraciones del fármaco y mejorar la respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS:

Objetivos Principal

1. Evaluar la tasa de respuesta y toxicidad de Doxorrubicina liposomal más cisplatino en pacientes con Mesotelioma pleural irresecable

Objetivos secundarios

2. Evaluar la distribución y concentración de la Doxorrubicina liposomal en el tejido neoplásico.
3. Determinar los cambios en la sintomatología y calidad de vida con el uso de Doxorrubicina liposomal más cisplatino en pacientes con Mesotelioma pleural irresecable.

HIPÓTESIS:

La combinación de Doxorrubicina liposomal y Cisplatino tendrá respuestas mayores al 20% en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable, con una mejor liberación en tejido tumoral.

METODOLOGÍA:

Criterios de Inclusión:

Los criterios de inclusión fueron pacientes con MPM con diagnóstico histológico determinado por inmunohistoquímica, edad mayor a 18 años, Karnofsky mayor o igual a 70%, tumores irresecables, estadios clínicos III y IV, con adecuada función renal y hepática (bilirrubinas totales menores 1.5 mg/dl y creatinina menor de 1.4 mg/dl), sin antecedentes de quimioterapia previa y que otorgaron su consentimiento. Los pacientes fueron reclutados en la clínica de cáncer de pulmón del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Criterios de exclusión:

El criterio mayor de exclusión fue el haber recibido tratamiento previo con quimioterapia y estado funcional deteriorado (ECOG >2).

Muestra:

Se realizó muestra no probabilística consecutiva de los pacientes atendidos en consulta externa INER-INCAN.

Pacientes y métodos:

La evaluación inicial incluyó historia clínica y examen físico completo, biometría hemática, calcio, glucosa, pruebas de función hepática completas y electrolitos. La supervivencia fue medida desde el tiempo de ingreso al estudio hasta el tiempo de la muerte. La respuesta del tumor fue medida desde el tiempo en que se observó respuesta hasta que hubo progresión o muerte por cualquier causa. Los pacientes fueron valorados para recibir tratamiento con Doxorubicina liposomal 40mg/m² más cisplatino 60 mg/m², previa hidratación cada 4 semanas, se administró premedicación con esteroides e inhibidores de serotonina, así como bloqueadores de la sustancia P. Se permitió reducción de la dosis, cuando se presentaron los efectos adversos y estos no se resolvieron con retraso en la aplicación de una semana. Los pacientes también fueron evaluados por un cirujano

oncólogo para la posibilidad de resección quirúrgica. Cuando no fue posible lograr ésta, la quimioterapia continuó por 4 ciclos más o progresión.

Se consideró progresión si durante el examen médico rutinario el paciente presentó nuevas lesiones palpables. Posterior al segundo ciclo, al término del tratamiento de quimioterapia de inducción y 6 semanas después de terminar el tratamiento de quimioterapia y radioterapia concomitante, se realizaron tomografías computadas de tórax y se compararon con la tomografía basal. Se considero respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión según los criterios de RECIST, los cuáles consideran:

1. CR (respuesta completa)

Desaparición de todas las lesiones blanco

2. PR (respuesta parcial)

Decremento del 30% en el diámetro más largo de las lesiones blanco

3. PD (progresión de la enfermedad)

Incremento del 20% en el diámetro más largo de las lesiones blanco

4. SD (enfermedad estable)

Cambios pequeños que no cumplen con los criterios ya mencionados

Los pacientes continuaron el seguimiento en la consulta de oncología médica, donde se realizo examen clínico y evaluación de exámenes de laboratorio cada mes durante los primeros 6 meses y cada 2 meses durante los siguientes 2 años. Se realizo mediastinoscopía cuando fue necesario. La tomografía de tórax se realizo cada 2 meses en los primeros 6 meses y cada 4 meses durante los siguientes 2 años, o antes en caso de existir indicación médica.

Para la confirmación de las medidas, el grosor de la pleura se midió en la misma posición al mismo nivel por el mismo observador. Esto no es necesariamente el diámetro mayor de ese nivel. Los ganglios linfáticos o subcutáneos y otras medidas bidimensionales se midieron unidimensionalmente como en el RECIST original (27).

Técnica de obtención de Imagen:

Se realizó el Marcaje del liposoma con el radionúclido Tecnecio-99 metaestable (Tc-99m) para posteriormente adquirir imágenes tomográficas con técnicas de medicina nuclear (SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único) y de tomografía axial computarizada (TAC). El marcaje se realizó utilizando el complejo Tc-99m-BMEDA para introducir el material radiactivo al interior del liposoma.

Se realizaron pruebas de evaluación in Vitro de la eficiencia del marcaje y de la estabilidad en solución salina y en plasma humano a 37°C a diferentes tiempos. La eficiencia del marcaje fue superior al 60% y la estabilidad en plasma fue superior al 70° después de 24 h. La adquisición de las imágenes se realizó con en una cámara gamma de doble cabezal (e-Cam, Siemens) en el Departamento de Medicina Nuclear del INCan. Se obtuvieron imágenes tomográficas (SPECT) del tórax, 60 minutos después de la inyección de la Doxorubicina liposomal marcada con el Tc-99m. La imagen de SPECT se fusionó con la TAC para visualizar la región anatómica de acumulación de la formulación liposomal. El análisis de imágenes permitió cuantificar el porcentaje de acumulación en el tejido tumoral y en otros órganos de interés.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados, las variables continuas se abreviaron como medias aritméticas, medianas y desviaciones estándar y las variables categóricas como proporciones e intervalos de confianza al 95%. Las comparaciones inferenciales se realizaron por medio de la T de student o la prueba de U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos (normal y no normal) determinado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas. La significancia estadística se determinó como un valor de $p < 0.05$ con una prueba de dos colas. Con el programa SPSS 10.0

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de ambas instituciones (INER, INCAN)

Proceso de obtención del consentimiento informado:

En la clínica de cáncer de pulmón del INER y del INCAN se busco a los pacientes que por sospecha radiológica o por biopsia por aspiración tengan diagnóstico de mesotelioma y que a la vez requirieron de la obtención de material para inmunohistoquímica para confirmar diagnóstico se les propondrá entrar al protocolo. Se les explicará las ventajas que ofrece estar en el mismo, como proporcionarles la quimioterapia y reducir los costos del tratamiento. Así también se explicarán los riesgos intrínsecos al tratamiento con quimioterapia. El paciente firmo la carta de consentimiento una vez que se le explico todo esto por el médico y se enrolo al protocolo.

Acuerdos para indemnización a los pacientes participantes por daños potenciales derivados del estudio.

A los pacientes que reciban quimioterapia y que presenten efectos adversos que ameriten la salida del protocolo de manera voluntaria, le proporcionaremos estudios necesarios para evaluar la reversión de estos efectos y medicamentos necesarios para esto último. Se dono la Doxorubicina liposomal (Asofarma) los primeros dos ciclos a todos los pacientes.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

INVESTIGACIÓN MÉDICA COMBINADA CON ATENCIÓN PROFESIONAL (Investigación clínica)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe tener la libertad de usar un nuevo método diagnóstico y terapéutico, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
2. Los posibles beneficios, peligros y molestias de un nuevo método deben compararse con las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

3. En cualquier investigación médica, a todos los pacientes incluidos aquéllos de un grupo de control, si los hay se les debe garantizar el mejor método diagnóstico y terapéutico probado.
4. La negativa del paciente a participar en un estudio no debe nunca interferir en la relación médico-paciente.
5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado del individuo, él debe estipular las razones específicas de esta decisión en el protocolo que se enviará al comité independiente (I.2)
6. El médico puede combinar la investigación médica con la atención profesional, con el propósito de adquirir nuevos conocimientos, sólo en la medida en que la investigación médica se justifique por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

**DECLARACIÓN DE INGRESOS DEL (LOS) INVESTIGADOR(ES)
DERIVADOS DEL ESTUDIO**

No se recibieron salario o remuneración por participar en este protocolo.

RESULTADOS:

El estudio se inicio en el mes de septiembre 2006 y se cerró en marzo 2009. Fueron incluidos 31 pacientes, 2 pacientes fueron excluidos del análisis de respuesta por no poder ser valorable, pero fueron incluidos en el análisis de toxicidad y calidad de vida.

El diagnostico histopatológico fue basado en la histología e inmunohistoquímica. El 80% de los pacientes fueron hombres, con una edad promedio de 59 años, la histología mas común fue el Epitelioide y el principal estadio clínico fue III en 67.7%. (Tabla 1).

Tabla 1.- Características clínicas de los pacientes:

Características clínicas de los pacientes	N = 31
Edad en años (media \pm sd)	59.03 \pm 11.41
Género	
Masculino (%)	80.6 (25)
Femenino (%)	19.4 (6)
Estadio clínico	
III (%)	67.7 (21)
IIIB (%)	6.5 (2)
IV (%)	25.8 (8)
ECOG	
0 (%)	6.5 (2)
1 (%)	71.0 (22)
2 (%)	22.6 (7)
Histología	
Epitelioide (%)	77.4 (24)
Mixto (%)	12.9 (4)
Sarcomatoide(%)	9.7 (3)
Derecho	20 (64.5)
Izquierdo	11 (35.5)

El número medio de ciclos administrados fue de 3. Tres pacientes solo recibieron un ciclo de tratamiento y solo el 48% completaron los 4 ciclos planeados; el 93.1% recibió por lo menos 2 ciclos. (Tabla 2)

Tabla 2.- Número de ciclos que recibió cada paciente

No. de ciclos	n=31	%
1	3	9.7%
2	9	29 %
3	5	16.1%
4	14	48%

Ningún paciente murió a causa de toxicidad por el tratamiento con Doxorrubicina y Cisplatino, los detalles de la toxicidad son reportados en la tabla 3. La principal toxicidad fue hematológica (grado 3-4 en 16.2% de los pacientes), seguida de hipoalbuminemia en 9.7%. No se presentó toxicidad cardíaca.

Tabla 3. Toxicidad asociada a la quimioterapia

Grado ≥ 3 toxicidad*	Durante la quimioterapia (%)
Anemia	0/31
Leucopenia	2/31 (6.5%)
Neutropenia	1/31 (3.2%)
Linfopenia	2/31 (6.5%)
Hipoalbuminemia	3/31 (9.7%)
Nausea/ Vómito	2/31 (6.5%)
Neuropatía	1/31 (3.2%)
Cardiovascular	0/31
Mucositis	0/31
Síndrome mano-pie	1/31 (3.2%)
Muertes por toxicidad	0/31

Respuesta a quimioterapia:

En dos pacientes no fue posible la valoración de respuesta por tener enfermedad medible, solo 29 fueron incluidos para el análisis. No se presentaron respuestas completas en ninguno de los pacientes, 9 pacientes progresaron durante el tratamiento con Doxorrubicina liposomal y Cisplatino. (Tabla 4). Se cumplió el objetivo con respuesta global del 38%. Después de la valoración quirúrgica se intentó llevar a resección del residual a 4 pacientes, pero solo en 3 fue posible completarla.

Tabla 4. Respuesta a quimioterapia a base de Doxorrubicina liposomal / Cisplatino

Criterios de la OMS	Respuesta global a quimioterapia (%)
NV*	2/31 (52.6)
Respuesta parcial	11/29 (37.9%)
Enfermedad estable	9/29 (31%)
Respuesta completa	0/31
Progresión	9/29 (31%)
Tratamiento quirúrgico	4 pacientes intento de resección, pero solo en 3 fue posible

Sobrevida:

Fue calculada para todos los pacientes, alcanzando una mediana de 6 meses (figura 1). Cuando se analizo de acuerdo a la respuesta a la quimioterapia (respondedores vs no respondedores) figura 3, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo que respondió a la quimioterapia (13 vs 6 meses con p 0.03).

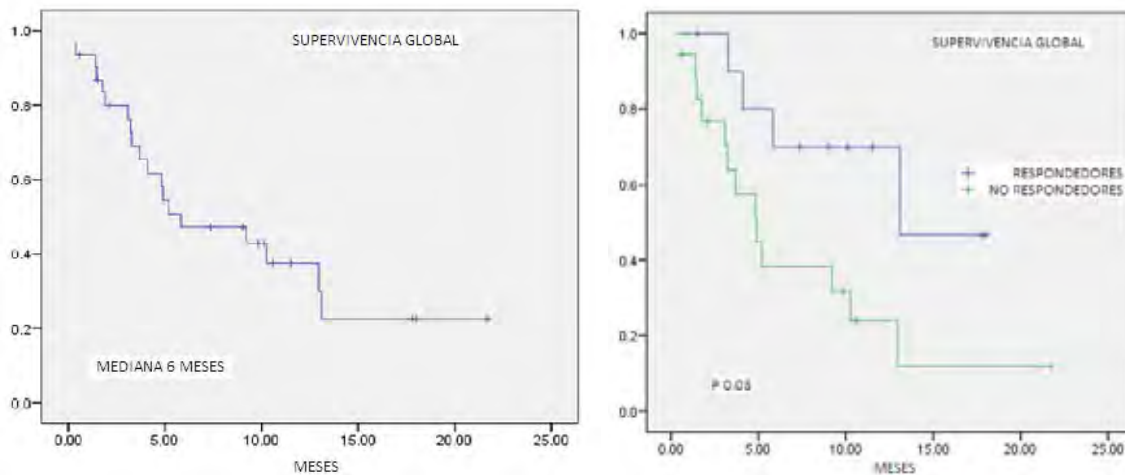
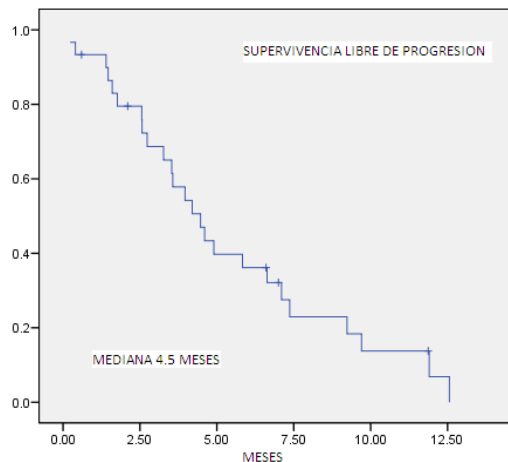


Figura 1

La sobrevida libre de progresión media fue de 4.5 meses (figura 2).



Distribución y concentración de la Doxorrubicina liposomal:

Se determino la distribución de la Doxorrubicina liposomal en tejido tumoral, mediante SPEC-CT y Doxorrubicina liposomal marcada (figura 3 y 4).

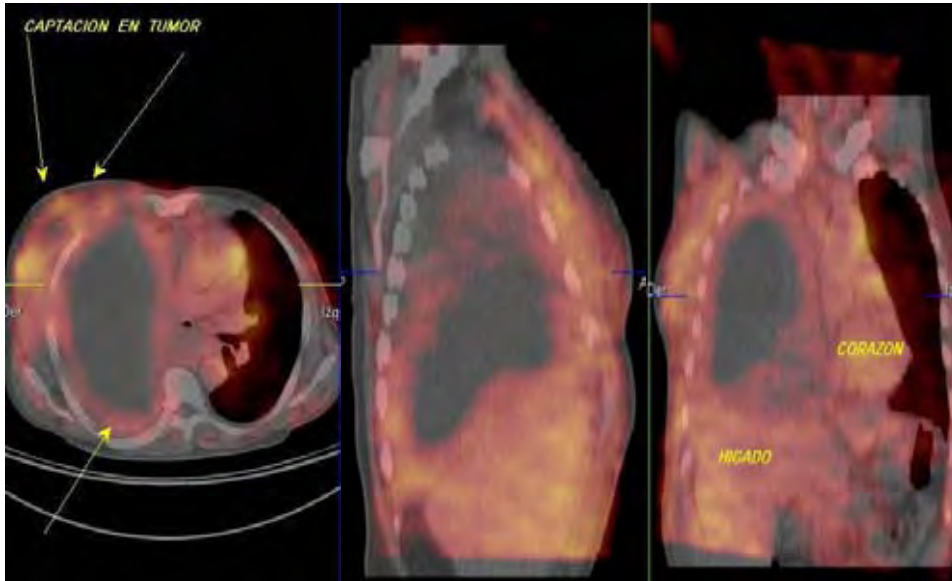


Figura 3.- se observa captación en tejido tumoral de Doxorrubicina liposomal marcada, principalmente en tejido tumoral y hepático, hay disminución en la distribución en el liquido del derrame pleural y tejido pulmonar.

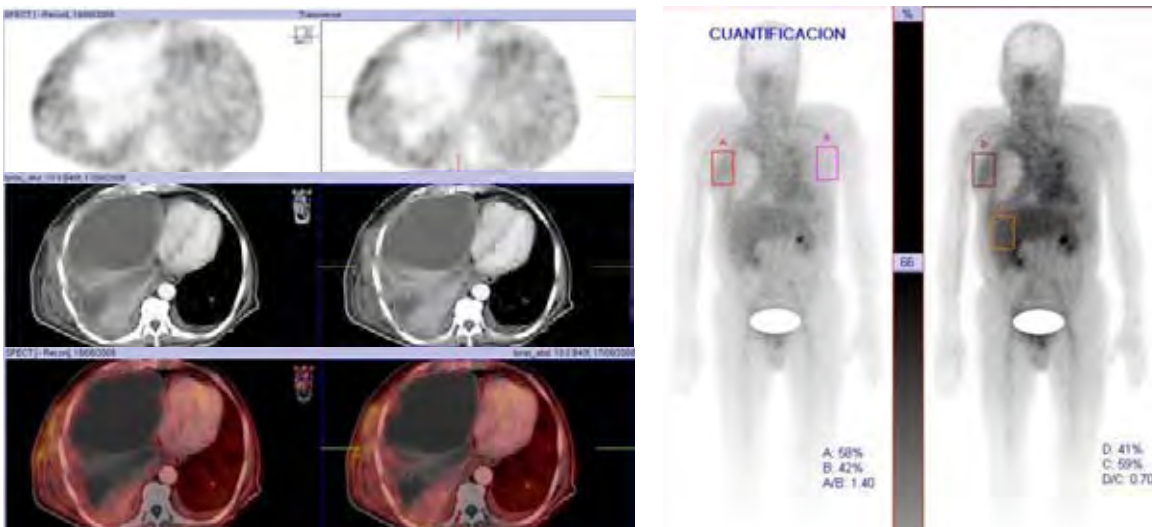


Figura 4.- se obtuvieron mediciones de la concentración de la Doxorrubicina marcada en los diferentes tejidos, los cuales fueron comparados para obtener el índice de concentración tisular.

La captación en tejido tumoral fue comparada con la captación hepática de Doxorubicina liposomal marcada y de esta manera se obtuvo el índice de concentración tisular de Doxorubicina en tejido tumoral, con una eficiencia de captación de 40-77% (Tabla 5). Cuando se comparó con la captación del tejido neoplásico vs tejido pulmonar y subcutáneo, la distribución fue más eficiente en el tejido neoplásico.

Tabla 5.- Índice de concentración tisular de Doxorubicina liposomal

Paciente	% Eficiencia de marcado	Índice Hígado/Tumor
JCB	40%	1/0.53
JAP	43%	1/0.85
VHV	40%	1/1.12
SMM	41%	1/0.63
AMO	51%	1/0.72
SEF	54%	1/0.8
JHL	77%	1/0.81
BZ	43%	1/0.70
CDO	40%	1/0.83

Calidad de vida:

No se encontraron diferencias entre la valoración inicial y después de dos ciclos de quimioterapia (p 0.96)

DISCUSIÓN

Estudios previos fase II han estudiado la aplicación de Doxorubicina liposomal en pacientes con Mesotelioma sarcomatoide sin respuesta, pero con adecuada tolerancia a dosis de 50mg/m²sc cada 4 semanas. (26) en nuestro estudio no se valoro el porcentaje de respuestas en los pacientes con histología desfavorable ya que fueron pocos pacientes. En un estudio previo de la EORTC fase II donde se evaluó Doxorubicina liposomal como monodroga, se demostró respuestas en 6% de los pacientes y adecuada tolerancia, con toxicidad grado 3 y 4 principalmente hematológica y síndrome mano pie, no se reportaron toxicidades cardiacas debidas a la aplicación de Doxorubicina liposomal; a diferencia de nuestro estudio se aplicaron mas de 6 ciclos en el 44% de los pacientes; en el presente estudio se demostró 38% de respuestas y un buen perfil de seguridad con la aplicación de la combinación de Doxorubicina liposomal y Cisplatino, 66% con criterios de pobre pronostico según EORTC, sin evidencia de toxicidad cardiaca, ni reducciones en las dosis, siendo la principal toxicidad la hematológica en el . Se ha descrito la mejor distribución en tejido tumoral debido a la vida media de la Doxorubicina liposomal que le confiere la habilidad de escapar del sistema retículo-endotelial y permanecer en tejido neoplásico. (26). A pesar de la respuesta no se demostró mejoría en la sintomatología después de la aplicación de quimioterapia. En nuestro estudio se pudieron llevar a resección completa a 3 pacientes después de la inducción, siendo parte de las diferencias encontradas en la supervivencia entre los grupos de pacientes respondedores vs no respondedores.

CONCLUSIONES

El esquema de quimioterapia basado en Doxorrubicina Liposomal y Cisplatino fue bien tolerando (toxicidad hematológica grado 3-4 en 16.2%), con respuesta Global de 38% (mayor 20%), con una distribución tisular tumoral comparable a la del hígado y penetración superior a tejido pulmonar y tejido subcutáneo; es probable que en pacientes con derrame pleural masivo tenga poca penetración al tejido tumoral. Lo que sugiere efectividad similar a Pemetrexed – Cisplatino. Esto deberá confirmarse en estudios fase 3.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Ruffie PA: Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991;3:328-334
- 2.- Ong, ST, Vogelzang, NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: A review. *J Clin Oncol* 1996;14:1007
- 3.- Antman, KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:373S
- 4.- Aisner, J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107:332S
- 5.- Berghmans, T, Paesmans, M, Lalami, Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38:111
- 6.- Tomek, S, Emri, S, Krejcy, K, Manegold, C. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *Br J Cancer* 2003; 88:167
- 7.- Ruffie PA: Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 3:328'334, 1991
- 8.- Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal Computed Tomography Scans in the Selection of Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma for Comprehensive Treatment with Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Cancer* 2005 Feb 15;103(4):839-49
- 9.- Scagliotti G, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed Combined with Oxaliplatin or Carboplatin as First-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial *Clin Can Res* 2005;11:690-696
- 10.- Vogelzang, NJ. Multimodality therapy in mesothelioma: role of chemotherapy. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 531-542
- 11.- Kindler HL, Millard F, Herndon JE 2nd, et al : Gemcitabine for malignant mesothelioma : A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2001;31: 311-331
- 12.- Shin DM, Scagliotti GV, Kindler HL, et al: A phase II trial of pemetrexed in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Clinical outcome, role of vitamin supplementation, respiratory symptoms and lung function. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:294

- 13.- Volgenzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham, C. Et al. Phase III study of Pemetrexed in combination with Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma *J Clin Onc* 2003;21:2636-2644
- 14.- Lerner HJ, Schoenfeld DA, Martin A et al. Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. *Cancer* 1983; 52: 1981–1985
- 15.- Segal A, Whitaker D, Henderson D, Shilkin K. Pathology of mesothelioma. In Robinson BWS, Chahinian AP, eds. *Mesothelioma*. London: Martin Dunitz, 2002; 143–84
- 16.- Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM et al. Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27: 239–242.
- 17.- Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J et al. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 151–154.
- 18.- Fizazi K, Doubre H, le Chevalier T et al. Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 349–354. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 294–297
- 19.- Rose PG, Maxson JH, Fusco N et al. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol Oncol* 2001;82:323–328
- 20.- Campos SM, Penson RT, Mays AR et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:206–212
- 21.- Kim RJ, Peterson G, Kulp B et al. Skin toxicity associated with pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in the treatment of gynecologic cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:467
- 22.- Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, Fusco V, et al. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. *Cancer*. 1991 Jun 15;67(12):2984-7

- 23.- Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M et al. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer* 1999; 85: 2375–2384.
- 24.- Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, Liao S. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004 Oct 1;22(19):3902-8
- 25.- Garcia AA, Kempf RA, Rogers M, Muggia FM. A phase II study of doxil (liposomal doxorubicin): Lack of activity in poor prognosis soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1998; 9: 1131-3
- 26.- P. Baas, J. van Meerbeeck, H. Groen. Caelyx™ in malignant mesothelioma: A phase II EORTC study. *Annals of Oncology* 2000;11:697-700
- 27.- E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaertsc. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2009;45:228–247



Instituto Nacional de Cancerología

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Numero de Protocolo:

Fecha/Versión: 1 de Marzo de 2007/ Versión 1

Titulo: Estudio Fase II: Tratamiento paliativo con Doxorrubicina Liposomal más Cisplatino en pacientes con mesotelioma

Nombre del investigador principal: Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Nombre de la Institución: Instituto Nacional de Cancerología INCan

Domicilio: Av. San Fernando no. 22 Col. Sección XVI, Del Tlalpan C.P. 14080, México D.F.

Numero Telefónico: 56280400

Naturaleza y Finalidad del Estudio

Usted tiene un tipo de cáncer pulmonar conocido como mesotelioma maligno. Esta enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la edad de aparición de los síntomas entre 50 a 70 años con un período de latencia de 20 a 40 años. El mesotelioma maligno es una neoplasia asociada en un 80% a la exposición a asbesto.

Entre las opciones terapéuticas se encuentran: cirugía cuando el tamaño del tumor lo permita o quimioterapia con el objetivo de evitar el crecimiento del mismo y mejorar síntomas como: dolor, falta de aire y mejoría del estado general. Se han utilizado hasta la fecha numerosos agentes de quimioterapia y las respuestas para estas quimioterapias son muy similares. Sin embargo, el tratamiento más utilizado es quimioterapia con doxorubicina más cisplatino. Uno de los problemas que existe en el tratamiento con quimioterapia en mesotelioma es que los fármacos no llegan a la pleura, que es el revestimiento del pulmón, dificultando su acción. Por otro lado la doxorubicina liposomal es el mismo compuesto que se usa para la mayoría de los pacientes, pero que ha sido modificado para que tenga una mejor penetración a la pleura. Por lo que este estudio pretende analizar el beneficio "extra" de esta cualidad del fármaco, que ha sido probado ampliamente más la aplicación de un fármaco ya conocido como lo es el cisplatino.

Procedimiento del Estudio y Terapia del Estudio

Si se ofrece como voluntario para el estudio, será necesario realizar varias evaluaciones de rutina antes de que su médico decida si es apropiado que usted participe y reciba los tratamientos del estudio

Las evaluaciones incluyen lo siguiente:

- Su médico del estudio realizará un historial médico; evaluará su condición clínica, registrará sus signos vitales, medirá su talla y peso y valorará su estado funcional.
- Se obtendrán muestras sanguíneas (aproximadamente una cucharada de sangre) para revisar las cantidades de células en la sangre (biometría hemática) y para valorar la función de su hígado y riñones (perfil bioquímico).
- Se llevarán a cabo valoraciones radiológicas del tumor como lo es: tomografía (TAC), resonancia magnética (IRM) o radiografía para medir su enfermedad.

- Como parte de la evaluación de su enfermedad se tomará una biopsia (muestra) de su tumor (tejido tumoral), que va a ser disectado por broncoscopio al comienzo del estudio, si usted está de acuerdo.
- Firma del formulario de consentimiento escrito para el tratamiento antes de realizar cualquier prueba en el estudio

Usted recibirá quimioterapia a base de doxorubicina liposomal y cisplatino, el cada cuatro semanas por 6 ciclos. Cada periodo de cuatro semanas, (cada 30 días), representa un ciclo de quimioterapia. Recibirá un máximo de 6 ciclos de quimioterapia, según lo indique su médico del estudio. Será necesario que acuda a la clínica a recibir quimioterapia, pero por lo general regresará a casa el mismo día. Los pacientes que presenten respuesta parcial serán evaluados por un cirujano oncólogo para posible resección quirúrgica.

Usted asistirá a consulta cada cuatro semanas para una valoración, análisis de sangre (se le extraerá el equivalente o un poco más de una cucharada de sangre) y otras pruebas si fuera necesario. Usted recibirá el tratamiento mientras parezca estar obteniendo beneficio del mismo. Nosotros sabremos esto a partir de la repetición de la TAC IRM o radiografías que se realizarán. Si su enfermedad empeora o si experimenta demasiados efectos secundarios o si usted desea retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón, su médico suspenderá el tratamiento. Entonces se considerarán tratamientos alternativos adecuados.

Responsabilidades del Paciente

Para proteger su seguridad durante el estudio, es responsabilidad suya informar al médico del estudio sobre todos los medicamentos que toma antes de iniciar el estudio y mientras permanece en él. Esto incluye medicamentos "disponibles sin prescripción" y remedios herbales o naturales, además de los medicamentos prescritos.

Las mujeres con capacidad de procrear deben aceptar el uso de un método anticonceptivo efectivo mientras reciben el tratamiento del estudio y por lo menos 3 meses después del mismo.

Los varones cuya esposa o pareja pueda concebir deben aceptar el uso de control natal mientras reciben el tratamiento del estudio y por lo menos 3 meses después del mismo.

Riesgos y Efectos Secundarios

Los efectos secundarios de los fármacos quimioterapéuticos que recibirá, (Doxorrubicina Liposomal y Cisplatino) se listan a continuación. Usted puede o no tener cualquiera de estos efectos secundarios. Antes y después de cada dosis, se le pedirá que tome algunos medicamentos contra la náusea (antieméticos) para minimizar el riesgo de náuseas y vómito causados por la quimioterapia.

- Reducción en la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas, lo cual aumentará el riesgo de infección, disminuye la capacidad para formar coágulos sanguíneos o causa anemia.
- Alopecia (pérdida de pelo).
- Náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea o estreñimiento.
- Neuropatía periférica (entumecimiento u hormigueo en brazos y/o piernas).
- Erupción cutánea, urticaria, eritema (enrojecimiento de la piel) o prurito (comezón).
- Ototoxicidad, que incluye pérdida auditiva y vértigo (mareo).
- Trastornos visuales y cambios en el gusto.
- Dolor.
- Aumento en las pruebas de función renal.
- Trastornos en los eritrocitos séricos (alteraciones en las pruebas sanguíneas de laboratorio) que pueden ameritar tratamiento de reposición.
- Debilidad.

Daño Relacionado a la Investigación

Si usted tuviera alguna lesión o enfermedad que se presente como resultado directo de tomar parte en este estudio, se le proporcionará tratamiento médico que se coordinará a través de su investigador principal. Este tratamiento estará disponible sin costo para usted. Usted no renunciara a ninguno de sus derechos legales al firmar esta forma.

Por otro parte, si su problema de salud no es resultado directo del medicamento o de los procedimientos en este estudio, usted asumirá el costo de esa atención por los mecanismos que operarían normalmente en esa circunstancia.

Confidencialidad de Datos

Los registros obtenidos mientras participa en este estudio, así como los expedientes médicos relacionados, permanecerán como material estrictamente confidencial.

Los datos personales (p. ej., fecha de nacimiento) se reunirán y procesarán, pero solo para fines de la investigación relacionada con este estudio.

Con el objetivo de verificar la precisión de la información, los representantes autorizados por los investigadores así como las autoridades regulatorias y los miembros del comité de ética responsable deberán estar autorizados para revisar los registros del paciente con su médico. Para esto requiere de un permiso específico. Las personas encargadas de verificar la información están obligadas por ley a la estricta confidencialidad y a observar las leyes de protección de información.

Beneficios

Usted puede o no beneficiarse al tomar parte de este estudio. Un posible beneficio puede ser detener o hacer más lenta la progresión de su enfermedad, lo cual puede resultar en la prolongación de su vida. Su participación puede también contribuir a una mayor comprensión del manejo de la enfermedad y por lo tanto, ayudar a otros.

La participación en este estudio es completamente voluntaria y usted es libre de negarse o a tomar parte. Haga usted su elección sobre la base de lo que le hemos explicado y de lo que ha leído acerca del estudio y de otras formas de atención médica. Si decide no participar, existen otras opciones disponibles para usted si que se vea afectado el estándar de atención que reciba. Su médico le responderá las preguntas acerca del estudio en cualquier momento. Mientras se parte del estudio, le pediremos apegarse a las indicaciones de sus médicos y le informaremos de manera oportuna, cualquier resultado que pueda afectar su voluntad de continuar en el.

Si en algún momento usted o su médico consideran que la continuación en el estudio no es de beneficio para usted, o si es incapaz de seguir en el plan de tratamiento, el médico puede suspender el tratamiento. Pudieran existir otras razones administrativas o de seguridad que traigan como consecuencia la suspensión del tratamiento. Si su tratamiento es suspendido, se le solicitará someterse a un examen de rutina por su propia seguridad.

Contacto para Información Adicional

Si usted tiene alguna pregunta o dudas antes de que decida incorporarse al estudio, o en cualquier otro momento, por favor siéntase libre de contactar al investigador principal o algún otro miembro del equipo de investigación.

Dr. Oscar Arrieta Rodríguez (Investigador principal), Número telefónico 15958983.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Estudio Fase II: Tratamiento paliativo con Doxorrubicina Liposomal más Cisplatino en pacientes con Mesotelioma

Yo, _____, he discutido el estudio con el Dr. Oscar Arrieta R, y declaro lo siguiente:

- I. He recibido información clara y por escrito y entiendo el propósito de este estudio con los potenciales riesgos y beneficios que conlleva participar en el.
- II. Este documento describe el propósito y naturaleza de este estudio.
- III. Usted tuvo tiempo para revisar esta información.
- IV. Si sale del estudio no perderá ninguno de sus derechos legales.
- V. Su participación en este estudio es completamente voluntaria
- VI. Se me ha entregado una copia de este formato de consentimiento.

Al firmar este consentimiento, voluntariamente consiento y me ofrezco para participar en este estudio.

Nombre Completo del Paciente _____

Dirección _____

Teléfono _____ Firma _____ Fecha _____

TESTIGOS

Nombre Completo _____

Parentesco con el paciente _____

Dirección _____

Teléfono _____ Firma _____ Fecha _____

Nombre Completo _____

Parentesco con el paciente _____

Dirección _____

Teléfono _____ Firma _____ Fecha _____