



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

ESTUDIO FASE II. GEMCITABINA EN INFUSIÓN CONTINUA DÍA 1 Y 8 A DOSIS DE 250  
MG/METRO CUADRADO DE SUPERFICIE CORPORAL (M2SC) MAS CISPLATINO DÍA 1 A  
DOSIS 35 MG/M2SC COMO TRATAMIENTO DE MESOTELIOMA PLEURAL AVANZADO.

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

**DRA. WENDY ROSSEMARY MUÑOZ MONTAÑO**

**ASESORES:**

**DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRIGUEZ  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**



**MÉXICO, D. F.**

**Agosto 2013**



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.

## **CONTENIDO**

<b>MARCO TEORICO</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES DEL PROYECTO</b>	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>45</b>

## **I. MARCO TEORICO.-**

El mesotelioma maligno (MM) es una neoplasia rara, que crece a partir de las superficies de la pleura, peritoneo, pericardio y túnica vaginalis del testículo, siendo la pleura el sitio más frecuente de presentación de esta enfermedad (1,2,y3).

En Estados Unidos de América (EUA) la incidencia de MM en 2008 fue de aproximadamente 3300 casos por año (4), se estima que para el 2014 se diagnosticaran 2500 casos por año (5 y 6). Esta disminución en la incidencia se debe básicamente a que el uso de asbesto a disminuido desde 1970 (7 y 8). A diferencia de otros países como Gran Bretaña la incidencia de mesotelioma se piensa que llegara a un pico máximo estimado entre el año 2014 al 2020 y gracias a la regulación del uso de asbesto existirá una disminución de la misma (9). En México ocupa el 34 lugar de frecuencia entre las neoplasias malignas con predominio en hombres (10).

El principal factor de riesgo es la exposición laboral a asbesto. Los pacientes con este diagnóstico generalmente son de nivel socioeconómico bajo.

(11). Otros factores de riesgo descritos son: tratamiento previo con radioterapia supradiaphragmática (12 -14), Infección por virus SV-40 (15), exposición a erionita (mineral que se encuentra en la grava) (16) y factores genéticos juegan un rol importante para desarrollo de MM (17,18). Cabe señalar que el tabaquismo no es un actor de riesgo para MM (19). Aunque debemos señalar que el tabaquismo asociado a exposición a asbesto incrementa el riesgo de cáncer de pulmón (20).

Histopatológicamente el MM se divide en tres grupos el MM epitelial, MM sarcomatoide y el MM mixto, siendo el MM epitelial el más frecuente (60%) y el MM sarcomatoide es el de peor pronóstico (28-30). Siendo el pronóstico del MM avanzado malo, con supervivencias de 4-13 meses en pacientes sin tratamiento y 6-18 meses en pacientes tratados (31-33). Por el pobre pronóstico de la enfermedad se han estudiado métodos de screening en pacientes de alto riesgo (ej. Pacientes con exposición a asbesto), pero ninguno de ellos ha demostrado

beneficio en la disminución de mortalidad (34-36), de ahí que no se recomienda el screening es MM.

En cuanto a tratamiento este debe ser realizado por un equipo multidisciplinado y con experiencia en el manejo de MM, las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia (RT), y/o quimioterapia (6). Pacientes seleccionados (EC I-III, médicamente operables y con buen ECOG) son candidatos a tratamiento multimodal (37-41). La QT como modalidad única de tratamiento está indicada en pacientes médicamente inoperables en EC I-IV y a aquellos con histología sarcomatoide (31 y 42).

El estudio del tratamiento de MM avanzado es difícil por la baja prevalencia de la enfermedad y el pobre pronóstico de la misma por lo cual hasta el momento no existe un tratamiento estándar (43). Solo existe un estudio aleatorizado que comparó quimioterapia contra mejor cuidado de soporte el cual no mostró beneficio estadístico en supervivencia ni calidad de vida (44), sin embargo en este estudio se utilizaron esquemas de tratamiento de primera generación.

Basado en los resultados publicados en dos estudios fase III que estudiaron combinaciones de 6 ciclos de cisplatino con Pemetrexed (45) y Raltitrexed (46), en EUA el tratamiento convencional en MM no resecable es la combinación de Cisplatino y Pemetrexed ya que el Raltitrexed no está disponible en ese país, sin embargo su costo es elevado (alrededor de \$30 000 por ciclo tan solo el costo del medicamento).

Un tratamiento alternativo es el uso de gemcitabina. En estudios fase II la administración de gemcitabina en primera línea como monodroga en pacientes con MM demostraron respuestas del 7% y supervivencia global media de 4.7 a 8 meses (47,48). En estudios Fase II la combinación de gemcitabina y cisplatino ha demostrado respuestas de 12-33% con una media de supervivencia global de 10 a 13 meses (49-51). La combinación de gemcitabina y carboplatino ha demostrado respuestas del 26% con supervivencia global media de 66 semanas (52). La combinación de gemcitabina y oxaliplatino también ha demostrado respuestas del 40% con supervivencia global media de 12 meses (53), sin embargo estos esquemas también tienen altos costos.

En cáncer de pulmón avanzado estudios clínicos fase I han demostrado que la dosis máxima tolerada (DMT) de Gemcitabina disminuye de forma importante en pacientes a los que se les aplica en infusión continua, de esta manera la DMT es de 450, 250 y 180mg/m<sup>2</sup> en infusiones de 3, 6 y 24 horas respectivamente (54-57). La explicación de este fenómeno se basa en la saturación de la enzima Deoxicitidina cinasa, por lo que al administrar dosis altas en poco tiempo existe alta concentración de metabolito activo de Gemcitabina no metabolizada. Al dar el medicamento en infusión prolongada la concentración intracelular de metabolito activo es mayor y la dosis administrada puede ser disminuida (58,59). Un estudio Fase II aleatorizado en Cáncer de Pulmón de células no pequeñas sugiere que la IC de gemcitabina 250 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino tiene similar tasa de respuesta y sobrevida que la dosis estándar con similar toxicidad pero reducción significativa del costo (60), lo cual podría permitir recibir a pacientes con mesotelioma avanzado tratamiento con esquemas efectivos.

Por lo anterior, considerando que en la actualidad el tratamiento del mesotelioma maligno avanzado continúa siendo difícil, ya que no ha sido posible



impactar en su evolución y biología tumoral y se ha establecido como una neoplasia de difícil manejo, observándose en la mayoría de los pacientes recurrencia o progresión de la enfermedad, a pesar del manejo multimodal. En este estudio se plantea probar el beneficio de la combinación de cisplatino asociado a la administración de gemcitabina en infusión continua de 6 horas a dosis menor de la convencional.

## II. ANTECEDENTES DEL PROYECTO

---

El estudio del tratamiento de MM avanzado es difícil por la baja prevalencia de la enfermedad y el pobre pronóstico de la misma, por lo cual hasta el momento no existe un tratamiento estándar (43). Solo existe un estudio aleatorizado que comparó quimioterapia contra mejor cuidado de soporte el cual no mostró beneficio estadístico en supervivencia ni calidad de vida (44), sin embargo en este estudio se utilizaron esquemas de tratamiento de primera generación.

En un meta análisis publicado en el año 2002 el cisplatino demostró ser el medicamento con mayor actividad en pacientes con MM (61), sin embargo, el carboplatino también ha demostrado buenas respuestas (62) por lo que los platinos se consideran parte importante en el tratamiento de esta neoplasia. Y se ha estudiado el beneficio de combinaciones con nuevos medicamentos, entre los cuales los más importantes han sido el Pemetrexed (63), Ralitrexed (64), Gemcitabina (47) y Doxorubicina liposomal pegilada (65).

Con respecto a estos medicamentos se han realizado dos estudios fase III:

- En el estudio EMPHACIS se aleatorizaron 456 pacientes a recibir Cisplatino (75mg/metro cuadrado de superficie corporal (m<sup>2</sup>SC)) monodroga o combinado con Pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>SC). Los resultados de este estudio mostraron aumento significativo de la supervivencia media (12.1 vs 9.3 meses, P =.020); mediana de tiempo a progresión (5.7 vs 3.9 meses, P=0.001); y respuesta (41% vs 16.7%, P= < 0.0001) en pacientes en el brazo de tratamiento combinado (45).
- En otro estudio publicado en el año 2005, 250 pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con Cisplatino (80mg/m<sup>2</sup>SC) como monodroga o combinado con Ralitrexed (3mg/m<sup>2</sup>SC). Los resultados de este estudio demostraron beneficio significativo en pacientes con tratamiento combinado con aumento en respuesta (13.6% vs 23.6% P=0.05) y mejoría en supervivencia a un año (40% vs 46% P=0.04) (46).

Basado en los resultados publicados en estos estudios, en EUA el tratamiento convencional en MM no resecable es la combinación de Cisplatino y Pemetrexed ya que el Ralitrexed no está disponible en ese país, sin embargo su costo es elevado (alrededor de \$30 000 por ciclo tan solo el costo del medicamento).

### **1.- Gemcitabina en mesotelioma maligno**

Un tratamiento alternativo es el uso de gemcitabina (2',2'-difluorodeoxicitidina), la cual forma parte del grupo de los antimetabolitos. Medicamento que requiere activación intracelular para ejercer su actividad citotóxica. La enzima deoxicitidina cinasa es responsable de la activación metabólica de la gemcitabina. De esta manera la convierte en gemcitabina monofosfato, y posteriormente gracias a otras cinasas es fosforilada hasta convertirse en gemcitabina trifosfato la cual se incorpora al ADN inhibiendo su función y síntesis. También inhibe la función de la DNA polimerasa y de la

ribonucleotido reductasa alterando la síntesis y reparación del ADN. La gemcitabina se administra vía intravenosa y a nivel sanguíneo es metabolizada de forma extensa a su catabolito metabólico (Difluorodeoxiuridina), 90% del cual es excretado por vía urinaria. La vida media de la gemcitabina es de 3.6 a 19 horas. La gemcitabina es un medicamento habitualmente bien tolerado cuya toxicidad limitante de dosis es la hematológica, principalmente neutropenia y trombocitopenia. Otras toxicidades menos frecuentes son fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, disnea y síndrome urémico-hemolítico (66).

En estudios tempranos fase II la administración de gemcitabina en primera línea como monodroga en pacientes con MM demostraron cierto beneficio con respuestas del 0-7% y supervivencia global media de 4.7 a 8 meses (47,48). Basado en estos resultados se han realizado estudios que combinan gemcitabina con un platino. Tres estudios fase II han demostrado que la combinación de cisplatino con gemcitabina tienen una respuesta de 12-33% con una media de supervivencia global de 10 a 13 meses (49-51). La combinación de gemcitabina y carboplatino ha demostrado respuestas del 26% con supervivencia global media

de 66 semanas (52). La combinación de gemcitabina y oxaliplatino también ha demostrado respuestas del 40% con supervivencia global media de 12 meses (53), sin embargo estos esquemas también tienen altos costos.

Además de estos estudios, en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica del 2007 se presentó un estudio fase II aleatorizado ('???) en el cual se trató a los pacientes con cisplatino y gemcitabina y se aleatorizaron a recibir Bevacizumab o placebo. Los resultados de este estudio no demostraron beneficio de la adición de bevacizumab sin embargo la supervivencia media fue de 15 meses lo que es similar a lo demostrado con la combinación de cisplatino y pemetrexed y con menor costo, es por esto que existen centros en los que se utiliza combinación de gemcitabina y platino como primera línea en MM. Resultados muy parecidos se obtuvieron en la reciente publicación del British Journal of Cancer, donde se observó que el agregar bevacizumab al tratamiento incrementa la toxicidad (3 muertes relacionadas a tratamiento) y no la supervivencia (68).

## **2.- Gemcitabina en infusión continua.**

La dosis estándar de gemcitabina en pacientes con mesotelioma maligno es de 1250-1500 mg/m<sup>2</sup>SC en infusión de 30 minutos en tres aplicaciones semanales en ciclos de 4 semanas.

En cáncer de pulmón avanzado estudios clínicos fase I han demostrado que la dosis máxima tolerada (DMT) de Gemcitabina disminuye de forma importante en pacientes a los que se les aplica en infusión continua, de esta manera la DMT es de 450, 250 y 180mg/m<sup>2</sup> en infusiones de 3, 6 y 24 horas respectivamente (54-57). La explicación de este fenómeno se basa en la saturación de la enzima Deoxicitidina cinasa, por lo que al administrar dosis altas en poco tiempo existe alta concentración de metabolito activo de Gemcitabina no metabolizada, sin embargo, al dar el medicamento en infusión prolongada la concentración intracelular de metabolito activo es mayor, por lo que la dosis administrada puede ser disminuida (58,59).

Un estudio Fase II aleatorizado en Cáncer de Pulmón de células no pequeñas que incluyó 249 pacientes en estadios IIIB o IV, que no habían recibido un tratamiento previo, se ha realizado para valorar la Infusión Continua (IC) de gemcitabina en comparación con la administración estándar de la misma. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: el grupo A recibió tratamiento a base de gemcitabina a dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup>SC en infusión de 20 a 30 minutos; el grupo B recibió Gemcitabina a dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>SC en infusión continua de 6 horas. Ambos grupos recibieron Gemcitabina los días 1 y 8 asociado a Cisplatino (dosis: 75mg/m<sup>2</sup>SC) los días 2 de cada ciclo de 3 semanas, por un total de 4 ciclos y seguidos de 2 ciclos extra de Gemcitabina como monodroga. Las únicas diferencias estadísticas entre grupos incluyeron mayor número de pacientes con pérdida de peso >5% y antecedente de otros tumores en el grupo de pacientes a quienes se les administró gemcitabina en infusión de 6 horas. La toxicidad entre grupos fue similar. No existió diferencia significativa en respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre grupos (60). Lo cual podría



permitir recibir a pacientes con mesotelioma avanzado tratamiento con esquemas efectivos y con reducción significativa del costo.

### III. JUSTIFICACIÓN

---

El mesotelioma maligno es una neoplasia poco frecuente en nuestro país, sin embargo representa un reto en el tratamiento de las neoplasias, ya que no ha sido posible impactar en su evolución y biología tumoral y se ha establecido como una neoplasia de difícil manejo pues a pesar del tratamiento con quimioterapia y el manejo quirúrgico cuando es posible realizarlo, los pacientes tienen un deterioro importante en su calidad de vida y la mayoría tendrá recurrencia o progresión de la enfermedad.

En base a los reportes de estudios en los cuales se ha valorado la administración de gemcitabina en infusión prolongada en combinación con cisplatino en otras neoplasias, en los cuales se ha observado tasas de respuesta similares en cuanto a respuesta y supervivencia, con toxicidad similar, este estudio plantea probar el beneficio de esta combinación con la ventaja de requerir una dosis menor con el mismo efecto, con lo que se reduciría el costo del manejo con

quimioterapia aproximadamente 5 veces en comparación a la dosis estándar de gemcitabina y alrededor de 8 veces menos que cuando se utiliza pemetrexed. Y si bien el aspecto económico no debería considerarse el principal factor al momento de la elección de tratamiento de ningún paciente, es importante considerarlo en estos pacientes ya que la mayoría son personas con condición socioeconómica baja sin recursos en muchas ocasiones para el tratamiento.

Otra contribución de este estudio además de probar la utilidad de la infusión continua a menores dosis de gemcitabina es encontrar si hay una mejor respuesta en aquellos pacientes en quienes se expresen mayores niveles de ERCC1.

## IV. OBJETIVOS

---

### Objetivo Primario.

- Determinar la respuesta al manejo con Gemcitabina en dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>SC en infusión de 6 horas combinado con cisplatino en pacientes con diagnóstico de Mesotelioma Maligno no resecable.

### Objetivos Secundarios.

- Evaluar toxicidad de la combinación de Gemcitabina en dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 6 horas en combinación con cisplatino en pacientes con Mesotelioma Maligno no resecable.
- Evaluar la sobrevida libre de progresión (SVLP) y la supervivencia media (SVM) en pacientes con diagnóstico de MM no resecable tratados con esta combinación.

## V. HIPOTESIS

---

- La combinación de Gemcitabina a dosis de 250mg/m<sup>2</sup>SC en infusión de 6 hrs aplicada en día 1 y 8 combinada con cisplatino aplicado en día 1 de ciclos de 3 semanas tendrá la misma efectividad que el tratamiento con administración estándar de gemcitabina, con un perfil de toxicidad comparable en pacientes con diagnóstico de mesotelioma maligno avanzado.



## **VI. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

---

### **Diseño**

Se trata de un Estudio clínico descriptivo, longitudinal, prospectivo en pacientes con mesotelioma maligno pleural avanzado, para evaluar la respuesta al manejo con quimioterapia basada en infusión prolongada de gemcitabina a dosis baja.

### **Población.**

En la población de estudio se incluirán pacientes con diagnóstico inicial de mesotelioma pleural maligno avanzado o pacientes en seguimiento y con datos de progresión o recurrencia evaluados en la Consulta Externa del Instituto Nacional de Cancerología de México.

Los pacientes recibirán manejo con quimioterapia a base de Gemcitabina a 250 mg/m<sup>2</sup>SC en infusión de 6 horas los días 1 y 8 de ciclos de 3 semanas

combinado con cisplatino a 35 mg/m<sup>2</sup>SC el día 1 del ciclo o carboplatino (AUC 5) en caso de contraindicación para el uso de cisplatino (deterioro de la función renal, con una depuración de creatinina menor de 60 mL/min).

**Criterios de inclusión.**

- Pacientes con mesotelioma pleural maligno avanzado histológicamente confirmado, con enfermedad irresecable que no hubieran recibido tratamiento previo o con progresión de la enfermedad posterior a uso de quimioterapia.
- Edad 18-75 años.
- Karnofsky mayor o igual a 70.
- Adecuado funcionamiento de la médula ósea: leucocitos  $3.5 \times 10^9/L$ ; plaquetas  $100 \times 10^9/L$ ; hemoglobina 10.0 g/dL.
- Adecuado funcionamiento renal: depuración de creatinina mayor de 40 ml/min.



- Adecuado funcionamiento hepático: bilirrubina menor de 2.0  $\mu\text{mol/L}$ ; transaminasas menos del doble de límite superior normal.

### **Criterios de exclusión**

- No candidatos o que rehusaron tratamiento con quimioterapia.
- No aceptan inclusión en estudio.
- Datos de síndrome de vena cava superior, dolor óseo severo o metástasis a sistema nervioso central que ameritara manejo urgente con otras modalidades de tratamiento

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que expresen su deseo de no continuar con el estudio.

## **Definición de variables.**

### **Variables Dependientes.**

**Supervivencia libre de recaída o progresión.** Periodo comprendido entre el inicio del tratamiento y fecha en que se documenta recaída o progresión de la enfermedad, ya sea por criterios clínicos, de laboratorio o de imagen.

**Supervivencia Global.** Periodo que comprende entre el inicio del tratamiento y fecha de fallecimiento o último registro médico del paciente.

**Respuesta a quimioterapia.** Evidencia de respuesta parcial o completa por criterios de RECIST en caso de enfermedad medible.

Al principio del estudio se valoraran algunas características demográficas como edad, nivel socioeconómico, ocupación, escolaridad, Karnofsky, ECOG, así como exámenes de laboratorio que incluyan: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, pruebas de función renal. Esto será realizado por los médicos involucrados en el estudio.

Se evaluará la respuesta al tratamiento de acuerdo a RECIST de acuerdo a la modificación descrita en el 2003 por Byrne y Nowak (40), que será evaluado por médicos radiólogos especializados en oncología, de acuerdo a lo cual se mide el grosor del tumor perpendicular a la pared torácica o mediastino, en dos posiciones en tres niveles separados en cortes transversos en Tomografía Computada ( TC). Los cortes transversos deben ser de al menos 1 cm de diferencia y relacionados con puntos anatómicos que puedan ser comparables en las siguientes valoraciones. La suma de las seis medidas definen una medida unidimensional que es la que se considera para valorar el porcentaje de respuesta. Se define Respuesta completa como la desaparición de todas la lesiones blanco sin evidencia de tumor. Respuesta Parcial se define como la disminución de al menos

30% en la medición total del tumor. Una respuesta confirmada requiere al menos dos valoraciones con 4 semanas de diferencia. Enfermedad progresiva se define como incremento de al menos el 20% en la medida del tumor. Los pacientes con enfermedad estable no cumplen los criterios para Respuesta completa o Enfermedad Progresiva. La evaluación de respuesta se realizará de acuerdo a RECIST, utilizando el mismo método de imagen que se evaluó de manera inicial.

La evaluación de calidad de vida y toxicidad será evaluada en cada administración de ciclo de quimioterapia, por medio de la valoración del ECOG así como por medio de Escala EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cáncer Symptom Scale). Se valorará calidad de vida con el cuestionario EORTC C30 versión 3.0 y su módulo específico para cáncer de pulmón LC 13 en español. Cuestionarios que son autoaplicables y con un tiempo aproximado de 10 minutos. Se realizarán varias mediciones a lo largo del estudio las cuales serán antes de iniciar el tratamiento y después de cada ciclo de tratamiento.

El cuestionario EORTC 30 versión 3 consta de 30 preguntas que evalúan síntomas generales del cáncer, con cuatro opciones de respuestas: 1, en absoluto; 2, un poco; 3, bastante; 4 Mucho

Además se evalúa una subescala de Estado Global de Salud o también denominada QoL y Por último tenemos los síntomas que constan de un solo ítem.

Para las escalas funcionales y sintomáticas multi-item se obtendrá primero un "Raw Score" el cual equivale al promedio de los puntajes obtenidos para cada una de las preguntas que constituyen la subescala multi-item. Estos análisis e obtendrán con la siguiente fórmula:

$$RS = (I1 + I2 + I3 + \dots + IN) / N$$

Donde:

RS= Raw Score

I= Puntaje en pregunta específica

N= Número de preguntas que constituyen la subescala

El módulo QLQ LC30, consta de 13 ítems que se organizan en escalas multiítems y preguntas individuales que cubren síntomas del cáncer de pulmón de disnea, dolor, hemoptisis, tos y efectos secundarios de la quimioterapia, y radioterapia de pérdida de cabello, neuropatía, dolor en la boca y disfagia.

El grupo de calidad de vida de la EORTC ha validado este módulo a través de su aplicación en dos estudios multicéntricos internacionales, en los cuales se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, no se incluyen pacientes con mesotelioma. Presento niveles adecuados de confiabilidad y Validez <sup>(1)</sup>

Al finalizar el tratamiento, los pacientes serán evaluados en seguimiento en la consulta externa cada mes por medio de exploración física, exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático, así como radiografía de tórax y Tomografía Computarizada (TC) cada 2 meses. En caso de progresión de la enfermedad se

valorará la aplicación de otra línea de quimioterapia así como paliación de síntomas.

### **Análisis estadístico**

La supervivencia libre de progresión y la supervivencia en meses se determinará usando el método de Kaplan Meier con prueba estadística de long Rank.

El análisis estadístico se realizara con el paquete estadístico SPSS versión 15.0<sup>©</sup> con un nivel de significancia de  $\alpha = 0.05$

## **VII.- RESULTADOS.-**

### ***Población de pacientes***

Este estudio se realizó en la clínica de pulmón de oncología torácica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) que es el centro de referencia de la ciudad de México e incluyó pacientes de Enero 2009 a julio de 2013, en total se analizaron 37 pacientes con diagnóstico histológico de mesotelioma maligno, con estadio III / IV (49 y 51 % respectivamente) irresecables. La mediana de edad al diagnóstico fue de 59,8 ( $\pm$  11,8 años). Siendo el sexo masculino el más afectado representando el 64,9% de los pacientes. Cabe señalar que el 84% de los pacientes tenían histología epitelioide. En total, el 81,1% y el 18,9% tienen la enfermedad de alto y bajo riesgo respectivamente de acuerdo a la clasificación de riesgo EORTC, (ver Tabla 1).



Tabla 1. Características clínicas basales		
Características		%
Pacientes incluidos	37	
Genero		
Masculino	24	64.9
Femenino	13	35.1
Edad (años)		
Mediana $\pm$ s.d.	59.8 $\pm$ 11.8	
Tabaquismo		
No fumadores	16	43.2
Fumadores	21	56.8
Exposición a asbesto	19	51.4
Exposición a humo de leña	14	37.8
Estadio clínico		
IIIB	18	49
IV	19	51
Histología		
Epitelial	31	83.8
Sarcomatoide	5	13.5
Mixto	1	2.7
ECOG-PS		
0	4	10.8
1	25	67.6
2	8	21.6
Mediana de tratamiento recibido	5	
Albumina g dl -1		
Reducción de dosis	8	21.6
Otras modalidades de tratamiento		
Recibieron radioterapia	13	36.1
Surgery *	8	
R0	2	
R1 / R2	6	
Respuesta		
Respuesta parcial	17	47.2
Enfermedad estable	13	36.1

Progresión	6	16.7
Respuesta global	17	47.2
Sin respuesta	19	52.8
EORTC		
Buen pronóstico	7	18.9
Pobre pronóstico	30	81.1
Abbreviations: ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; EORTC = European Organisation of Research for Cancer; Karnofsky = Karnofsky performance status. *cirugía con intent curative		

### ***Tasa de respuesta***

Un paciente no tenía enfermedad evaluable, de ahí que se analizaron 36 pacientes, en los cuales se observó respuestas parciales en el 47,2% (17/36; IC del 95% 31,8-62,6), enfermedad estable en el 36,1% (13/36; IC del 95%,), y progresión de la enfermedad en el 16,7% (6/36; IC del 95%). Ningún paciente presentó respuesta completa. Los pacientes que respondieron a la quimioterapia fueron re-evaluados por el departamento de cirujanos torácicos. Ninguno de los pacientes con histología sarcomatoide respondieron al tratamiento (0% (0/5)) en comparación con el 58,8% (17/31) de los pacientes con histología epitelial (p 0,047, prueba exacta de Fisher). De todos los pacientes con una respuesta al

tratamiento 8 pacientes fueron elegibles para la cirugía (con intento curativo), pero sólo en 2 pacientes fue posible la citorreducción completa (R0).

### ***Evaluación de la toxicidad***

Los efectos tóxicos agudos graves se enumeran en la Tabla 2. Cabe señalar que no se reportaron casos de muerte relacionada con el tratamiento, así mismo ningún paciente abandonó el tratamiento secundario a los efectos secundarios producidos por este. Un paciente tuvo aumento de los niveles de creatinina y requirió cambio de cisplatino a carboplatino. Ningún paciente informó déficits auditivo durante el tratamiento que amerite la realización de audiometría. Los efectos secundarios grado 3 ó 4 más comúnmente reportado fueron náuseas (10,8%) y diarrea (5,4%). Toxicidad hematológica grado  $\geq 3$  manifestado por neutropenia (27%), trombocitopenia (16,2%), anemia (13,5%) y linfopenia (13,5%). (ver tabla 2).

Tabla 2 efectos adversos						
Grado (%) – Pacientes 37	1	2	3	4	Grade 3+4	All grades toxicity
Leucopenia	16.2	40.5	5.4	2.7	8.1	64.8
Neutropenia	5.4	32.4	24.3	2.7	27	64.8
Neutropenia febril						
Linfopenia	27	27.8	13.5	0	13.5	68.3
Anemia	27	43.2	13.5	0	13.5	83.7
Thrombocitopeni a	16.2	5.4	10.8	5.4	16.2	37.8
Elevación de Creatin	13.5	2.7	2.7	0	2.7	18.9
Elevación AST	10.8	0	0	2.7	2.7	13.5
Elevación ALT	10.8	0	2.7	0	2.7	13.5
Nausea	24.3	40.5	10.8	0	10.8	75.6
Diarrea	16.2	5.4	5.4	0	5.4	27
Fatigue	35.1	29.7	2.7	0	2.7	67.5
Mucositis	2.7	2.7	0	0	0	5.4

\*Los grados de toxicidad se definieron de acuerdo a Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (version 4.0). AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase

### ***Supervivencia libre de progresión.-***

Importante señalar que la mediana de seguimiento fue de  $13,4 \pm 12$  meses.

La mediana del número de ciclos recibidos del tratamiento en cuestión fue de cinco.

La mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 6,6 meses [95% IC, 4.7 hasta 8.5 meses, ver la figura 1]. Los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron una mejor supervivencia 10.9 meses (IC 95%, 6.3 a 15.5

meses) que los pacientes que no respondieron con  $p:0.009$ . Los pacientes menores de 60 años tuvieron una mejor SLP 10,9 meses [IC 95%, 3,7 a 18,1 meses] que los que tienen 60 o más años, el 5,5,  $p 0,018$  [IC, 3.6 a 7.5 meses 95%]. De los pacientes que recibieron el esquema de quimioterapia analizado en primera línea vs segunda línea de tratamiento se observó una tendencia a mejor SLP (6.6 vs 5.4 IC 95%  $p:0.499$ ). La SLP de pacientes con antecedente de exposición a asbesto fue 10,9 meses [95% CI, 4,0 a 17,8 meses] en comparación con 5,5 meses [95% CI, 4.8 hasta 6.2 meses] de los no expuestos,  $p 0,059$ . Los pacientes del grupo EORTC mal pronóstico tuvieron una supervivencia peor que aquellos en el grupo de buen pronóstico,  $p 0,05$ , 4,6 meses [95% IC, 1.3 a 7.9 meses] y 6,9 meses [95% IC, 2.3 a 11.4 meses], respectivamente. Después de la progresión a esta combinación de cisplatino o carboplatino más infusión prolongada de gemcitabina, 35 (92,1%) y 27 (71,1%) pacientes recibieron quimioterapia de segunda línea basado en pemetrexed, gemcitabina, o vinorelbina.

Figura 1: mediana de supervivencia libre de progresión

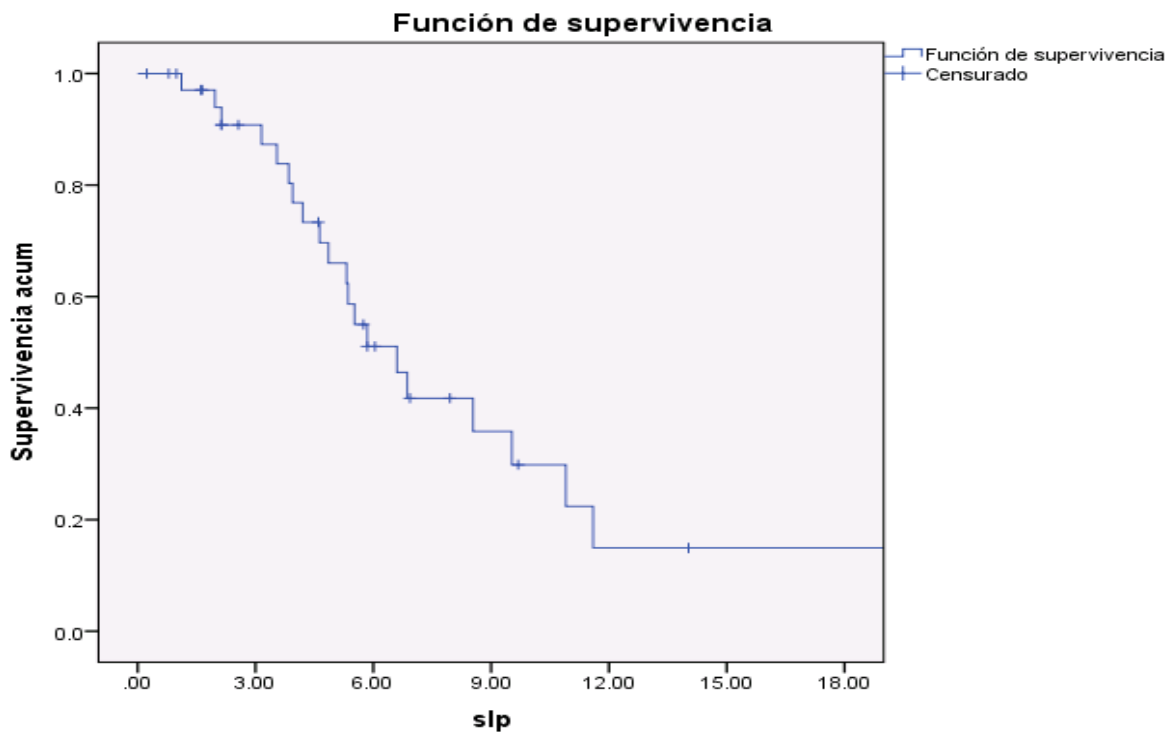
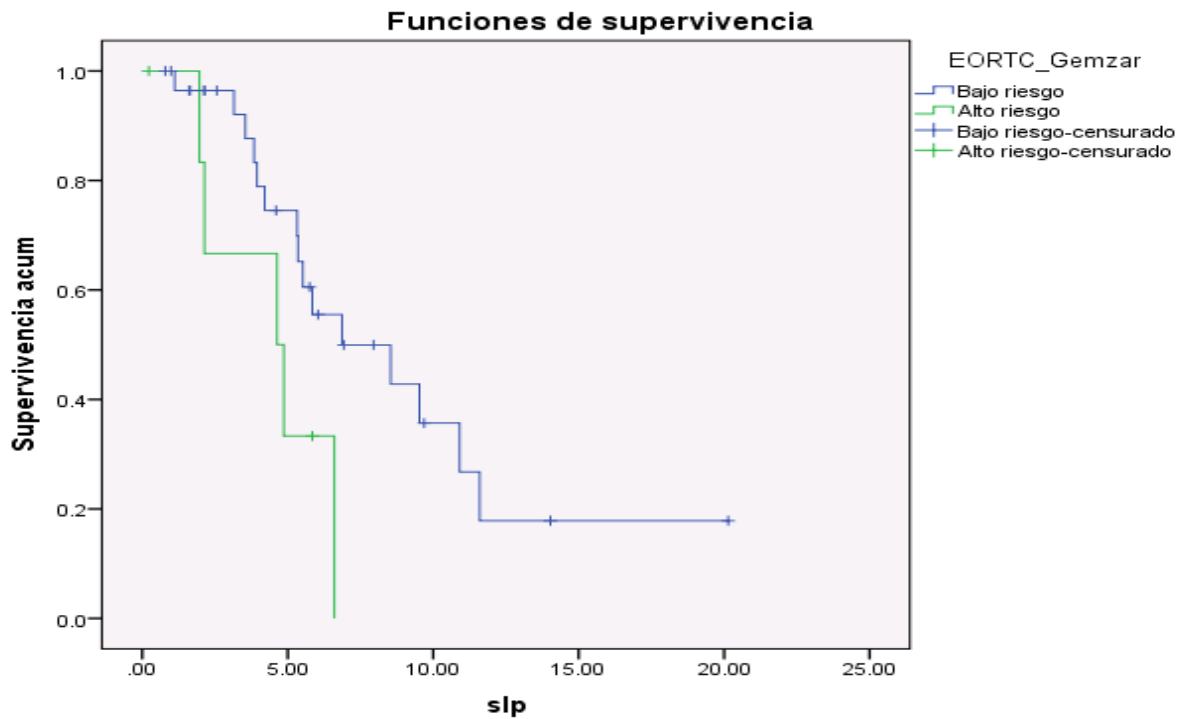
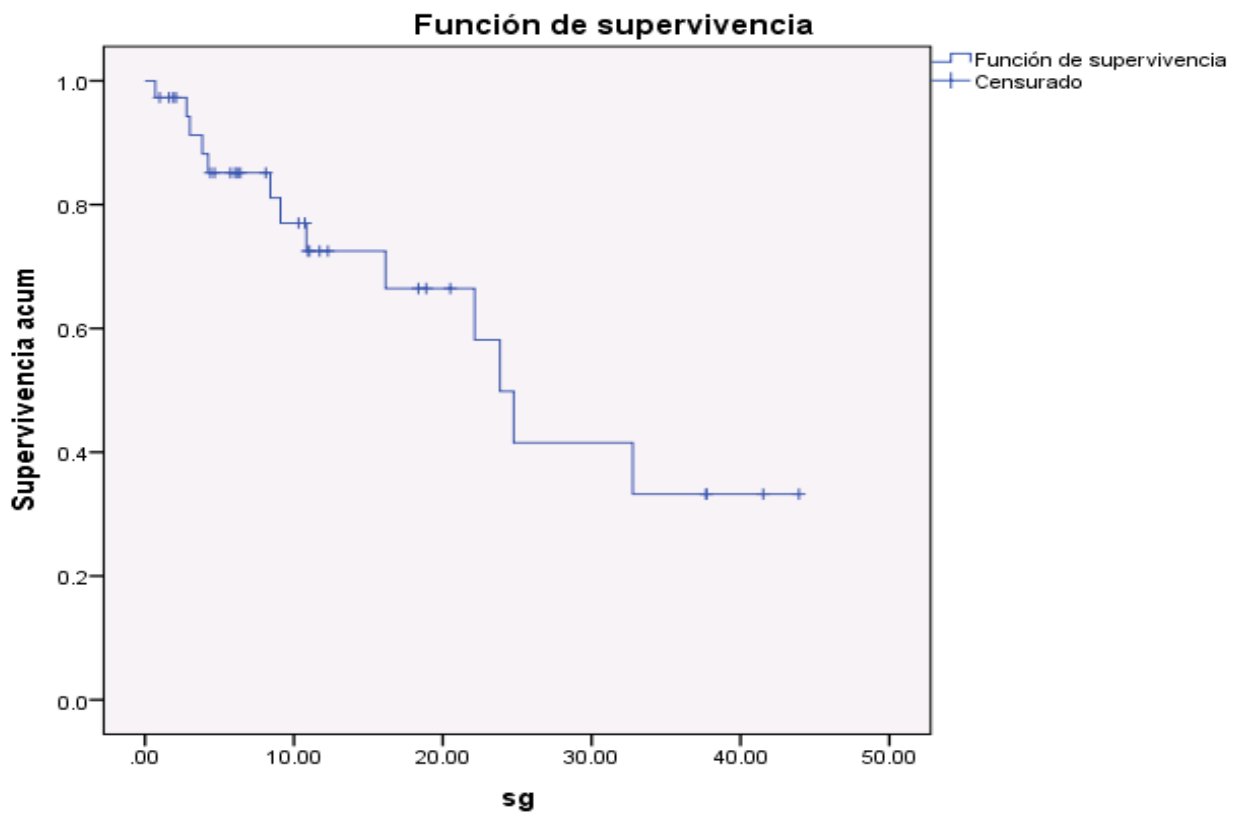


figura 2: supervivencia libre de progresión según EORTC



### **Supervivencia global.-**

En los pacientes que recibieron tratamiento con cisplatino e infusión continua con gemcitabina se observó una supervivencia global de 15.7 meses (IC 95%, 6.6 a 24.8 meses). Si tomamos en cuenta todas las líneas de tratamiento a las cuales el paciente ha sido sometido, podemos ver que la media de supervivencia global se incrementa hasta 23.8 meses (IC 95%, 19.9 a 27.7 meses). (ver figura 2)



## VIII.- DISCUSIÓN.-

El mesotelioma maligno es un tumor de mal pronóstico, con una mediana de SG 4 a 13 meses en pacientes sin tratamiento y de 6 a 18 meses en los pacientes con quimioterapia paliativa. En un meta-análisis realizado en 2002, cisplatino mostró ser el fármaco más importante para el tratamiento de MM avanzado (Berghmans et al, 2002). Después de este estudio, la combinación de cisplatino y nuevos fármacos se han investigado para determinar su papel en el tratamiento de estos pacientes. Sólo pemetrexed y raltitrexed en combinación con cisplatino se han estudiado en ensayos clínicos de fase III, en los que se ha observado mejor SG en comparación con cisplatino solo (Vogelzang et al, 2003; van Meerbeeck et al, 2005; Kelly et al, 2011). La combinación de cisplatino y pemetrexed fue establecido como estándar de tratamiento en primera línea después de los resultados de un ensayo de fase III que comparó la combinación vs cisplatino solo, en el que se reportó un aumento en la mediana de SG (12,1 frente a 9,3 meses,  $p = 0,020$ ), mediana de supervivencia libre de progresión (5,7 frente a 3,9 meses,  $p = 0,001$ ) y mayores tasas de respuesta objetivas (41,3% vs



16,7%,  $p = 0,0001$ ). En nuestra institución, la mayoría de los pacientes, no tienen acceso a la seguridad social o el seguro médico. Debido a los costos de pemetrexed es difícil que los pacientes puedan recibir el tratamiento estándar para mesotelioma maligno. Las combinaciones de cisplatino con otras efectivas drogas (vinorelbina, gemcitabina) no se han estudiado en ensayos clínicos de fase III (Sorensen et al, 2008).

La combinación de quimioterapia en primera línea en mesotelioma maligno fue establecida a base de cisplatino con pemetrexed como estándar con fundamento en un estudio de fase III aleatorizado, el cual incluyó 456 pacientes, y mostró superioridad significativa de la asociación de pemetrexed y cisplatino *versus* cisplatino aislado, a favor de la primera con tasas de respuesta (41 *versus* 16.7%,  $p < 0.001$ ), supervivencia libre de progresión (5.7 *versus* 3.9 meses; HR=0.68;  $p = 0.001$ ) y SG (12 *versus* 9 meses; HR=0.77;  $p = 0.020$ ). Ese estudio llevó a la aprobación del pemetrexed en el mesotelioma de pleura como tratamiento de primera línea. Otro estudio de fase III con 250 pacientes, comparó cisplatino con raltitrexed *versus* cisplatino aislado y mostró un aumento

de la tasa de respuesta (13.6 *versus* 23.6%,  $p=0.056$ ) y de la SG media de 8.8 para 11.4 meses ( $p=0.048$ ). En latinoamerica se prefiere el esquema de cisplatino y pemetrexed, por el acceso más fácil y porque los resultados parecen ser más robustos. Sin embargo, un estudio reciente que comparó los resultados de la combinación de cisplatino con pemetrexed con la combinación de cisplatino y raltitrexed demostró resultados semejantes, con mejor relación costo efectividad para la combinación de raltitrexed con cisplatino. Por lo tanto, esa combinación representa una alternativa legítima en el tratamiento de primera línea del mesotelioma pleural. El programa de acceso expandido del pemetrexed para mesotelioma evaluó la tasa de respuesta y SG de las combinaciones cisplatino/pemetrexed y carboplatino/pemetrexed en 843 pacientes tratados con cisplatino y pemetrexed, se observó una tasa de respuesta del 26.3% y supervivencia mediana en 1 año del 63%. En 811 individuos tratados con carboplatino y pemetrexed, la tasa de respuesta fue del 21.7% y la supervivencia mediana del 64% en 1 año. Un análisis combinado de dos estudios de fase II, los cuales incluyeron 178 pacientes, evaluó la eficacia de la QT

con carboplatino y pemetrexed en adultos mayores (con más de 70 años) *versus* individuos más jóvenes y mostró resultados semejantes entre los grupos. Un estudio de fase II publicado recientemente demostró, en 62 pacientes, una tasa de respuesta del 29% y supervivencia mediana de 14 meses, con la combinación de carboplatino y pemetrexed en primera línea. Los siguientes esquemas quimioterapéuticos demostraron actividad en el mesotelioma: vinorelbina aislada – respuesta global (RG) del 16 al 24%; vinorelbina con cisplatino – RG del 29.6% en 54 individuos estudiados; irinotecán con cisplatino – RG del 26% en 15 casos estudiados; gemcitabina y cisplatino – RG variando del 23 al 47%; carboplatino y gemcitabina – RG del 26% en 50 pacientes estudiados; raltitrexed seguido de oxaliplatino – RG del 30% en 30 pacientes tratados, cisplatino y doxorubicina – RG del 25% en 26 individuos tratados; y cisplatino y doxorubicina liposomal pegilada – RG del 45.5% en 27 casos tratados.

Otro estudio de fase II evaluó la toxicidad y eficiencia del esquema con gemcitabina en dosis baja e infusión prolongada asociada a cisplatino. El estudio incluyó 78 pacientes y mostró toxicidad tolerable y RG del 50%. Dos estudios de fase II evaluaron la adición de bevacizumab a la QT, siendo uno aleatorizado con adición de bevacizumab a cisplatino y gemcitabina y el otro no aleatorizado con adición de bevacizumab a cisplatino y pemetrexed. Ninguno de los dos demostró beneficio aparente con la adición de bevacizumab a la QT. Un estudio de fase II/III aleatorizado comparando cisplatino y pemetrexed, con o sin la adición de bevacizumab, mostró tasa de control de enfermedad del 73.5% en el brazo con bevacizumab *versus* el 43.2% en el brazo de QT aislada, permitiendo su continuación. Los pacientes anteriormente tratados pueden, todavía, tener beneficio de la QT de segunda línea. La combinación de vinorelbina y gemcitabina promovió respuesta parcial en el 10% y SG de 11 meses en un grupo de individuos anteriormente tratados con pemetrexed. El pemetrexed aislado proporcionó respuesta parcial en el 6 al 19% de los casos anteriormente tratados con otros esquemas La talidomida en los individuos

previamente tratados con QT o en asociación con cisplatino y pemetrexed en primera línea, mostró control de enfermedad mayor que 6 meses en el 30% de los casos en un estudio australiano.

En el presente estudio de fase II, se evaluó la actividad antitumoral de la combinación de cisplatino con gemcitabina en infusión continua de 6 horas en pacientes con mesotelioma maligno avanzado. Nuestros resultados muestran que esta combinación es activa, con respuesta parcial en el 47,2% (17/36; IC del 95% 31,8-62,6), enfermedad estable en el 36,1% (13/36; IC del 95%,), y respuesta parcial de aunque la mayoría de los pacientes tienen características de mal pronóstico (81.1%) según la clasificación de riesgo EORTC. Además, la toxicidad era manejable, así mismo es importante señalar que ningún paciente se retiró del tratamiento debido a efectos secundarios, y no se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

Respecto a la mejoría en la calidad de vida mostró cambios antes y después del segundo ciclo de quimioterapia en el estado funcional, disnea, tos y dolor torácico.

En conclusión, la combinación de gemcitabina 250 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua para 6 horas más cisplatino demostró ser una combinación activa para el tratamiento de MPM con perfil de toxicidad aceptable y a menor costo por lo tanto accesible para la población en general para recibir tratamiento contra mesotelioma maligno

Debido a que este es un estudio de fase II con un pequeño número de pacientes, es necesario para llevar a cabo estudios de fase III que comparan gemcitabina en IC mas cisplatino contra cisplatino / pemetrexed o cisplatino / raltitrexed para determinar como estándar del tratamiento en primera línea.

#### IV. REFERENCIAS

---

1. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211-218.
2. Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012;38:605- 612.
3. Chekol SS, Sun CC. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: diagnostic studies and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:113-117.
4. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, Scurman BK, Foster ED. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev.* 2008 Nov;17(6):525-34.
5. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:576-588.
6. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27:2081-2090.
7. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980;46:2736-2740. Available at:
8. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011;119:514-518.
9. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *British journal of cancer.* 2005 Feb 14;92(3):587-93.
10. Luis Dominguez GC, Oscar Arrieta, Edgardo Jimenez, Alejandro Padilla. *Manual de Oncología: Procedimientos médico quirúrgicos*; 2010.
11. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer.* 1980 Dec 15;46(12):2736-40.
12. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer.* 2007 Apr 1;109(7):1432-8.

13. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Sep 21;97(18):1354-65.
14. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006 Jul 1;107(1):108-15.
15. Ramael M, Nagels J, Heylen H, De Schepper S, Paulussen J, De Maeyer M, et al. Detection of SV40 like viral DNA and viral antigens in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 1999 Dec;14(6):1381-6.
16. Carbone M, Baris YI, Bertino P, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:13618-13623.
17. Carbone M, Korb Ferris L, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med* 2012;10:179.
18. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011.
19. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, et al. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011;14:76- 121.
20. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:1069- 1079.
21. Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012;38:605- 612.
22. Chekol SS, Sun CC. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: diagnostic studies and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:113-117.
23. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992;34:718-721.
24. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980;46:2736-2740.
25. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011;119:514-518.
26. Malignant mesothelioma mortality--United States, 1999-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:393-396.



27. Nishikawa K, Takahashi K, Karjalainen A, et al. Recent mortality from pleural mesothelioma, historical patterns of asbestos use, and adoption of bans: a global assessment. *Environ Health Perspect* 2008;116:1675-1680.
28. Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *American journal of clinical pathology*. 2005 May;123(5):724-37.
29. Hinterberger M, Reineke T, Storz M, Weder W, Vogt P, Moch H. D2-40 and calretinin - a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcomatoid differentiation. *Mod Pathol*. 2007 Feb;20(2):248-55.
30. Hammar SP. Macroscopic, histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural features of mesothelioma. *Ultrastructural pathology*. 2006 Jan-Feb;30(1):3-17.
31. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2006 Jul;1(6):591-601.
32. Lee CW, Murray N, Anderson H, Rao SC, Bishop W. Outcomes with first-line platinum-based combination chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a review of practice in British Columbia. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2009 Jun;64(3):308-13.
33. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):1007-17.
34. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35:479-495.
35. Van Meerbeeck JP, Hillerdal G. Screening for mesothelioma: more harm than good? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:781-782
36. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:97-104
37. de Perrot M, Feld R, Cho BCJ, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27:1413-1418.
38. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27:3007-3013.
39. Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Permetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2009.

40. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo- adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:1196-1202.
41. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long- term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-63.
42. Kelly RJ, Sharon E, Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2011;73:256-263.
43. Tomek S, Emri S, Krejcy K, Manegold C. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: past results and recent developments. *British journal of cancer*. 2003 Jan 27;88(2):167-74.
44. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1685-94.
45. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636-44.
46. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6881-9.
47. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, Groen HJ, Manegold C, Ardizzoni A, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group*. *Cancer*. 1999 Jun 15;85(12):2577-82.
48. Kindler HL, Millard F, Herndon JE, 2nd, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR. Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2001 Feb-Mar;31(2-3):311-7.
49. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, Muzio A, Bretti S, Numico G, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *American journal of clinical oncology*. 2005 Jun;28(3):223-6.
50. Kalmadi SR, Rankin C, Kraut MJ, Jacobs AD, Petrylak DP, Adelstein DJ, et al. Gemcitabine and cisplatin in unresectable malignant mesothelioma of the pleura: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9810). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008 May;60(2):259-63.

51. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *British journal of cancer*. 2002 Aug 27;87(5):491-6.
52. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, Manzini Vde P, Palmisano V, Oniga F, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2791-7.
53. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, Schreiber J, Bork I, Wollscgkaeger B, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clinical lung cancer*. 2003 Mar;4(5):294-7.
54. Akrivakis K, Schmid P, Flath B, Schweigert M, Sezer O, Mergenthaler HG, et al. Prolonged infusion of gemcitabine in stage IV breast cancer: a phase I study. *Anti-cancer drugs*. 1999 Jul;10(6):525-31.
55. Anderson H, Thatcher N, Walling J, Hansen H. A phase I study of a 24 hour infusion of gemcitabine in previously untreated patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*. 1996 Aug;74(3):460-2.
56. Maurel J, Zorrilla M, Puertolas T, Anton A, Herrero A, Artal A, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine at 3-h infusion in refractory, heavily pretreated advanced solid tumors. *Anti-cancer drugs*. 2001 Oct;12(9):713-7.
57. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Oliva C, Calabresi F. Prolonged infusion gemcitabine: a clinical phase I study at low- (300 mg/m<sup>2</sup>) and high-dose (875 mg/m<sup>2</sup>) levels. *Investigational new drugs*. 1997;15(2):115-21.
58. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, et al. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):491-8.
59. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1991;27(4):258-62.
60. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Vrankar M, Zadnik V. Gemcitabine in brief versus prolonged low-dose infusion, both combined with cisplatin, for advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2009 Sep;4(9):1148-55.
61. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2002 Nov;38(2):111-21.
62. Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Graziano S, Aisner J, et al. Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1990;27(3):239-42.

63. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1556-61.
64. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer*. 2003 Feb;39(3):353-7.
65. Skubitz KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. *Cancer investigation*. 2002;20(5-6):693-9.
66. DeVita V LT, Rosenberg S. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 8th ed: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
- 67.- pemetrexet + carboplatino 2007 se presentó en asco
- 68.- G L Ceresoli, P A Zucali, M Mencoboni, M Botta, F Grossi, D Cortinovia, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *British Journal of Cancer* (2013), 1–7
69. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zheng Z, Boulware D, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5808-15.
- 70.- Benjamin Besse, Ken A. Olausson, Jean-Charles Soria, Roussy, Villejouis; and Ken A. ERCC1 and RRM1: Ready for Prime Time?. *J Clin Oncol* 31:1050-1060. © 2013
- 71.- Fisher LA, Samson L, Bessho T: Removal of reactive oxygen species-induced 3'-blocked ends by XPF-ERCC1. *Chem Res Toxicol* 24:1876-1881, 2011
- 72.- McVey M, Lee SE: MMEJ repair of double-strand breaks (director's cut): Deleted sequences and alternative endings. *Trends Genet* 4:529-538, 2008
73. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by **ERCC1** in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983–91.
74. Chen P, Wiencke J, Aldape K et al. Association of an ERCC1 Polymorphism with Adult-Onset Glioma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2000; 9: 843-7.