

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS”**

**EVALUACIÓN DE TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN PARA EL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**AUTOR: Dr. Jorge Luis Soriano García
Profesor Auxiliar e Investigador Agregado
Especialista de 2do Grado en Oncología
Hospital “Hermanos Ameijeiras”**

**TUTOR: Dr. Narciso Montejo Viamontes
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular
Especialista de 2do Grado en Cirugía General
Hospital “Hermanos Ameijeiras”**

**ASESORA: Lic. Ana María Vázquez López
Doctora en Ciencias Biológicas
Profesora e Investigadora Titular
Centro de Inmunología Molecular**

**Ciudad Habana
2009**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS”**

**EVALUACIÓN DE TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN PARA EL GRADO CIENTÍFICO
DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**AUTOR: Dr. Jorge Luis Soriano García
Profesor Auxiliar e Investigador Agregado
Especialista de 2do Grado en Oncología
Hospital “Hermanos Ameijeiras”**

**TUTOR: Dr. Narciso Montejo Viamontes
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular
Especialista de 2do Grado en Cirugía General
Hospital “Hermanos Ameijeiras”**

**ASESORA: Lic. Ana María Vázquez López
Doctora en Ciencias Biológicas
Profesora e Investigadora Titular
Centro de Inmunología Molecular**

**Ciudad Habana
2009**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS”**

EVALUACIÓN DE TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

RESUMEN

TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN PARA EL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

**AUTOR: Dr. Jorge Luis Soriano García
Profesor Auxiliar e Investigador Agregado
Especialista de 2do Grado en Oncología
Hospital “Hermanos Ameijeiras”**

**TUTOR: Dr. Narciso Montejo Viamontes
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Titular
Especialista de 2do Grado en Cirugía General
Hospital “Hermanos Ameijeiras”**

**ASESORA: Lic. Ana María Vázquez López
Doctora en Ciencias Biológicas
Profesora e Investigadora Titular
Centro de Inmunología Molecular**

**Ciudad Habana
2009**

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a las siguientes personas su aporte, sin el cual este trabajo no se hubiera realizado.

Tutor: Prof. Dr. Narciso Montejo Viamontes, y **Asesora:** Prof. Dra. Ana María Vázquez López.

Otros colegas que contribuyeron a las investigaciones contenidas en esta tesis:

Mayté Lima, Noyde Batista, Joaquín González, María Victoria López, Yoanka Zarza, Myriam Rodríguez, Jorge L. Loys, Robin García, Amparo Macías.

Profesionales extranjeros que contribuyeron a la realización de la tesis:

Prof. Franco Cavalli (por ampliarme el horizonte profesional); Dr. Franco Nolé (por el valioso soporte bibliográfico, y su generosidad para la introducción de la quimioterapia metronómica en Cuba).

Profesionales que revisaron el manuscrito original e hicieron sugerencias que lo mejoraron:

Rosa Jiménez, Carlos Santos, Domingo Pérez.

A mi familia, por inculcarme el amor al estudio y el empeño y perseverancia en conseguir los sueños.

A mis amigos, por su tolerancia y ayuda vital.

A mis compañeros de trabajo, sin los cuales no hubiera podido desarrollar un Servicio de Oncología.

A mi esposa, por su amor y comprensión, y su deseo de compartir mis sueños de formar un equipo de trabajo en la vida y en la profesión.

A mis hijos, por ser mi inspiración.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALAT	Alanina aminotransferasa o transaminasa glutámipirúvica
ASAT	Aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámicooxalacética
AZ	Ácido zoledrónico
AcM	Anticuerpo monoclonal
CM	Cáncer de mama
CMM	Cáncer de mama metastásico
EA	Evento adverso
EC	Ensayo clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Escala)
EE	Enfermedad estable
EER	Evento esquelético relacionado
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EVA	Escala visual analgésica
FA	Fosfatasa alcalina
GG	Gammagrafía
Her-2	Receptor HER-2/Neu
IC	Intervalo de confianza
IHQ	Inmunohistoquímica
ILE	Intervalo libre de enfermedad
IR	Índice de riesgo
IV	Intravenosa
LDH	Lactato deshidrogenasa
LSN	Límite superior normal
PM	Pamidronato
Prog	Progresión de la enfermedad
QM	Quimioterapia metronómica
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta o remisión completa
RE	Receptor de estrógenos
RMN	Resonancia magnética nuclear
RO	Respuesta Objetiva (respuesta completa más respuesta parcial)
RP	Respuesta o remisión parcial
RPg	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
SV	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TAC	Tomografía axial computadorizada
TTP	Tiempo a la progresión

TABLA DE CONTENIDO

Síntesis	
Indice de Abreviaturas	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Hipótesis	7
1.2. Objetivos.	7
1.3. Resultados que se presentan	7
1.4. Novedad Científica	8
1.3. Importancia científica y social de los resultados	9
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 Epidemiología	11
2.2 Bases Moleculares	12
2.3 Sitios de Metástasis	14
2.4 Diagnóstico de confirmación y de estadificación en el CMM	15
2.5 Factores Pronósticos en CMM	15
2.6 Estado Actual del tratamiento en las pacientes con CMM	16
2.7 Quimioterapia Metronómica	21
2.8 Vacuna anti-idiotípica 1E10-Alúmina	23
3-6. MÉTODO, RESULTADOS Y DISCUSIONES PARCIALES	
3. Artículo # 1: Evaluación del uso del esquema de paclitaxel con carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico	25
4. Artículo # 2: Evaluación del uso de Acido Zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso.	43
5. Artículo # 3: Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión	62
6. Artículo # 4: Estudio exploratorio de la combinación de quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato y vacuna anti-idiotípica 1E10-Alúmina en pacientes con cáncer de mama metastásico	76
7. DISCUSIÓN GENERAL	90
8. CONCLUSIONES	98
9. RECOMENDACIONES	99
Referencias Bibliográficas	100
Bibliografía del autor relacionada con la tesis	128
Anexos	130

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama invasivo es el tumor más frecuente en mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en este sexo a nivel mundial. La OMS lo considera un importante problema de salud pública en los países desarrollados, y de forma creciente en los países sub-desarrollados. Una de cada 9 a 12 mujeres padecerá la enfermedad a lo largo de su vida en los países del mundo occidental (IARC, 2002; Jemal A, y cols., 2008).

Existen numerosos factores asociados a un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer, como el estado hormonal de las pacientes, una menarquia temprana, y una menopausia tardía (incrementan 30%), el envejecimiento poblacional, antecedentes familiares de CM, y a la exposición exógena de hormonas, fundamentalmente relacionadas con la terapia hormonal de re-emplazo y aunque algo controvertido, con algunos anticonceptivos hormonales. Otros factores son: la dieta, la actividad física, la obesidad, ingestión de alcohol, así como las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2, y CHEK2 (Oliveira AM, y cols., 2005; MacMahon B, y cols., 2006; Glass AG, y cols., 2007; Chlebowski RT, y cols., 2009).

El CMM causa anualmente en el mundo más de medio millón de muertes (IARC, 2002; Jemal A, y cols., 2008). Aproximadamente entre 35% y 50% de las mujeres que desarrollan un CM, tendrán una enfermedad clínicamente metastásica de forma evolutiva (60% a 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos, y de 25% a 30% con ganglios axilares negativos), mientras que entre 6% y 10% debutarán como una etapa IV al diagnóstico inicial de la enfermedad. El 75% de las metástasis evolutivas se desarrollan en los primeros cinco años después del diagnóstico, pero desafortunadamente, un riesgo menor de recurrencia persiste hasta 20 a 30 años luego del diagnóstico inicial, en que se han documentado metástasis tardías (Jones SE, 2008; Beslija S, y cols., 2009).

Los factores pronósticos conocidos en el tumor primario original se relacionan directamente con el riesgo de desarrollar CMM. Estos factores incluyen: la edad, el estado de los receptores (hormonales, y el HER-2), la extensión de la enfermedad (es mayor la probabilidad en pacientes con tamaño tumoral mayor de 3 cm, y compromiso ganglionar axilar) (Guarneri V, Conte PF, 2004).

Los objetivos principales del tratamiento en el CMM son la prevención y paliación de síntomas, así como la prolongación de la SV, con calidad de vida. La decisión del momento óptimo de comienzo del tratamiento, su duración, y el término del mismo deberá realizarse individualmente debido a la variabilidad biológica de las pacientes y su enfermedad (Jones SE, 2008).

Desde hace pocos años, hemos experimentado un cambio significativo en la conducta ante el CMM debido al incremento sustancial de los tratamientos multimodales, que han provocado un aumento de la probabilidad de control de la enfermedad en pacientes muy seleccionados con enfermedad metastásica limitada (Guarneri V, Conte PF, 2004). Por otra parte, la disponibilidad de nuevos agentes con mayor actividad y mejor tolerancia, han inducido una prolongación en la SV en pacientes con CMM. Actualmente, la mediana del tiempo de SV para pacientes con enfermedad metastásica es aproximadamente 2 años (Chia SK, y cols., 2007).

La selección del tratamiento óptimo para la enfermedad metastásica se ha convertido en una gran dificultad debido a que un número mayor de agentes eficaces han sido progresivamente incorporados en el manejo en etapas tempranas (Goldhirsch A, y cols., 2007; Telli ML, Carlson RW, 2009). Como consecuencia de ello, aunque el número de pacientes que experimentan recurrencia está disminuyendo gradualmente, las opciones de tratamiento para pacientes que recurren son más influenciados por la exposición previa al

tratamiento adyuvante (Conte PF, y cols., 2007; Mauri D, y cols., 2008). Desafortunadamente, la mayoría de los ensayos conducidos en CMM no han tenido en cuenta todos estos factores que son necesarios para una adecuada toma de decisiones.

En Cuba, desde el año 2000 se comenzó a implementar un programa de recuperación de la Oncología Médica, y en el marco del mismo, se incrementó la cobertura de tratamiento a pacientes con CM. Como consecuencia de lo anterior, y como parte del programa, se priorizó la terapia adyuvante de las pacientes con CM en etapas tempranas (con los mejores estándares terapéuticos a nivel mundial en ese momento), y donde el programa fuera a tener un mayor impacto en términos de SV, y reducción de la mortalidad. Esto trajo como resultado, una disminución moderada del número de pacientes en enfermedad metastásica, pero los que desarrollan la misma, constituyen una importante dificultad tecnológica, y un reto para los oncólogos médicos, dada la pobre disponibilidad de fármacos en la actualidad en este escenario, en nuestro sistema nacional de salud.

En ese mismo período, en Europa y Norteamérica, fueron aprobados para su uso como tratamiento para el CMM refractario a las antraciclinas y/o taxanos: la capecitabina (incorporada luego a nuestro cuadro básico de medicamentos en el 2005), la gemcitabina, la doxorubicina liposomal pegilada y no pegilada, el paclitaxel unido a albúmina, y más recientemente, la ixabepilona (un análogo semisintético de la epotilona B), ya sea en regímenes de monoterapia, como en combinación. El alto costo de estos fármacos, y en ocasiones, las dificultades en la accesibilidad a un mercado estable y seguro han privado de estos tratamientos a nuestras mujeres, marcadamente a aquellas que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, y cuyas probabilidades de curación y control son muy bajas (Moreno-Aspitia A, Pérez EA, 2009b).

El servicio de Oncología Clínica del Hospital “Hermanos Ameijeiras” constituye un centro de referencia para la Oncología Médica a nivel nacional, y cuenta con los recursos humanos y materiales apropiados para la atención especializada de este tipo de pacientes con la complejidad diagnóstica y terapéutica que esto conlleva, además de atender un número importante de éstas con esta condición, lo que permite a los médicos adquirir la experiencia necesaria para su atención adecuada.

El diseño metodológico de la presente tesis, está basado en cuatro estudios realizados por el autor y su grupo de trabajo, que tienen en común el hecho de abordar el CMM, pero, en tres escenarios diferentes:

1. Con QT de primera línea en el sub-grupo de pacientes que recibieron antraciclinas en la adyuvancia: Evaluación del esquema de paclitaxel y carboplatino.
2. En un sub-grupo de pacientes con CMM a hueso, independientemente del tratamiento sistémico recibido para su enfermedad metastásica: Evaluación del ácido zoledrónico.
3. En pacientes con CMM en progresión, que recibieron al menos una línea de tratamiento para la enfermedad metastásica: Evaluación de la QM oral con ciclofosfamida y metotrexato (sola), y la combinación de la QM oral a la inmunoterapia con la vacuna terapéutica 1E10-Alúmina.

En el primer escenario, no existen informes sobre el uso de tratamientos sistémicos en pacientes con CMM en esta condición en la literatura nacional, y ante la no disponibilidad de fármacos u otros esquemas de QT para este sub-grupo de pacientes, y la imposibilidad de acceder a investigaciones clínicas internacionales con nuevos fármacos innovadores, se evaluó la efectividad de un esquema de combinación de dos fármacos incorporados al Cuadro Básico de Medicamentos (paclitaxel y carboplatino). Otro tanto ocurrió en las

pacientes con CMM a hueso, en las cuales a partir del 2005 se introdujeron los bifosfonatos en el país, y existía ya, una evidencia científica a nivel internacional de la efectividad en la utilización de estos fármacos, pero desconocíamos la experiencia nacional al respecto. Estas dos investigaciones clínicas observacionales se justifican desde el punto de vista ético pues existe una amplia experiencia internacional, y una fuerte evidencia científica con el uso de estos fármacos en estos mismos escenarios (Pavlakis N, y cols., 2005; Lipton A, y cols., 2006; Willemse PH, y cols., 2007; Aapro M, y cols., 2008; Tomova A, y cols., 2008), y en Cuba, no disponemos de otras alternativas terapéuticas eficaces para este tipo de pacientes con estas condiciones clínicas. De ahí, que un diseño de un EC controlado no se justificaría en lo absoluto, ni por la comunidad médica, ni por un Comité de Ética para la Investigación Clínica

En el escenario metastásico, podemos definir como resistencia o refractariedad al tratamiento (sea antraciclinas, taxanos o cualquier otro agente), a la progresión tumoral que ocurre durante el tiempo de tratamiento con el agente en cuestión, o hasta tres meses de haber completado el tratamiento con el mismo (Moreno-Aspitia A, Pérez EA, 2009a). Esta resistencia es la responsable de los fallos al tratamiento en más del 90% de las pacientes con CMM (Longley DB, Johnston PG, 2005). Algunos tumores son intrínsecamente resistentes, mientras que otros lo adquieren en el tiempo. En estos casos, el tumor puede hacerse resistente a una variedad de fármacos con diferentes mecanismos de acción (Chien AJ, Moasser MM, 2008). Estas pacientes se convierten en candidatas a recibir algún tratamiento con QT citotóxica, pero la probabilidad de una respuesta significativa disminuye progresivamente. Las recomendaciones basadas en la evidencia se han establecido para la enfermedad recurrente, y para la enfermedad metastásica, pero son limitadas para la enfermedad resistente, donde solo la capecitabina y la ixabepilona han

recibido la aprobación por la FDA (Agencia Regulatoria para Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América) para esta indicación (Roche Laboratories Inc, 2006; Bristol-Myers Squibb Company, 2009).

Ante la imposibilidad de acceder a la utilización de estos fármacos, y la inexistencia de otros esquemas terapéuticos posibles en nuestro país, comenzamos la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento que fueran económicamente viables en este tipo de pacientes. Al conocer el trabajo del Instituto Europeo de Oncología (IEO) con la quimioterapia metronómica (Colleoni M, y cols., 2002), y sus resultados preliminares alentadores en este escenario, nos entusiasmó la idea de evaluar en el marco de un estudio exploratorio un grupo de pacientes con fármacos muy conocidos como la ciclofosfamida y el metotrexato, pero en un esquema nuevo de administración. Los resultados iniciales de este estudio motivaron a los investigadores experimentales del Centro de Inmunología Molecular a realizar combinaciones de QT a bajas dosis con diferentes vacunas terapéuticas, resultando la anti-idiotípica 1E10-alúmina, la que mejor efecto terapéutico obtuvo en un modelo animal (Fuentes D, y cols., 2010).

Dado lo anterior, y la información emergente de la utilización exitosa de agentes biológicos como el bevacizumab o el lapatinib en pacientes con CMM (Miller K, y cols., 2007; Cameron D, y cols., 2008) se diseñó un estudio exploratorio de combinación de la quimioterapia metronómica oral con el preparado vacunal 1E10-alúmina en ausencia de un tratamiento estándar mundial disponible en nuestro país, y que a su vez, no superaba los índices de respuesta, ni las medianas de tiempo de SV que las obtenidas por la quimioterapia metronómica sola.

Sobre la base de lo antes expuesto, nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo:

1.1 Hipótesis

El uso de nuevos tratamientos sistémicos contribuye a incrementar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico, sin un incremento significativo de la toxicidad.

Para su demostración nos trazamos los siguientes objetivos:

1.2 Objetivos

General

Demostrar cómo el uso de nuevas combinaciones de fármacos por vía sistémica en el tratamiento de pacientes con CMM en el país, tiene un impacto en la SV, sin incrementar la toxicidad.

Específicos

1. Evaluar la efectividad y toxicidad del uso de combinaciones de fármacos convencionales en pacientes con CMM previamente tratadas con antraciclinas en la adyuvancia.
2. Mostrar el beneficio clínico de la utilización del ácido zoledrónico combinado a otros tratamientos sistémicos en pacientes con CMM a hueso.
3. Determinar la supervivencia y la toxicidad de la introducción de una estrategia de QM oral en pacientes con CMM en progresión luego de una línea de QT en enfermedad metastásica.
4. Evaluar la eficacia y administración segura de la combinación de QM con ciclofosfamida y metotrexato a la inmunoterapia utilizando la vacuna 1E10-Alúmina en pacientes con CMM en progresión luego de la utilización de al menos una línea de QT.

1.3 Resultados que se presentan

1. Los resultados están sustentados por la experiencia de 20 años acumulada por el autor en la especialidad de Oncología, y de manera particular, en la asistencia de pacientes con cáncer de mama, vinculado a la investigación y a la enseñanza. Estas investigaciones han sido temas de conferencias, congresos, publicaciones y presentaciones en eventos científicos nacionales e internacionales.
2. Los resultados preliminares de estos estudios han servido de base para las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica en cáncer de mama (protocolo de actuación asistencial del HHA, contenido en el Manual de Prácticas Médicas del mismo), así como para las instituciones que conforman la red nacional de Oncología. Los materiales científicos resultantes de estas investigaciones se han generalizado a nivel nacional, y constituyen documentos de consulta en los servicios oncológicos del país, que han repercutido en un incremento de la calidad de la atención en los departamentos de Quimioterapia Ambulatoria del país, además de constituir la plataforma de recomendaciones para la Guía Nacional de atención a pacientes con cáncer de mama, próxima a actualizarse.
3. El diseño utilizado para los EC de QM oral ha sido utilizado para el EC Fase II de comparación entre la QM oral y ésta más la vacuna terapéutica 1E10-Alúmina en CMM refractario al menos a una línea de QT (actualmente en curso).
4. El racional científico utilizado para el diseño y ejecución del ensayo de combinación de QM oral y vacuna terapéutica 1E10-Alúmina puede servir para la aplicación en otros escenarios de la Oncología.

1.4 Novedad Científica

La presente tesis es el primer trabajo de doctorado en Cuba dirigida al tratamiento sistémico del CMM, donde se exponen los primeros informes nacionales de utilización en ese

escenario de: 1) un esquema de combinación de dos fármacos convencionales (paclitaxel y carboplatino) en un régimen ambulatorio; 2) uso de un bifosfonato (ácido zoledrónico) en una localización tumoral; 3) una nueva estrategia de tratamiento con QM oral con ciclofosfamida y metotrexato. Estos constituyen los trabajos de referencia nacionales para posteriores estudios en esta localización tumoral o para la evaluación de nuevos productos en este mismo escenario.

Además de lo anterior, se exponen los resultados del uso de la QM oral con ciclofosfamida y metotrexato, que constituye la introducción tecnológica en el país de una nueva estrategia terapéutica, que puede ser reproducible racionalmente en el marco de EC para otras localizaciones. La combinación de este tipo de QM oral a la inmunoterapia con una vacuna terapéutica anti-idiotípica (1E10 con Alúmina) constituye el primer informe internacional de esta novedosa estrategia de combinación caracterizada por la facilidad de su administración y la utilización de fármacos pocos costosos.

1.5 Importancia científica y social de los resultados

La importancia científica y social está determinada por los resultados que se exponen y los elementos novedosos que aporta, primariamente en la efectividad de los esquemas utilizados, la prolongación de la SV obtenida, y con un mínimo de toxicidad en pacientes con CMM; y segundo, en la aplicabilidad y reproducibilidad de estas investigaciones en el resto de las unidades oncológicas del país. La utilización en las dos últimas investigaciones, de fármacos poco costosos con eficacia similar a la obtenida por esquemas intravenosos de alto costo, hace que sus resultados pueden ser aplicables (potencialmente) en cualquier país con recursos limitados.

Los resultados preliminares obtenidos con la combinación de QM oral a la inmunoterapia con la vacuna 1E10-Alúmina orientan a la continuidad de las investigaciones con esta

molécula y a profundizar en los mecanismos intrínsecos de la acción sinérgica de la combinación. El racional científico utilizado para el diseño y ejecución de este ensayo puede servir para la aplicación clínica en otros escenarios de la Oncología.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología

La incidencia del CM varía considerablemente en función de las áreas geográficas y de las etnias. Así, las mujeres caucasianas de Europa y Norteamérica tienen un riesgo cinco veces superior de padecer este tipo de cáncer que las mujeres asiáticas y africanas. Los factores genéticos subyacentes que contribuyen primariamente al CM en la mujer joven son similares en las poblaciones a nivel mundial, pero la exposición a las hormonas y los estilos de vida son los que varían ampliamente y juegan el papel principal en las mujeres posmenopáusicas (Amend K, y cols., 2006; Kamangar F, y cols., 2006; MacMahon B, y cols., 2006).

El CM en Cuba, ocupa el primer lugar dentro de las causas de incidencia, y la segunda en mortalidad, entre las neoplasias malignas del sexo femenino, con una tasa ajustada a la población mundial (TAM) de incidencia en el 2006, de 31,3 por 100 000 mujeres, mientras que la TAM de mortalidad en el 2008 fue de 14,9 y en ese año representó 15 % de las defunciones por cáncer en este sexo (Phillips AA, y cols., 2007; Torres P, y cols., 2007; Colectivo de Autores, 2009).

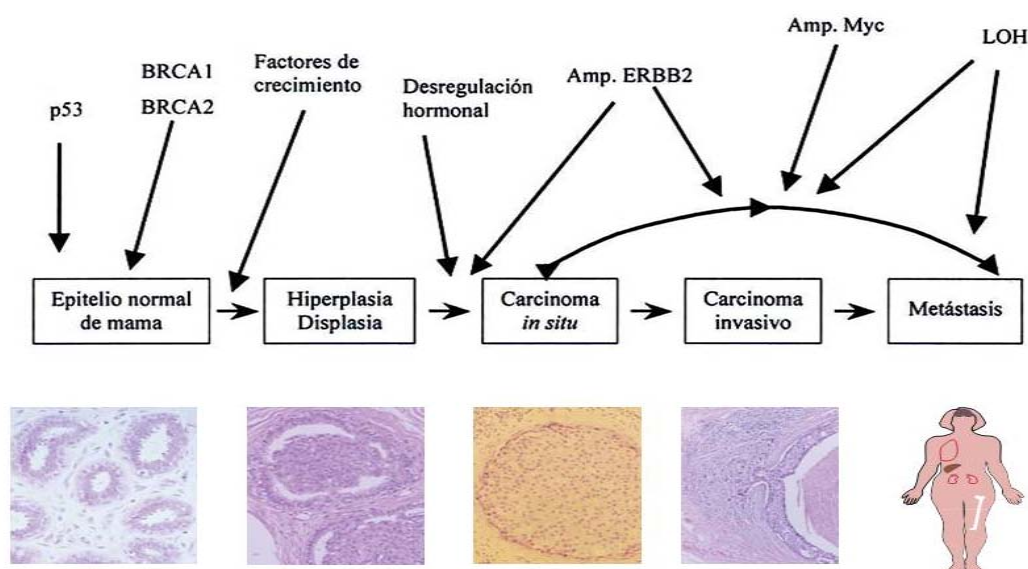
La tasa de SV es el indicador más directo de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento (Burzykowski T, y cols., 2008). Esta no sólo depende del tipo de cáncer y de las características del enfermo, sino que refleja múltiples factores relacionados con el sistema sanitario, como la prevención, el diagnóstico precoz de la enfermedad, y el tratamiento del cáncer (Paci E, y cols., 2005). La SV media europea a 5 años es de 67%, con valores que oscilan entre 44% en Polonia, y 76% en Suiza. En Cuba, la SV media a 5 años es de 64,6% (Bray F, y cols., 2004; Sant M, y cols., 2006; LaVecchia C, y cols., 2010).

2.2 Bases Moleculares

El CM es una enfermedad altamente heterogénea, desde el punto de vista histológico como molecular, y se caracteriza por la existencia de numerosas aberraciones genéticas (Antoniou AC, Easton DF, 2006). Existen evidencias de que el proceso de progresión tumoral ocurre en múltiples pasos a través de los cuales, y de forma secuencial, se van acumulando alteraciones genéticas en las células que configurarán el fenotipo de malignización. Muchas de estas alteraciones aún no han sido identificadas, y se desconoce cuál es su implicación en la progresión tumoral (Samant RS, y cols., 2007; Walsh T, King MC, 2007).

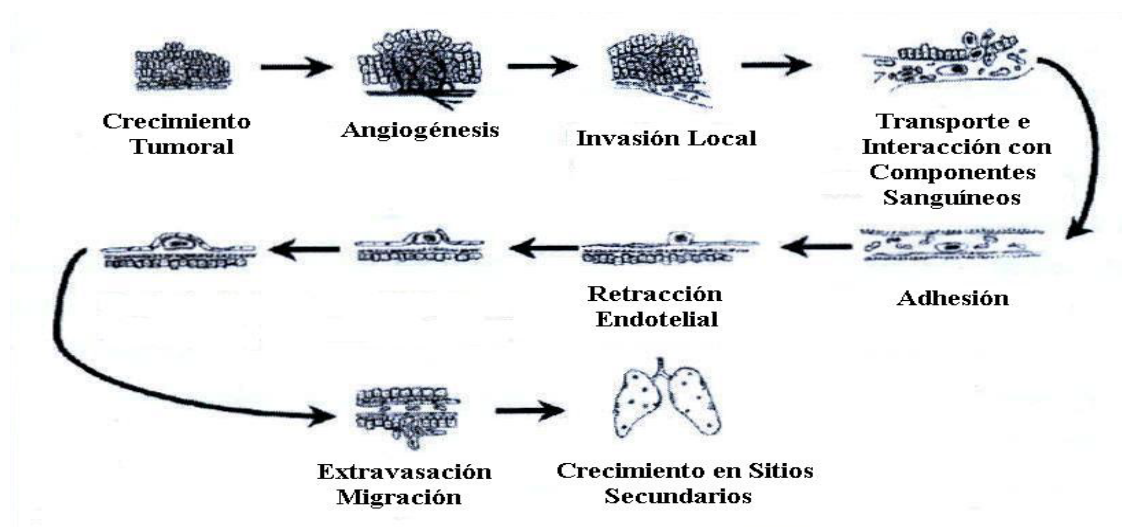
En la Figura 2.1 se muestra uno de los modelos propuestos para explicar la progresión del cáncer de mama, indicándose algunas de las alteraciones genéticas, como son, las alteraciones en p53, BRCA1 y BRCA2, factores de crecimiento, oncogenes, y pérdida de heterocigosis (LOH) en diferentes regiones del genoma (Bieche I, Lidereau R, 1995; Bogenrieder T, Herlyn M, 2003; Oliveira AM, y cols., 2005).

Figura 2.1 Modelo de progresión tumoral propuesto para cáncer de mama (Modificado del esquema original de Bieche y Lidereau, 1995).



La diseminación de las células del tumor primario a órganos distantes junto con la formación de metástasis es la culminación del proceso de progresión tumoral, que implica varias etapas y complejas interacciones entre las células tumorales y las células del huésped (Figura 2.2) (Hoon DS, y cols., 2006). Finalmente, las células tumorales tendrán que ser capaces de migrar dentro del órgano que han colonizado, y si esto va acompañado de un posterior crecimiento, se llegarán a formar metástasis macroscópicas, clínicamente detectables en un órgano diferente al de origen (Naumov GN, y cols., 2002). La complejidad del proceso metastásico hace que sea altamente selectivo, y que sólo una pequeña subpoblación de células que han migrado del tumor primario tenga el potencial necesario para superar todas las etapas y finalmente crecer en un órgano distante (Chambers AF, y cols., 2002; Fidler IJ, 2002,).

Figura 2.2 Etapas del proceso de progresión tumoral y diseminación metastásica (Modificado del esquema original de Welch y Rinker-Schaeffer, 1999, Welch 2002).



El desarrollo de las metástasis tardías (aparecen años después de la exéresis quirúrgica del tumor), implica que las células con habilidad metastásica permanecen en estado quiescente, como alternativa al crecimiento tumoral continuo. El desarrollo final de metástasis

clínicamente detectables depende tanto del propio tumor como del microentorno donde se encuentran y la relación que entre ellos se establezca, así como de la capacidad del sistema inmune del individuo para actuar de una forma efectiva durante ese periodo (Kim R, y cols., 2006). Este fenómeno forma parte del proceso secuencial y altamente selectivo, que implica múltiples interacciones huésped-tumor durante el desarrollo metastásico (Welch DR, Rinker-Schaeffer CW, 1999; Berger JC, y cols., 2005).

El microentorno del órgano diana juega un papel fundamental en modular la supervivencia y posterior crecimiento de las células metastásicas, ya que afecta la expresión génica, la adhesión celular, la invasión, y la respuesta a diferentes factores de crecimiento presentes en el medio, pudiendo determinar así la supervivencia o muerte celular (Mansel R, y cols., 2007). Los cambios en el microambiente tumoral y la interacción de las células epiteliales y estromales pueden ser muy importantes para la progresión tumoral, y el mejor conocimiento de las señales moleculares recíprocas que ocurren entre las células epiteliales normales y/o neoplásicas y las células del microambiente podría resultar en la identificación de nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento del CM (Schnitt SJ, 2010). Como se constata clínicamente, la interconexión de todos estos factores podrían favorecer el crecimiento de las metástasis años más tarde de la exéresis del tumor. Este estado quiescente duraría hasta que algún cambio en las células tumorales o en el tejido diana ofrezca una ventaja proliferativa.

2.3 Sitios de Metástasis

Las localizaciones más frecuentes de la primera recaída fueron: a nivel loco-regional, el lecho quirúrgico de 28% a 46%; y a distancia, el esqueleto de 27% a 31%, los pulmones de 11% a 19%, el hígado de 6% a 15%, y el cerebro (5-10%). En la mayoría de las ocasiones, cuando se detecta la enfermedad metastásica, está limitada a un solo órgano (65%), y

posteriormente pueden afectarse otros (Insa A, y cols., 1999). En los estudios necrópsicos, la incidencia en estas localizaciones puede incrementarse hasta alcanzar en el cerebro, pulmones, e hígado, un 50%, 75%, y 75%, respectivamente, y en órganos que clínicamente son diagnosticados en menos del 5% de las pacientes como corazón y ovarios, puede obtenerse hasta un 40% en cada uno de ellos (Gerber B, y cols., 2010).

2.4 Diagnóstico de confirmación y de estadificación en el CMM

La verificación cito o histológica de la enfermedad metastásica no es requerida rutinariamente, sin embargo, puede ser aconsejable para confirmar la presencia de un tumor metastásico (si existen dudas o ambigüedad, fundamentalmente en lesiones solitarias) y para caracterizar los marcadores biológicos asociados con la recurrencia del tumor, incluyendo la re-evaluación del estado de los receptores hormonales y del HER-2. La sistemática diagnóstica por imágenes debe incluir evaluación de sitios frecuentes de metástasis: pulmón, hígado y huesos (Singletary SV, Connolly JL, 2006; Harris L, y cols., 2007). La exploración imagenológica del sistema nervioso central debe ser considerada en todas las pacientes con HER-2 positivo, o en aquellas que presenten síntomas de compromiso de éste (von Minckwitz G, y cols., 2006; Harris L, y cols., 2007; Cardoso F, Castiglione M, 2009).

2.5 Factores pronósticos en el CMM

Un número de factores pronósticos clínicos y biológicos están asociados con respuestas clínicas a largo plazo (Tabla 2.1), que son clínicamente relevantes para la selección del tratamiento y determinar el pronóstico (buen estado general, localización metastásica ósea o en partes blandas, escaso número de sitios metastásicos, receptores hormonales positivos, HER-2 negativos, ILE mayor de 2 años, no haber recibido tratamiento adyuvante o para la enfermedad metastásica) (Soerjomataram I, y cols., 2008; Liu MT, y cols., 2009). Por otra

parte, se han diseñado múltiples modelos predictivos pronósticos en el CMM, basado en las características clínicas y del tumor (Sidoni, y cols., 2004; Andreopoulou E, Hortobagyi GN, 2008). No obstante, el modelo propuesto en el Hospital de la Ciudad de Nottingham (Williams, y cols., 1986), es el recomendado para su uso a nivel mundial, por su relativa sencillez (incorpora las variables: grado histológico, receptor de estrógenos, sitio inicial de metástasis, e ILE), y la clara definición de tres grupos de riesgo.

Tabla 2.1 Factores pronósticos en las pacientes con Cáncer de Mama Metastásico.

Factor Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Estado General (según Escala ECOG)	Bueno (0-1)	Malo (≥ 2)
Sitios Metastásicos	Hueso/Partes Blandas	Vísceras, SNC
Número de sitios metastásicos	< 2	≥ 2
Estado de los Receptores Hormonales	Positivos	Negativos
Estado del Receptor HER-2	Negativo	Positivo
Intervalo Libre de Enfermedad (años)	≥ 2	< 2
Tratamiento previo en la adyuvancia	No	Sí
Tratamiento previo para el CMM	No	Sí

SNC: Sistema Nervioso Central

2.6 Estado actual del tratamiento en las pacientes con CMM

La selección del tratamiento para las pacientes con CMM debe guiarse por los receptores hormonales (RE, y RPg) del tumor primario y/o sus metástasis, el estado del receptor HER-2, la duración de los intervalos libre de enfermedad (desde el diagnóstico del tumor

primario) y libre de tratamiento (desde la fecha de terminación del tratamiento adyuvante), la localización y extensión de las metástasis (visceral versus no visceral), tratamientos previos (incluyendo sus efectos y la tolerancia a los mismos), los síntomas de las pacientes, las preferencias de éstas, los efectos secundarios potencialmente previsibles de los tratamientos propuestos, así como la disponibilidad y acceso a los tratamientos (Beslija S, y cols., 2007).

En pacientes muy sintomáticas o con complicaciones que pongan en peligro la vida de éstas (compresiones medulares, lesiones destructivas óseas, hipercalcemia, ascitis, y derrames pleurales y pericárdicos sintomáticos), los tratamientos antineoplásicos, y medidas de soporte deben comenzarse inmediatamente, y pueden ofrecer paliación significativa de síntomas. Se ha sugerido un posible incremento en la prevalencia de compromiso del sistema nervioso central (SNC), lo cual puede resultar del incremento del uso de tratamientos sistémicos, pero con poca o nula penetración en el líquido cefalorraquídeo (ESO-MBC Task Force 2009; National Comprehensive Cancer Network 2009).

Tratamiento Endocrino: debe ser ofrecido en primera opción a la mayoría de las mujeres con CMM hormono-sensibles. La endocrinoterapia tiene una menor toxicidad, y las respuestas son más duraderas en comparación a la quimioterapia, sin diferencia en la SV global. Las pacientes con CMM hormonosensibles son caracterizadas por ILE > 2 años, no compromiso visceral (o limitado), menor número de sitios metastásicos, y lenta progresión de la enfermedad. Las pacientes que presentan una recaída antes de los 12 meses de finalizado, o bajo tratamiento endocrino adyuvante, son consideradas resistentes al tratamiento endocrino y deben recibir otras terapias alternativas (Parton M, Smith IE, 2008; Beslija, y cols., 2009; Cardoso F, Castiglione M, 2009).

Quimioterapia: constituye la piedra angular del tratamiento en las pacientes con CMM. No obstante, está asociada con una considerable toxicidad, y debe ser balanceada contra los beneficios potenciales. De ahí que la quimioterapia primaria debe ser ofrecida a pacientes cuyos tumores no sean sensibles o sean refractarios a la hormonoterapia, enfermedades viscerales voluminosas, de progresión rápida o síntomas severos relacionados con el tumor (independientemente del receptor hormonal). Al comienzo de la QT, se deberá realizar una evaluación de los síntomas relacionados con el tumor y el estado general, unido a una estadificación inicial que permitirá poseer una evaluación basal de la carga tumoral de la paciente (Beslija, y cols., 2009; Cardoso F, Castiglione M, 2009).

Durante el tratamiento, los síntomas de las pacientes, su estado general, y los exámenes de laboratorio se evaluarán en cada ciclo, y garantizarán un tratamiento seguro. La evaluación de respuesta se debe realizar cada dos o tres ciclos, para evitar un tratamiento inefectivo. La QT debe suspenderse si la toxicidad es prohibitiva o se confirma una progresión evidente. En estos casos, cualquier otro tratamiento deberá realizarse con la incorporación de nuevos agentes en el marco de ensayos clínicos (von Minckwitz G, 2006; Cardoso F, Castiglione M, 2009).

En la QT del CMM, los siguientes escenarios deben ser considerados:

- Tratamiento de primera línea
- Quimioterapia luego de tratamiento con antraciclinas
- Quimioterapia luego de tratamiento con antraciclinas y taxanos

No existe un régimen óptimo de QT en primera línea para el CMM, aunque las combinaciones con antraciclinas permanecen como los esquemas más comúnmente usados (Piccart-Gebhart MT, y cols., 2008). En pacientes quienes han recibido antraciclinas en el escenario adyuvante, o neo-adyuvante, dos principales opciones de tratamiento incluyen:

re-introducción de las antraciclinas (considerando la dosis acumulativa), o la aplicación de taxanos (Gheri D, y cols., 2005). Aquellas pacientes con recaídas precoces luego de tratamiento con taxanos y antraciclinas, debe ofrecérsele otros regímenes de tratamiento (Bajetta E, y cols., 2005; Soto C, y cols., 2006; Biganzoli L, y cols., 2007; Tomova A, y cols., 2008).

En pacientes con resistencia a las antraciclinas o recaídas luego de la utilización de ésta, deberá considerarse una monoterapia con taxanos (preferiblemente docetaxel cada 3 semanas o paclitaxel semanal) o combinaciones basadas en taxanos, donde se tenga en cuenta la calidad de vida, toxicidad, características de la enfermedad, y facilidades de administración de la QT (Taberero J, y cols., 2004; Gheri D, y cols., 2005; Jones SE, y cols., 2005; Willemse PH, y cols., 2007).

No existe un consenso unánime en relación a seleccionar la modalidad de combinación de QT o el uso de monoterapia secuencial. No obstante, se prefiere el uso de monoterapia secuencial en ausencia de: rápida progresión clínica y de metástasis viscerales con amenaza vital, y necesidad de control rápido de síntomas y/o de la enfermedad (Carrick S, y cols., 2005; Cardoso F, y cols., 2009).

Basado en la experiencia actual, luego del fallo de las antraciclinas y taxanos, pudiera administrarse capecitabina en monoterapia o en combinación con otros agentes citotóxicos (O'Shaughnessy J, y cols., 2002; Ershler WB, 2006). Algunos fármacos como la gemcitabina, la doxorubicina liposomal, la ixabepilona, o la vinorelbina han demostrado su utilidad, y cada vez es más creciente su uso ya sea en monoterapia o en combinación, pero aún no están incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos (Thomas ES, y cols., 2007; Albain KS, y cols., 2008; Overmoyer B, 2008).

No está demostrado el beneficio del incremento de la intensidad de dosis en el tratamiento del CMM (Stadtmauer EA, 2008).

No existe una fuerte evidencia para recomendar rutinariamente la continuidad de la QT hasta progresión de la enfermedad o aparición de efectos secundarios significativos. En pacientes con respuesta al tratamiento o enfermedad estable, la administración intermitente de la QT es una opción razonable. La duración del tratamiento debe tener en cuenta los síntomas, los efectos secundarios, la calidad de vida, y las preferencias de las pacientes (Nooij MA, y cols., 2003; Gennari A, y cols., 2006; Gennari A, y cols., 2008).

El uso de trastuzumab en primera línea en combinación con la QT (regímenes que no contengan antraciclinas) es fuertemente recomendada en pacientes portadores de tumores HER-2 positivos (HER-2 3+ por IHQ), independientemente de la edad o QT adyuvante previa (Slamon DJ, y cols., 2001; Vogel CL, y cols., 2002; von Minckwitz G, y cols., 2009). El tratamiento con trastuzumab en monoterapia es una opción alternativa viable para pacientes con enfermedad indolente. En estas pacientes, los tratamientos con trastuzumab pueden combinarse favorablemente con endocrinoterapia (si los tumores expresan tanto los receptores de estrógenos y HER-2) (Mackey J, y cols., 2006).

El lapatinib en monoterapia o en combinación con la capecitabina debe ser considerado en pacientes con HER-2 positivo y metástasis en el SNC, y quienes han progresado luego de tratamientos previos con trastuzumab (Geyer CE, y cols., 2006; O'Shaughnessy J, y cols., 2008). En este último escenario, otra alternativa puede ser la combinación de capecitabina más trastuzumab (Bartsch R, y cols., 2007).

Existe una fuerte evidencia de la eficacia del uso de bifosfonatos por vía IV en la prevención de los EER en pacientes con CM y metástasis óseas. No se han realizado EC que comparen formulaciones orales e intravenosas. La evidencia soporta el uso de

bifosfonatos con o sin otros tratamientos antitumorales. Aunque la mayoría de los EC que evalúan la utilización de los bifosfonatos se realizaron con un máximo de dos años, la duración de estos tratamientos es desconocida. Algunas guías de prácticas clínicas recomiendan su uso hasta una disminución sustancial del estado general de la paciente. Actualmente, la información es insuficiente para recomendar el uso de los bifosfonatos en las mujeres con CMM sin metástasis óseas o sin hipercalcemia maligna (Conte PF, Guarneri V, 2004; Kohno N, y cols., 2005; Pavlakis N, y cols., 2005; Lipton A, y cols., 2006; Aapro M, y cols., 2008).

2.7 Quimioterapia Metronómica

Múltiples agentes quimioterapéuticos usados rutinariamente para el cáncer de mama, tienen conocida actividad antiangiogénica (Kerbel R, 2008; Jiang H, y Cols., 2010). La máxima actividad antiangiogénica típicamente requiere exposición prolongada a bajas concentraciones de fármacos, justamente lo contrario al concepto de dosis máxima tolerable, en que el objetivo es la óptima muerte celular tumoral. En el año 2000, por primera vez se introdujo el término de “metronómico” para describir un tratamiento sistémico prolongado, con una administración frecuente de agentes citotóxicos a bajas dosis, pero con intervalos regulares, y sin interrupciones prolongadas libre de fármacos (Hanahan D, y cols., 2000)

La QM puede ser vista como una variante de tratamiento de “densidad de dosis” con la excepción que la dosis acumulativa con terapia metronómica puede ser significativamente menor que la quimioterapia basada sobre la dosis máxima tolerable (Kerbel R y Kamen B, 2004). De ahí que se minimiza los efectos tóxicos sobre el organismo, y la necesidad de tratamientos de soporte.

Varios estudios clínicos se han publicado en el tratamiento con QM en pacientes con cáncer de mama. En un estudio fase II (n = 64), en pacientes con CMM en progresión, con al menos una o dos líneas de QT recibidas para la enfermedad metastásica, se empleó ciclofosfamida y metotrexato por vía oral. Se alcanzó dos RC y diez RP, para un índice de RO de 19.0 %, y beneficio clínico global de 31.7%. Los EA mayores o iguales a 2 (escala NCI-CTC) se concentraron en sólo 13 pacientes con leucopenia (Colleoni M, y cols., 2002). Se realizó un estudio con 114 pacientes ancianas portadoras de tumores clasificados como T2-4 y N0-1, y receptores estrogénicos positivos, que fueron aleatorizadas a recibir como tratamiento sistémico primario, en un brazo: letrozol (2,5 mg diario), y en el otro brazo (letrozol a la misma dosis más ciclofosfamida a 50 mg diario), ambos por vía oral y por seis meses. El índice de RO fue de 71,9%, y 87,7%, respectivamente (Bottini A, y cols., 2006).

En otro estudio (Colleoni M, y cols., 2006), con pacientes con CMM en progresión, se evaluó la actividad antitumoral de la talidomida combinado a QM oral con ciclofosfamida y metotrexato. El beneficio clínico global fue similar en ambos grupos, mientras que el índice de RO fue mayor en el brazo de la QM oral sola. La toxicidad fue superior en el brazo de la talidomida, con una mayor incidencia de neurotoxicidad, y constipación.

La administración de moléculas biológicas a QM oral se ha notificado en dos interesantes EC. El primero se realizó combinando QM oral con ciclofosfamida y metotrexato al trastuzumab en pacientes (n = 22) con CMM en progresión y expresión de HER 2, y en las que se alcanzó RO de 18%, 46% de EE, y un beneficio clínico global de 46%. La toxicidad hepática y la leucopenia, fueron los EA grado 2 observados más frecuentemente en 5 y 3 pacientes, respectivamente (Orlando L, y cols., 2006a). En el segundo EC (Dellapasqua S, y cols., 2008), se usó ciclofosfamida y capecitabina oral a dosis metronómicas, más

bevacizumab a 10 mg/kg cada dos semanas. En 48 pacientes candidatas para recibir esta combinación terapéutica, se alcanzó un índice de RO de 48%, y un beneficio clínico global de 68%. La toxicidad fue generalmente ligera, y solo se informaron 12 EA no hematológicos grado 3-4 (8 hipertensión, 2 elevación de las transaminasas, y 2 vómitos).

2.8 Vacuna anti-idiotípica 1E10-Alúmina

El AcM anti-idiotípico 1E10 (IgG1, κ) se obtuvo a partir de la inmunización de ratones BALB/c con el AcM P3 acoplado a KLH y en presencia de adyuvante de Freund. Al estudiar su especificidad de reconocimiento frente a un panel de AcM anti-gangliósidos solamente reconoció al AcM P3, inhibiendo la unión de este al gangliósido NGcGM3 purificado y a la línea de carcinoma ductal infiltrante de mama MDA-MB-435. Aunque el AcM 1E10 generó anticuerpos anti-anti-idiotípicos al ser administrado en animales singénicos, alogénicos y xenogénicos, que compartían idiotopos con el AcM P3, no fue capaz de producir una respuesta de anticuerpos Ab3 con la misma especificidad que los Ab1, por lo que se clasificó como un Ab2 tipo γ , que reconoce un idiotopo regulatorio potencial en el AcM P3 (Vázquez AM y cols., 1998; Pérez A y cols., 2002).

Un ensayo clínico fase I empleando un preparado vacunal consistente en el AcM 1E10 precipitado en gel de alúmina, se desarrolló en pacientes con melanoma avanzado y mostró que esta vacuna es bien tolerada e inmunológicamente efectiva (Alfonso M y cols., 2002). En pacientes de cáncer de mama en estadio III/IV se llevó a cabo un ensayo clínico fase I con la vacuna 1E10-Alúmina. Los resultados apuntaron hacia una inmunodominancia del idiotipo del AcM 1E10, detectándose anticuerpos Ab3 que además de compartir idiotopos con el AcM P3 reconocían preferentemente el idiotopo del AcM 1E10. Se generó además una alta respuesta de anticuerpos contra el gangliósido NeuGcGM3 (Díaz A y cols., 2003; Hernández AM y cols., 2005).

Posteriormente, se desarrolló un ensayo clínico fase I con la vacuna 1E10-Alúmina en nueve pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Los resultados de este estudio indican la inmunodominancia del idiotipo del AcM 1E10 así como la capacidad del preparado vacunal de inducir una alta respuesta humoral específica contra el AcM 1E10 caracterizada por altos títulos de anticuerpos de isotipo IgG (1:1000-1:100000) (Neninger E y cols., 2007).

Un ensayo clínico fase I-II, donde se incluyeron 71 pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas fue realizado con esta vacuna, y muestra la inducción de una respuesta de anticuerpos específica contra el AcM 1E10 con títulos de hasta 1:25600 y de isotipo IgG. También se determinaron altos títulos de anticuerpos contra el gangliósido NeuGcGM3 tanto de isotipo IgM (1:25600) como IgG (1:12800). Hubo una correlación entre el desarrollo de una respuesta humoral específica contra NeuGcGM3 y el aumento de la SV (14.26 contra 6.35 meses) de los pacientes respondedores al tratamiento con el AcM 1E10 (Hernández AM y cols., 2008). Este ensayo mostró un aumento significativo de la SV de los pacientes incluidos en el mismo con respecto al grupo control histórico (9.93 contra 4.53 meses) así como, un mayor impacto en la sobrevida de pacientes respondedores a la primera línea de tratamiento o con enfermedad estable que en aquellos con enfermedad progresiva (11.50 contra 5.70 meses) (Alfonso S y cols., 2007).

La administración de la vacuna anti-idiotípica 1E10-Alúmina a los pacientes de estos ensayos produjo una toxicidad ligera (grado I y II), lo cual no es sorprendente si se tiene en cuenta que el gel de alúmina es el adyuvante más ampliamente autorizado para uso en humanos (Nicklas W, 1992) a pesar de no ser de los más potentes, precisamente debido a su baja toxicidad.

3. Artículo # 1. Evaluación del uso del esquema de paclitaxel con carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico. Cita: Soriano JL, Lima M, Batista N, González J, Pangui M. Evaluación del uso del esquema de paclitaxel con carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2009 Jun 48(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200003&lng=es

Introducción

Los regímenes de QT basados en antraciclinas son comúnmente usados en el tratamiento de la enfermedad metastásica, pero debido a su cardiotoxicidad, tienen un papel limitado en pacientes que hayan sido expuestas previamente a las antraciclinas en el escenario adyuvante (Nabholtz JM, Riva A, 2001; Sledge GW, y cols., 2003). Las sales de platino son activas en un amplio rango de tumores sólidos, incluyendo el cáncer de mama. El carboplatino puede ser una elección más apropiada para el tratamiento de la enfermedad metastásica, debido a que éste causa menos toxicidades no hematológicas severas (Perez EA, y cols., 2000). La justificación para la combinación del carboplatino con el paclitaxel está basada en la actividad por separado de cada uno en monoterapia en el cáncer de mama metastásico, mecanismos de acción complementarios, y la eficacia demostrada de esa combinación en otras neoplasias malignas (Perez EA, 2004).

El tratamiento estándar de QT para este grupo de pacientes con CMM en primera línea lo constituye la utilización de QT con taxanos en monoquimioterapia; combinación de QT basada en taxanos (con capecitabina ó gemcitabina), combinación de paclitaxel más bevacizumab (Verma S, Clemons M., 2007). La mayor parte de estos fármacos no están al alcance nuestro por su alto costo ó porque cuando se realizó el análisis de esta investigación aún no estaba incorporado a la carpeta de productos oncológicos del país (ese es el caso de la capecitabina). Debido a lo anterior, nos motivó la búsqueda de un esquema que fuera

activo en CMM, que hubiese sido evaluado en otro contexto, y que los fármacos estuvieran en el cuadro básico de medicamentos.

Hipótesis

En pacientes con CMM previamente tratadas con antraciclinas en la adyuvancia, el esquema de quimioterapia con paclitaxel combinado al carboplatino prolonga la SV con una toxicidad aceptable.

Objetivos

1. Determinar el índice de RO y la SV global de las pacientes alcanzado en el tratamiento de quimioterapia combinada de paclitaxel con carboplatino.
2. Identificar las variables estadísticamente más significativas asociadas a un mejor pronóstico de SV.
3. Determinar los principales eventos adversos observados durante el tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo desde enero de 2001 hasta diciembre de 2005, con pacientes tratadas en el Servicio de Oncología del HHA, con los siguientes **criterios de inclusión:** pacientes del sexo femenino con confirmación histológica de cáncer de mama, enfermedad metastásica evolutiva, tratamiento previo con antraciclinas en la adyuvancia, edad ≥ 18 años y ≤ 80 años, estado general clasificados en la escala ECOG ≤ 2 , expectativa de vida mayor de 6 meses, funcionamiento normal de los órganos y de la médula ósea, definidos por: leucocitos $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$; conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$; plaquetas $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$; bilirrubina total y ALAT/ASAT ≤ 2.5 LSN; aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min/1.73 m². El resto de las pacientes fueron excluidas del estudio.

Se incluyeron en el estudio 63 pacientes que reunieron los requisitos antes mencionados. El resto de las pacientes (21) fueron excluidas del trabajo por las siguientes razones: 17 habían recibido algún tratamiento previo a la utilización de taxanos en el estado metastásico y 4 tenían un índice ECOG > 2.

Plan de tratamiento

El tratamiento consistió en: paclitaxel a dosis de 175 mg/m² (en infusión de 3 horas) con premedicación de: difenhidramina, ranitidina y dexametasona; más carboplatino a dosis de 350 mg/m² en infusión de 1 hora, cada 3 semanas. La profilaxis antiemética se realizó con anti-serotoninérgicos y esteroides del tipo del ondansetron y dexametasona, respectivamente. Las dosis utilizadas fueron las convencionales para prevenir la emesis aguda y retardada, contempladas en los documentos de trabajo del Servicio (Anexos 3.1-3.6).

Evaluación

La evaluación basal consistió en: examen radiográfico simple de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y examen radiográfico selectivo y/o TAC y/o RMN (en dependencia de cada caso), ecografía mamaria y mamografía (en caso de requerirlo). El examen físico, los exámenes hematológicos y hemoquímicos se realizaron cada 21 días, previo a cada tratamiento, y luego de finalizado, cada 28 días. Los exámenes imagenológicos fueron realizados según los síntomas y en caso de no presentar ninguno, cada 3 meses.

La evaluación de respuesta se realizó según los criterios de respuesta del sistema RECIST (JNCI. 2000;92:205-16), que se basa en la suma de los diámetros más largos (unidimensional), en lugar de la suma de los productos, a partir de las 4 semanas de comenzar el tratamiento, mientras que para evaluar la toxicidad, se utilizó la clasificación

de toxicidad del NCI-CTC [*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 3.0, (<http://ctep.cancer.gov>), 2003]. En la valoración de toxicidad sólo se recogió el mayor grado de toxicidad y complicación registrado por cada paciente.

Análisis estadístico

Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para el análisis de las características demográficas y médicas de los pacientes. La supervivencia global fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier y la distribución de supervivencia fue comparada usando el método de log-rank. Para determinar las variables estadísticamente más significativas e influyentes en la SV, se realizó un análisis de regresión de Cox.

Resultados

Se observó predominio de la etapa premenopáusica entre las 63 pacientes estudiadas, el grupo de edad más representado fue de 35 a 50 años, que representa más de 50 % de la muestra (Tabla 3.1). La mediana de edad fue de 44,2 años. Aproximadamente, 80 % de las pacientes presentaron un estado general muy bueno (ECOG 0-1).

Predominaron los receptores estrogénicos negativos, y aproximadamente, en la mitad de las pacientes se encontró un solo sitio metastásico, mientras que el hueso y el pulmón fueron las localizaciones metastásicas más frecuentemente halladas en 26,4 % y 21,8 %, respectivamente.

En la Tabla 3.2 se pueden apreciar las características generales de las pacientes incluidas en el estudio en relación con los antecedentes de la enfermedad maligna mamaria. Predominó el tipo histológico ductal infiltrante y un pobre grado de diferenciación, así como los tumores mayores de 2 cm y la presencia de ganglios positivos, en casi 90 % de las

pacientes. Por etapas clínicas, 80 % de las pacientes se les diagnosticó la enfermedad en una etapa III, y de éstas, la gran mayoría en etapa IIIb. A más de 60 % de las pacientes se les diagnosticó la enfermedad metastásica con un ILE corto (menos de 24 meses).

El índice de RC más las RP fue de 33,3 % (Figura 3.1). En cuanto al análisis de la respuesta al tratamiento en relación a la localización de las metástasis, solo hubo diferencias en el índice de remisiones objetivas en las lesiones metastásicas de partes blandas, aunque no estadísticamente significativas (Tabla 3.3).

La mediana de supervivencia fue 16,2 meses, mientras que la supervivencia a 1, 2 y 3 años, fue de 60%, 46,4% y 28,2 %, respectivamente. En la Tabla 3.4 se exponen los resultados de la supervivencia a 1 y 3 años en relación con determinadas características. De las variables estudiadas, las más estadísticamente significativas (asociadas a un mejor pronóstico) fueron el buen estado general, los receptores hormonales positivos y el reducido número de sitios metastásicos. Las metástasis a hueso, partes blandas y piel tienen mejores tasas de SV que las localizaciones viscerales (Tabla 3.5).

La toxicidad de la QT con paclitaxel combinado a carboplatino está representada en la Tabla 3.6, donde se observa que las principales toxicidades están relacionadas con la esfera hematológica, neurológica y digestiva. El promedio de EA por paciente fue de 2.6, y 20 % de los EA fueron clasificados como grado 3-4 y, dentro de éstos, la anemia y el incremento de las enzimas hepáticas fueron las más frecuentes. Esta última toxicidad provocó el mayor número de suspensiones al tratamiento.

Discusión

En este estudio, el mayor número de mujeres se presentó entre 35 y 50 años de edad y no hubo diferencias significativas en cuanto al color de la piel. En relación con el resto de las características de nuestras pacientes, no hay mucha diferencia en comparación con las de

otros estudios (Verma S, y cols., 2003; Hortobaghy G, 2007). Los diferentes ensayos clínicos en CMM según el pronóstico, cuando se han utilizado antraciclinas como tratamiento adyuvante, han sido contradictorios. Se ha postulado que el uso de antraciclinas en la adyuvancia puede causar emergencia de clones celulares resistentes a estos fármacos y, por tanto, limitar el claro beneficio de su uso (Venturini M, y cols., 1996; Alba E, y cols., 2001). Actualmente, es más extendido su uso como adyuvante, por lo que constituye una "barrera" a vencer en el diseño de nuevos ensayos clínicos, o en la interpretación de éstos, cuando se evalúan nuevos fármacos en el CMM.

Lamentablemente, no se les pudieron determinar los receptores hormonales ni el HER 2, a un mayor número de pacientes, por no disponerse de los bloques de las biopsias de los tumores primarios de mama, fundamentalmente de casos remitidos al Servicio, procedentes de otros hospitales. Estos marcadores biológicos son considerados marcadores predictivos de respuesta (Wilkinson NW, y cols., 2003; Hauser-Kronberger C, Dandachi N, 2004; Wells CA, y cols., 2004; Diaz LK, Sneige N, 2005) y la determinación de ellos se ha convertido en uno de los elementos más importantes en la decisión terapéutica. Debemos enfatizar en la posibilidad de centralizar estos recursos, pues la variabilidad que existe en la determinación de estos receptores y su alto costo, hacen que esta medida organizativa cobre mayor fuerza en países con recursos limitados, como el nuestro.

El 80 % de los tumores de mama son carcinomas ductales infiltrantes (Wilkinson NW, y cols., 2003) lo cual se corresponde en este estudio. Cuando se analizan las características de la enfermedad al momento del diagnóstico del tumor primario, se puede observar que la mayoría de las pacientes tienen factores de muy alto riesgo de recaída y metástasis a distancia. Al tener en cuenta el factor pronóstico más importante (el compromiso ganglionar), se halló que la mayoría (más de 65 %) tenía compromiso de más de 3 ganglios

axilares. El riesgo global de recaída es de 20% a 30 % a 10 años después del tratamiento quirúrgico en las pacientes sin compromiso axilar (N0), mientras que es de 50% a 60 % en las pacientes con ganglios positivos (N+). En el presente estudio, este porcentaje es mucho mayor, dado que casi 50 % de las pacientes tenían un pobre grado de diferenciación y más de 80 % se hallaban inicialmente en etapa III, lo que habla de un grado de avance considerable de la enfermedad, peor comportamiento de las variables biológicas y mayor "agresividad" clínica de la enfermedad. De ahí que el ILE sea tan corto y que más de 60 % evolucione hacia enfermedad metastásica en menos de 2 años.

Los factores que tienen valor pronóstico independiente en relación con la supervivencia son: número de sitios metastásicos, ILE corto y uso de antraciclinas en el tratamiento adyuvante. Los 2 primeros han sido relacionados clínicamente con mayor capacidad para causar metástasis y mayor proliferación celular. Estos factores mantienen su valor, a pesar del uso de tratamientos adyuvantes (Porter GJR, y cols., 2004).

Para determinar los posibles sitios metastásicos, es necesario el cumplimiento estricto de protocolos de actuación (Soriano J, 2008) pues de lo contrario, podría sub-estadificarse el caso y no valorar exactamente la carga tumoral real y, por tanto, no poder seleccionar la terapéutica más racional. Deben seleccionarse los métodos diagnósticos más fiables, racionales y factibles en la detección de los probables sitios metastásicos, una vez que se sospeche la presencia de CMM.

El índice global de respuestas es bajo, en comparación con el de otros estudios, pero esto se justifica, en parte, por las características generales de la muestra, en la que puede observarse mayor número de factores de mal pronóstico que en la de los otros estudios de referencia (Tubiana-Hulin M, 2005; Carrick S, y cols., 2009). En el CMM existe una relación significativa demostrada entre respuesta al tratamiento y supervivencia (Smith I,

2006). El índice de RC fue de 14,3 % (IC 95 %, 12,5-16,3) y el de RP, de tan solo 19,1% (IC 95%, 16,9-21,5), mientras que la mediana de SV fue de 39,8 y 21,6 meses, respectivamente. La mediana de SV de las pacientes que progresaron (n= 20) fue tan solo 3,6 meses. Estos resultados demuestran lo anteriormente planteado e indican que la expectativa de vida de las pacientes con CMM puede ser incrementada significativamente si es instaurado un régimen de tratamiento efectivo y administrado precozmente, dado que más del 60 % de las pacientes iniciaron el tratamiento para su CMM, luego de 2 meses del diagnóstico de su enfermedad metastásica.

En el presente estudio se empleó la SV global como objetivo principal de respuesta, y de efectividad, que es considerada aún como la más objetiva e incuestionablemente más importante en las pacientes con CMM. Una limitación del estudio fue no evaluar la SLP y el TPP. Estas variables, si bien en los últimos años se están empleando cada vez más en los diferentes estudios de CMM (Di Leo A, y cols., 2003; Saad ED, y cols., 2009) tienen un gran inconveniente en los estudios retrospectivos como el nuestro, pues la ausencia de puntos de evaluación de la respuesta muy bien definidos como sucede en los estudios prospectivos, entre los que se incluyen los ensayos clínicos, hace que no exista uniformidad y exactitud para determinar el momento específico de progresión de la enfermedad.

La posible influencia del tipo de tratamiento adyuvante inicial en el patrón de recaída fue abordada por el Grupo Internacional de Estudio del Cáncer de Mama (IBCSG) (Goldhirsch A, y cols., 1994) el cual realizó una serie de estudios con quimioterapia adyuvante realizados en la década de los años 80, y en la que concluyeron que, al parecer, con la quimioterapia adyuvante empleada en esa época se puede modificar el patrón de recaídas locales, pero no así, las viscerales u óseas. La localización de la recaída tiene una notable influencia en la supervivencia global de las pacientes, así las mujeres que presentan

únicamente enfermedad ósea tienen una mediana de supervivencia de 28 meses, comparada con los 13 meses de las que presentan enfermedad visceral. Dentro de la afectación visceral, no todas tienen un comportamiento homogéneo y las pacientes con recaídas en hígado, sistema nervioso central, pericardio y peritoneo sobreviven significativamente menos que las que lo hacen en pleura o pulmón (Gerber B, y cols., 2010). Por otra parte, la expresión hormonal del tumor primario parece predefinir otro patrón de recaídas: aquellas con tumores que no expresan receptores hormonales (no respondedoras a tratamiento hormonal) presentan peor pronóstico y tienen mayor índice de recaídas a nivel visceral y con mayor precocidad, mientras que las pacientes con receptores hormonales positivos (respondedoras a tratamiento hormonal) tienen un índice de recaída menor y, fundamentalmente, en hueso y partes blandas (Yamashita H, y cols., 2006).

En una revisión sistemática, en la que se incluyeron 21 estudios al azar en CMM, compararon protocolos de tratamiento con taxanos *versus* no taxanos y se puso en evidencia el beneficio de la utilización de este fármaco en esos casos. No obstante, cuando se limitó su utilización a la primera línea del CMM, los resultados no fueron altamente significativos (Gheri D, y cols., 2005)

Verma (Verma S, y cols., 2003) señala en su estudio que el paclitaxel es considerado como la primera opción de tratamiento en pacientes con CMM que han recibido tratamiento con antraciclinas o refractarios a éstas. Antes del uso de los taxanos, el grado de respuesta era menos de 10 %, y la SV global, inferior a 6 meses.

En un estudio retrospectivo (Fountzilas G, y cols., 2004) donde compararon paclitaxel y carboplatino con el paclitaxel y epirubicina (como tratamiento de primera línea en CMM), se demostró que no hubo diferencias en la SV global, pero el TTP fue mejor en el brazo que contenía platino y con un perfil de seguridad y calidad de vida superior. En otros estudios

fase II y III, Pérez (Perez EA, y cols., 2001) observó que las combinaciones de taxanos con carboplatino tenían mejor eficacia en el CMM, que la utilización del carboplatino solo, o alguno de los taxanos por separado. Ambos reportes admiten la utilización de estas combinaciones particularmente cuando existe contraindicación al uso de las antraciclinas o cuando ésta se ha usado en tratamientos adyuvantes previos.

El primer EC fase III de comparación directa entre paclitaxel y docetaxel en CMM se realizó entre 1994 y el 2002 (Jones SE, y cols., 2005). Los principales resultados demostraron que no existían diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a índices de respuestas, pero en SV y TTP, los resultados favorecieron al brazo de docetaxel, aunque con mayor número de toxicidades (fundamentalmente grados 3 y 4), con mayor incidencia de neutropenias febriles y muertes relacionadas, y con un costo económico directo e indirecto superior. Las combinaciones de taxanos con las sales de platino son generalmente mejor toleradas que las combinaciones de taxanos con antraciclinas, además que los perfiles de toxicidad de estos fármacos no se solapan (Perez EA, y cols., 2001).

La dosis de administración del paclitaxel en el tratamiento de primera línea del CMM o como tratamiento de rescate se ha ensayado en un rango de 135 a 250 mg/m² y en diferentes tiempos de infusión (entre 3 y 96 horas) administrada cada 21 días. El incremento de la dosis produce mayor toxicidad y no eleva el índice de respuestas. Por consenso se ha aceptado que el paclitaxel en el CMM debe ser administrado a dosis de 175 mg/m² y con un tiempo de infusión de 3 horas. No obstante, se ha podido observar que la administración semanal de paclitaxel, a una dosis de 80 mg/m², es generalmente muy bien tolerada, con toxicidad hematológica limitada, neurotoxicidad manejable y rara neutropenia febril (Perez EA, y cols., 2001; Winer EP, y cols., 2004).

A estas ventajas anteriormente mencionadas para la administración semanal de paclitaxel, hay que añadir los estudios realizados en el caso neo-adyuvante, en los que se ha visto la eficacia superior de este régimen. Múltiples factores pueden contribuir a ésto: mayor exposición de células tumorales en división a los efectos citotóxicos del paclitaxel con frecuencia semanal; mayor inhibición del recrecimiento tumoral entre los ciclos (densidad de la dosis); incremento del índice terapéutico del paclitaxel; disminución de la probabilidad de emergencia de subpoblaciones celulares malignas resistentes e incremento de los efectos apoptóticos y antiangiogénicos del paclitaxel (Bernard-Marty C, y cols., 2004; Beslija S, y cols., 2007; Schwartzberg LS, 2008)

El perfil de seguridad del uso de paclitaxel en combinación con el carboplatino en nuestro estudio fue muy similar al informado en otras publicaciones (Di Constanzo F, y cols., 2004; Fountzilas G, y cols., 2004; Gheri D, y cols., 2005; Leyland-Jones B, y cols., 2005; Carrick S, y cols., 2009). No obstante, la disponibilidad y el uso precoz de los factores estimulantes granulocíticos y eritropoyéticos en aquellos casos que lo requirieron (según los protocolos de su uso), determinaron una toxicidad de anemia y neutropenia mucho menor que en el resto de los estudios de referencia. No se produjeron toxicidades cardíacas, ni reacciones de hipersensibilidad.

La decisión para el tiempo de iniciación y continuación del tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o de agentes biológicos, en el caso de metastásis, debe ser individualizada. Esta selección de tratamiento debe ser guiada por el estado de los receptores hormonales, el estado del receptor HER-2/neu, la duración del ILE (< 2 años *versus* > 2 años), el tipo y localización de las metástasis (visceral *versus* no-visceral), los tratamientos previos y sus efectos y tolerancia, los síntomas y las comorbilidades asociadas, las preferencias de la

paciente, la disponibilidad y el acceso al tratamiento (Bernard-Marty C, y cols., 2004; Beslija S, y cols., 2007; Schwartzberg LS, 2008; Smith IE, 2008) .

El incremento en número y diversidad de agentes citotóxicos ha abierto las puertas al tratamiento más efectivo en este tipo de pacientes, y los taxanos constituyen una de las piedras angulares en el tratamiento.

En pacientes con CMM, previamente tratadas con antraciclinas en la adyuvancia, el esquema de combinación de paclitaxel con carboplatino es efectivo y seguro, con índices de RO y SV, comparables a los que reporta la literatura en grupos de pacientes con factores de muy mal pronóstico, como el nuestro. Las pacientes con ECOG 0-1, receptores hormonales positivos y número de sitios metastásicos ≤ 1 , tienen mejor pronóstico de SV, y pudiera corresponder al sub-grupo de pacientes que más se favorecen de este esquema. Las toxicidades hematológicas, neurológicas y digestivas fueron las más frecuentemente observadas, y solo el 20% de éstas fueron clasificadas de grado 3-4.

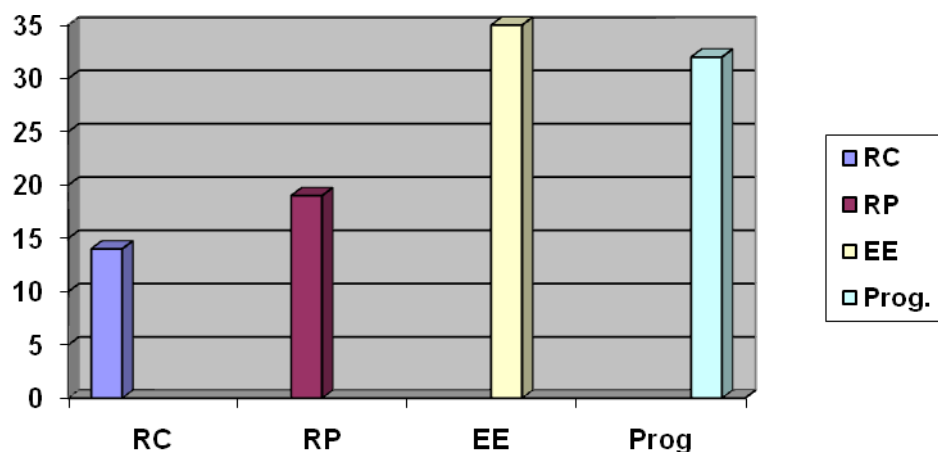
Tabla 3.1. Características de las pacientes (I). Quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.

Característica	Frecuencia	(%)
Edad (años)		
< 35	5	7,9
35-50	34	54,0
> 50	24	38,1
Escala ECOG		
0	31	49,2
1	19	30,2
2	13	20,6
Receptor de estrógenos		
Positivo	13	20,6
Negativo	33	52,4
Desconocido	17	27,0
Receptor HER 2		
Positivo	9	14,2
Negativo	27	42,9
Desconocido	27	42,9
Número de sitios metastásicos		
1	31	49,2
2	18	28,6
> 2	14	22,2
Sitios metastásicos (n=110)		
Hueso	29	26,4
Pulmón	24	21,8
Hígado	19	17,3
Partes blandas	15	13,6
Piel	13	11,8
Otros	7	6,4
SNC	2	1,8

Tabla 3.2. Características de las pacientes (II). Antecedentes de la enfermedad. Quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.

Característica	Frecuencia	(%)
Tipo Histológico		
Carcinoma ductal infiltrante	56	88,9
Carcinoma lobulillar infiltrante	4	6,3
Otras histologías	3	4,8
Clasificación T		
T 1	5	7,9
T 2	28	44,4
T 3	18	28,6
T 4	10	15,9
Desconocido	2	3,2
Compromiso ganglios axilares		
Negativo	4	6,3
1-3 ganglios positivos	15	23,8
4-9 ganglios positivos	35	55,6
≥ 10 ganglios positivos	7	11,1
Desconocido	2	3,2
Etapas clínicas		
IIa	5	7,9
IIb	7	11,1
IIIa	7	11,1
IIIb	37	58,7
IIIc	7	11,1
Grado de diferenciación		
I	5	7,9
II	16	25,4
III	27	42,9
Desconocido	15	23,8
Intervalo libre de enfermedad		
< 24 meses	40	63,5
> 24 meses	23	36,5

Figura. 3.1. Respuesta global al tratamiento en la quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.



RC: Respuesta completa. RP: Respuesta parcial. EE: Enfermedad estable.
Prog: Progresión.

Tabla 3.3. Respuesta al tratamiento por localización de las metástasis. Quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.

Localización	RC	%	RP	%	EE	%	Prog	%
Hueso	2	6,9	7	24,1	14	48,3	6	20,7
Pulmón	4	16,7	3	12,5	12	50,0	5	20,8
Hígado	3	15,8	5	26,3	5	26,3	6	31,6
P. Blandas	6	40,0	3	20,0	3	20,0	3	20,0
Piel	1	7,7	2	15,4	3	23,1	7	53,8
Otros	0	0,0	1	11,1	2	22,2	6	66,7

RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; EE: Enfermedad estable. Prog: Progresión de la enfermedad.

Tabla 3.4. Supervivencia global a 1 y 3 años, según las características de las pacientes. Quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.

Característica	SV a 1 año (%)	SV a 3 años (%)
Edad (años)		
< 35	60,0	20,0
35 – 50	61,8	29,4
> 50	54,2	29,2
Escala ECOG		
0	77,4*	41,9*
1	63,2*	21,1
2	15,4	7,7
Receptor de estrógenos		
Positivo	84,6*	61,5*
Negativo	51,5	15,2
Desconocido	58,8	29,4
Receptor HER 2		
Positivo	55,5	33,3
Negativo	66,7	25,9
Desconocido	63,0	25,9
Número de sitios metastásicos		
1	71,0*	35,5*
2	66,7	33,3
> 2	28,6	7,1

* p < 0,05 (análisis de regresión de Cox).

Tabla 3.5. Supervivencia global a 1, 2 y 3 años, por localización de las metástasis. Quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.

Localización	SV 1 año (%)	SV 2 años (%)	SV 3 años (%)
Hueso	75,9	65,5	44,8
Pulmón	58,3	41,7	20,8
Hígado	47,4	31,6	10,5
Partes blandas	73,3	66,6	53,3
Piel	69,2	46,2	23,1
Otros	11,1	0,0	0,0

Tabla 3.6. Perfil de seguridad de la quimioterapia con paclitaxel en CMM. Quimioterapia con paclitaxel más carboplatino en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2001 – 2005.

Categoría de toxicidad	Frecuencia	(%)	Grados 3-4	(%)
Neutropenia	32	50,8	5	7,9
Anemia	21	33,3	8	12,7
Trombocitopenia	11	17,5	3	4,8
Neurotoxicidad	27	42,9	3	4,8
Náuseas y vómitos	9	14,3	2	3,2
Mucositis	18	28,6	2	3,2
Incremento de enzimas hepáticas	12	19,0	7	11,1
Diarrea	7	11,1	2	3,2
Anorexia	16	25,4	1	1,6
Alteraciones en el ECG	5	7,9	0	0,0
Mialgia	4	6,4	0	0,0
Artralgia	2	3,2	0	0,0
Total	164		33	20,1

ECG: Electrocardiograma.

4. Artículo # 2: Evaluación del uso de Ácido Zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso. Cita: Soriano García Jorge L, Batista Albuerne Noyde, Lima Pérez Mayté, González González Joaquín, Gutiérrez Rojas Angela, Luaces Álvarez Patricia. Evaluación del uso de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2010 Mar; 49(1): 33-64. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100004&lng=es.

Introducción

La supervivencia de las mujeres con CM es de aproximadamente 2 años luego del diagnóstico inicial de las metástasis óseas. De éstas, entre 40 % y 70 % desarrollarán una complicación esquelética (Selvaggi G, Scagliotti GV, 2005) y 50 %, presentarán fracturas patológicas (Coleman RE, 2006). El AZ pertenece a la tercera generación de los bifosfonatos, y se considera el más potente dentro de este grupo farmacológico. El mecanismo de acción fundamental se debe a la unión a las superficies óseas sometidas a remodelación activa, inhibiendo la maduración de los osteoclastos y el reclutamiento de éstos al sitio de resorción ósea; suprime la función de los osteoclastos e inhibe en número y actividad a los osteoblastos (Neville-Webbe H, y cols., 2002; Wellington K, Goa KL, 2003; Body JJ, 2006).

El AZ ha demostrado poseer una alta eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas. Estos resultados se han demostrado tanto en modelos pre-clínicos, como en EC de alto poder estadístico. El tratamiento de las metástasis óseas con bifosfonatos previene los EER, reduce el dolor secundario a éstas, y aunque un poco controvertido, puede incrementar la SV en este tipo de pacientes (Mystakidou K, y cols., 2005; Coleman RE, 2006). Antes de la incorporación en el año 2005, de este fármaco al cuadro básico de medicamentos, no se

disponía de ningún medicamento del grupo farmacológico de los bifosfonatos, y por tanto, se carecía de experiencia en el uso del mismo.

Hipótesis

En pacientes con CMM a hueso, el AZ en combinación con otros tratamientos sistémicos incrementa el beneficio clínico con un buen perfil de seguridad.

Objetivos

1. Evaluar la efectividad del tratamiento con AZ en relación a los EER, SV y reducción del dolor.
2. Identificar los principales eventos adversos que se observan durante la administración del medicamento.

Métodos

Pacientes:

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo desde octubre de 2006 hasta diciembre de 2007, con pacientes tratadas en el Servicio de Oncología del HHA, con los siguientes **criterios de inclusión:** pacientes del sexo femenino con confirmación histológica de cáncer de mama, y que tuviesen metástasis óseas, edad ≥ 18 años y ≤ 80 años, estado general ECOG ≤ 3 , expectativa de vida mayor de 6 meses, funcionamiento normal de los órganos y de la médula ósea, definidos por: leucocitos $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$; conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$; plaquetas $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$; bilirrubina total y ALAT/ASAT ≤ 2.5 LSN; aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min/1.73 m². El resto de las pacientes fueron excluidas del estudio. Las pacientes incluidas debieron tener 12 meses de seguimiento por parte del médico de asistencia (como mínimo).

A las pacientes se les realizó valoración clínica (anamnesis y examen físico), además de los siguientes exámenes: hemograma completo, ALAT, ASAT, radiografía de tórax, ecografía

de mama (si fue necesaria) y abdominal, mamografía (si fue necesaria), GG ósea, TAC abdominal y/o de tórax (si fue necesario), así como TAC y/o RMN del sitio óseo comprometido (en los casos que lo necesitaron). Los exámenes citológicos y/o histológicos, así como la determinación de los receptores hormonales, y del Her-2, fueron los que la paciente se realizó al diagnóstico de la enfermedad.

El diagnóstico positivo de la enfermedad metastásica a hueso se realizó acorde a los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer [confirmación radiológica, y/o presencia de acúmulo de radiofármacos (por GG ósea) y/o por cambios significativos en TAC óseas realizadas de forma secuencial, las cuales no pueden ser explicadas en los exámenes radiológicos, como una categoría por sí mismo].

Plan de tratamiento:

El tratamiento consistió en: AZ (4 mg) – 1 bulbo diluido en 100 mL de solución salina (NaCl al 0,9%) y administrado en no menos de 15 minutos en infusión IV, cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o deterioro de su estado general que le impida la administración del producto. En el caso de pacientes que se le ha indicado tratamiento con QT, la administración del AZ, se realizó cada tres semanas. Como es habitual en este tipo de protocolos, no se tuvo en cuenta el tipo de tratamiento concomitante que tuvo la paciente.

Evaluación:

Para evaluar la toxicidad, se utilizó la clasificación de toxicidad del NCI-CTC [Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, (<http://ctep.cancer.gov>), 2003]. En la valoración de toxicidad sólo se recogió el mayor grado de toxicidad y evento registrado por cada paciente.

La evaluación de respuesta se realizó acorde a los criterios de respuesta del sistema RECIST (JNCI 2000; 92: 205-16), donde las metástasis óseas son consideradas como lesiones no medibles. La presencia de compresión ósea o fractura y sus consecuencias no fueron usadas como criterio único para la evaluación del tratamiento. Las mismas fueron evaluadas de la siguiente forma:

- a. RC: desaparición completa de todas las lesiones por radiografía simple o TAC o GG ósea por al menos 4 semanas.
- b. RP: disminución parcial del tamaño de las lesiones líticas por radiografía simple, o recalcificación de las lesiones líticas por al menos 4 semanas.
- c. Prog: incremento en las dimensiones de las lesiones líticas existentes o aparición de nuevas lesiones.
- d. EE: debido a la respuesta lenta de las lesiones óseas, la denominación de no cambios, no debe ser aplicada hasta después de 8 semanas de haber comenzado el inicio del tratamiento.

Los exámenes imagenológicos fueron realizados de acuerdo a la sintomatología de las pacientes, y en caso de estar asintomática, les fue realizado los exámenes cada tres meses.

Los exámenes de laboratorio (conteo hematológico y creatinina) fueron realizados antes de cada administración del AZ. Los exámenes de FA, LDH, así como calcio y fósforo, fueron indicados por el médico de asistencia con un intervalo no mayor de tres meses.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado usando el paquete estadístico SPSS 13.0 para Windows. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para el análisis de las características demográficas y médicas de los pacientes. La SV global y el tiempo para la aparición de nuevos eventos esqueléticos relacionados (EER), fue estimada usando el método de

Kaplan-Meier, y en los grupos en que se realizó comparación de éstos en función de la SV, fue utilizado el test de log-rank. Para la comparación de las medias de los valores de las concentraciones séricas de las enzimas se utilizó el test de comparación (Wilcoxon) para muestras relacionadas [antes del tratamiento (basal) y a los 12 meses de comenzado éste]. Para la evaluación de la respuesta al dolor se utilizó la escala visual analgésica (EVA), y la comparación de las medias de los diferentes grupos se realizó mediante el test exacto de Fisher.

Resultados

De las 26 pacientes estudiadas se observó un predominio de éstas con el tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante, los tumores mayores de 2 cm, el compromiso de los ganglios axilares, así como el grado nuclear 2 ([Tabla 4.1](#)). Casi 70% de las pacientes tenían ILE mayores de 24 meses. Predominaron los receptores hormonales positivos, y los receptores HER-2 negativos.

En la [Tabla 4.2](#) se pueden apreciar las características generales de las pacientes incluidas en el estudio al momento del tratamiento con el AZ. Existe un predominio de las pacientes menores de 50 años, no obstante, más de 53 % estaban en estado posmenopáusico. En la mitad de las pacientes, la enfermedad metastásica se limitaba al tejido óseo, pero la gran mayoría se encontraba en más de tres sitios, correspondían a lesiones mixtas, y el estado general ECOG era superior a 1. En casi 70% de las pacientes se evidenció dolor y en 12 pacientes (46,2 %) se presentó algún EER previo al uso de los bifosfonatos.

Menos de 50 % de las pacientes alcanzaron alguna RO, y predominaron las estabilizaciones de la enfermedad metastásica ósea ([Figura 4.1](#)). La mediana de SV de las pacientes tratadas con el AZ fue de 33,82 meses (IC 95%, 25,73-41,90), mientras que el tiempo para la aparición de algún EER fue de 27,82 meses (IC 95%, 21,79-33,86). No hubo diferencias

significativas tanto para la SV global, como para el tiempo para la aparición de EER entre el grupo de pacientes con EER previo al uso del AZ y el que no había tenido ningún EER (datos no mostrados).

De forma global, 11 pacientes (42,3 %) experimentaron un EER luego de comenzar el tratamiento con el AZ. Al menos, un EER ocurrió en 5 de 14 pacientes (35,7%) en quienes no habían presentado un EER previo, versus 6 de 12 pacientes (50 %) con EER previo. La distribución de los EER posteriores se describe en la Tabla 4.3.

En la Tabla 4.4 se exponen los resultados de la percepción del dolor (según EVA) por parte de las pacientes que al comienzo del tratamiento presentaban dolor. Como puede apreciarse, 50 % de las pacientes (n=9) presentaban dolor severo (EVA ≥ 7) al inicio del tratamiento con el AZ, mientras que a los doce meses, ninguna paciente se encontraba en esa categoría, y 66,6 % (n=12) no referían dolor alguno (p=0,021).

En 11 de las 26 pacientes (42,3%) se reportó un síndrome pseudo-gripal, luego de la primera infusión (fiebre de menos de 38,5°C, fatiga, artralgia, mialgia, náusea, e incremento del dolor óseo), cuya duración fue inferior a las 48 horas, y que requirió en 7 de las 11 pacientes, el uso de analgésicos por 72 horas. No hubo toxicidad hematológica, y no se demostraron diferencias significativas del comportamiento de las enzimas como la FA, y LDH (Figura 4.2). No se informó ningún caso de insuficiencia renal y la creatinina (Figura 4.3) no tuvo variación significativa con el uso del AZ (12 meses versus basal).

Discusión

Las características generales de las pacientes incluidas en el presente estudio se corresponden con el patrón general de afectación de la enfermedad metastásica ósea secundaria a un cáncer de mama (Coleman RE, 2001), donde predominan las mujeres con

factores de mayor riesgo para este tipo de localización secundaria: receptores hormonales positivos, con HER-2 negativo, ganglios axilares positivos, e ILE mayor de dos años.

Cerca de 25% de las pacientes con metástasis óseas permanecen asintomáticas, y el diagnóstico fue realizado por otros motivos o durante la intervención del tumor primario. En el resto, las localizaciones óseas son responsables desde el punto de vista clínico de una serie de complicaciones definidas como EER. Según las guías internacionales los EER son: fracturas patológicas, radiaciones sobre un segmento óseo, cirugía ortopédica, compresión medular, y la hipercalcemia. La atención al paciente con metástasis óseas y sus complicaciones representan un problema importante y complejo también desde el punto de vista sanitario y los presupuestos que de ello se derivan (Selvaggi G, Scagliotti GV, 2005; Coleman RE, 2006).

El AZ ha demostrado poseer una alta eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas. Estos resultados se han demostrado, primero en modelos pre-clínicos (Ross JR, y cols., 2002) y luego en EC realizados (Rosen LS, y cols., 2001; Kohno N, y cols., 2005; Pavlakakis N, y cols., 2005) con un alto poder estadístico. No obstante, si se evaluara la eficacia del mismo, por el número de remisiones que induce podríamos errar en este análisis, pues en este escenario, la estabilización del proceso se puede considerar como un éxito terapéutico. Existen otros indicadores (Aapro M, y cols., 2008) que pueden describir mejor el grado de eficacia: disminución de EER, reducción del dolor, entre otros. Una limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, por lo que los exámenes radiológicos no fueron realizados de una forma programada. La densitometría ósea no pudo ser realizada en las pacientes, pues esta técnica comenzó a funcionar de forma regular después de la inclusión de las pacientes.

En un estudio comparativo de no inferioridad entre el AZ (4 mg) y el PM de 90 mg, donde se analizó el número de eventos por año (excluyendo la hipercalcemia) no existió una diferencia significativa (0.9 para el AZ y 1,49 para el PM; $p = 0.125$), aunque con el método de Anderson-Gill (análisis de eventos múltiples), se informa que el AZ redujo el riesgo de eventos esqueléticos en 20% con respecto al PM (IR 0.80-95% IC, 0.66-0.99; $p = 0.025$). En un sub-grupo de pacientes (metástasis líticas y tratadas con terapia hormonal) aumentaba significativamente el tiempo de aparición de la primera complicación esquelética (136 días para el AZ y 45 días para el PM; $p < 0.01$) (Rosen LS, y cols., 2004).

Un metaanálisis (Pavlakakis N, y cols., 2005) de los resultados de 9 EC, que incluyeron 2189 mujeres con CMM y metástasis esqueléticas, evidenciadas por radiología o por GG, documentó que los bifosfonatos en relación con un placebo, reducen el riesgo de fracturas no vertebrales (IR 0.80-95% IC, 0.64-0.99), de todas las fracturas (IR 0.75-95% IC, 0.61-0.93), de necesidad de radioterapia (IR 0.65-95% IC, 0.54-0.79), de intervención de ortopedia (IR 0.59-95% IC, 0.43-0.83), y de hipercalcemia (IR 0.43- 95% IC, 0.29-0.63). De forma global, el tratamiento con bifosfonatos redujo el riesgo de ocurrencia de una complicación esquelética (IR 0.79%-95% IC, 0.74-0.86).

El principal objetivo del tratamiento de las metástasis óseas con bifosfonatos es el de prevenir los EER (Ross JR, y cols., 2004; Kohno N, y cols., 2005). Los bifosfonatos actúan directamente en la reducción del dolor secundario a éstas, y posiblemente, la de incrementar la SV de los pacientes con metástasis óseas. Se ha demostrado la eficacia en la reducción del riesgo de desarrollo de complicaciones esqueléticas y secundariamente, en el retardo de la aparición de éstas (LoRusso, 2001).

Existen fuertes evidencias que los bifosfonatos son eficaces para el control del dolor tanto en los tumores sólidos, como en el mieloma múltiple (Gralow J, Tripathy D, 2007). Los

resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que el efecto analgésico de los bifosfonatos es independiente de la eficacia clínica, como la reducción de los eventos esqueléticos relacionados. Este efecto parece estar correlacionado con el proceso de recambio óseo, denominado en inglés [“turnover”], y solo los pacientes que normalizan éste, obtienen una significativa mejoría (Fulfaro A, y cols., 2003; Gralow J, Tripathy D, 2007).

El efecto sobre el dolor es una de las variables principales de respuesta que reviste una notable importancia clínica, debido a que el control del mismo es un componente fundamental de la calidad de vida del paciente. El efecto de los bifosfonatos sobre el dolor en el curso del tratamiento por metástasis óseas en el CM se demostró en la mayoría de los EC aleatorizados con los diversos tipos de bifosfonatos y con todas las formulaciones. Estos datos han sido tomados de los diversos EC a partir de una heterogeneidad de instrumentos de evaluación y escalas. Un significativo efecto sobre el dolor y la reducción del uso de analgésicos se obtuvo en numerosos EC (Pavlakis N, y cols., 2005; Wardley A, y cols., 2005).

La enfermedad metastásica ósea se asocia invariablemente a una sintomatología dolorosa generalmente intensa, de difícil control, y con un importante compromiso del diario vivir de la paciente. El control del dolor, por tanto se convierte para estas pacientes en un objetivo prioritario, y representa la variable principal de eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas (Wardley A, y cols., 2005).

El grado de dolor puede ser evaluado por escalas de intensidad, y cuestionarios multidimensionales. Muchos métodos han sido usados para evaluar el dolor provocado por las metástasis óseas, y no existe, universalmente, un instrumento validado y aceptado por la comunidad científica (Cleeland CS, 2006). Entre ellas se distingue la EVA (Caraceni A, y

cols., 1996), que se caracteriza por su sencillez tanto para el médico, como para el paciente, y está muy estrechamente relacionada con el bienestar del paciente. En nuestro estudio pudo corroborarse que a medida que las pacientes recibieron los diferentes ciclos de tratamiento con el AZ, disminuyó el dolor, y por ende, el consumo de analgésicos.

El mantenimiento de la movilidad, de la autosuficiencia, y el control del dolor son componentes fundamentales de la calidad de vida, y están ligados a la reducción de las complicaciones esqueléticas. Aún existe la necesidad de adoptar un instrumento para la exploración de la calidad de vida más idóneo y estandarizado que se dirija especialmente a las pacientes con metástasis óseas.

Las complicaciones esqueléticas empeoran la calidad de vida de las pacientes, y disminuyen la posibilidad terapéutica, y como consecuencia, empeoran el pronóstico. La frecuencia de estas complicaciones es influenciada por la localización y el tipo de metástasis, así como por el tipo de tratamiento recibido. Por esta razón es muy útil la creación de modelos organizativos en los cuales se tenga en cuenta la interdisciplinariedad de las intervenciones diagnósticas, terapéuticas y rehabilitadoras, sobre todo de tipo preventivo, y que reduzca los tiempos de espera para diversos procedimientos, y la fragmentación en el manejo de las pacientes con metástasis óseas. Este modelo debe constituirse con el oncólogo, el radioterapeuta, el paliativista, el ortopédico, el radiólogo, el fisiatra, así como enfermeras especializadas, y manejadora de datos (Santini D, y cols., 2005; Clemons M, y cols., 2006).

Los marcadores de “recambio” óseo, fundamentalmente, los de lisis del colágeno (Brown JE, y cols., 2005), parecen potencialmente constituirse en los primeros surrogados de eficacia, dado que los bifosfonatos inhiben profundamente el metabolismo óseo. Algunos informes (Lipton A, y cols., 2007) arrojan que las pacientes con CMM que tienen niveles

basales elevados de N-Telopéptido (NTX), y que luego normalizan sus valores a los tres meses de tratamiento con AZ, tienen menor probabilidad de presentar una complicación esquelética, progresión ósea de la enfermedad, y de muerte, respecto a las pacientes que mantienen niveles altos de NTX durante el tratamiento. No obstante, aún este marcador no se emplea de forma rutinaria en la clínica y se recomienda su utilización solo en el marco de investigaciones clínicas (Clamp A, y cols., 2004).

La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida, y en ausencia de datos suficientes, pudiera aconsejarse que sea de al menos dos años (la mayor parte de los estudios notificados son por un período de tratamiento de dos años) (Conte P, Guarneri V, 2004). La continuación del tratamiento (más allá de dos años) es recomendada en pacientes con un mayor riesgo de desarrollar EER, y en base a la tolerancia y las condiciones generales de las pacientes (Conte P, Guarneri V, 2004; Guarneri V, y cols., 2005; Dincer M, y cols., 2008).

La deficiencia de vitamina D reduce la absorción intestinal de calcio, y se asocia a un incremento del “recambio” óseo, y a una reducción de la fuerza muscular, aumentando el riesgo de caída (Holick MF, 2007). Cuando se suministra AZ a un paciente con déficit de vitamina D, se incrementa el riesgo de hipocalcemia (Rosen CJ, y cols., 2003), debido a un hiperparatiroidismo secundario. La parato-hormona estimula la actividad osteoclástica y la disponibilidad de factores de crecimiento del microambiente óseo, favoreciendo la progresión de la enfermedad ósea (Berruti A, y cols., 2006). Dado que la vitamina D ha demostrado tener efecto antiproliferativo en varias neoplasias, y la carencia de ésta puede limitar la eficacia de los bifosfonatos, se sugiere y es indispensable, un suplemento diario tanto de calcio (1200 mg), como de vitamina D (800 UI) (Schwalfenberg G, 2007).

Las principales toxicidades del AZ son transitorias y de muy corta duración, y por lo general, auto-limitadas (Green JR, Rogers MJ, 2002; Conte P, Guarneri V, 2004; Pavlakis N, y cols., 2005). El perfil de toxicidad es previsible y generalmente muy bien tolerable. La frecuencia de EA es bastante baja. Los eventos más frecuentes están relacionados con un síndrome pseudo-gripal, acompañado de fiebre, dolor óseo, astenia, y rigidez. No se han observado incrementos de EA con los tratamientos a largo plazo (más de dos años) con el AZ. No se han evidenciado alteraciones hematológicas, ni hepáticas a corto, ni a largo plazo (Dincer M, y cols., 2008; Guarneri V, y cols., 2005).

En el presente estudio, once de las 26 pacientes (42,3%) han recibido AZ por encima de 24 meses, y no han presentado toxicidad crónica. Aunque se observa un aumento de la creatinina entre las pacientes con CM tratadas con AZ (4 mg), cada 3-4 semanas por dos años, no se han observado incrementos significativos que modifiquen el grado de toxicidad. Los efectos sobre la función renal son previsibles y dependen de la dosis y de la velocidad de infusión. A las dosis recomendadas, no es común, el incremento significativo de los niveles de creatinina (Conte P, Guarneri V, 2004; Guarneri V, y cols., 2005; Dincer M, y cols., 2008).

La frecuencia de osteonecrosis del maxilar (ONM) es extremadamente baja (de 0,7% a 1,2%) (Hoff AO, y cols., 2008). Los factores de riesgo más importantes son las intervenciones quirúrgicas dentales-alveolares, y la patología de la cavidad bucal, así como los tratamientos con esteroides a largo plazo (Ruggiero SL, y cols., 2006). De lo anterior, se desprende la importancia de realizar cualquier intervención odontológica previa a iniciar el tratamiento con AZ. Sólo hubo un caso de infección gingival, la cual no podemos clasificarla como una ONM por ser dudosos los exámenes imagenológicos, y la negativa familiar de realizarle una biopsia de la lesión.

El presente estudio constituye el primer informe en Cuba, de la utilización de los bifosfonatos en una localización tumoral. Se demostró la eficacia del AZ en el tratamiento de la enfermedad metastásica ósea por CM, en términos de reducción de los EER, el tiempo de aparición de éstos, incremento de SV, así como la reducción del dolor y por ende, la elevación de la calidad de vida. Por otra parte, se corroboró el buen perfil de seguridad que posee el AZ, cuando se cumplen las guías de administración del mismo, que permiten su utilización incluso más allá de 24 meses. Estos resultados son comparables a los reportados en la literatura internacional.

La experiencia obtenida en el manejo de las metástasis óseas con el AZ nos ha permitido realizar la hoja informativa necesaria para ser incorporada al texto del Formulario Nacional de Medicamentos, así como la sección correspondiente de los bifosfonatos del sistema de indicaciones estandarizadas del servicio de oncología clínica del HHA: protocolos estandarizados, hoja para enfermería, y hoja para farmacia (Anexos 4.1- 4.4). Este sistema está actualmente en fase de generalización a nivel nacional.

Tabla 4.1. Características de las pacientes (I). Antecedentes de la enfermedad.

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Tipo Histológico		
Carcinoma Ductal Infiltrante	23	88,5
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	3	11,5
Clasificación de la T		
T1	3	11,5
T2	17	65,4
T3	4	15,4
T4	2	7,7
Compromiso de ganglios axilares		
Negativo	2	7,7
1-3 ganglios	16	61,5
4-9 ganglios	7	26,9
≥ 10 ganglios positivos	-	-
Etapas Clínicas		
IIa	3	11,5
IIb	12	46,2
IIIa	6	23,1
IIIb	1	3,8
IV	4	15,4
Grado Nuclear		
I	5	19,2
II	21	80,8
III	-	-
Intervalo Libre de Enfermedad (meses)		
< 12	1	3,8
12-24	3	11,5
24-36	8	30,8
> 36	10	38,5
Metástasis al diagnóstico	4	15,4
Receptor de Estrógenos		
Positivo	13	50,0
Negativo	10	38,5
Desconocido	3	11,5
Receptor HER2		
Positivo	3	11,5
Negativo	18	69,2
Desconocido	5	19,2

Tabla 4.2. Características de las pacientes (II). Al momento del tratamiento.

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Edad (años)		
< 50	13	50,0
51-70	10	38,5
> 70	3	11,5
Escala ECOG		
0	2	7,7
1	12	46,2
2	10	38,5
3	2	7,7
Estado Menstrual		
Premenopáusicas	12	46,2
Posmenopáusicas	14	53,8
Extensión Extraósea		
Solo ósea	13	50,0
Ósea más partes blandas	5	19,2
Ósea más viscerales	8	30,8
Localización en el esqueleto		
Vertebrales	8	30,8
Pelvis-femorales	3	11,5
Combinaciones	15	57,7
Tipo de Extensión		
Localizadas(< 3 sitios)	11	42,3
Diseminadas (> 3 sitios)	15	57,7
Tipo de Lesiones		
Osteolíticas	6	23,1
Osteoblasticas	1	3,8
Mixtas	19	73,0
Presencia de Dolor		
Si	18	69,2
No	8	30,8
Eventos Esqueléticos Previos		
RT a hueso	6	23,1
Fractura Patológica	2	7,7
Cirugía mas Radioterapia	2	7,7
Fractura Patológica más RT	1	3,8
CM más cirugía más RT	1	3,8
Hipercalcemia	-	-
Leyenda:RT:radioterapia;CM:compresión medular		

Figura 4.1. Máxima respuesta al tratamiento alcanzada por las pacientes durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2006-2007.

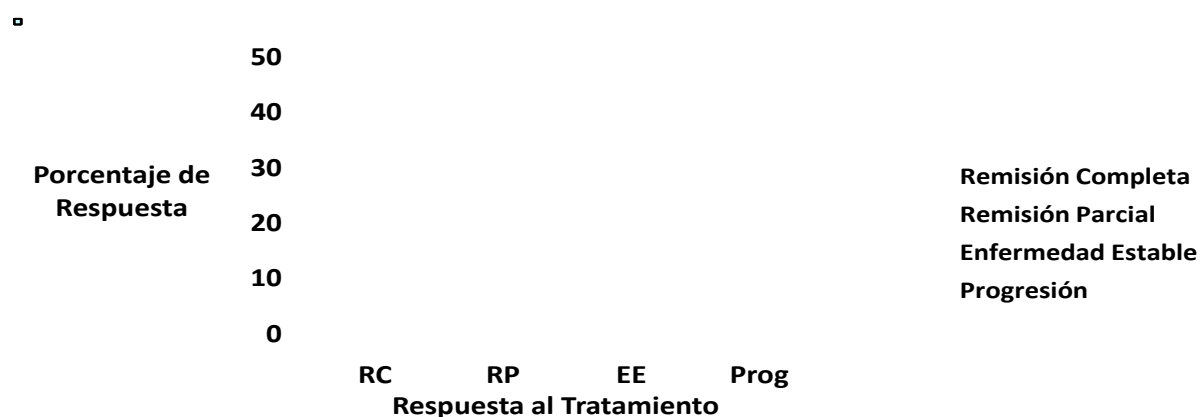


Tabla 4.3. Distribución por tipo de eventos esqueléticos relacionados (EER) en pacientes con y sin eventos esqueléticos previos. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2006-2007.

Evento Esquelético Previo	Evento Esquelético Posterior					Total
	No	Fractura¥	Fractura□	RT	RT más Fractura	
No	9	1	0	4	0	14
Sí	6	3	1	1	1	12
Total	15	4	1	5	1	26

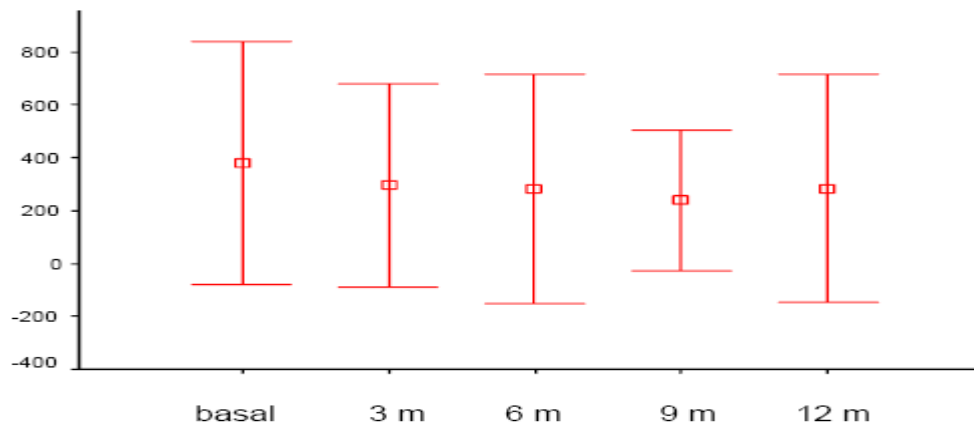
Leyenda: ¥ Fractura no vertebral; □ Fractura no vertebral más Fractura vertebral; RT: radioterapia.

Tabla 4.4. Percepción del dolor acorde a la Escala Visual Analgésica (n=18) en el tiempo de tratamiento con Ácido Zoledrónico en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2006-2007.

Tiempo de Tratamiento	Escala Visual Analgésica (EVA)				Media de Puntuación EVA
	Escala 0	Escala 1-3	Escala 4-7	Escala > 7	(IC 95%)
Basal	-	-	9	9	7,44 (6,70-8,19)
3 meses	-	5	13	-	4,67 (3,89-5,45)
6 meses	3	11	4	-	2,50 (1,61-3,39)
9 meses	9	8	1	-	1,31 (0,52-2,11)
12 meses	12	4	2	-	1,50 (0,27-2,73)
					p= 0,021 (test exacto de Fisher)

Figura 4.2. Comportamiento de enzimas durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico en pacientes con CMM. a) fosfatasa alcalina. b) deshidrogenasa láctica. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2006-2007.

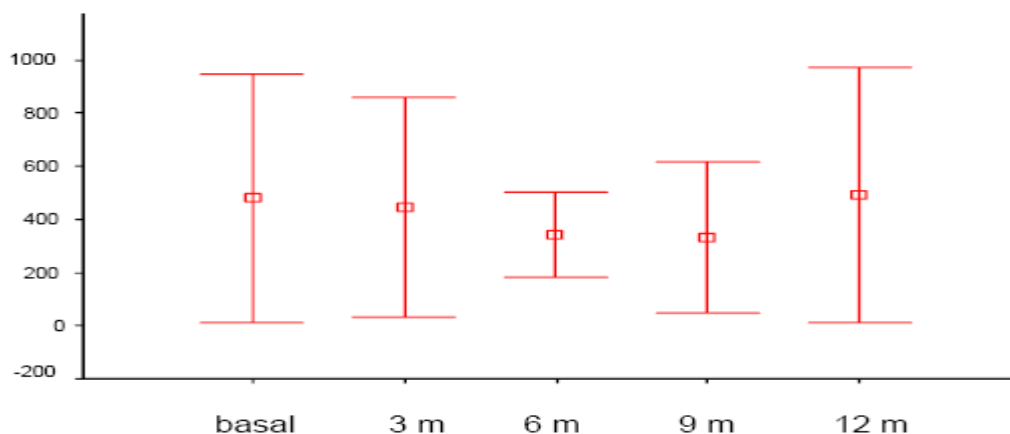
a. Fosfatasa Alcalina



	Basal	3 m	6 m	9 m	12 m
Media	378.15	295.21	280.50	238.26	284.43
SD	229.71	193.45	216.86	132.15	215.40

p= 0,326 (Test de Wilcoxon).

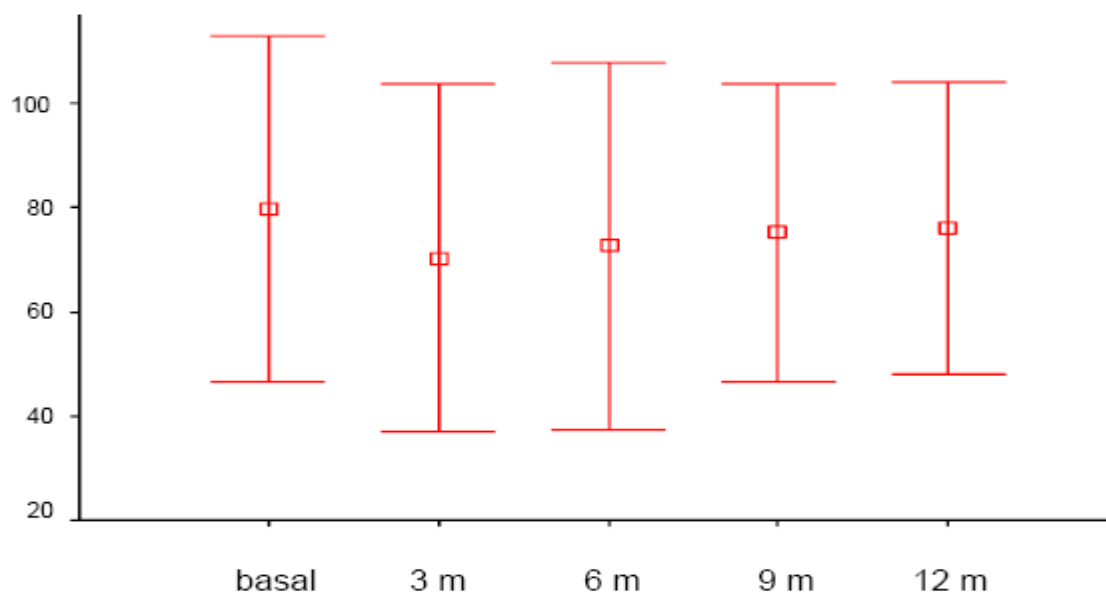
b. Deshidrogenasa Láctica



	Basal	3 m	6 m	9 m	12 m
Media	480.00	446.83	341.47	332.53	491.08
SD	233.8	206.11	80.86	142.42	239.80

p= 0,954 (Test de Wilcoxon).

Figura 4.3 Comportamiento de la creatinina durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico en CMM. Hospital “Hnos. Ameijeiras”. 2006-2007.



	Basal	3 m	6 m	9 m	12 m
Media	77.46	69.42	71.23	74.24	76.00
SD	14.53	14.94	15.01	13.32	14.05

p= 0,140 Test de Wilcoxon).

4. Artículo # 3: Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. Cita: Soriano JL, Lima M, González J, Batista N, López MV, Rodríguez M, et al. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2009 Dic 16]; 48(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200002&lng=es.

Introducción

La angiogénesis desempeña un papel central en el crecimiento, tanto local como de las metástasis a distancia, en el CM (Folkman J, 1996; Schneider BP, Miller KD, 2005). La máxima actividad antiangiogénica usualmente requiere una exposición prolongada a bajas concentraciones de fármacos, justamente lo contrario a la DMT, con las que el objetivo es la óptima muerte celular tumoral (Hahnfeldt P, y cols., 2003). Las dosis "metronómicas" implementan un esquema de administración frecuente de dosis mucho más bajas que las DMT (Kerbel R, Kamen B, 2004). La QM reduce el nivel de toxicidad, disminuye o elimina la necesidad de tratamientos de soporte con factores de crecimiento para acelerar la recuperación de la médula ósea, y además de tener menor dosis acumulativa de fármaco, exhibe un efecto terapéutico superior, en términos de prolongación de supervivencia, superiores a los regímenes convencionales a DMT (Colleoni, y cols., 2002; Bottini A, y cols., 2006; Colleoni, y cols., 2006; Orlando L, y cols., 2006a; Kesari S, y cols., 2007; Samaritani R, y cols., 2007).

Hoy día, no existe un consenso mundial de cuál sería el fármaco o combinación de éstos, para su utilización en pacientes con CMM resistentes a la primera línea de QT o líneas subsecuentes (Moreno-Aspitia A, Perez EA, 2009a). Algunos datos que emanan de la literatura revisada arrojan que este tipo de pacientes obtiene solo un beneficio modesto en términos

de supervivencia libre de progresión de 3 a 4 meses, y en la SV global de 8 a 13 meses (Cardoso F, y cols., 2002; Moreno-Aspitia A, Perez EA, 2009b). La búsqueda de esquemas de tratamientos sistémicos que obtengan una eficacia superior o al menos igual a lo reportada, con menor toxicidad, y con una mejor relación de costo-efectividad constituye un verdadero reto para el oncólogo médico.

Hipótesis

En pacientes con CMM en progresión que han recibido una línea de QT para su enfermedad metastásica, la introducción de una quimioterapia metronómica oral con ciclofosfamida y metotrexato prolonga la SV con un mínimo de toxicidad.

Objetivos

1. Evaluar la eficacia del tratamiento con QM oral con ciclofosfamida y metotrexato en relación a la RO, SV y beneficio clínico a largo plazo.
2. Identificar las principales toxicidades que se observan durante la administración de la QM oral con ciclofosfamida y metotrexato.

Métodos

Se realizó un estudio exploratio prospectivo no aleatorizado desde abril de 2002 hasta diciembre de 2005, con los siguientes **criterios de inclusión**: pacientes del sexo femenino con confirmación histológica de CM, enfermedad metastásica evolutiva en progresión, haber recibido al menos una línea de QT para su enfermedad metastásica, edad ≥ 18 años y ≤ 80 años, estado general clasificados en la escala ECOG ≤ 2 , expectativa de vida mayor de 6 meses, funcionamiento normal de los órganos y de la médula ósea, definidos por: leucocitos $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$; conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$; plaquetas $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$; bilirrubina total y ALAT/ASAT ≤ 2.5 LSN; aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min/1.73 m², y el consentimiento informado. Los **criterios de exclusión** fueron:

aquellas pacientes que estén recibiendo otro producto en investigación; portadoras de enfermedades intercurrentes no controladas; en estado de gestación o que presentaron metástasis cerebrales.

Se evaluaron 53 pacientes y, de ellas, sólo 28 se incluyeron en la investigación. Las otras 25, no reunieron los criterios de elección porque: 7 pacientes tenían estado general > 2 ; 7 deseaban otra línea de QT intravenosa; 6 estaban en otros protocolos de investigación; 3 no dieron su consentimiento informado y 2 tenían edades mayores de 80 años.

Plan de tratamiento

El tratamiento (ver Anexo 5.1) consistió en: ciclofosfamida (tableta de 50 mg), 1 tableta diaria (de lunes a viernes), luego del desayuno, y metotrexato (tableta de 2,5 mg), 1 tableta 8 AM y 5 PM, los días 2 y 4 de cada semana. La profilaxis antiemética no fue indicada de rutina, pero a las pacientes que presentaron al menos, náusea y/o vómitos, acompañados o no de epigastralgia, se les indicó tratamiento con metoclopramida o dimenhidrinato, una tableta de uno u otro fármaco (en dependencia de la tolerancia o no a la metoclopramida), 30 minutos antes de la administración de algunos de los fármacos antineoplásicos. Se mantuvo el tratamiento metronómico hasta comprobar progresión de la enfermedad.

Evaluación

La evaluación basal consistió en: examen radiográfico simple de tórax, ecografía abdominal, GG ósea y examen radiográfico selectivo y/o TAC y/o RMN (en dependencia de cada caso), ecografía mamaria y mamografía (en caso de requerirlo).

La evaluación de seguimiento fue la siguiente: exámenes imagenológicos en dependencia de la evolución de cada paciente. El examen físico, los exámenes hematológicos y hemoquímicos se realizaron cada 28 días.

La respuesta fue evaluada según los criterios de la OMS, a partir de las 4 semanas de comenzar tratamiento, mientras que para evaluar la toxicidad, se utilizó la clasificación de toxicidad del NCI-CTC (versión 3.0). El beneficio clínico fue definido como la proporción de pacientes que obtuvieron RC, RP o EE de al menos 24 semanas.

Para la valoración de la toxicidad solo se recogió el mayor grado de toxicidad y proceso registrado por cada paciente. La mediana del tiempo a la progresión se calculó desde la fecha de la primera dosis de QT administrada hasta la fecha de confirmación de progresión o recidiva local o a distancia. La mediana del tiempo de SV se calculó desde la fecha de la primera dosis de QT administrada hasta la de muerte o de última noticia. El método de Kaplan-Meier se usó para estimar el tiempo de SV y TTP.

Resultados

En la [Tabla 5.1](#) se muestran las principales características de las pacientes incluidas en el estudio; las posmenopáusicas fueron más numerosas, la mediana de edad fue 56 años con un rango entre 36 y 74, así como la presencia de sólo un sitio metastásico. Los sitios más frecuentemente tomados a distancia fueron: pulmón, hígado y piel y/o partes blandas. Desafortunadamente, en 7 pacientes no fue posible determinar el estado de los receptores. En las 21 restantes predominó el receptor estrogénico positivo. Todas tenían buen estado general y 100% estaban clasificadas entre 0 y 1 (según la clasificación ECOG).

La mitad de las pacientes incluidas en la investigación alcanzaron una RO, como puede apreciarse en la [Tabla 5.2](#). El TTP (para todas las pacientes) fue de 3,7 meses, mientras que para obtener respuesta fue de 2,8 meses. La mediana del tiempo de SV fue de 7,9 meses. El beneficio clínico se observó en 61,1 % (50,2 % - 73,3 %). El 28,6 % (n= 4) de las pacientes respondedoras se mantenían vivas y conservaban su respuesta, luego de 12 meses de tratamiento, y con buena calidad de vida.

La mediana de tiempo de administración por paciente fue de 3,3 meses. Solamente 9 (4,3%) de los ciclos fueron retardados y 4 (1,9%) tuvieron que administrarse con reducciones de dosis, debido a vómitos y elevación de las enzimas hepáticas.

En cuanto a las pacientes respondedoras a este esquema de quimioterapia metronómica (Tablas 5.3 y 5.4), no existen variaciones considerables en relación con la mediana de edad (54 años, rango entre 39 y 71) o el estado menopáusico, pero predominan las pacientes con alta expresión de receptores estrogénicos, con un solo sitio metastásico y, de éstas, el mayor número en hígado y piel/partes blandas, en relación a la población total en el estudio.

En la mayoría de las pacientes no se produjo una toxicidad considerable (Tabla 5.5). Las toxicidades hematológicas más frecuentes fueron anemia y leucopenia en el 71,4% y 60,7% de las pacientes, respectivamente. Dentro de las toxicidades no hematológicas, las más frecuentes fueron náuseas y vómitos en el 67,9 %, y la elevación de las transaminasas en el 35,7% de las pacientes. El grado 3 de toxicidad (según NCI-CTC) sólo se presentó en 4 pacientes (vómitos y elevación de las transaminasas), que representan poco más de 14% de las pacientes. En 3 de ellas, se relacionó con el deterioro de su estado general, secundario a las metástasis hepáticas que presentaban. El otro caso, así como las 5 pacientes restantes que presentaron elevación de las transaminasas tuvieron una recuperación a los valores normales de estas enzimas una vez que se aplazó la administración de la quimioterapia, o se redujo, la dosis del metotrexato (en cuatro ocasiones).

Discusión

En el desarrollo histórico de los agentes antineoplásicos se ha postulado que el efecto citotóxico sobre las células tumorales está relacionado con la dosis de estos agentes y constituye la principal causa de eficacia antitumoral (Moore HCF, y cols., 2007) De hecho, el principio de la intensidad de dosis es soportado por sistemas experimentales, donde un

pequeño incremento en las dosis de fármacos puede elevar la muerte celular tumoral. Este aspecto de la intensidad de dosis y la eficacia de la muerte celular tumoral en el cáncer de mama avanzado es aún más controversial, por la alta heterogeneidad de las células tumorales mamarias (Sørli T, 2004) las interacciones entre los fármacos, las células tumorales, estroma, hormonas, factores de crecimiento y vasos sanguíneos, entre otros.

Algunos estudios han demostrado que la ciclofosfamida, cuando es administrada a DMT, causa apoptosis de las células endoteliales en los nuevos microvasos tumorales formados (Bertolini F, y cols., 2003). Un análisis temporal detallado mostró que las células endoteliales fueron las primeras en el tumor en someterse a apoptosis, pero este efecto antiangiogénico, sin embargo, no se traduce en un beneficio terapéutico porque el daño a la vasculatura del tumor fue reparado, en su mayor parte, en los períodos de descanso o reposo entre los ciclos de quimioterapia a DMT (Hermans IF, y cols., 2003).

El objetivo de los tratamientos antiangiogénicos es el de interferir con la formación de nuevos vasos, por tanto, previenen el crecimiento tumoral y limitan el potencial metastásico. Los fármacos antiangiogénicos inducen cambios a largo plazo en la vasculatura del tumor y son diseñados para tratamientos continuos. Ésto coincide con una aparente selectividad por las células endoteliales de la vasculatura tumoral. La quimioterapia a DMT actúa sobre las células en rápida división, y las células endoteliales son poco afectadas por la misma (Tonini G, y cols., 2007) por la baja proporción de células endoteliales en división en los vasos sanguíneos asociados al tumor y a las altas concentraciones locales de factor de supervivencia celular endotelial, factor de crecimiento básico de fibroblastos y de angiopoyetina 1. Por otra parte, mientras que las células tumorales humanas al momento del diagnóstico, tienen miles de mutaciones (las cuales facilitan el desarrollo de resistencia a fármacos), las células endoteliales tienen estabilidad

genética y baja frecuencia de mutaciones, lo cual hace que tengan baja probabilidad de resistencia a fármacos (Loeb LA, y cols., 2003; Bielas JH, y cols., 2006). Los efectos antiangiogénicos de la quimioterapia son enmascarados y marginados por la vía de administración y por el largo período necesario para que el paciente se recupere de los efectos secundarios de la quimioterapia a DMT, especialmente de la mielosupresión, por lo que reduce la capacidad antiangiogénica de los fármacos (Bielas JH, y cols., 2006).

El porcentaje de respuesta objetiva obtenido en este estudio es mucho mayor que el notificado en investigaciones anteriores, y está relacionado con el hecho de que las pacientes habían recibido menos líneas terapéuticas para la enfermedad metastásica (acorde con la disponibilidad de medicamentos que teníamos hasta el año 2005, y a los estándares de tratamiento para esa fecha) que las referidas en los mencionados artículos, por lo que las pacientes tenían mayor probabilidad de respuesta, y de estimulación del sistema inmunológico, con menor resistencia a fármacos. Un artículo muy reciente (Ghiringhelli F, y cols., 2007), hace énfasis en que la administración de la ciclofosfamida en régimen metronómico inducía una reducción selectiva e intensa de las células T regulatorias circulantes, asociada con una supresión de las funciones inhibitorias en las células T y NK convencionales, lo cual permite una restauración de la proliferación de células T periféricas y reduce la tolerancia del sistema inmune inducida por el tumor y, por ende, favorece el mejor control de la progresión del tumor. Sin embargo, en aquellas pacientes que presentaban mayor número de sitios metastásicos (> 2), y mayor carga tumoral, no se obtuvo respuesta a este tipo de quimioterapia, y tuvieron una progresión tumoral muy rápida. Esto puede estar relacionado con resistencia adquirida por: remodelación vascular, crecimiento tumoral independientemente de los mecanismos de angiogénesis, e incremento de la tolerancia a la hipoxia (Kerbel RS, y cols., 2001; Emmenegger U, y cols., 2006).

El mayor número de pacientes respondedoras correspondió a tumores que tenían alta expresión de receptores estrogénicos positivos, lo cual está en correspondencia con lo que expresan otros autores (Orlando L, y cols., 2006b), que asocian esta condición biológica con mayor estabilización de la enfermedad, menor proliferación, índice replicativo, y grado tumoral.

Llama la atención que a pesar del uso prolongado de estos medicamentos y en casos con metástasis, la toxicidad es bastante baja. El número de pacientes con náuseas y vómitos es mucho más alto que el de otros estudios y al parecer se debe a cierta dependencia psicológica a la profilaxis antiemética y, de hecho, una vez que comenzamos a indicar antieméticos del tipo antidopaminérgicos, fueron controlados los episodios de náuseas, excepto en aquellas pacientes que presentaban metástasis hepáticas. La toxicidad hematológica fue posible atenderla de forma satisfactoria.

En un excelente estudio fármaco-económico realizado por Bocci (Bocci G, y cols., 2005), se hace una relación de diferentes esquemas de tratamiento muy utilizados en CMM, y su correlación con el índice de respuestas globales y el costo. Al comparar el costo del tratamiento empleado en el esquema utilizado en el presente trabajo (3,25 USD/mes) con el resultado obtenido en términos de respuesta y supervivencia, y lo comparamos, en igualdad de condiciones, con los esquemas representados en el trabajo antes mencionado, podemos concluir que es un esquema con una ventajosa relación “costo-efectividad”.

El objetivo básico del tratamiento con QT en la paciente con CMM ha sido históricamente paliativo. De hecho, las principales acciones de la QT en este tipo de pacientes es la de obtener el máximo control de los síntomas, prevenir las complicaciones e incrementar la supervivencia con mantenimiento de una buena calidad de vida (Crown J, y cols., 2002; Johnston S, Stebbing J, 2002). Por tanto, la introducción de nuevos esquemas de

tratamiento, nuevas vías de administración y/o nuevos enfoques terapéuticos debe tener como objetivo fundamental, incrementar, o al menos obtener, una eficacia equivalente a lo anterior, pero con reducción de la toxicidad. Si esto es así, lo nuevo es aceptado por la comunidad médica nacional, o internacional.

Este estudio constituye el primer reporte nacional de la utilización de esta modalidad terapéutica (como introducción tecnológica). La administración de ciclofosfamida y metotrexato a bajas dosis, y por vía oral, produce un alto índice de remisiones objetivas, una prolongación de la SV, comparable a la obtenida por combinaciones de fármacos por vía IV bajo las mismas condiciones, y un beneficio clínico en un subgrupo de pacientes, sin toxicidad significativa, a pesar de su uso prolongado. Esta opción terapéutica constituye una modalidad de tratamiento que puede ser ampliamente utilizada en poblaciones de bajos recursos económicos, por su bajo costo, y con un fuerte impacto en la respuesta al tratamiento y la SV de las pacientes con CMM, que debe ser validada en EC controlados con alto poder estadístico.

Tabla 5.1. Características de las pacientes. Quimioterapia metronómica en cáncer de mama metastásico. Hospital “Hnos. Ameijeiras”.

Característica		(%)
Mediana de Edad		56 (36-74)
Estado menopáusico (pre/pos)	12/16	42,9/57,1
Enfermedad en progresión	28	100
RE Negativo	10	35,7
RE Positivo	11	39,3
RE Desconocido	7	25
Pacientes por número de sitios metastásicos (1/2/>2)	16/7/5	57,1/25/17,9
Localización de las metástasis (n= 40)		
• Pulmón/Pleura	12	42,9
• Hígado	11	39,3
• Piel/Partes Blandas	9	32,1
• Hueso	5	17,9
• Otros	3	10,7

Tabla 5.2. Características de las pacientes acorde a la respuesta. Quimioterapia metronómica en cáncer de mama metastásico. Hospital “Hnos. Ameijeiras”.

Característica	No.	Porcentaje del Total de Pacientes (%)
Tasa de respuesta		
Respuesta completa	1	3,5
Respuesta parcial	13	46,4
Enfermedad estable	8	28,6
Progresión	6	21,4
Tiempo para progresión (en meses)	3,7 (2,3-8,7)	
Tiempo en obtener respuesta (en meses)	2,8 (1,9-3,5)	
Tiempo de supervivencia (en meses)	7,9 (3,7-26,2)	
Pacientes con duración de la respuesta > 12 meses (n=14)▫	4	28,6

▫ Solo para las pacientes que alcanzan respuestas completas y parciales (n=14).

Tabla 5.3. Características de las pacientes respondedoras (I). Quimioterapia metronómica en cáncer de mama metastásico. Hospital “Hnos. Ameijeiras”.

Característica		Porcentaje del Total para cada categoría (%)
Mediana de edad		54 (39-71)
Estado menopáusico (pre/pos)	5/9	41,7/56,3
Enfermedad en progresión	14	50
RE Negativo	4	40
RE Positivo	6	54,5
RE Desconocido	4	57,1
Pacientes por número de sitios metastásicos (1/2/>2)	11/3/0	68,8/42,9/0
Localización de las metástasis (n= 17)		
• Pulmón/Pleura	4	33,3
• Hígado	6	54,5
• Piel/Partes Blandas	6	66,7
• Hueso	1	20,0
• Otros	0	0

Tabla 5.4. Características de las pacientes respondedoras (II). Quimioterapia metronómica en cáncer de mama metastásico. Hospital “Hnos. Ameijeiras”.

No.	Edad (años)	Receptor de Estrógenos	Localización de las metástasis
1	39	1	Hígado
2	58	2	Pulmón
3	43	3	Piel
4	62	2	Hígado
5	61	1	Piel/Hígado
6	49	3	Pulmón
7	53	2	Partes Blandas/Hueso
8	57	2	Pleura
9	43	1	Piel
10	46	3	Hígado
11	71	3	Piel/Hígado
12	54	2	Hígado
13	61	2	Piel
14	67	1	Pulmón

Leyenda: 1: receptor estrogênico negativo; 2: receptor estrogênico positivo; 3: receptor estrogênico desconocido.

Tabla 5.5. Efectos Secundarios. Quimioterapia metronómica en cáncer de mama metastásico. Hospital “Hnos. Ameijeiras”.

Efecto secundario	Frecuencia		Grado 1		Grado 2		Grado 3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Leucopenia	17	60,7	6	21,4	11	39,3	0	0
Neutropenia	13	46,4	8	28,6	5	17,9	0	0
Anemia	20	71,4	9	32,1	11	39,3	0	0
Trombocitopenia	2	7,1	2	7,1	0	0	0	0
Náuseas/Vómitos	19	67,9	10	35,7	6	21,4	3	10,7
Transaminasas	10	35,7	4	14,3	5	17,9	1	3,5
Dolor gástrico	2	7,1	2	7,1	0	0	0	0
Mucositis	5	17,9	5	17,9	0	0	0	0
Fiebre	1	3,5	1	3,5	0	0	0	0
Mialgia	1	3,5	1	3,5	0	0	0	0
Total	90		48		38		4	

5. Artículo # 4: Estudio exploratorio de la combinación de quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato y vacuna anti-idiotípica 1E10 en pacientes con cáncer de mama metastásico. Cita: Soriano JL, Batista N, Santiesteban E, Lima M, González J, García R, Zarza Y, López MV, Rodríguez M, Loys JL, Montejo N, Aguirre F, Macías A, Vázquez AM. Metronomic cyclophosphamide and methotrexate chemotherapy combined with 1E10 anti-idiotype vaccine in metastatic breast cancer. Accepted for publication in: Hematol Oncol Stem Cell Ther 2010; Vol. 3 Issue 4.

Introducción:

En un estudio recientemente publicado (Soriano J, y cols., 2009), se demostró que la QM con ciclofosfamida y metotrexato puede obtener respuestas y supervivencias comparables a los esquemas convencionalmente utilizados en el CMM, luego de una línea de QT para la enfermedad metastásica. Por otra parte, el CIM cuenta con un preparado vacunal que contiene un AcM anti-idiotípico murino denominado 1E10 (Racotumomab), que reconoce a gangliósidos portadores de ácido siálico N-glicolilado, glicolípidos sulfatados, y antígenos presentes en melanoma, carcinomas mamarios y en tumores de pulmón (Vázquez AM, y cols., 1995; Vázquez AM, y cols., 1998; Vázquez AM, y cols., 2000; Alfonso M, y cols., 2002; Neningen E, y cols., 2007). En un ensayo clínico Fase I en 15 pacientes con CMM, se determinó que el 1E10 fue inmunogénico y poco tóxico (Guthmann MD, y cols., 2006). Más recientemente, se publicó un trabajo experimental que demostró que la ciclofosfamida a bajas dosis combinada a la inmunización con el 1E10 produjo una reducción significativa de la cinética tumoral, un incremento de la apoptosis, y se potenciaron los efectos anti-angiogénicos (Fuentes D, y cols., 2010).

El no contar con guías de práctica clínicas diseñadas para el tratamiento de la enfermedad metastásica de la mama resistente o refractaria (Moreno-Aspitia A, Perez EA, 2009a), y los resultados obtenidos por nuevos fármacos como la ixabepilona y el paclitaxel unido a

albúmina, o la combinación entre ellos de fármacos conocidos como la capecitabina, gemcitabina, o el paclitaxel, con índices de respuesta global del 11,5% a 57%, y medianas de SV global inferiores a los 13 meses (Chia SK, y cols., 2007) se ha incrementado el interés por la combinación de QT a diferentes agentes biológicos como trastuzumab, lapatinib, y bevacizumab. El hecho de tener disponibles, dos estrategias de tratamiento (la QM oral y la vacuna 1E10-Alúmina), que por separado han tenido actividad en pacientes con CMM, y la imposibilidad de acceder a otros fármacos por su alto costo, ha motivado a nuestro grupo de trabajo a realizar la presente investigación.

Hipótesis

La combinación de la QM oral con ciclofosfamida y metotrexato y la inmunoterapia con la vacuna 1E10-Alúmina incrementa la eficacia del tratamiento en pacientes con CMM en progresión, tratadas al menos con una línea de QT.

Objetivos

1. Evaluar la eficacia del tratamiento en relación a la RO, SV, y beneficio clínico a largo plazo.
2. Identificar los principales eventos adversos que se observan durante el tratamiento.

Métodos

Pacientes:

Se realizó un estudio exploratorio prospectivo no aleatorizado desde febrero de 2007 hasta febrero de 2009, en los servicios de Oncología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” de Ciudad de la Habana, y del Hospital “José Ramón López Tabranes” de Matanzas, con los siguientes **criterios de inclusión:** pacientes del sexo femenino con confirmación histológica de CMM en progresión, que hayan recibido al menos una línea de QT para su

enfermedad metastásica, edad ≥ 18 años y ≤ 80 años, estado general (escala ECOG ≤ 2 o índice de Karnofsky $\geq 60\%$), expectativa de vida mayor de 6 meses, funcionamiento normal de los órganos y de la médula ósea, definidos por: leucocitos $\geq 3\,000/\text{mm}^3$; conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1\,500/\text{mm}^3$; plaquetas $\geq 100\,000/\text{mm}^3$; bilirrubina total y ALAT/ASAT ≤ 2.5 LSN; aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min/1.73 m² y consentimiento informado. Los **criterios de exclusión** fueron: aquellas pacientes que estén recibiendo otro producto en investigación; portadoras de enfermedades intercurrentes no controladas; en estado de gestación, o que presentaron metástasis cerebrales.

Preparación de la vacuna 1E10-Alúmina:

El AcM 1E10 se purificó a partir de líquido ascítico producido en el Bioterio del Centro de Inmunología Molecular (CIM) y en el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), utilizando el inóculo celular de los hibridomas producidos en el área estéril de la División de Desarrollo de la Dirección de Investigaciones del CIM. El líquido ascítico se filtró por prefiltro, filtros de 0,8 y 0,45 μm (Sartorius). Luego se aplicó en una matriz de DEAE (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) para cromatografía de intercambio iónico y se eluyó con solución tampón de Tris-HCl 0,1 M pH 7,2. El eluato colectado se diluyó 1:2 en solución tampón glicina 1,5 M, NaCl 3M, pH 8,9 y se aplicó en una columna de Proteína A-Sefarosa (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden). El AcM 1E10 se eluyó utilizando solución tampón citrato 0,14 M, pH 6. El desalaje y cambio de solución tampón de esta fracción se realizó mediante una cromatografía de exclusión molecular en Sephadex G-25 (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) con solución salina tamponada con fosfatos (SSTF). El AcM ya

purificado se esterilizó mediante filtración a través de membrana de filtro de 0,2 μ m (Sartorius, Germany), en un gabinete de flujo laminar.

Todo el proceso de obtención del preparado vacunal se realizó en el área estéril de la División de Desarrollo de la Dirección de Investigaciones del Centro de Inmunología Molecular. En condiciones estériles se mezclaron 1 ó 2 mg del AcM 1E10 y 5 mg del hidróxido de aluminio (Superfos Biosector, Frederikssund, Denmark), la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 3 horas con agitación suave. El preparado vacunal se conservó a 4°C hasta el momento de su uso para la inmunización.

Plan de tratamiento:

El tratamiento de la QM consistió en ciclofosfamida (tableta de 50 mg), 1 tableta diaria (luego del desayuno), y metotrexato (tableta de 2,5 mg), 1 tableta 8 AM y 5 PM, los días 2 y 4 de cada semana. La profilaxis antiemética se realizó con metoclopramida (10 mg), una tableta, treinta minutos antes de la administración del fármaco.

La vacuna 1E10-Alúmina (1mg/dosis) se administró por vía intradérmica, dividida en cuatro sub-dosis de 0,25 mL, cada una, en 4 de los posibles sitios: región deltoidea, cara anterior de los antebrazos, cara anterior de los muslos y cara posterior de las piernas. Las primeras cinco dosis de la vacuna 1E10-Alúmina se administraron con un intervalo de 14 días, y las restantes, cada 28 días.

Tanto la administración de la vacuna 1E10-Alúmina como de la QM fueron ambulatorias y de forma continua hasta evidencia de progresión, o deterioro del estado general de la paciente.

Evaluación:

La evaluación basal consistió en: hemograma completo, química sanguínea (que incluyó

enzimas hepáticas, creatinina, LDH, proteínas totales y albúmina); examen radiográfico simple de tórax, ecografía abdominal, GG ósea y examen radiográfico selectivo y/o TAC y/o RMN (en dependencia de cada caso), ecografía mamaria y mamografía (en caso de requerirlo). El examen físico, los exámenes hematológicos y hemoquímicos se realizaron cada 28 días, previo a cada tratamiento. Los exámenes imagenológicos fueron realizados según los síntomas y en caso de estar asintomáticas, cada 3 meses.

La evaluación de respuesta se realizó según los criterios de respuesta del sistema RECIST (JNCI. 2000; 92: 205-16), que se basa en la suma de los diámetros más largos (unidimensional), en lugar de la suma de los productos, a partir de las 4 semanas de comenzar el tratamiento, mientras que para evaluar la toxicidad, se utilizó la clasificación de toxicidad del NCI-CTC [*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 3.0, (<http://ctep.cancer.gov>), 2003]. En la valoración de toxicidad sólo se recogió el mayor grado de toxicidad y complicación registrada por cada paciente.

La mediana del TTP se calculó desde la fecha de la primera dosis de QT administrada hasta la fecha de confirmación de progresión o recidiva local o a distancia. La mediana del tiempo de SV se calculó desde la fecha de la primera dosis de QT administrada hasta la fecha de muerte o de última noticia. El método de Kaplan-Meier se usó para estimar el tiempo de SV y el TTP.

Resultados:

Se incluyeron 21 pacientes desde febrero de 2007 hasta febrero de 2009. La mediana de edad fue de 46 años (35-82). Predominaron las pacientes en estado premenopáusico, con receptores hormonales positivos, y no expresión del receptor HER-2. Menos de 10% de las pacientes tenían un solo sitio de metástasis, y los sitios más comprometidos fueron en orden

decreciente: hueso, pulmón, piel, partes blandas, hígado y otros ([Tabla 6.1](#)). En 19 pacientes se evidenció la enfermedad metastásica evolutiva, mientras dos pacientes debutaron al diagnóstico en etapa IV. Las catorce pacientes incluidas en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”, habían recibido al menos dos líneas de tratamiento con QT convencional para su enfermedad metastásica, mientras que las siete pacientes incluidas por el Hospital “José Ramón López Tabranes”, sólo recibieron una línea de QT.

En la ([Tabla 6.2](#)) se exponen los resultados de la evaluación de eficacia, donde se observa que la tasa de RO sólo alcanza a menos de 25% de las pacientes. El índice de control de la enfermedad (RO más EE) fue de 61,9%. En las dos pacientes que debutaron con la enfermedad en etapa IV, una de ellas alcanzó remisión completa, y pudo realizársele tratamiento quirúrgico local sobre la mama (mastectomía radical modificada). La otra paciente obtuvo una estabilización de la enfermedad. La mediana del TTP de la enfermedad fue de 9,8 meses (IC 95%, 3,8-15,9), mientras que la mediana del tiempo de SV fue de 12,93 meses (IC 95%, 7,8-19,9). El mayor beneficio clínico, interpretado como tiempo de SV por más de doce meses, se obtuvo en casi 50% de las pacientes.

El mayor número de EA se informó como de grado 1, y más de 50% de ellos fue dolor en el sitio de inyección ([Tabla 6.3](#)). Solo un caso presentó náuseas y vómitos grado 3 producido por el deterioro de su estado general, y la progresión de las metástasis hepáticas, lo que motivó el cese del tratamiento con la QM y la vacunación. En 4 pacientes se presentaron toxicidades grado 2; una paciente presentó anemia, dos pacientes con náuseas y vómitos, y en una, se observó un incremento de las transaminasas. En ninguna de estas pacientes hubo de interrumpir el tratamiento por toxicidad.

En la ([Tabla 6.4](#)) se muestran los resultados de una comparación indirecta de la evaluación de eficacia de la combinación de QT e inmunoterapia (obtenida en este estudio), y la

realizada por nuestro grupo de trabajo con QM sola (Soriano, y cols., 2009). Se observa que la tasa de respuestas es inferior con la combinación, pero se alcanzaron valores de medianas de los TTP y de SV superiores cuando se realizó el tratamiento combinado de QM y la vacuna anti-idiotípica que cuando se utilizó la QM sola, en 6,1 meses y 5,0 meses, respectivamente. El número de pacientes que obtuvieron un beneficio clínico (duración de la SV mayor de 12 meses) es muy superior cuando se utilizó la combinación.

Discusión

La QT convencional ha sido combinada a la inmunoterapia (Reece DE, y cols., 2003) sin embargo, los agentes citotóxicos han sido diseñados para eliminar células tumorales, y algunos efectos secundarios como la neurotoxicidad, y el daño a células en proliferación en tejidos sanos provoca limitaciones en su uso. Por estas razones, la QT en bajas dosis ha sido evaluada en combinación con otros agentes antineoplásicos para minimizar los efectos secundarios y obtener beneficios sinérgicos y aditivos (Hanahan D, y cols., 2000; Lake RA, Robinson BW, 2005).

En un estudio realizado en el Departamento de Quimioterapia Experimental del CIM, recientemente publicado (Fuentes D, y cols., 2010) se evaluó el crecimiento del carcinoma mamario sarcomatoide murino F3II en ratones BALB/c jóvenes sometidos a tratamiento con 1E10-Alúmina y dosis bajas de Ciclofosfamida (150 mg/m^2), y se demostró que a dosis bajas de la ciclofosfamida no provoca cambios significativos en el crecimiento del tumor respecto al grupo control, mientras que el tratamiento con la vacuna 1E10-Alúmina disminuye ligeramente el crecimiento tumoral. Sin embargo, cuando la vacuna se combina con las dosis bajas del citostático se incrementa significativamente su efecto antitumoral, comportándose de manera similar a cuando se emplea la quimioterapia convencional. Esta respuesta terapéutica fue asociada con la inducción de muerte celular programada, y con un

incremento en el infiltrado de células T CD8⁺ en el tumor. Los efectos inmunopotenciadores de la ciclofosfamida han sido estudiados extensamente en la literatura. Las bajas dosis de la quimioterapia pueden funcionar como inhibidores de la angiogénesis (Diaz Y, y cols., 2009; Fuentes D, y cols., 2010).

La combinación de los efectos terapéuticos basado en la complementariedad de los efectos anti-angiogénicos de las bajas dosis de la ciclofosfamida con la apoptosis tumoral inducida por la inmunización de 1E10-Alúmina resultó en un retardo significativo del crecimiento de los tumores F3II. Estos resultados sugieren fuertemente que el incremento de la apoptosis puede contribuir al control tumoral (Lake RA, Robinson BW, 2005; Diaz A, y cols., 2003) y que la eficacia de la angiogénesis antitumoral puede ser incrementada con una combinación de tratamientos (Zhou H, y cols., 2001; Erlap Y, y cols., 2004; Monzai-Karbassi B, y cols., 2006; Diaz Y, y cols., 2009).

En un EC fase II (n=64) se evaluó el posible efecto de la QM, la ciclofosfamida se administró diariamente, por vía oral, en algunos casos, durante 2 años ininterrumpidamente, combinado a metotrexato a bajas dosis, en dos días consecutivos, semanalmente. La mayoría de las pacientes (mujeres con cáncer de mama avanzado refractario, en progresión), recibieron segunda y tercera línea de tratamiento. Se observó 32 % de respuesta global, el cual incluyó 2 RC, 10 RP y 6 pacientes con EE de hasta 6 meses o más. No se notificaron EA de elevada toxicidad (Colleoni M, y cols., 2002).

La inducción de inmunidad celular, además de inmunidad humoral, en pacientes con cáncer por la vacuna anti-idiotípica 1E10 ha sido informado previamente (Guthmann MD, y cols., 2006) en pacientes con CMM con un esquema de vacunación de larga duración (> 1 año). Combinaciones terapéuticas que incluyan a la vacuna anti-idiotípica 1E10 pudieran

estimular los mecanismos inmunológicos y celulares para la protección contra la formación de los tumores y su diseminación.

La QM puede depletar selectivamente las células T regulatorias (Treg) [CD4⁺ CD25⁺]. Las células Treg forman parte de los mecanismos fisiológicos que controlan la emergencia de la autoinmunidad patológica, y los supervisores del mantenimiento de la tolerancia, por tanto, protegen el tumor de la respuesta inmune del huésped (Kerbel RS, y cols., 2001; Monzavi-Karbassi B, y cols., 2006; Montero E, y cols., 2007). El potencial efecto de la QM en la disminución de las Treg, pudiera contribuir a incrementar los efectos anti-tumorales celulares inducidos por la vacuna 1E10-Alúmina. (Fuentes D, y cols., 2010).

Debido a la complejidad y el número de moléculas diferentes involucradas en este proceso, es más que improbable que una simple terapia podría controlar la progresión tumoral. De ahí que esta combinación de quimio-inmunoterapia utilizada en el presente estudio podría incrementar la apoptosis del tumor observada luego de la inmunización con el 1E10-Alumina.

La probabilidad de emergencia de resistencia en el uso de la combinación es mucho menor que cuando se emplean monoterapias por separado, debido a una inhibición de la producción de proteínas pro-angiogénicas por el micro-ambiente tumoral, como mecanismo de compensación. Esta inhibición sólo puede realizarse cuando se combinan varios mecanismos de acción (Kaplan RN, y cols., 2006; Friedlander M, 2007; Blansfield JA, y cols., 2008).

El porcentaje de RO obtenido en el estudio es mucho menor que los resultados descritos en el acápite anterior, y está relacionado con el hecho de que la mayor parte de las pacientes (14/21) recibieron al menos dos líneas terapéuticas para la enfermedad metastásica, y más del 90% de las pacientes tenían dos o más sitios metastásicos, por lo que la carga tumoral

era elevada. No obstante, los resultados pueden considerarse muy prometedores, pues a pesar de lo anterior, casi el 50% de las pacientes recibieron un beneficio clínico de SV de más de doce meses a pesar de su condición (47,6% versus 14,3%).

Una limitación del estudio, y es por su naturaleza exploratoria, que dado el tamaño muestral, no podemos dar conclusiones acerca de qué sub-grupo de pacientes pueden beneficiarse mucho más de la combinación. No obstante, al parecer, el buen estado general de las pacientes (expresado en la escala ECOG) condiciona una mejor respuesta, aunque este parámetro puede estar relacionado más con la probabilidad de poderse administrar un número mayor de inmunizaciones, y por tanto, potenciarse los efectos de la combinación de la inmuno-quimioterapia.

Un hecho que llama la atención es que a pesar del uso prolongado de estos medicamentos y en el escenario metastásico en que se desarrolla, la toxicidad es bastante baja. La toxicidad más frecuentemente notificada fue el dolor en el sitio de inyección que fue auto-limitado, y su duración generalmente inferior a las 72 horas. Las toxicidades gastrointestinales y hematológicas fueron satisfactoriamente manejadas.

Los resultados preliminares de la administración de ciclofosfamida y metotrexato a bajas dosis, por vía oral, combinado a una inmunoterapia con la vacuna 1E10-Alúmina indican que la adición de la vacuna 1E10/Alúmina reporta un beneficio clínico a largo plazo en un sub-grupo de pacientes, sin toxicidad significativa a pesar de su uso prolongado. El racional científico utilizado para el diseño y ejecución de este ensayo puede servir para la aplicación clínica en otros escenarios de la oncología. Actualmente está en curso un EC Fase II de evaluación de la QM oral sola versus la combinación de ésta con la vacuna 1E10-Alúmina.

Tabla 6.1. Características de las pacientes. Quimioterapia metronómica combinado a Vacuna 1E10-Alúmina en cáncer de mama metastásico.

Característica		Porcentaje del Total de Pacientes (%)
Mediana de Edad		46 (35-82)
Estado Menopáusico (pre/pos)	11/10	52,4/47,6
RE Negativo	5	23,8
RE Positivo	9	42,9
RE Desconocido	7	33,3
HER 2 Negativo	13	61,9
HER 2 Positivo	1	4,8
HER 2 Desconocido	7	7
Pacientes por número de Sitios Metastásicos (1/2/>2)	2/11/8	9,5/52,4/38,1
Localización de las Metástasis (n=50)		
• Pulmón/Pleura	10	47,6
• Hígado	6	28,6
• Piel	7	33,3
• Partes Blandas	6	28,6
• Hueso	12	57,1
• Ganglios	5	23,8
• Otros	3	14,3

Tabla 6.2. Evaluación de eficacia. Quimioterapia metronómica combinado a Vacuna 1E10-Alúmina en cáncer de mama metastásico.

Característica		Porcentaje del Total de Pacientes (%)
Tasa de Respuesta		
Respuesta Completa	2	9,5
Respuesta Parcial	3	14,3
Enfermedad Estable	8	38,1
Progresión	8	38,1
Mediana (IC 95%)		
Tiempo para Progresión (en meses)	9,82 (3,8-15,9)	
Tiempo de Supervivencia (en meses)	12,93 (7,8-19,9)	
Pacientes con duración de la Respuesta de > 12 meses	10 (12,2-24,1)	

**Tabla 6.3. Perfil de Seguridad. Según intensidad acorde a la escala NCI-CTC.
Quimioterapia metronómica combinado a Vacuna 1E10-Alúmina en cáncer de
mama metastásico.**

Efecto secundario	Frecuencia		Grado 1		Grado 2		Grado 3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Leucopenia	2	9,5	2	9,5	0	0	0	0
Anemia	3	14,3	2	9,5	1	4,8	0	0
Náuseas/Vómitos	5	23,8	2	9,5	2	9,5	1	4,8
Transaminasas	2	9,5	1	4,8	1	4,8	0	0
Dolor Gástrico	2	9,5	2	9,5	0	0	0	0
Fiebre	2	9,5	2	9,5	0	0	0	0
Mialgia	3	14,3	3	14,3	0	0	0	0
Dolor en el sitio de Inyección	21	100	21	100	0	0	0	0
Total	40		35		4		1	

Tabla 6.4. Evaluación de Eficacia de la Quimioterapia Metronómica VS. Quimioterapia Metronómica más Vacuna anti-idiotípica 1E10-Alúmina en pacientes con Cáncer de Mama Metastásico (CMM).

Característica	QMM [□]		QMM + Vacuna 1E10-Alúmina	
	n=28	Porcentaje del Total (%)	n=21	Porcentaje del Total (%)
Tasa de Respuesta				
Respuesta Completa	1	3,5	2	9,5
Respuesta Parcial	13	46,4	3	14,3
Enfermedad Estable	8	28,6	8	38,1
Progresión	6	21,4	8	38,1
Tiempo para Progresión (en meses)	3,7		9,82	
Tiempo de Supervivencia (en meses)	7,9		12,93	
Pacientes con duración de la Respuesta (> 12 meses)	4	14,3	10	47,6

□ Soriano J, Lima M, González J, Batista N, et al. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexate en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. Rev Cubana Medicina [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2009 Dic 16]; 48(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200002&lng=es.

7. DISCUSIÓN GENERAL

Con la introducción de nuevos fármacos o novedosas estrategias terapéuticas de combinación, y con la participación de tratamientos locales como las radiaciones ionizantes, y en casos excepcionales, del tratamiento quirúrgico exerético de metástasis localizadas (Wood WC, 2007), la mediana de SV en pacientes con CMM, ha superado la barrera de los 24 meses, y como hemos podido apreciar en las investigaciones contenidas en la tesis, ésto depende de la edad de las pacientes, el estado general, la biología del tumor, el o los sitios de la enfermedad, y los tratamientos previos utilizados (Chia SK, y cols., 2007; Telli ML, Carlson RW, 2009).

En el primer estudio presentado, el régimen de QT combinado de paclitaxel y carboplatino tiene ventajas potenciales con respecto a otros esquemas utilizados en pacientes con tratamiento previo de antraciclinas en la adyuvancia, ya que reduce el perfil de toxicidad de otras sales de platino, y añade la factibilidad de su administración ambulatoria. Por otra parte, reduce la incidencia de trombocitopenia severa que es frecuentemente observada en las dosis de carboplatino en monoterapia (Decatris MP, y cols., 2004; Pentheroudakis G, y cols., 2006). La mediana de SV y el índice de RO alcanzados son discretamente inferiores a la de otros estudios, pero al analizar las características de las pacientes incluidas (Tabla 7.1), podemos observar que en el nuestro, la totalidad de las pacientes recibió antraciclinas en la adyuvancia, mientras que en el resto, varía del 34 al 61%. Está demostrado que el uso de los tratamientos adyuvantes provoca menores índices de RO, y SV, cuando esas pacientes presentan una recaída de su enfermedad (Pagani O, y cols., 2010).

Una gran dificultad que encontramos en éste, y en el resto de los trabajos, es que lamentablemente, en un buen número de pacientes no pudimos obtener la caracterización biológica completa de los tumores (expresión de receptores hormonales, y de HER-2), lo

cual limita la aplicabilidad de los índices pronósticos disponibles y de establecer el grupo de pacientes que más beneficio pudiera obtener de este esquema de QT.

La incidencia de anemia y leucopenia es extremadamente baja en comparación a otros estudios. Estos EA hematológicos constituyen problemas comunes en pacientes en este escenario, y generalmente son agravados por los tratamientos previos (Rizzo JD, y cols., 2008). La aplicación oportuna y adecuada de los factores de crecimiento hematopoyéticos (filgrastim y eritropoyetina recombinante humana) de producción nacional permitió disminuir la incidencia de éstos en las pacientes con CMM. La aplicación de la eritropoyetina recombinante humana se realizó siempre en pacientes con anemia sintomática asociada a la QT, y se discontinuó inmediatamente que la hemoglobina alcanzó los valores de 11 g/dL. No se reportó ninguna complicación relacionada con el uso de este medicamento.

La introducción de los bifosfonatos, y muy particularmente el ácido zoledrónico, en el subgrupo de pacientes con CMM a hueso (abordado en el segundo artículo) ha modificado notablemente el curso clínico de estas pacientes. Desafortunadamente, no existen datos publicados en revistas nacionales para comparar los resultados obtenidos, pero al revisar la literatura especializada, éstos son comparables a los obtenidos por otros en términos de efectividad: reducción de los EER, control del dolor, e incremento de la SV (Santini D, y cols., 2006). De forma global, las pacientes incluidas en esta investigación, obtuvieron un beneficio de casi 58% en reducción de EER, y a la aparición de éstos, en un 25,7% (Costa L, y cols., 2008). Los efectos del AZ en el metabolismo óseo y la prevención de los EER podrían aportar beneficios adicionales más allá de la paliación del dolor óseo, y contribuir a la tendencia de incremento de la SV, ya que las fracturas patológicas han sido asociadas con un incremento de 23-32% del riesgo de mortalidad (Saad F, 2008), y la evidencia cada

vez más creciente del efecto antitumoral directo sobre las células tumorales, induciendo apoptosis, inhibición de la adhesión, invasión, proliferación, y la angiogénesis (Guise TA, 2008). Este efecto se potencia con la asociación de varios agentes citotóxicos Ottewell PD, y cols., 2008; Winter MC, Coleman RE, 2009), como los empleados en nuestra investigación.

Los bifosfonatos han mostrado que pueden prevenir el incremento del dolor que generalmente acompaña la progresión de la enfermedad metastásica ósea. Debido a que la evaluación del dolor ha sido utilizada como una variable principal o secundaria de respuesta en muchos EC con bifosfonatos, y existe una correlación general entre la incidencia e intensidad del dolor, y la disminución de la calidad de vida, se sugiere que el dolor óseo puede ser usado como sustituto para la evaluación de la calidad de vida (CV) en pacientes con metástasis óseas (Clemons MJ, y cols., 2006; Diel IJ, 2007). La evaluación de la CV en este tipo de pacientes deberá realizarse en futuros estudios clínicos prospectivos, y utilizar los instrumentos de evaluación específicos que recientemente ha obtenido nuestro grupo de trabajo, que son el BOMET-QoL y el EORTC QLQ-BM22, el primero diseñado para evaluar dolor y las deficiencias propias de la CV en la enfermedad metastásica ósea, mientras que el segundo, evalúa la pérdida de movilidad, los efectos secundarios, y complicaciones del tratamiento (Suredd A, y cols., 2007).

La determinación de los marcadores de reabsorción y/o neoformación ósea constituye un objetivo a tener en cuenta para futuros estudios, ya que éstos se han identificado como parámetros sustitutos de eficacia, y correlacionados al pronóstico (Brown JE, y cols., 2005; Clemons M, y cols., 2006; Lipton A, y cols., 2007). Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de N-telopéptido están significativamente asociadas a un mayor riesgo de experimentar un EER, menor tiempo para desarrollarlo, progresión de la

enfermedad, y muerte (Lipton A, y cols., 2008). Aunque los estudios económicos en salud son muy limitados, existen algunas evidencias que sugieren que los bifosfonatos son costo-efectivos (Botterman M, y cols., 2006), lo que sería muy importante desarrollar este tipo de estudios en nuestro contexto socio-económico, y ahora cobra mayor valor, con la introducción de un AZ genérico de producción nacional.

Cuando Fidler y Ellis notificaron que: “el cáncer es una enfermedad crónica y debe ser tratado como una enfermedad crónica” (Fidler IJ y Ellis LM, 2000), la QT en cáncer tuvo un punto de inflexión. Simultáneamente, y para evitar los problemas causados por los tratamientos con los tradicionales citotóxicos, muchos grupos, incluyendo el nuestro, comenzaron a estudiar una nueva modalidad de administración de fármacos que fue denominada “terapia metronómica” (Hanahan D, y cols., 2000). Este nuevo concepto incluye la posibilidad de tratar tumores que habitualmente no responden a la QT tradicional; el cambio de “blanco” celular (células endoteliales tumorales), así como un cambio en el esquema y la dosis en la administración de los fármacos (Scharovsky OG, y cols., 2009).

Los artículos contenidos en la tesis, referente a la utilización de QM en pacientes con CMM en progresión, corroboran los resultados obtenidos por otros autores (Colleoni M, y cols., 2002; Bottini A, y cols., 2006; Orlando L, y cols., 2006a; Dellapasqua S, y cols., 2008) en términos de eficacia y toxicidad. Cuando se comparan éstos con los trabajos publicados, en los que se utilizan esquemas clásicos de QT en el mismo escenario, y/o los estudios con los nuevos fármacos, aún en EC fase II, podemos concluir que no existen diferencias significativas en los resultados, con una menor toxicidad, y con una reducción sustancial de los costos sanitarios (Bocci G, y cols., 2005).

Las potenciales ventajas de la utilización de la QM en pacientes con CMM están dadas en retardar el comienzo de los mecanismos de resistencia adquirida a fármacos dependiente de las mutaciones, debido fundamentalmente a: la estabilidad genética de las células endoteliales; facilitar la integración de una QT a largo plazo con agentes anti-angiogénicos, incrementar la eficacia y durabilidad de estas combinaciones; y utilizar un esquema de administración menos tóxica comparado con los regímenes de QT a dosis máxima tolerable (Laquente B, y cols., 2007). El papel que la QM sola o combinada a la vacuna 1E10-Alúmina pueda desempeñar dentro de la terapéutica del CMM dependerá de la realización de EC controlados y aleatorizados, donde se evalúen varias estrategias en el mismo escenario, y bajo las mismas condiciones clínicas.

Los resultados obtenidos en estos dos estudios exploratorios son alentadores, pero no sustituyen la realización de las investigaciones mencionadas anteriormente. Se demuestra que el “remoto” objetivo terapéutico de eliminar todas las células tumorales debe ser más pragmático, y sustituirse por el de disminuir el crecimiento tumoral, tanto como sea posible, para enlentecer los procesos de progresión y diseminación en el cáncer metastásico. En ese sentido, queda por demostrar desde el punto de vista inmunológico y celular, cuáles serían los mecanismos de acción intrínsecos por los cuales se produce el beneficio clínico que añade la inmunoterapia con la vacuna 1E10-Alúmina a la QM oral con ciclofosfamida y metotrexato oral en pacientes con CMM.

La realización de las investigaciones (contenidas en la tesis), nos han permitido realizar además un proceso altamente estandarizado de protocolización de los esquemas de QT (Anexos), lo cual forma parte de la estrategia general del servicio de disminución del error durante el proceso de utilización de los medicamentos antineoplásicos (Soriano J, y cols., 2007). Esto contribuye a la utilización más racional de los medicamentos, incremento de la

homogeneidad de la práctica médica y de las investigaciones basadas sobre la actuación clínica, y por ende, en una mejor atención a las pacientes.

El soporte psicológico (Beslija S, y cols., 2009), deberá tenerse en cuenta para futuras investigaciones, ya que en nuestra experiencia clínica, independientemente de las posibilidades potenciales de responder al tratamiento (acorde a los factores pronósticos), aquellas pacientes con marcada depresión, dificultades para el afrontamiento de la enfermedad, y carentes de un buen apoyo familiar, tienen una evolución clínica fatal. El abordaje de esta esfera le daría una verdadera integralidad al sistema de atención a este tipo de pacientes.

En los últimos años se ha avanzado en la caracterización molecular del CM, y constituye un importante determinante en los efectos del tratamiento. Desde el punto de vista de la IHQ (correlacionada con la biología molecular), el CM consiste en al menos tres diferentes tipos de enfermedad: CM hormonosensible (RE + y/o RPg + y HER-2 negativo), el subtipo del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2+), y el subtipo de enfermedad triple negativo (RE -, RPg - y HER-2 negativo). Cada subtipo molecular tiene un curso clínico distinto y características biológicas diferentes: la enfermedad hormonosensible es generalmente caracterizada por un curso más indolente, con un ILE largo, y una tendencia a recaídas en hueso y partes blandas; la amplificación del gen HER-2 combinado a receptores hormonales positivos confiere una mayor agresividad clínica y una mayor probabilidad de metástasis viscerales; la enfermedad triple negativa y las pacientes con HER 2+ con receptores hormonales negativos son subtipos agresivos, con diseminación temprana a vísceras y/o al sistema nervioso central (Guarneri V, Conte PF, 2009).

Cada subtipo molecular requiere de un manejo terapéutico diferente: en tumores con receptores hormonales positivos, la manipulación endocrina es la piedra angular del tratamiento; en los tumores HER-2+, la incorporación de agentes anti-HER-2 han revertido sustancialmente el impacto pronóstico negativo de la sobreexpresión/amplificación del HER-2 (Dawood S, y cols., 2008; Guarneri V, Conte PF, 2009). Por último, la quimioterapia es la única opción disponible para el subtipo triple negativo, el cual se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales y la negatividad del HER-2 (Cleator S, y cols., 2007).

De lo anterior se desprende que hoy día, sin la determinación de las características biológicas del tumor, no podemos precisar con efectividad, los sub-grupos de pacientes que pudieran beneficiarse con una terapéutica específica, ya que éstos se han convertido en los principales marcadores predictivos de respuesta al tratamiento en las pacientes con CM. Dada la gran variabilidad demostrada en las investigaciones internacionales en relación a la interpretación de los resultados de la expresión de los receptores hormonales y de HER-2, se aconseja utilizar los criterios estandarizados para la determinación de los mismos (Diaz LK, Sneige N, 2005; Wolff AC, y cols., 2007), y debe centralizarse la realización de este proceder para disminuir los costos e incrementar la calidad del resultado.

La combinación de la clasificación clínica y la molecular permitirán una mayor objetividad en una prescripción más razonable de los tratamientos, y en trazar objetivos y expectativas más realistas tanto para el médico, como para el paciente.

En líneas generales, el objetivo principal del tratamiento de las pacientes con CMM es incrementar la SV, y paliar los síntomas. La intención no es curativa, pero hoy, con el arsenal terapéutico disponible, debemos ser capaces de reconocer cuatro grandes sub-

grupos de pacientes, en las cuales los objetivos del tratamiento pueden diferir (Guarneri V, Conte PF, y cols., 2009). Estos sub-grupos pueden definirse de la siguiente forma:

1. Pacientes con tumores de crecimiento muy rápido y/o gran compromiso visceral, en las cuales, la rápida reducción del tumor pudiera prevenir un empeoramiento brusco de su condición clínica.
2. Pacientes con condiciones clínicas desfavorables ya sean relacionadas directa o indirectamente por el tumor y/o enfermedades concomitantes, en las cuales, el control de síntomas permitiría incrementar o al menos, mantener, la calidad de vida.
3. Pacientes asintomáticas con enfermedad de lento crecimiento, para las cuales el objetivo máximo sería la prolongación de la SLP.
4. Pacientes con enfermedad metastásica muy limitada (“oligometastásica”) (Tait CR, y cols., 2005) en las cuales, la integración de otras armas terapéuticas pudiera ayudar a disminuir carga tumoral, y los tratamientos sistémicos serían adyuvantes. El objetivo en estas pacientes sería la máxima prolongación de la SLP (algunas pacientes pueden ser curadas).

A pesar de los esfuerzos que se desarrollan en esta área, aún los mejores resultados, no repercuten en una disminución de la mortalidad por esta enfermedad. De ahí, que la combinación de la realización de un programa eficaz de pesquizaje mamográfico, para incrementar el número de casos con (al menos) tumores menores de un centímetro, sin compromiso axilar, y bien diferenciados, y el uso adecuado de los tratamientos en las etapas tempranas permitiría tener una menor probabilidad de diseminación metastásica (Berry DA, y cols., 2005), y por tanto, un número considerablemente menor evolucionarían hacia un CMM. Solo de esta forma, si repercutiría directamente sobre la mortalidad por CM en Cuba.

8. CONCLUSIONES

- 1) El uso de nuevos tratamientos y esquemas como el paclitaxel y carboplatino, así como con el ácido zoledrónico en pacientes con CMM incrementó la supervivencia de las pacientes con CMM sin una elevación significativa de la toxicidad, resultados que apoyan la hipótesis planteada en la presente tesis, y concuerda con la efectividad demostrada por otros autores a nivel internacional, por lo que puede recomendarse para su utilización a gran escala por nuestro Sistema Nacional de Salud.

- 2) Las investigaciones clínicas exploratorias realizadas con la QM oral con ciclofosfamida y metotrexato, así como la combinación de ésta con la vacuna 1E10 demuestran que existe un beneficio en términos de supervivencia con un alto índice de remisiones objetivas, y un mínimo de toxicidad a pesar de su uso prolongado.

9. RECOMENDACIONES

- 1) Mejorar la caracterización clínico-patológica, haciendo énfasis en la determinación por métodos inmunohistoquímicos de los subtipos moleculares específicos que implican un abordaje terapéutico diferente, y define una terapéutica “personalizada”.
- 2) Realizar un estudio nacional para caracterizar el comportamiento clínico-patológico de las pacientes cubanas con CMM, y compararlos con los realizados internacionalmente.
- 3) Realizar el EC fase II de evaluación de la eficacia de la combinación de la QM a la vacuna 1E10-Alúmina en pacientes con CMM, y correlacionar la respuesta clínica con la inmunológica.
- 4) Realizar nuevos EC utilizando el racional científico de la combinación de la QM y la inmunoterapia con vacunas terapéuticas en CM o en otras localizaciones tumorales.
- 5) Generalizar en la red nacional de Oncología, los productos tecnológicos derivados de la presente tesis.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendation of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008; 19: 420-432.

Alba E, Ribelles N, Sevilla I, Rueda A, Alonso L, Márquez A, et al. Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 66: 33-39.

Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3950-3957.

Alfonso M, Diaz A, Hernandez AM, Perez A, Rodriguez E, Bitton R, Perez R, Vázquez AM. An anti-idiotypic vaccine elicits a specific response to N-glycolyl sialic acid residues of glycoconjugates in melanoma patients. *J Immunol*. 2002; 168: 2523-2529.

Alfonso S, Diaz RM, de la Torre A, Santiesteban E, Aguirre F, Pérez K, et al. 1E10 anti-idiotypic vaccine in non-small cell lung cancer: experience in stage IIIb/IV patients. *Cancer Biol Ther*. 2007; 6: 1847-1852.

Amend K, Hicks D, Ambrosone CB. Breast cancer in african-american women: differences in tumor biology from european-american women. *Cancer Res*. 2006; 66: 8327-8330.

Andreopoulou E, Hortobagyi GN. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3660-3662.

Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene*. 2006; 25: 5898-5905.

Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2155-2161.

Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3853-3858.

Berger JC, Vander Griend DJ, Robinson VL, et al. Metastasis supresor genes: from gene identification to protein function and regulation. *Cancer Biol Ther*. 2005; 4: 805-812.

Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004; 9: 617-32.

Berruti A, Tucci M, Generali D, Mosca A, Ardine M, Vana F, et al. Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: targeting the serum parathyroid hormone elevation. *Ann Oncol*. 2006; 17: 1854-1855.

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1784-1792.

Bertolini F, Paul S, Mancuso P, Monestiroli S, Gobbi A, Shaked Y, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res*. 2003; 63: 4342-4346.

Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18: 215–225.

Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2009; 20: 1771-1785.

Bieche I, Lidereau R. Genetic alterations in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995; 14: 227-251.

Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA. Human cancers express a mutator phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 1823-1842.

Biganzoli L, Coleman R, Minisini A, et al. A joined analysis of two European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 61: 84-89.

Blansfield JA, Caragacianu D, Alexander HR 3rd, Tangrea MA, Morita SY, Lorang D, Schafer P, Muller G, Stirling D, Royal RE, Libutti SK. Combining agents that target the tumor microenvironment improves the efficacy of anticancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 270-280.

Bocci G, Tuccori M, Emmenegger U, Liguori V, Falcone A, Kerbel RS, et al. Cyclophosphamide-methotrexate "metronomic" chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1243-1252.

Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 408-418.

Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003; 22: 6524-6536.

Botteman M, Barghout V, Stephens J, et al. Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2006; 17: 1072-1082.

Bottini A, Generali D, Brizzi MP, Fox SB, Bersiga A, Bonardi S, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3623-3628.

Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004, 6: 229-239.

Bristol-Myers Squibb Company. Ixempra kit (ixabepilone) for injection [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2009.

Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictor of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Nat Cancer Inst*. 2005; 97: 59-69.

Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1987-1992.

Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112: 533-543.

Caraceni A, Mendoza TR, Mencaglia E, Baratella C, Edwards K, Forjaz MJ, et al. A validation study of the Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve questionario per la valutazione del dolore). *Pain*. 1996; 65: 87-92.

Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009a; 101: 1174-1181.

Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2009b; 20 (Suppl 4): 15-18.

Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol*. 2002; 13: 197-207.

Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.

Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 563-572.

Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007; 110: 973-979.

Chien AJ, Moasser MM. Cellular mechanisms of resistance to anthracyclines and taxanes in cancer: Intrinsic and acquired. *Semin Oncol*. 2008; 35(Suppl 2): S1–S14.

Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009; 360: 573-587.

Clamp A, Danson S, Nguyen H, Cole D, Clemons M. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 607-616.

Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 235-244.

Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. Clin Cancer Research 2006; 12 (20 Suppl): 6236s-6242s.

Clemons M, Dranitsaris G, Cole D, Gainford MC. Too much, too little, too late to start again? Assessing the efficacy of bisphosphonates in patients with bone metastases from breast cancer. The Oncologist 2006; 11: 227-233.

Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. J Clin Oncol. 2006; 24: 4895-4900.

Colectivo de Autores. Programa Integral para el control del cáncer en Cuba. Pautas para la gestión. MINSAP, LA Habana, 2009.

Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treatment Reviews 2001; 27: 165-176.

Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6243s-6249s.

Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maissonneuve A, Sandri MTP, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. Ann Oncol. 2006; 7: 232-238.

Colleoni M, Rocca A, Sandri M, Zorzino L, Masci G, Nolé F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. Ann Oncol. 2002; 13: 73-80.

Conte P, Guarneri V, Bengala C. Evolving nonendocrine therapeutic options for metastatic breast cancer: How adjuvant chemotherapy influences treatment. *Clin Breast Cancer*. 2007; 7: 841-849.

Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *The Oncologist* 2004; 4(9 Suppl): 28-37.

Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*. 2008; 16: 879-889.

Crown J, Dieras V, Kaufmann M. Chemotherapy for metastatic breast cancer-report of a European expert panel. *Lancet Oncol*. 2002; 3: 719-727.

Dawood S, Broglio K, Hortobagyi GN et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review [abstract 1018]. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (15 suppl): 45s.

Decatris MP, Sundar S, O'Byrne KJ. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer Treat Rev*. 2004; 30: 53-81.

Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, Campagnoli E, Scarano E, Torrisi R, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4899-4905.

Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2045-2047.

Di Constanzo F, Manzione L, Gasperoni S, Bilancia D. Paclitaxel and mitoxantrone in metastatic breast cancer: a phase II trial of the Italian Oncology Group for Cancer Research. *Cancer Invest*. 2004; 22(3): 331-337.

Diaz A, Alfonso M, Alonso R, Saurez G, Troche M, Catala M, Diaz RM, Perez R, Vazquez AM. Immune responses in breast cancer patients immunized with an anti-idiotypic antibody mimicking NeuGc-containing gangliosides. *Clin Immunol*. 2003; 107: 80–89.

Diaz LK, Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol*. 2005; 12: 10-19.

Diaz Y, Gonzalez A, Lopez A, Perez R, Vazquez AM, Montero E. Anti-ganglioside anti-idiotypic monoclonal antibody based cancer vaccine induces apoptosis and antiangiogenic effect in a metastatic lung carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58: 1117-1128.

Diel IJ. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. *Support Care Cancer*. 2007; 15: 1243-1249.

Dincer M, Altundag K, Harputluoglu H, Aksoy S, Cengiz M, Gullu I. Renal safety of zoledronic acid administration beyond 24 months in breast cancer patients with bone metastases. *Med Oncol*. 2008; 25: 356-359.

Emmenegger U, Morton GC, Francia G, Shaked Y, Franco M, Weinerman A, et al. Low dose metronomic daily cyclophosphamide and weekly tirapazamine: a well-tolerated combination regimen with enhanced efficacy that exploits tumor hypoxia. *Cancer Res*. 2006; 66: 1664-1674.

Eralp Y, Wang X, Wang JP, Maughan MF, Polo JM, Lachman LB. Doxorubicin and paclitaxel enhance the antitumor efficacy of vaccines directed against HER 2/neu in a murine mammary carcinoma model. *Breast Cancer Res*. 2004; 6: 275–283.

Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2006; 11: 325-335.

ESO-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology - (ESO)-MBC Task Force. *Breast*. 2007; 16: 9-10.

Fidler IJ. Critical determinants of metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2002; 12: 89-96.

Fidler IJ, Ellis LM. Chemotherapeutic drugs—more really is not better. *Nat Med.* 2000; 6: 500–502.

Folkman J. New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research. *Eur J Cancer.* 1996; 32: 2534-2535.

Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1517-1526.

Friedlander M. Combination angiostatic therapy completely inhibits ocular and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 967-972.

Fuentes D, Avellanet EJ, Garcia EA, Iglesias N, Gabri MR, Alonso DF, Vazquez AM, Perez R, Montero M. Combined therapeutic effect of a monoclonal anti-idiotypic tumor vaccine against NeuGc-containing gangliosides with chemotherapy in a breast carcinoma model. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 379-389.

Fulfaro A, Arcara C, Badalamenti G. The use of zoledronic acid in the treatment of painful bone metastases from prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol* 2003 (Abstr 1721).

Gasparini G, Longo R, Fanelli M, Teicher B. Combination of antiangiogenic therapy with other anticancer therapies: results, challenges, and open questions. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1295-1311.

Gennari A, Amadori D, De Lena M, et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3912-3918.

Gennari A, Sormani M, Bruzzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2008; 26. (Abstr 1067).

Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent Breast Cancer. Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 85-91.

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2733-2743.

Gherzi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2005; 93: 293-301.

Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56: 641-648.

Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 1152-1161.

Goldhirsch A, Gelber RD, Price KN. Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse. *Lancet*. 1994; 343: 377.

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007; 18: 1133-1144.

Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: The role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 33: 462- 472.

Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res.* 2002; 55: 210-224.

Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *The Oncologist.* 2009; 14: 645-656.

Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31 (suppl 1): S149-S161.

Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *The Oncologist.* 2005; 10: 842 - 848.

Guise TA. Antitumor effects of bisphosphonates: Promising preclinical evidence. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34: S19-S24.

Guthmann MD, Castro MA, Cinat G, Venier C, Koliren L, Bitton RJ, Vazquez AM, Fainboim L. Cellular and humoral immune response to N-Glycolyl-GM3 elicited by prolonged immunotherapy with an anti-idiotypic vaccine in high-risk and metastatic breast cancer patients. *J Immunother.* 2006; 29: 215–223.

Hahnfeldt P, Folkman J, Hlatky L. Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis. *J Theor Biol.* 2003; 220: 545-554.

Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1045–1047.

Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5287-5312.

Hauser-Kronberger C, Dandachi N. Comparison of chromogenic in situ hybridization with other methodologies for HER2 status assessment in breast cancer. *J Mol Histol.* 2004; 35: 647-653.

Hermans IF, Chong TW, Palmowski MJ, Harris AL, Cerundolo V. Synergistic effect of metronomic dosing of cyclophosphamide combined with specific antitumor immunotherapy in a murine melanoma model. *Cancer Res.* 2003; 63: 8408-8413.

Hernández AM, Rodríguez M, López-Requena A, Beausoleil I, Pérez R, Vázquez AM. Generation of anti-Neu-glycolyl-ganglioside antibodies by immunization with an anti-idiotypic monoclonal antibody: A self versus non-self-matter. *Immunobiology* 2005; 210: 11–21.

Hernández AM, Toledo D, Martínez D, Griñán T, Brito V, Macías A, Alfonso S, Rondón T, Suárez E, Vázquez AM, Pérez R. Characterization of the antibody response against NeuGcGM3 ganglioside elicited in non-small cell lung cancer patients immunized with an anti-idiotypic antibody. *J Immunol.* 2008; 181: 6625-6634.

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. The frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 826-836.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266 - 281.

Hoon DS, Kitago M, Kim J, et al. Molecular mechanisms of metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25: 203-220.

Hortobagyi G. Treatment of Breast Cancer. *New Engl J Med.* 2007; 14: 980.

Insa A, Lluch A, Prosper F et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *J Clin Oncol*. 1999; 56: 67-78.

International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 7. Breast Cancer Screening. Lyon, France: IARC 2002.

Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 71-96.

Jiang H, Tao W, Zhang M, Pan S, Kanwar JR, Sun X. Low-dose metronomic paclitaxel chemotherapy suppresses breast tumors and metastases in mice. *Cancer Invest*. 2010; 28: 74-84.

Johnston S, Stebbing J. Breast cancer: metastatic. *Clin Evid*. 2002; 7: 1579-1602.

Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5542-5551.

Jones SE, Erban J, Overmoyer B. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5542-5551.

Jones SE. Metastatic breast cancer: the treatment challenge. *Clin Breast Cancer*. 2008; 8: 224-233.

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2137-2150.

Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the “soil”: The premetastatic niche. *Cancer Res*. 2006; 66: 11089- 11093.

- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2039-2049.
- Kerbel R, Kamen B. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 423-435.
- Kerbel RS, Yu J, Tran J, Man S, Vilorio-Petit A, Klement G, et al. Possible mechanism of acquired resistance to anti-angiogenic drugs: implication for the use of combination therapy approach. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20:79–86.
- Kesari S, Schiff D, Doherty L, Gigas DC, Batchelor TT, Muzikansky A, et al. Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro Oncol*. 2007; 9: 354-363.
- Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K. Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression. *Cancer Res*. 2006; 66: 5527-5536.
- Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3314-3321.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21: 1323-1360. .
- Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy-a practical partnership. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5: 397–405.
- Laquente B, Viñals F, Germá JR. Metronomic chemotherapy: an antiangiogenic scheduling. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 93-98.

Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5960-5972.

Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008; 113: 193-201.

Lipton A, Chen YM. Continuing benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in breast cancer patients with bone metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 100. (Abstr 1070).

Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic Acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *The Oncologist*. 2007; 12: 1035-1043.

Liu MT, Huang WT, Wang AY, et al. Prediction of outcome of patients with metastatic breast cancer: evaluation with prognostic factors and Nottingham prognostic index. *Support Care Cancer*. Advance Access. Published on line: 11 november 2009. DOI 10.1007/s00520-009-0778-0

Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 776-781.

Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol*. 2005; 205: 275-292.

Mackey J, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 100. (Abstr 3).

MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int J Cancer*. 2006; 118: 2373- 2378.

Mansel R, Fodstad O, Jiang WG. Metastasis of breast cancer. En: Mansel R, Fodstad O, Jiang WG (Eds). *Metastasis of breast cancer. Cancer Metastasis- Biology and Treatment* Vol. 11. Springer, Netherlands, 2007: Pp. 1-5.

Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multipletreatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 1780-1791.

Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2666-2676.

Montero E, Alonso L, Perez R, Lage A. Interleukin-2 mastering regulation in cancer and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1107: 239–250.

Monzavi-Karbassi B, Pashov A, Jousheghany F, Artaud C, Kieber- Emmons T. Evaluating strategies to enhance the anti-tumor immune response to a carbohydrate mimetic peptide vaccine. *Int J Mol Med*. 2006; 17: 1045–1052.

Moore HCF, Green SJ, Gralow J, Bearman SI, Lew D, Barlow WE, Hudis C, Wolff AC, et al. Intensive Dose-Dense Compared With High-Dose Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Operable Breast Cancer: Southwest Oncology Group/Intergroup Study 9623. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1677-1682.

Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther*. 2009a; 31:1619-1640.

Moreno-Aspitia A, Pérez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. *Mayo Clin Proc*. 2009b; 84: 533-545.

Morris PG, McArthur HL, Hudis CA. Therapeutic options for metastatic breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10: 967-981.

Mystakidou K, Katsouda E, Stathopoulou, Vlahos L. Approaches to managing bone metastases from breast cancer: The role of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev*. 2005; 31: 303–311.

Nabholtz JM, Riva A. Taxane/Anthracycline Combinations: Setting a New Standard in Breast Cancer? *The Oncologist*. 2001; 6 (Supl. 3): 5-12.

National Comprehensive Cancer Network. 2010 NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer, Version 1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed December 16, 2009.

Naumov GN, MacDonald IC, Weinmester PM, et al. Persistence of solitary mammary carcinoma cells in a secondary site: possible contributor to dormancy. *Cancer Res*. 2002; 62: 2162-2168.

Neninger E, Diaz RM, de la Torre A, Sáurez G, Gabri MR, Alonso DS, Wilkinson B, Alfonso AM, Crombet T, Perez R, Vázquez AM. Active immunotherapy with 1E10 anti-Idiotypic vaccine in patients with small cell lung cancer. Report of a Phase I Trial. *Cancer Biol Ther*. 2007; 6: 145-150.

Neville-Webbe H, Holen I, Coleman RE. The anti-tumour effects and potential of bisphosphonates. *Cancer Treat Rev*. 2002; 28: 305-320.

Nicklas W. Aluminum salts. *Research in Immunology*. 1992; 143: 489-493.

Nooij MA, de Haes JC, Beex LV, et al. Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. Clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 614-621.

Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2005; 124 (Suppl 1): S16-S28.

Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, Rocca A, Balduzzi A, Torrissi R, Peruzzotti G, Goldhirsch A, Pietri E, Colleoni Met al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer *BMC Cancer.* 2006a; 6: 225.

Orlando L, Cardillo A, Rocca A, Balduzzi A, Ghisini R, Peruzzotti G, et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anti-Cancer Drugs.* 2006b; 17: 961-7.

O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26. (Abstr 1015).

O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2812-2823.

Ottewell PD, Mönkkönen H, Jones M, et al. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1167-1178.

Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008; 8 (Suppl 2): S61-S70.

Paci E, Ponti A, Zappa M, et al. Early diagnosis, not differential treatment, explains better survival in service screening. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 2728–2734.

Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 456–463.

Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 745-752.

Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2.

Pentheroudakis G, Razis E, Athanassiadis A, Pavlidis N, Fountzilas G. Paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy in advanced breast cancer: accumulating evidence for synergy, efficacy, and safety. *Med Oncol.* 2006;23: 147-160.

Perez A, Mier ES, Vispo NS, Vazquez AM, Perez R. A monoclonal antibody against NeuGc-containing gangliosides contains a regulatory idiotope involved in the interaction with B and T cells. *Mol Immunol.* 2002; 39: 103-112.

Perez EA, Hillman DW, Stella PJ. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 124-131.

Perez EA, Vogel CL, Irwin DH. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4216-4223.

Perez EA. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 518-527.

Phillips AA, Jacobson JS, Magai C, Consedine N, Horowicz-Mehler NC, Neugut AI. Cancer Incidence and Mortality in the Caribbean'. *Cancer Invest.* 2007; 25: 476-483.

Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1980-1986.

Porter GJR, Evans AJ, Pinder SE, James JJ, Cornford EC, Burrell HC, et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol*. 2004; 59: 1094-1098.

Reece DE, Foon KA, Bhattacharya-Chatterjee M, Adkins D, Broun ER, Connaghan DG, Dipersio JF, Holland HK, Howard DA, Hale GA et al. Use of the anti-idiotypic breast cancer vaccine 11D10 in conjunction with autologous stem cell transplantation in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003; 3 (Suppl 4): S152–S157.

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 132-149.

Roche Laboratories Inc. *Xeloda (capecitabine) tablets [prescribing information]*. Nutley, NJ: Roche Laboratories Inc; 2006.

Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1503-1504.

Rosen LS, Gordon D, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004; 100: 36–43.

Rosen LS, Gordon D, Kaminski M. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001; 7: 377-387.

Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ*. 2003; 327: 469-475. Erratum in: *BMJ* 2004; 328 (7436): 384.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 102: 433-41.

Saad F. New research findings on zoledronic acid: Survival, pain, and anti-tumour effects. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34: 183-192.

Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol*. 2009; 20: 460-464.

Samant RS, Fodstad O, Shevde LA. The genetic control of breast cancer metastasis. En: Mansel R, Fodstad O, Jiang WG (Eds). *Metastasis of breast cancer. Cancer Metastasis-Biology and Treatment Vol. 11*. Springer, Netherlands, 2007: Pp. 7-22.

Samaritani R, Corrado G, Vizza E, Sbiroli C. Cyclophosphamide "metronomic" chemotherapy for palliative treatment of a young patient with advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2007; 7: 65.

Sant M, Francisci S, Capocaccia R, et al. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2006; 119: 2417-2422.

Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Galluzzo S, Tonini G. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6: 1333-1348.

Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Cuurrent Oncology* 2009; 16: 7-15.

Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1782-1790.

Schnitt SJ. Molecular biology of breast tumor progression: a view from the other side. *Int J Surg Pathol*. 2010; 18: 170S-173S.

Schwalfenberg G. Not enough vitamin D. Health consequences for Canadians. *Can Fam Physician*. 2007; 53: 841-854.

Schwartzberg LS. Taxanes: a cornerstone of treatment for metastatic breast cancer. *Comm Oncol*. 2008; 5 Suppl. 8: S3-S8.

Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2005; 56: 365–378.

Sidoni A, Bellezza G, Cavaliere A, Del Sordo R, Scheibel M, Bucciarelli E. Prognostic indexes in breast cancer: comparison of the Nottingham and Adelaide indexes. *Breast*. 2004; 13: 23-27.

Singletary SV, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56: 37-47.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 781-792.

Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-592.

Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2006; 33: S2-S5.

Smith IE. Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? Treatment decision-making in advanced disease. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl. 7: VII51-VII57.

Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107: 309-330.

Soriano J, Lima M, González J, Batista N, et al. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexate en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. *Rev Cubana Medicina* [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2009 Dic 16]; 48(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200002&lng=es.

Soriano J. Protocolo de actuación asistencial en cáncer de mama. En: *Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras*. 2 ed. ISBN 978-959-212-392-2. La Habana, 2008. Disponible en: <http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/ONCOLOGIA/PA/CANCER%20DE%20MAMA.pdf> (Fecha de acceso: 15 de enero del 2009).

Soriano JL, Lima M, González J, Batista N, Rodríguez R, García R, et al. Sistema integrado de prevención de errores en el proceso de utilización de medicamentos en oncología. *Rev Cubana Farmacia* [revista en la Internet]. 2007 Ago [citado 2009 Dic 16]; 41(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000200007&lng=es.

Sørli T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2667-2675.

Soto C, Torrecillas L, Reyes S, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006; 24. (Abstr 570).

Stadtmauer EA. A dramatic story of hope and reality. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 11-12.

Sureda A, Isla D, Cozar JM, et al. Final development and validation of the BOMET-QoL questionnaire for assessing quality of life in patients with malignant bone disease due to neoplasia. *J Med Econ.* 2007; 10: 27-39.

Tabernero J, Climent MA, Lluch A, et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15: 1358-1365.

Tait CR, Waterworth A, Loncaster J, et al. The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality. *The Breast.* 2005; 14: 87–93.

Telli ML, Carlson RW. First-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2009; 9: S66-S72.

Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5210-5217.

Tomova A, Brodowicz T, Tzekova V, et al. Concomitant docetaxel plus gemcitabine versus sequential docetaxel followed by gemcitabine. *J Clin Oncol.* 2008; 26. (Abstr 1106).

Tonini G, Schiavon G, Silletta M, Vincenzi B, Santini D. Antiangiogenic properties of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Future Oncol.* 2007; 3: 183-190.

Torres P, Guerra M, Galán Y, García M, Lezcano M, Fernández L. Incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer cubana. Trienio 2000-2002. *Rev Cubana de Medicina*

2007; [online] 46 (2). ISSN 0034-7523. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000200007&lng=es&nrm=iso

Tubiana-Hulin M. How to maximize the efficacy of taxanes in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31 (Suppl 4): S3-S9.

Vázquez AM, Alfonso M, Lanne B, Karlsson KA, Carr A, Barroso O, Fernández LE, Rengifo E, Lanio ME, Alvarez C, Zeuthen J, Pérez R. Generation of a murine monoclonal antibody specific for N-glycolylneuraminic acid-containing gangliosides that also recognizes sulfated glycolipids. *Hybridoma.* 1995; 14: 551-556.

Vázquez AM, Gabri MR, Hernández AM, Alonso DF, Beausoleil I, Gómez DE, Pérez R. Antitumor properties of an anti-idiotypic monoclonal antibody in relation to N-glycolyl-containing gangliosides. *Oncol Rep.* 2000; 7: 751-756.

Vázquez, AM, Pérez A, Hernández AM, Macías A, Alfonso M, Bombino G, Pérez R. Syngeneic anti-idiotypic monoclonal antibodies to an anti-NeuGc-containing ganglioside monoclonal antibody. *Hybridoma.* 1998; 17: 527-534.

Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L, Garrone O, Bertelli G, Guelfi M, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epidoxorubicin and fluoruracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 764-773.

Verma S, Clemons M. Breast Cancer: The impact of modern adjuvant chemotherapy first-line treatment options for patients with her-2_negative metastatic. *Oncologist.* 2007; 12: 785-797.

Verma S, Trudeau S, Pritchard K, Oliver T. The role of the taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Practice Guideline Report # 1-3, April 2003.*

Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 719-726.

von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03–05 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1999-2006.

von Minckwitz G. Evidence-based treatment of metastatic breast cancer –2006 recommendations by the AGO Breast Commission. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 2897-2908.

Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 11: 103-105.

Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, crossover study of community vs. hospitals bisphosphonate administration. *Br J Cancer*. 2005; 23; 92: 1869-1876.

Welch DR, Rinker-Schaeffer CW. What defines a useful marker of metastases in human cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1351-1353.

Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid. A review of its use in the management of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Drugs*. 2003; 63: 417–437.

Wells CA, Sloane JP, Coleman D. Consistency of staining and reporting of oestrogen receptor immunocytochemistry within the European Union —an inter-laboratory study. *Virchows Arch*. 2004; 445: 119-128.

Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 2. Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.

Wilkinson NW, Shahryarinejad A, Winston JS. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg*. 2003; 196: 38-43.

Willemse PH, Munck L, Creemers GJ, et al. A phase III study on the efficacy and safety of docetaxel, every three weeks or as a weekly regimen in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 106. (Abstr 1083).

Williams MR, Todd JH, Nicholson RI, Elston CW, Blamey RW, Griffiths K. Survival patterns in hormone treated advanced breast cancer. *Br J Surg*. 1986; 73: 752-755.

Winer EP, Berry DA, Woolf S. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2061-2068.

Winter MC, Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer: teaching an old dog new tricks. *Current Opin Oncol*. 2009; 21: 499-506.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 118-145.

Wood WC. Breast surgery in advanced breast cancer: Local control in the presence of metastases. *The Breast*. 2007; 16: S63–S66.

Yamashita H, Yando Y, Nishio M, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2006; 13: 74-83.

Zhou H, Sequeira M, Goad ME, Erickson J, Wong A, Clark E, Dunussi-Joannopoulos K, Li RC, Friedrich S, Hayes LL et al. Efficacy and mechanisms of action of rmB7.2-Ig as an

antitumor agent in combination with adriamycin and cytoxan chemotherapy. Clin Immunol. 2001; 101: 303-314.

BIBLIOGRAFIA DEL AUTOR RELACIONADA CON LA TESIS

- Colectivo de Autores. Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Oncología-MAMA. [citado 2009 Dic 16]; Disponible en:
<http://www.uncc.sld.cu/ObservatorioNacionalCancer/documentos-uncc/guias-de-diagnostico-y-tratamiento-de-oncologia/guias-de-diagnostico-y-tratamiento-en-oncologia-mama-v2.doc/view>
- Soriano J. Protocolo de actuación asistencial en cáncer de mama. En: Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. 2 ed. ISBN 978-959-212-392-2. La Habana, 2008. [citado 2009 Dic 16]. Disponible en:
<http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/ONCOLOGIA/PA/CANCER%20DE%20MAMA.pdf>
- Soriano JL, Lima M, González J, Batista N, López MV, Rodríguez M, et al. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2009 Dic 16]; 48(2): Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200002&lng=es.
- Soriano JL, Lima M, Batista N, González J, Pangui M. Evaluación del uso del esquema de paclitaxel con carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2009 Dic 16]; 48(2): Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200003&lng=es.
- Rodríguez R, Soriano JL, Díaz-Mitjans O. Cáncer de mama y embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en la Internet]. 2007 Dic [citado 2009 Dic 17]; 33(3): Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000300007&lng=es.

- Soriano García Jorge L, Batista Albuerne Noyde, Lima Pérez Mayté, González González Joaquín, Gutiérrez Rojas Angela, Luaces Álvarez Patricia. Evaluación del uso de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico a hueso. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2010 Mar; 49(1): 33-64. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100004&lng=es.

- Soriano JL, Batista N, Santiesteban E, Lima M, González J, García R, Zarza Y, López MV, Rodríguez M, Loys JL, Montejo N, Aguirre F, Macías A, Vázquez AM. Metronomic cyclophosphamide and methotrexate chemotherapy combined with 1E10 anti-idiotypic vaccine in metastatic breast cancer. Accepted for publication in: Hematol Oncol Stem Cell Ther 2010; Vol. 3 Issue 4.

ANEXOS

		Pág.
Anexo 3.1.	Protocolo de tratamiento de QT con esquema carboplatino-paclitaxel en cáncer de mama.	A1
Anexo 3.2.	Hoja informativa para médicos: carboplatino.	A7
Anexo 3.3.	Hoja informativa para médicos: paclitaxel.	A11
Anexo 3.4.	Hoja informativa para enfermería: carboplatino.	A15
Anexo 3.5.	Hoja informativa para enfermería: paclitaxel.	A17
Anexo 3.6.	Hoja informativa para farmacia: carboplatino.	A19
Anexo 3.7.	Hoja informativa para farmacia: paclitaxel.	A20
Anexo 4.1.	Protocolo de tratamiento con ácido zoledrónico en cáncer de mama.	A21
Anexo 4.2.	Hoja informativa para médicos: ácido zoledrónico.	A24
Anexo 4.3.	Hoja informativa para enfermería: ácido zoledrónico.	A27
Anexo 4.4.	Hoja informativa para farmacia: ácido zoledrónico.	A30
Anexo 5.1	Protocolo de tratamiento de QT con esquema CM oral en cáncer de mama (Versión 1 del año 2007).	A31
Tabla 7.1	Actividad de la combinación de paclitaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea.	A34

ACIDO ZOLEDRONICO

PRESENTACIÓN

Vial de polvo liofilizado de 4 mg

SOLUCIÓN ESTANDAR

Reconstituir el vial con 5 ml de agua estéril para inyección. La concentración resultante será de **0,8 mg / mL**.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

Reconstitución

El polvo debe ser reconstituido en el vial utilizando la ampolla de 5 ml de agua para inyección y agitándolo suavemente. La solución reconstituida es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

Soluciones diluidas

La dilución debe hacerse con 100 mL de solución de cloruro sódico 0.9% o dextrosa al 5%. No mezclar la solución reconstituida de zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la de Ringer. Las soluciones diluidas en bolsas de infusión de solución de ClNa 0,9% son estables 24 horas en refrigerador.

Después de la reconstitución y dilución aséptica conviene utilizar el producto inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, debe conservarse en refrigerador a 2-8 °C durante un máximo de 24 h, en este caso hay que dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada.

Para infusiones, en **frascos de vidrio o bolsas con solución NaCl 0,9 % o Dextrosa al 5 %**.

Dosis de Acido Zoledrónico (mg)	Volumen Final del Producto (mL)
4	5
3,5	4,4
3,3	4,1
3,0	3,8
	

CARBOPLATINO

PRESENTACIÓN

Vial de 450 mg en 45 mL o de 150 mg en 15 mL

SOLUCIÓN ESTANDAR

La solución estándar (lista para su uso) tiene una concentración de **10 mg/mL**.

Nota: No deben emplearse agujas o sets intravenosos con piezas hechas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. El aluminio reacciona con el carboplatino formando precipitados y/o produciendo pérdida de potencia.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

Las soluciones diluidas en Dextrosa al 5% a concentraciones de **30-200 mg/100 mL** y **75-500 mg/250 mL** son estables 8 horas a temperatura ambiente y 24 horas en refrigerador. Debido a que la fórmula actual no contiene conservantes antibacterianos, se recomienda no utilizar la solución una vez cumplidos los tiempos arriba indicados. Se debe proteger de la luz. Aunque la solución salina es compatible con el carboplatino, se prefiere la dextrosa al 5%, por el menor riesgo de descomposición que posee.

Para infusiones intermitentes o continuas, en **frascos de vidrio o bolsas con solución de Dextrosa al 5% (preferiblemente)**.

Dosis en Miligramos	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550
Volumen Final en mL	30	32,5	35	37,5	40	42,5	45	47,5	50	52,5	55
Dosis en Miligramos	575	600	625	650	675	700	725	750	775	800	825
Volumen Final en mL	57,5	60	62,5	65	67,5	70	72,5	75	77,5	80	82,5

Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama
ESQUEMA AZ

Criterios de Tratamiento:

- ☐ Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que están en tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia y que presentan lesiones osteolíticas u osteoblásticas visibles a la radiografía estándar, lesiones visibles a la gammagrafía ósea y TAC/RMN y que presenten dolor óseo agudo.
- ☐ Tratamiento de hipercalcemia inducida por el tumor metastásico.

Exámenes complementarios necesarios:

- ☐ Basal: hemograma completo, calcio sérico, fósforo, albúmina, proteínas totales y creatinina.
- ☐ Antes de cada ciclo de tratamiento: hemograma completo y creatinina. Si clínicamente indicado, cada tres ciclos podrá indicarse además calcio y fósforo.

Nota: se deberá calcular el calcio corregido.

Calcio corregido mmol/L = calcio total (mmol/L) + (0.02 x [40 – albúmina in g/L])

Premedicación: no requiere.

Profilaxis antiemética: no requiere.

Tratamiento:

- **Acido Zoledrónico (4 mg) – 1 bbo.** en infusión IV intermitente: en 100 mL de solución salina NaCl al 0,9% y administrado en no menos de 15 minutos.
- ☐ Repetir cada 21 días hasta progresión de la enfermedad o deterioro de su estado general que le impida la administración del producto.

Modificaciones de la dosis:

1. Disfunción renal: la dosis de zoledrónico se ajustará a los valores del aclaramiento de creatinina, de acuerdo a la siguiente tabla:

Aclaramiento de Creatinina (mL / min) *	Dosis de Acido Zoledrónico Recomendada (mg)	Volumen Final del Producto (mL)
> 60	4	5
50 – 60	3,5	4,4
40 – 49	3,3	4,1
30 – 39	3,0	3,8
< 30	No administrar	No administrar

* ACr (aclaramiento de creatinina). Para la determinación de la misma deberá realizarse la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$ACr = \frac{N \times (140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en kg})}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})}$$

Sistema de Indicaciones Estandarizadas

Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

N = 1,04 para las mujeres y 1,23 para los hombres.

Precauciones:

Antes de comenzar tratamiento, debe exigirse como **requisito obligatorio**: someter al paciente a revisión estomatológica. Mientras esté recibiendo tratamiento, los pacientes deben evitar intervenciones dentales invasivas. Si el paciente desarrolla una osteonecrosis del maxilar durante el tratamiento, la cirugía estomatológica puede exacerbar el cuadro clínico. En el caso que se requieran intervenciones dentales invasivas, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente.

Toxicidades:

- **Alteraciones generales:** la administración intravenosa se ha asociado comúnmente con un síndrome similar a la gripe en aproximadamente un 9% de los pacientes, incluyendo dolor óseo (9.1%), fiebre (7.2%), fatiga (4.1%) y escalofríos (2.8%). El inicio de los síntomas usualmente ocurren en las primeras 24 horas de la infusión y la duración de los síntomas es de 48 horas. La reacción de fase aguda generalmente ocurre luego de la primera infusión y no ocurre o es menos severo con las dosis subsecuentes. Puede ser manejado con acetaminofeno oral y abundantes líquidos. Se han descrito casos de artralgia y mialgia en el 3% de los pacientes. Antes de la administración de zoledrónico deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados. En caso de no estarlo, deberá recibir una infusión de solución salina previo a la infusión de zoledrónico.
- **Alteraciones de los parámetros de laboratorio:** la hipofosfatemia es un efecto adverso muy habitual. También son frecuentes el aumento de creatinina y urea sanguíneas y la hipocalcemia. El calcio sérico puede descender hasta concentraciones hipocalcémicas asintomáticas (6%).
- **Gastrointestinales:** náuseas (5.8%) y vómitos (2.6%). En el 1.5% de los pacientes se ha descrito anorexia.
- **Alteraciones renales y urinarias:** insuficiencia renal. En los ensayos clínicos se ha visto que la dosis de 8mg incrementa significativamente el riesgo de toxicidad renal sin beneficio clínico adicional en comparación con la dosis de 4mg. Un tiempo de infusión menor de 15 minutos también aumenta el riesgo de toxicidad renal. Se monitorizará el nivel de creatinina sérica en los pacientes. Antes de la primera infusión el valor deberá ser inferior a 3 mg/dL y en las dosis subsecuentes no deberá tener variación mayor del 10% del valor basal de la creatinina. Se deberán administrar diariamente suplementos orales de calcio (500 mg) y de vitamina D (400 UI).
- **Alteraciones hemáticas:** habitualmente anemia.
- **Alteraciones locales:** ocasionalmente se han observado reacciones en el punto de venipuntura, como enrojecimiento o tumefacción.
- **Alteraciones oculares:** conjuntivitis (1%).
- **Alteraciones del sistema nervioso:** cefalea.

Preparación de la solución:

Reconstitución

El polvo debe ser reconstituido en el vial utilizando la ampolla de 5 ml de agua para inyección y agitándolo suavemente. La solución reconstituida es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

Soluciones diluidas

Sistema de Indicaciones Estandarizadas

Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

La dilución debe hacerse con 100 mL de solución salina al 0.9%. No mezclar la solución reconstituida de zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la de Ringer. Las soluciones diluidas en bolsas de infusión de solución de ClNa 0,9% son estables 24 horas en refrigerador.

Después de la reconstitución y dilución aséptica conviene utilizar el producto inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, debe conservarse en refrigerador a 2-8 °C durante un máximo de 24 h, en este caso hay que dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada.

Interacciones Medicamentosas:

Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice zoledrónico junto a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Bibliografías principales:

- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001; 7: 377-387.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 846-854.
- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001; 27: 165-176.
- Flounders JA, Ott BB. Oncology emergency modules: spinal cord compression. *Oncol Nurs Forum*. 2003; 30: E17-E23.
- Heatley S. Metastatic bone disease and tumour-induced hypercalcaemia: the role of bisphosphonates. *Int J Palliat Nurs*. 2001; 7: 301-302, 304-307.
- Body JJ. Effectiveness and cost of bisphosphonate therapy in tumor bone disease. *Cancer*. 2003; 97(suppl): 859-865.
- Coleman RE, Rosen LS, Gordon D, et al. Zoledronic acid (4 mg) significantly reduces the relative risk of developing a skeletal-related event compared with pamidronate (90 mg) in patients with breast cancer and bone metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 76(suppl 1):S95. Abstract 355.
- Major PP, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25(6 suppl 1): S10-18.
- Gordon D, Rosen LS, Coleman RE, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 47. Abstract 188.
- Rice D, Sheridan CA. Nursing care of patients with multiple myeloma: a paradigm for the needs of special populations. *Clin J Oncol Nurs*. 2001; 5: 89-93.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA et al. American Society of Clinical Oncology 2003: Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-4057.

Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama
ESQUEMA CM (ORAL)

Criterios de Tratamiento:

- Tratamiento de cáncer de mama metastásico (CMM) en tercera línea luego de combinaciones previas con antraciclinas y taxanos con ECOG ≤ 2 y expectativa de vida de más de tres meses.

Exámenes complementarios necesarios:

- Basal: hemograma completo, bilirrubina, creatinina, más ASAT y ALAT.
- Antes de cada ciclo de tratamiento: hemograma completo. Si clínicamente indicado: bilirrubina, enzimas hepáticas y creatinina (los exámenes hematológicos deben hacerse con una frecuencia no menor de un mes).

Premedicación: no requiere.

Profilaxis antiemética: metoclopramida (10 mg) ó dimenhidrinato (50 mg) – 1 tableta – 30 min antes de la administración de los medicamentos por vía oral.

Tratamiento:

- **Ciclofosfamida** – 50 mg – 1 tableta al día (de lunes a viernes), por vía oral (preferiblemente con alimentos). Descanso sábado y domingo.
- **Metotrexato** – 2,5 mg – 1 tableta en desayuno y comida (martes y jueves), por vía oral (preferiblemente con alimentos).
- De forma continua hasta evidencia de progresión o no respuesta.

Modificaciones de la dosis:

1. Hematológicas:

CAN ⁹ (x 10 ⁹ /L)		Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Dosis planificada para ambos fármacos
≥ 1.5	Y	≥ 100	100%
1,0-1,49	O	75-100	50%
< 1.0	O	< 75	retardar* luego, al 50%

*retardar el ciclo hasta que el CAN $\geq 1.5 \times 10^9$ /L y las plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ /L

2. Disfunción hepática: si la bilirrubina está por encima de tres veces el límite superior normal, se debe suspender la dosis de metotrexato.

3. Disfunción renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)*	Dosis de ciclofosfamida	Dosis de metotrexato
>50	100%	100%
10-50	100%	50%
<10	50%	No administrar

* ACr (aclaramiento de creatinina). Para la determinación de la misma deberá realizarse la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$ACr = \frac{N \times (140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en kg})}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})}$$

Sistema de Indicaciones Estandarizadas

Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

N = 1,04 para las mujeres y 1,23 para los hombres.

Precauciones:

- **Neutropenia:** si existen signos de fiebre o evidencias de infección, deberá ser evaluada la paciente de forma rápida e instaurar un tratamiento antimicrobiano de primera línea. Generalmente con estas dosis, la neutropenia, aunque puede ser frecuente es grado 1 y no requiere de modificación de la dosis o de tratamiento antimicrobiano, pues los episodios de infecciones son poco frecuentes.
- **Anemia:** generalmente es ligera, pero en nuestra experiencia, es muy frecuente debido a que estas pacientes son previamente tratadas con esquemas intensamente ablativos de la producción de glóbulos rojos. Habitualmente, no se requieren transfusiones de glóbulos, pero si la hemoglobina está por debajo de 90 g/L, constituye una indicación de ésta. Se prefiere no utilizar eritropoyetina recombinante en estos casos.
- **Náuseas y vómitos:** lo reportado en la literatura es muy inferior a lo que hemos tenido en nuestra práctica diaria. En otros estudios no se ha requerido tratamiento antiemético profiláctico, sin embargo, nosotros preconizamos el mismo como práctica habitual, y así, disminuir la incidencia de este síntoma, que tanto influye en la calidad de vida de las pacientes.
- **Elevación de las transaminasas:** en más del 30% de las pacientes se observa un incremento de las transaminasas, generalmente asociadas a metástasis hepáticas. No constituyen indicaciones para modificar dosis. La bilirrubina es más importante en términos de seguridad, y aún así, hasta tres veces el valor normal de ésta, puede administrarse con absoluta confianza a dosis completa para ambos fármacos.

Preparación de la solución:

No aplicable

Interacciones medicamentosas:

Ciclofosfamida:

- disminuye la acción de la ciclofosfamida: cloranfenicol, jugo de toronja.
- aumenta los efectos de la ciclofosfamida: fenitoína, fenobarbital, rifampicina, hidroclorotiazida, allopurinol (mielosupresión), amiodarona (fibrosis pulmonar)
- disminuye la acción de la ciprofloxacina y la digoxina.

Metotrexato:

- disminuye la acción del metotrexato: asparaginasa, neomicina, polimixin, nistatina, vancomicina, polimixina B
- aumenta la acción del metotrexato: co-trimoxazol, etretinato, AINES, probenecid, tiazidas
- disminuye la acción de la fenitoína
- aumenta la acción de las purinas y de la warfarina

Sistema de Indicaciones Estandarizadas Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

Bibliografías principales:

- Colleoni M, Rocca A, Sandri M, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Annals of Oncology* 2002; 13: 73-80.
- Hahnfeldt P, Folkman J, Hlatky L. Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis. *J Theor Biol* 2003; 220: 545–554.
- Browder T et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drugresistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878–1886.
- Hamano Y et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Res* 2004; 64: 1570–1574.
- Kaur H, Budd GT. Metronomic therapy for breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2004; 6: 49–52.
- Kerbel R, Kamen B. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 423-35.
- Emmenegger U, Man S, Shaked Y, Francia G, Wong JW, Hicklin DJ, Kerbel RS. A comparative analysis of low-dose metronomic cyclophosphamide reveals absent or low-grade toxicity on tissues highly sensitive to the toxic effects of maximum tolerated dose regimens. *Cancer Research* 2004; 64: 3994–4000.
- Shimizu K, Oku N. Cancer anti-angiogenic therapy. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(5): 599—605.
- Soriano JL, González J, Lima M, Batista N, Rodríguez R, Loys JL et al. Quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y methotrexate en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. [abstract]. *Educational Book 2007 7th. INCTR annual meeting. Sao Paulo, Brazil. Pp. 50. Abstract 64.*

Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama
ESQUEMA T/CARBO

Criterios de Tratamiento:

- ☐ Tratamiento de cáncer de mama metastásico (CMM) sintomática en progresión, luego de tratamiento de quimioterapia con antraciclinas.
- ☐ Tratamiento de cáncer de mama avanzado en segunda o tercera línea luego de combinaciones previas con antraciclinas o para quienes las antraciclinas están contraindicadas y ECOG ≤ 2 y expectativa de vida de más de seis meses.

Exámenes complementarios necesarios:

- ☐ Basal: hemograma completo, bilirrubina, creatinina, más ASAT y ALAT.
- ☐ Antes de cada ciclo de tratamiento: hemograma completo. Si clínicamente indicado: bilirrubina, creatinina y ALAT/ASAT.
- ☐ Días 14 y 21 luego del primer ciclo de tratamiento (y en ciclos subsecuentes, si las modificaciones de dosis fueran realizadas): hemograma completo.
- ☐ Una vez que el nadir haya sido establecido, se deberá chequear, antes de cada ciclo de tratamiento: hemograma completo, enzimas hepáticas y creatinina.

- ☐ Basal: Debe realizarse ECG y ecocardiograma (siempre que sea posible).
- ☐ Se deberá realizar ECG y ecocardiograma (siempre que sea posible) antes de cada ciclo de paclitaxel. Si sospecha clínica, podrá realizarse angiografía con radioisótopos (MUGA) (ver más abajo, toxicidad cardíaca).

Premedicación:

Para paclitaxel – requiere OBLIGATORIAMENTE:

- 45 minutos previo al paclitaxel – dexametasona 20 mg IV en 50 mL de Solución Salina por 15 minutos. Si no disponible, administrar hidrocortisona (300 mg) o prednisolona (120 mg).
- 30 minutos previo al paclitaxel – difenhidramina 50 mg IV y ranitidina 50 mg IV de Solución Salina por 15 minutos. Si no disponible, administrar cimetidina (300 mg).

Profilaxis antiemética:

Prevención de la emesis aguda

- ondansetron- 8 mg - previo al tratamiento (IV) **más**
- dexametasona (20) mg - previo al tratamiento (oral o IV) descrito en la premedicación.

Prevención de la emesis retardada:

- dexametasona- 4 mg – 1 tableta cada 12 horas por tres días **ó**
- dexametasona- 4 mg – 1 tableta cada 12 horas más metoclopramida-10mg – 1 tableta cada 8 horas por tres días **ó**
- dexametasona- 4 mg – 1 tableta cada 12 horas más ondansetron-8 mg - 1 tableta cada 8 horas por tres días.

Tratamiento:

- **Paclitaxel** – 175 mg/m² IV en 500 mL de **solución salina** en un tiempo no menor de 3 horas.
Nota: No usar frascos, ni líneas de PVC y siempre se deberá utilizar Filtros de no más de 0,22 micras.
- **Carboplatino** – Dosis (mg) = $ABC \times (ACr^{**} + 25)$ – IV en 250 mL de **Dextrosa al 5 %** en 60 minutos.

Sistema de Indicaciones Estandarizadas Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

* ABC (área bajo la curva, conocido en inglés como AUC) =6; Si radioterapia previa extensa ó citopenia significativa con tratamiento previo ó edad mayor de 80 años, deberá usarse ABC= 5.

** ACr (aclaramiento de creatinina). Para la determinación de la misma deberá realizarse la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$ACr = N \times (140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en kg})$$

creatinina sérica (μmol/L)

N = 1,04 para las mujeres y 1,23 para los hombres.

Nota: El ACr medido a través de un renograma nuclear es preferido, fundamentalmente en condiciones que pudieran afectar la función renal (acumulación de líquidos en tercer espacio, hipoproteinemia, ingestión inadecuada de líquidos).

□ Repetir cada 28 días por 6 ciclos. En el caso de las pacientes metastásicas que alcancen los 6 ciclos y se observa beneficio del tratamiento, podrá extenderse hasta 8 ciclos de forma excepcional. Si la recuperación hematológica es buena (según el nadir), puede administrarse cada 21 días.

Modificaciones de la dosis:

1. Hematológicas: requeridas por el paclitaxel y carboplatino

a. Día de Tratamiento

CAN (x 10 ⁹ /L)		Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Dosis (ambos fármacos)
> 1.0	y	≥ 100	Tratar por nadir
< 1.0	o	< 100	No administrar hasta recuperación

b. Al nadir

CAN (x 10 ⁹ /L)		Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Paclitaxel	Carboplatino
≥ 1.5	y	≥ 100	100%	120% *
0,5 – 1,4	y	75-99	100%	100%
< 0,5	y	≤ 75	80%	80%
< 0,5	y	≥ 75	80%	100%
≥ 0.5	y	≤ 75	100%	80%
Neutropenia febril en cualquier momento			80%	80%

* No escalar a más del 120% de la dosis de carboplatino utilizada en el primer ciclo.

2. Disfunción hepática: requerido por el paclitaxel

Bilirrubina (mmol/L)	Dosis
20 - 50	50%
51 - 85	25%
>85	No administrar

3. Disfunción renal: se deberá re-calcular la dosis de carboplatino en mg, si existe un cambio de los valores de la creatinina sérica ± 20% en relación al valor basal.

Precauciones:

Sistema de Indicaciones Estandarizadas

Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

- **Toxicidad Cardíaca:** la función cardíaca debe ser evaluada basal y durante el tratamiento, previo al inicio de cada ciclo. Los factores de riesgo pre-existentes (tratamientos previos con antraciclinas o antracenadionas, radioterapia sobre el área pericárdica/mediastinal previa o concomitante, enfermedad cardiovascular previa, edades extremas, enfermedad hepática, quimioterapia concomitante, especialmente con ciclofosfamida, trastuzumab y uso de fármacos que suprimen la contractilidad cardíaca).

Los signos precoces de cardio-toxicidad pueden incluir: reducción del voltaje QRS, prolongación del intervalo de tiempo sistólico o reducción de la fracción de eyección ventricular (FEV), determinado por ECO o MUGA. El deterioro de la función cardíaca es indicado cuando se detecta: reducción del 10% por debajo del límite inferior normal, 20% a cualquier nivel o una FEV absoluta $\leq 45\%$.

- **Extravasación:** el paclitaxel pueden causar dolor y necrosis tisular si se extravasa. Luego de tomar las medidas generales del protocolo de extravasación del hospital, se continuará con las medidas locales específicas:

Paclitaxel:

- no aplicar compresas
- inyectar hialuronidasa 1500 UI SC alrededor del área afectada en dependencia del tamaño de la misma. Si no disponibilidad del medicamento, utilizar hidrocortisona. 100 mg y 12,5 mg de difenhidramina (1/4 de ampula) y/o aplicación de crema esteroidea.

Si el carboplatino, se extravasa, puede producir una irritación y flebitis. No requiere medidas específicas, solo el cumplimiento del protocolo general de extravasación.

- **Hipersensibilidad:** secundario a paclitaxel. (ver la tabla correspondiente)

Síntomas	Medida a tomar
Ligeros (Ej. enrojecimiento facial ligero, rash cutáneo, prurito)	• completar la infusión de paclitaxel, <u>pero con supervisión estrecha</u> • no requiere tratamiento
Moderados (Ej. enrojecimiento facial, rash cutáneo y disnea moderada, dolor torácico, e hipotensión ligera)	• detener la infusión de paclitaxel. • administrar difenhidramina 25-50 mg e hidrocortisona 100 mg • luego de la recuperación de los síntomas, continuar con la infusión de paclitaxel a un ritmo de infusión de: - 20 mL/h por 5 minutos - 30 mL/h por 5 minutos - 40 mL/h por 5 minutos - 60 mL/h por 5 minutos. Si no ocurre reacción, continuar a ritmo de infusión normal • si la reacción vuelve a ocurrir, suspender la administración de paclitaxel
Severos * (Ej. distress respiratorio que requiere tratamiento, urticaria generalizada, angio-edema, hipotensión severa)	• detener la infusión de paclitaxel. • administrar difenhidramina 25-50 mg e hidrocortisona 100 mg. Añadir epinefrina (0,3-0,5 mg SC cada 10-20 minutos) o broncodilatadores (aminofilina a dosis de 6mg/kg IV por 30 min) si clínicamente indicados • oxigenoterapia, si clínicamente indicado • suspender la administración de paclitaxel

* Uno o más síntomas.

Sistema de Indicaciones Estandarizadas

Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

En el carboplatino, las reacciones de hipersensibilidad se observan en el 2% de los pacientes, fundamentalmente después del sexto ciclo o en los dos primeros ciclos, si previamente se ha administrado alguna otra sal de platino, fundamentalmente cisplatino. Generalmente responde muy bien a **16-20 mg de dexametasona IV**, y un antihistamínico (**difenhidramina 50 mg IV**). Pocas veces, se necesita la administración de epinefrina.

- **Neutropenia:** en el carboplatino, la mielotoxicidad es más grave en pacientes previamente tratados (especialmente si fue con cisplatino) y en pacientes con función renal alterada. Los pacientes con mal estado general presentaron un aumento de leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos, a pesar de ser reversibles, han condicionado la aparición de complicaciones infecciosas y hemorrágicas en un 4% y un 5%, respectivamente, de los pacientes tratados con carboplatino. Estas complicaciones fueron mortales en menos de un 1% de los pacientes. Se deberá instaurar tratamiento antimicrobiano cuanto antes si existe fiebre mayor de 38 grados.

- **Artralgia y/o mialgia:** secundario a paclitaxel. Se tratan habitualmente con AINES y/o paracetamol. Si superior a grado 2, podrá acompañarse de codeína. Si no solución del problema, podrá realizarse tratamiento con prednisona 10 mg Oral – 2v/día por 5 días, comenzando a las 24 horas de iniciar la infusión de paclitaxel más gabapentina 300 mg Oral – 2v/día el día de tratamiento y entonces, 300 mg 3v/día por 7-10 días. (solo en casos excepcionales por resolución 232)

- **Neuropatía periférica:** el comienzo puede ser rápido, ocurriendo a los pocos días de la infusión. La frecuencia y severidad están relacionados con la dosis acumulativa del paclitaxel. En dependencia de la magnitud de ésta, puede ser limitante de dosis. La presencia de neuropatía pre-existente secundaria a tratamientos previos no constituye una contraindicación al inicio de tratamiento con paclitaxel.

Otras Toxicidades:

- **Otros trastornos hematológicos:** la anemia se puede observar en casi el 90% de las pacientes, siendo grado 3-4 un 10% de éstas. Los episodios hemorrágicos están asociados a trombocitopenia grado 3-4 y son muy poco frecuentes (< 2,5%). En el carboplatino, la anemia es frecuente y acumulativa. Con frecuencia se requiere soporte transfusional durante el tratamiento, especialmente en las pacientes que reciben tratamiento prolongado. La trombocitopenia severa se observa en un 25% de las pacientes.

- **Trastornos gastrointestinales:** el carboplatino puede producir náuseas y vómitos en el 65% de las pacientes y en un tercio son graves. Estas pueden ser más intensas en pacientes previamente tratados con derivados de platino (especialmente con cisplatino). Se ha comprobado que la premedicación con antieméticos, así como el incremento del tiempo de administración del carboplatino, reducen la frecuencia e intensidad de estas reacciones adversas.

- **Alopecia:** en el 75% de las pacientes. Comienza a las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

- **Dolor en el sitio de inyección:** en el sitio de inserción de la aguja, pero puede extenderse por todo el brazo e incluye aumento de la sensibilidad, hiperpigmentación, inflamación, eritema local, entre otros. Ocurre en el 6% de los casos y generalmente es ligero

- **Sabor metálico.**

Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

- **Trastornos renales:** el 27% de los pacientes que tenían un valor basal ≥ 60 mL/min experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante la terapia con carboplatino.

Preparación de la solución:

Paclitaxel:

Reconstitución: con Solución Salina, Dextrosa al 5% o en Solución Ringer para alcanzar una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Es estable por 27 horas a temperatura ambiente a estas concentraciones. Sin embargo existen estudios que indican que soluciones de 0.1 y 1 mg/mL son estables durante 3 días a 4°, 22° ó 32°C. A partir de los 3 días puede aparecer precipitación, que es el factor limitante de la estabilidad.

Solución diluida para infusión: en Solución Salina por 24 horas. Para reducir el riesgo de precipitación, el paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y debe evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para infusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse.

Nota: los equipos que contengan PVC no deben ser utilizados en la preparación o administración del paclitaxel.

Carboplatino:

Reconstitución: la solución estándar (lista para su uso) tiene una concentración de **10 mg/mL**.

Solución diluida para infusión: las soluciones diluidas en Dextrosa al 5% a concentraciones de **30-200 mg/100 ml** y **75-500 mg/250 ml** son estables 8 horas a temperatura ambiente y 24 horas en refrigerador. Debido a que la fórmula actual no contiene conservantes antibacterianos, se recomienda no utilizar la solución una vez cumplidos los tiempos arriba indicados. Se debe proteger de la luz. Aunque la solución salina es compatible con el carboplatino, se prefiere la dextrosa al 5%, por el menor riesgo de descomposición que posee.

Nota: No deben emplearse agujas o sets intravenosos con piezas hechas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. El aluminio reacciona con el carboplatino formando precipitados y/o produciendo pérdida de potencia.

Interacciones medicamentosas:

Paclitaxel:

- disminuye la acción del paclitaxel: fenobarbital, carbamacepina, fenitoína, rifampicina.
- aumenta la acción del paclitaxel: fluconazol, ketoconazol, AINES, sulfonamidas, ciprofloxacina, claritromicina, doxiciclina, imatinib, isoniazida, propofol, quinidina, verapamilo.

Carboplatino:

- aumenta la acción del carboplatino: los aminoglucósidos
- aumenta la acción de los anticoagulantes orales
- disminuye la acción de la fenitoína

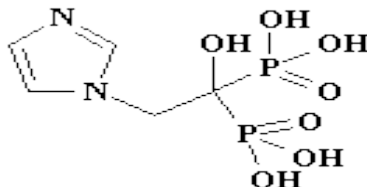
Sistema de Indicaciones Estandarizadas Esquemas de tratamiento de Quimioterapia – Cáncer de Mama

Bibliografías principales:

- Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. J Clin Oncol 1999; 17: 409-22.
- de Lemos ML. Application of the area under the curve of carboplatin in predicting toxicity and efficacy. Cancer Treat Rev 1998; 24: 407-14.
- McEvoy GK. AHFS 2004 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2004. Pp. 948-52.
- Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. NEJM 2001; 344: 1997-2008.
- Drugdex. Micromedex 2000 (Vol 103). Drug evaluation of docetaxel.
- Kraymnak m. Pharmaceutical aspects of docetaxel. Am J Health-Syst Pharm 1997; 54 (Suppl 2): 87-90.
- Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. J Clin Oncol 1999; 17(1): 409-22.
- de Lemos ML. Application of the area under the curve of carboplatin in predicting toxicity and efficacy. Cancer Treat Rev 1998; 24:407-14.
- Nabholz JM, Pienkowski T, Nottfelt D et al. Results of two open label multicentre phase II pilot studies with Herceptin in combination with docetaxel and platinum salts (cis or carboplatin) (TCH) as therapy for advanced breast cancer (ABC) in women with tumors over-expressing the HER2-neu proto-oncogene. Eur J Cancer 2001; 37(suppl 6): 190.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar Letal. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002; 76(suppl 1):S37.

Categoría farmacológica: Tratamiento de soporte; Bifosfonatos .

ACIDO ZOLEDRONICO



Forma farmacéutica: Bulbo.

DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL (DCI): zoledronato.

Similares comerciales: Zometa.

Composición: cada bulbo liofilizado contiene 4,264 mg de monohidrato de ácido zoledrónico, que son equivalentes a 4 mg. La dilución se realiza en 5 mL.

Farmacología: son análogos sintéticos del pirofosfato endógeno, que inhibe la resorción del hueso y la conversión de fosfato cálcico amorfo en hidroxiapatita. Su estructura hace que sean más estables en medio ácido y más resistente a la hidrólisis enzimática que los pirofosfatos endógenos. Mecanismo de Acción: los aminobifosfonatos que contienen nitrógeno como el zoledronato, inhibe a la farnesil difosfatasa sintetasa en la vía de señalización del mevalonato. La acción final de esta vía es la inhibición de la actividad de los osteoclastos, reduciendo el remodelado óseo y aumentando la masa ósea. Otros efectos son: activación de los osteoblastos, inhibición de la producción de ácido láctico, supresión de actividad enzimática lisosomal, inhibición de la síntesis de prostaglandinas, aumento de la síntesis de colágeno óseo y cartilaginoso e inducción de la apoptosis de los osteoclastos.

Farmacocinética: Absorción: se administra por infusión intravenosa. La absorción es total al final de la infusión. Distribución: después de iniciar la perfusión de ácido zoledrónico, las concentraciones plasmáticas del fármaco aumentaron rápidamente, alcanzando el pico al final del periodo de perfusión, seguido de un rápido descenso hasta < 10% del pico después de 4 horas y < 1% del pico después de 24 horas, con un tiempo subsiguiente prolongado de concentraciones muy bajas que no superan el 0,1% del pico antes de la segunda perfusión del fármaco el día 28. Se une a proteínas plasmáticas del 22 al 56%, el resto se une a hueso. Metabolismo: no se metaboliza en el organismo. Eliminación: se elimina inalterado en la orina, por lo que en caso de una insuficiencia renal se puede producir acumulación. Luego de las primeras 24 horas de haber sido suministrado el fármaco, casi el 40% del mismo es excretado sin modificaciones. La vida media de eliminación terminal es de 146 horas.

Indicaciones: metástasis óseas de tumores sólidos y metástasis óseas líticas en mieloma múltiple. Hipercalemia inducida por tumor.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al zoledronato u otros bifosfonatos.

Precauciones: E: categoría de riesgo: D. LM: debe ser terminada antes de comenzar tratamiento con el zoledronato, ya que existe potencialmente la posibilidad de pasar a la leche humana. No debe administrarse nunca en bolo. Debe siempre diluirse y administrarse como infusión intravenosa lenta en no menos de 15 minutos. No debe administrarse con otros bisfosfonatos ya que sus efectos combinados no han sido investigados. Deben controlarse los electrolitos séricos, calcio y fosfato tras iniciar la

terapia con zoledronato. Los pacientes sometidos a intervención de la glándula tiroides pueden ser especialmente propensos a desarrollar hipocalcemia debido al hipoparatiroidismo asociado. Los pacientes que reciban infusiones frecuentes de zoledronato durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente aquellos con enfermedad renal pre-existente o predisposición a deterioro renal, deberían someterse a evaluaciones periódicas de los parámetros clínicos y de laboratorio de la función renal ya que se ha informado de deterioro de la función renal (incluyendo insuficiencia renal) tras el tratamiento a largo plazo con zoledronato en pacientes con mieloma múltiple. Si el paciente tiene un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min antes de comenzar o durante el tratamiento, no deberá administrarse zoledronato. En pacientes con enfermedad cardíaca, especialmente en los de edad avanzada, una sobrecarga adicional de solución salina puede provocar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). En el tratamiento de la hipercalcemia, previo al tratamiento con zoledronato, debe establecerse una hidratación adecuada e incrementar la excreción urinaria de calcio. No obstante, deberá tenerse precaución con la sobrehidratación en los pacientes cardiopatas. Antes de comenzar tratamiento, debe someter al paciente a revisión estomatológica. Mientras esté recibiendo tratamiento, los pacientes deben evitar intervenciones dentales invasivas. Si el paciente desarrolla una osteonecrosis del maxilar durante el tratamiento, la cirugía estomatológica puede exacerbar el cuadro clínico. En el caso que se requieran intervenciones dentales invasivas, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente. Debe tenerse precaución en pacientes asmáticos sensibles a la aspirina.

Reacciones adversas:

Frecuentes: fiebre y síntomas seudogripales. Hipotensión, fatiga, cefalea, vértigos, insomnio, ansiedad, depresión, agitación, confusión, hipoestesia, alopecia, dermatitis, deshidratación, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, náusea, constipación, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, infección urinaria, anemia, neutropenia, dolor óseo transitorio, mialgia, artralgia, sacrolumbalgia, parestesia, dolor en miembros inferiores, escalofríos, disnea, y tos.

Ocasionales: dolor torácico, somnolencia, hipocalcemia, hipermagnesemia, disfagia, dispepsia, mucositis, estomatitis, trombocitopenia, pancitopenia, granulocitopenia, incremento de los niveles de creatinina grados 3-4, derrame pleural, infección del tracto respiratorio.

Raras: alteraciones del gusto, visión borrosa, sequedad de boca, prurito, erupción (incluyendo erupción eritematosa y macular), aumento de la sudoración, calambres musculares, fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, reacción de hipersensibilidad, astenia, edema periférico, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, irritación, tumefacción, induración), y osteonecrosis de la mandíbula.

En casos aislados: bradicardia, edema angioneurótico, hiperpotasemia, e hipernatremia.

Sujeto a vigilancia intensiva: No.

Interacciones: se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice zoledronato junto a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Los preparados que contienen calcio o

vitamina D, pueden antagonizar los efectos del zoledronato en el tratamiento de la hipercalcemia. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden incrementar los efectos tóxicos gastrointestinales, fundamentalmente las úlceras gastrointestinales. La talidomida puede incrementar los efectos tóxicos del ácido zoledrónico.

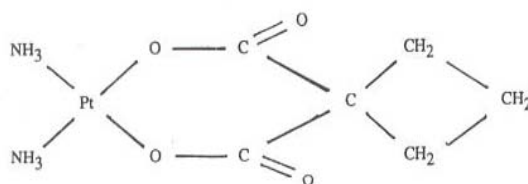
Posología: la dosis recomendada para el tratamiento de la metástasis ósea es de 4 mg administrados como infusión única en 100 mL de solución salina o dextrosa al 5%, cada 4 semanas. En pacientes con metástasis ósea que reciban quimioterapia a intervalos de 3 semanas, también puede administrarse 4 mg en un régimen de 3 semanas. Si el aclaramiento de creatinina es > 60 mL/min, la dosis de zoledronato recomendada es de 4 mg; entre 50–60 mL/min: 3,5 mg; entre 40–49 mL/min: 3,3 mg; entre 30–39 mL/min: 3,0 mg y < 30 mL/min: no administrar. En hipercalcemia inducida por tumor, se recomienda re-hidratar a los pacientes con solución salina normal antes o durante el tratamiento. La dosis total es de 4 mg. La duración de la respuesta puede variar entre pacientes y el tratamiento puede repetirse en el momento en que recurre la hipercalcemia. Los pacientes que manifiesten una respuesta completa (normalización del calcio sérico $\leq 2,7$ mmol/L) y luego una recidiva o no respondan al tratamiento inicial pueden ser tratados de nuevo con una única infusión intravenosa de 8 mg. No obstante, debe transcurrir por lo menos, una semana antes de repetir el tratamiento. No se recomienda a niños.

Tratamiento de la sobredosis y efectos adversos graves: los pacientes que hayan recibido dosis mayores a las recomendadas deberán ser cuidadosamente monitoreados. Clínicamente puede observarse un deterioro significativo de la función renal, hipocalcemia, hipofosfatemia, e hipomagnesemia. En los casos en que se administran dosis mayores de las recomendadas o tiempos de infusión menores de 15 minutos, puede observarse un deterioro marcado de la función renal. En el caso de que se produzca una hipocalcemia clínicamente significativa con parestesia, tétanos e hipotensión, se puede revertir con una infusión de gluconato cálcico. No existen datos que evalúen la eficacia de los tratamientos dialíticos. El tratamiento está dirigido a los síntomas. Tratamiento de soporte.

Información básica al paciente: es importante ingerir abundantes líquidos para aumentar la diuresis. Debe abandonarse la terapéutica si aparecen signos de hipocalcemia. Es importante el monitoreo de la función renal antes y durante el tratamiento con zoledronato. Si hipercalcemia inducida por tumor, no se deberá administrar ningún suplemento de calcio y vitamina D, pero en los casos de tratamiento por metástasis óseas se debe administrar diariamente suplementos orales de calcio (≥ 600 mg) y de vitamina D (≥ 400 UI). En caso de existir osteoporosis severa o de factores de riesgo altos para fractura, las dosis recomendadas son: suplementos diarios orales de calcio (1200 mg) y de vitamina D (800 UI). No deberá utilizarse zoledronato junto a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Se recomienda evitar, si es posible, durante el primer trimestre del embarazo y durante el período de lactancia.

Categoría farmacológica: Antineoplásico; Sales de Platino.

CARBOPLATINO



Forma farmacéutica: Bulbo.

DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL (DCI): carboplatino.

Similares comerciales: Paraplatino, CBDCA, JM-8.

Composición: cada bulbo contiene 10 mg/mL de carboplatino en solución. Las presentaciones disponibles en Cuba son: 150 mg y 450 mg.

Farmacología: es un análogo de cisplatino, y actúa como un agente alquilante. Mecanismo de Acción: atraviesa fácilmente la membrana celular por difusión pasiva. En el citoplasma, donde la concentración de iones cloruro desciende, la molécula sufre hidrólisis. Cede sus iones cloro y se intercambian por grupos hidroxilos. Estos grupos reaccionan con diferentes moléculas del espacio intracelular, entre las que se cuentan proteínas y el propio ADN. Se une covalentemente al ADN (con la guanina y adenina) para producir enlaces cruzados intracatenarios (predominantemente) e intercatenarios que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis y la función del ADN.

Farmacocinética: las diferencias en la farmacocinética observadas entre el cisplatino y el carboplatino dependen principalmente de la lenta tasa de conversión del carboplatino en sus reactivos. Así, la menor nefrotoxicidad del carboplatino se debe a su mayor estabilidad. Absorción: no se absorbe por vía oral. Debe ser administrada por vía parenteral. Distribución: tiene un amplio volumen de distribución, principalmente en hígado, piel, riñón, y tejido tumoral. Está presente en el SNC, y en el líquido cefalorraquídeo (30% de los niveles plasmáticos en el LCR, luego de la administración intravenosa). Metabolismo: escasamente metabolizado en el hígado. Excreción: se excreta principalmente por el riñón. La mayor parte se produce en las primeras 6 horas después de la administración, con un 50% a 70% excretado dentro de las 24 horas, con más del 90% del mismo como fármaco inalterado. El aclaramiento renal del carboplatino se correlaciona estrechamente con la tasa de filtrado glomerular (TFG) pre-tratamiento. Los efectos farmacodinámicos del carboplatino en el organismo se relacionan directamente con la cantidad del fármaco en los tejidos, a su vez determinada por su concentración plasmática. La excreción biliar es < 2%. La vida media de eliminación es de casi 6 horas, y tiene una eliminación tri-fásica, siendo la última de 22-40 horas.

Indicaciones: cáncer de ovario, mama, tumores de células germinales, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinoma endometrial, cáncer de esófago, carcinomas transicionales de vejiga, sarcoma de Ewing, algunos linfomas no Hodgkin en la infancia, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, y tumor de Wilms. Trasplantes hematopoyéticos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a las sales de platino. Pacientes con depresión de la médula ósea, daño renal severo, sangramiento significativo y presencia de infecciones generalizadas.

Precauciones: E: categoría de riesgo: D. LM: el carboplatino es excretado en la leche humana. Se recomienda suspender la LM durante la administración del fármaco. Carcinogenicidad: grupo de riesgo 3. La mielosupresión es dosis-dependiente y dosis-limitante. Se interrumpirá el tratamiento si se observa depresión de la médula ósea o alteraciones de la función hepática o renal, realizándose exámenes periódicos de sangre periférica y función renal, hasta obtener valores normales. Puede ser necesario un soporte trasfusional durante el tratamiento especialmente en los pacientes que reciben tratamiento prolongado ya que la anemia es acumulativa. La toxicidad renal no es normalmente dosis-limitante. No es necesaria una hidratación antes y después del tratamiento, aunque algunos pacientes pueden mostrar un descenso en el aclaramiento de creatinina. Es más probable que aparezca insuficiencia renal en pacientes que han experimentado previamente nefrotoxicidad como resultado de quimioterapia. Deben realizarse regularmente, durante y después de la terapia con carboplatino, una evaluación neurológica y una monitorización auditiva. La ototoxicidad es acumulativa y la frecuencia y gravedad de estos trastornos auditivos aumenta con dosis altas y repetidas, o con un tratamiento anterior con cisplatino (también ototóxico). La función auditiva debe ser monitorizada durante el tratamiento. Los equipos de infusión y las agujas no pueden contener material de aluminio, pues pierde potencia y precipita el carboplatino. El tiempo mínimo de infusión es de 15 minutos. Si el carboplatino se extravasa, puede producir una irritación y flebitis. No requiere medidas específicas. La pérdida de la visión (reversible) ha sido reportada cuando se han empleado dosis mayores de las recomendadas. En pacientes mayores de 65 años y quienes han recibido cisplatino previamente, tienen una mayor probabilidad de neuropatía periférica. Cuando se administran infusiones secuenciales con taxanos, éstos deben ser administrados previamente al carboplatino para incrementar la eficacia, y disminuir la mielosupresión. Existe un incremento del riesgo de reacciones alérgicas en pacientes que previamente se han expuesto a tratamientos con cisplatino.

Reacciones adversas:

Frecuentes: anemia, leucopenia con neutropenia (nadir entre 21 – 28 días), trombocitopenia (nadir 21 días), Náuseas y vómitos (de moderado a alto riesgo), elevación de la fosfatasa alcalina y las transaminasas, dolor abdominal, y disminución del aclaramiento de creatinina. Dolor, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, incremento de los niveles de urea y ácido úrico y astenia.

Ocasionales: reacción de hipersensibilidad, incremento de los niveles de la creatinina, alopecia, constipación, diarrea, elevación de la bilirrubina, estomatitis, mucositis, alteraciones del gusto, infecciones, síntomas del SNC y neuropatía periférica.

Raras: hiper e hipotensión, accidente cerebrovascular, embolismo, broncoespasmo, paro cardíaco, ototoxicidad, trastornos visuales, fallo renal agudo, y síndrome hemolítico urémico.

Interacciones: los aminoglucósidos incrementan el riesgo de ototoxicidad y/o nefrotoxicidad. Algunos anestésicos (ketamina, pentobarbital, thiopental) incrementan las concentraciones del carboplatino. Los pacientes que reciben tratamientos con ifosfamida, después del carboplatino incrementan el riesgo de nefrotoxicidad. Las concentraciones séricas de etopósido disminuyen con el uso de altas dosis de carboplatino. El uso combinado con anfotericina B incrementa el riesgo de

nefrotoxicidad, hipotensión, y broncoespasmo. El carboplatino aumenta la acción de los anticoagulantes orales y disminuye la acción de la fenitoína.

Posología: las dosis son muy variables y dependen de la enfermedad a tratar, las condiciones del paciente, y el uso concomitante de radiaciones ionizantes y otros citotóxicos. En el adulto, la dosis que generalmente se emplea es la de 350 mg/m², cada 3-4 semanas. Otra forma de calcular la dosis es la fórmula de Calvert:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{ABC} * \text{x} (\text{ACr}^{**} + 25)$$

* ABC (área bajo la curva, conocido en inglés como AUC) =6; Si radioterapia previa extensa o citopenia significativa con tratamiento previo o edad mayor de 80 años, deberá usarse ABC= 5. ** ACr (aclaramiento de creatinina). Para la determinación de la misma deberá realizarse la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{ACr} = \text{N} \times (140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en kg})$$

creatinina sérica (μmol/L)

N = 1,04 para las mujeres y 1,23 para los hombres.

Nota: El ACr medido a través de un renograma nuclear es preferido, fundamentalmente en condiciones que pudieran afectar la función renal (acumulación de líquidos en tercer espacio, hipoproteinemia, ingestión inadecuada de líquidos).

Las dosis generalmente empleadas en los trasplantes hematopoyéticos es la de 1600 mg/m² como dosis total dividida en 4 dosis.

El especialista deberá realizar las modificaciones de la dosis del medicamento en relación a toxicidad hematológica (plaquetas < 50 x10⁹/L o CAN < 0,5 x10⁹/L, deberá administrarse la dosis al 75% de la dosis normal. La modificación de la dosis (si no se ha empleado la fórmula de Calvert, que lleva implícito los ajustes correspondientes según la función renal) acorde a la toxicidad renal deberá hacerse de la siguiente forma:

Aclaramiento de Creatinina	Modificaciones de la Dosis
41-59 mL/min	Iniciar a 250 mg/m ² , y ajustar dosis subsecuentes basados en toxicidad hematológica.
16-40 mL/min	Iniciar a 200 mg/m ² , y ajustar dosis subsecuentes basados en toxicidad hematológica.
< 15 mL/min	No administrar.

Sujeto a vigilancia intensiva: Sí.

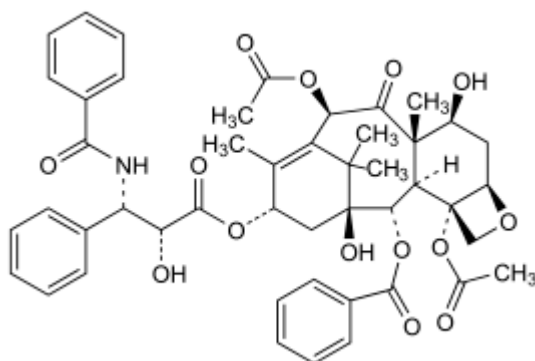
Tratamiento de la sobredosis y efectos adversos graves: la sobredosificación aguda con carboplatino produce complicaciones secundarias a la supresión medular y/o hepatotoxicidad. Otras toxicidades no hematológicas asociadas a los agentes que contienen platino como la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, y ototoxicidad podrían presentarse. No existe antídoto específico. Se debe discontinuar el fármaco e iniciar

la instauración de medidas de soporte en dependencia del tipo de toxicidad que ocurra. Dentro de estas medidas están: transfusiones y uso de factores estimulantes de colonias en los casos con mielosupresión. La hemodiálisis iniciándose muy tempranamente (hasta 3 horas después de la sobredosis) pudiera ser parcialmente efectiva, pero no se tienen datos definitivos sobre la eficacia de este proceder.

Información básica al paciente: evitar las inmunizaciones a no ser que el médico las apruebe. Los pacientes deben ser instruidos mantener una adecuada nutrición, y la ingestión de líquidos no inferior a 2-3 L/día y dado el incremento de la nefro y ototoxicidad con la administración simultánea de algunos medicamentos, se deberá evitar el uso de aminoglucósidos, así como otros fármacos que sean mielosupresores pues incrementarían la probabilidad de mielotoxicidad por el carboplatino. Deben consultar a su médico de asistencia ante fiebre, sangramiento, náuseas y vómitos severos, o síntomas sugestivos de insuficiencia renal. Se recomienda evitar el uso de carboplatino durante el primer trimestre del embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico. No se recomienda su uso durante el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

Categoría farmacológica: Antineoplásico; agentes antimicrotúbulos, taxanos.

PACLITAXEL



Forma farmacéutica: Bulbo.

DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL (DCI): paclitaxel.

Similares comerciales: Taxol, Ifaxol, Intaxel, Parexel, Paxene, Praxel, TAX.

Composición: los bulbos contienen 6 mg de paclitaxel por mL. Contiene además alcohol y cremophor purificado EL (aceite de castor polioxiethylado). Las presentaciones aprobadas para su uso en Cuba son: 100 y 300 mg. Actualmente está en fase de registro, la de 150 mg de producción nacional.

Farmacología: es un agente antineoplásico de tipo diterpenoide. Se aisló en los años 60 de la corteza de un árbol del Pacífico (*Taxus brevifolia*), y es producido actualmente semi-sintéticamente. La molécula está constituida por un anillo taxano central, al que se unen en posiciones 4 y 5 un anillo oxetano, y en la posición 13, una cadena éster. Es insoluble en agua, pero soluble en cremophor EL (cloroformo, acetona, etanol, y metanol), sustancias que son lipofílicas. Mecanismo de Acción: se une a los aminoácidos 1-31 de la porción N-terminal de la β tubulina, estimulando el ensamblaje de los microtúbulos, con el consiguiente bloqueo de su despolimerización. Esto producirá inhibición de la división celular con inducción de la apoptosis. Ejerce su mayor efecto citotóxico en fase G2 tardía y fase M. Además, el fármaco puede distorsionar el huso mitótico, resultando en una ruptura cromosomal. También suprime la proliferación celular, y modula la respuesta inmune.

Farmacocinetica: Absorción: se absorbe escasamente por vía oral. Se debe administrar por vía intravenosa. Distribución: se distribuye ampliamente por todos los fluidos y tejidos corporales. El volumen de distribución puede ser afectado por la dosis y la duración de la infusión. Tiene escasa penetración en el sistema nervioso central. Su unión a proteínas plasmáticas es del 89-98 %. Metabolismo: es metabolizado en un 80-90% en el hígado (hidroxilación) a través del citocromo P-450 en sus isoformas CYP 3A y CYP 2C, con formación de derivados hidroxilados. Eliminación: mayoritariamente por la bilis (70-80%), y menos del 10% por la orina. Tiene un perfil de eliminación tri-fásico. La vida media de eliminación terminal es de 18 horas.

Indicaciones: adenocarcinoma de mama, ovario, cáncer de pulmón no células pequeñas, tumores de cabeza y cuello, cáncer de esófago, adenocarcinoma de primario desconocido, y sarcoma de Kaposi. Tratamiento de segunda o tercera línea en tumores de células germinales y linfomas no Hodgkin.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al paclitaxel o a otros fármacos formulados en cremophor EL (aceite de castor polioxetilado).

Precauciones: E: Categoría de riesgo: D. LM: No es conocida si el paclitaxel es excretado en la leche humana. No obstante, se recomienda suspender la LM durante la administración del fármaco. Carcinogenicidad: grupo de riesgo 3. Los equipos de infusión no pueden contener PVC. Debe utilizarse filtro provisto de una membrana microporos de $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Tiempo mínimo de infusión de 3 horas. Cuando se administra paclitaxel con sales de Platino, la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel y luego, las sales de platino. Se han reportado casos con reacciones de hipersensibilidad severas. La pre-medicación puede minimizar ese efecto. La pre-medicación recomendada es la combinación de un corticosteroide como la dexametasona, y de inhibidores de la histamina (anti- H_1 como la difenhidramina y anti- H_2 como la cimetidina o ranitidina). Durante el primer y el segundo ciclo de paclitaxel se debe observar constantemente al paciente durante los 15 primeros minutos de la infusión registrando las constantes vitales (temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y tensión arterial) antes de la infusión y cada 15 minutos durante la primera hora. Puede ocurrir hipotensión relacionado con la infusión, bradicardia y/o hipertensión. En los siguientes ciclos sólo se registran las constantes vitales basales y se observa al paciente durante los primeros 5 a 10 minutos de todos los ciclos. La formulación también contiene alcohol, por tanto deben ser considerados sus efectos sobre el SNC. Debe ser realizado monitoreo cardiaco en pacientes que han presentado anomalías significativas de la conducción eléctrica cardiaca antes y durante el tratamiento con paclitaxel. La supresión medular es una de las toxicidades limitantes de dosis (no administrar a pacientes cuyos conteos neutrofilicos basales sean inferiores a $1500/\text{mm}^3$ ó de $<1000/\text{mm}^3$, en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a HIV). El paclitaxel no está recomendado en pacientes con severa disfunción hepática (empeora la mielotoxicidad). Puede ocurrir la neuropatía periférica, fundamentalmente en pacientes con neuropatías pre-existentes o condiciones que lo favorezcan (diabetes mellitus). En pacientes ancianos deberán extremarse los cuidados, pues se incrementan las toxicidades neurológicas y hematológicas.

Reacciones adversas:

Frecuentes: leucopenia con neutropenia (nadir 8-11 días). La mielosupresión está relacionada con la dosis, el esquema utilizado, y dependiente del ritmo de infusión (más alta incidencia con las dosis más altas, dosis más frecuentes, y mayores tiempos de infusión). Anemia, trombocitopenia no severa, infecciones (solo fatales en un 1% que incluye sepsis, neumonía, peritonitis), sangramiento, necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, reacciones de hipersensibilidad, la gran mayoría consideradas menores (enrojecimiento, rash, hipotensión, disnea, taquicardia, e hipertensión), anomalías electrocardiográficas, neuropatía periférica que se incrementa con la dosis acumulativa, mialgia, artralgia, náuseas y vómitos moderados, diarrea, mucositis, estomatitis, alopecia y elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Ocasionales: bradicardia, taquicardia, hipertensión, trombosis venosa, elevación transitoria de la bilirrubina, fiebre, neutropenia febril, disnea, necesidad de transfusión de plaquetas, cambios en la pigmentación y decoloración de las uñas.

Raras: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, ataxia, insuficiencia cardiaca, celulitis, conjuntivitis, deshidratación, encefalopatía hepática, necrosis hepática, trastornos visuales, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, embolismo pulmonar, neuropatía autonómica, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, colitis isquémica, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica.

Interacciones: Los inhibidores de la CYP2C8 (gemfibrozil, ketoconazol, montelukast y ritonavir) pueden incrementar la acción del paclitaxel. Los inhibidores de la CYP 3A4 (itraconazol, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nefazodona, nifedipino, propofol, inhibidores de proteasa, quinidina, verapamilo) pueden incrementar los niveles y efectos del paclitaxel. El paclitaxel puede incrementar la toxicidad cardíaca de la doxorubicina, así como el tratamiento simultáneo con sales de platino pueden incrementar las toxicidades hematológicas, fundamentalmente si estos son administrados antes que el paclitaxel. Los inductores de la CYP2C8 (carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, y secobarbital) pueden disminuir los niveles y el efecto del paclitaxel. Los inductores del CYP3A4 pueden disminuir los niveles del paclitaxel (aminoglutetimida, carbamacepina, nevirapine, nafcillina, fenobarbital, fenitoína, y rifampicina). El paclitaxel puede disminuir los niveles séricos de la digoxina. La hierba de San Juan y la valeriana pueden disminuir los niveles del paclitaxel, mientras que la kava kava y el gotu kola pueden incrementar los efectos sobre el SNC, fundamentalmente la depresión del mismo.

Posología: en adultos, la dosis usual es de 175 mg/m² en infusión intravenosa de 3 horas, cada 3 semanas ó en infusión continua intravenosa de 24 horas a dosis de 135 mg/m² cada 3 semanas ó en regímenes semanales a razón de 80-100 mg/m² en infusión intravenosa de 3 horas por 8-12 ciclos. El especialista deberá realizar las modificaciones de la dosis del medicamento en relación a toxicidad hematológica y hepática. Las modificaciones de la dosis del medicamento en relación a la toxicidad hematológica son las siguientes:

- En tumores sólidos, el tratamiento con paclitaxel no deberá ser repetido hasta que los conteos de neutrófilos estén por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el conteo de plaquetas esté por encima de $100 \times 10^9/L$. Deberá reducirse la dosis en un 20% para pacientes que experimentan una neuropatía periférica o neutropenia severa (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ por una semana o más). En estos casos deberá valorarse el uso de tratamiento de soporte, que incluya factores estimulantes de colonias granulocíticas.
- En casos con HIV: no administrar si el conteo basal de neutrófilos es de $< 1,0 \times 10^9/L$. Las modificaciones adicionales incluyen: reducir la dosis de la dexametasona en la pre-medicación a 10 mg ó reducir la dosis de paclitaxel en un 20% para pacientes que experimentan una neuropatía periférica o neutropenia severa (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ por una semana o más). En estos casos deberá utilizarse tratamiento de soporte, que incluya factores estimulantes de colonias granulocíticas.

Las modificaciones de la dosis acorde a la toxicidad hepática deberán realizarse de la siguiente forma (ver tabla a continuación):

Toxicidad Hepática	Modificaciones de la Dosis
Bilirrubina sérica $\leq 1,25$ veces LSN y AST < 10 veces el LSN	Administrar a 175 mg/m ² .
Bilirrubina sérica entre 1,25 y 2 veces LSN y AST < 10 veces el LSN	Administrar a 135 mg/m ² .
Bilirrubina sérica entre 2 y 5 veces LSN y AST < 10 veces el LSN	Administrar a 90 mg/m ² .
Bilirrubina sérica > 5 veces LSN ó AST > 10 veces el LSN	No administrar.

LSN: límite superior normal

Sujeto a vigilancia intensiva: Sí.

Tratamiento de la sobredosis y efectos adversos graves: los principales síntomas en caso de sobredosis están relacionados con la depresión de la médula ósea, toxicidad neurológica y la mucositis. En pacientes pediátricos, la sobredosis está relacionada con una toxicidad aguda al etanol. Las medidas para contrarrestarlos son la suspensión del tratamiento e inicio precoz de medidas de soporte apropiadas de acuerdo a toxicidad observada. No existe antídoto conocido.

Información básica al paciente: evitar las inmunizaciones a no ser que el médico las apruebe. Deben mantener una buena hidratación (no menor de 3L/día) y nutrición. Debe evitar el contacto con personas que presenten algún signo de infección. Los pacientes deben ser informados que la mayoría de las toxicidades relacionadas con el paclitaxel son: mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y neurológica. Deben consultar con su médico de asistencia ante los siguientes síntomas: fiebre, náusea y vómitos severos, estomatitis, signos de infección local, dolor neurítico intenso o síntomas sugestivos de anemia. Se recomienda evitar el uso de paclitaxel durante el primer trimestre del embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico. No se recomienda su uso durante el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

CARBOPLATINO

PRESENTACIÓN

Vial de 450 mg en 45 mL o de 150 mg en 15 mL

SOLUCIÓN ESTANDAR

La solución estándar (lista para su uso) tiene una concentración de **10 mg/mL**.

Nota: No debe emplearse aguja o set de venoclisis con piezas hechas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. El aluminio reacciona con el carboplatino formando precipitados y/o produciendo pérdida de potencia.

PREPARACIÓN

1. Añadir al frasco o bolsa de dextrosa al 5%, la dosis correspondiente. Extraer previamente del frasco un volumen equivalente.
2. Etiquetar una vez finalizada la preparación.
3. La dosis preparada y el sobrante, si lo hubiera, se deposita en la bandeja. Anotar la fecha en el vial sobrante y conservar a temperatura ambiente.

MODO DE PREPARACIÓN

En frascos de vidrio o bolsas de **Dextrosa al 5 %**.

- Dosis **inferior a 125 mg**: en **100 mL** de Dextrosa al 5%
- Dosis **igual ó superior a 125 mg**: en **250 mL** de Dextrosa al 5%

TIEMPO DE PREPARACIÓN

15 minutos.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

Las soluciones diluidas en Dextrosa al 5% a concentraciones de **30-200 mg/100 mL** y **75-500 mg/250 mL** son estables 8 horas a temperatura ambiente y 24 horas en refrigerador. Debido a que la fórmula actual no contiene conservantes antibacterianos, se recomienda no utilizar la solución una vez cumplidos los tiempos arriba indicados. Se debe proteger de la luz. Aunque la solución salina es compatible con el carboplatino, se prefiere la dextrosa al 5%, por el menor riesgo de descomposición que posee.

**Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Hoja para Enfermería y Farmacia**

VIAS DE ADMINISTRACIÓN

- Infusión IV intermitente: en 100- 250 mL de Dextrosa al 5% y administrado en un tiempo no menor de 15 minutos. Puede prolongarse hasta 1-2 horas.
- Infusión IV: en 24 horas.

NORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- Los equipos de infusión y las agujas **no** pueden contener material de aluminio, pues pierde potencia y precipita el carboplatino.
- Tiempo **mínimo** de infusión 15 minutos.
- Se debe instruir al paciente en la ingestión de líquidos no inferior a 2L/día y dado el incremento de la nefro y oto-toxicidad con la administración simultánea de algunos medicamentos, se deberá evitar el uso de aminoglucósidos, así como otros fármacos que sean mielosupresores pues incrementarían la probabilidad de mielotoxicidad por el carboplatino.
- Las reacciones de hipersensibilidad se observan en el 2% de los pacientes, fundamentalmente después del sexto ciclo o en los dos primeros ciclos, si previamente se ha administrado alguna otra sal de platino, fundamentalmente cisplatino. Generalmente responde muy bien a **16-20 mg de dexametasona IV**, y un antihistamínico (ej. **benadrilina 50 mg IV**). Pocas veces, es necesario la administración de epinefrina.
- Si aparece trombocitopenia y sangramiento por las encías, deberá recomendarse al paciente, la utilización de cepillos de dientes de felpa suave, como los de uso pediátrico.
- Luego de la dosis acumulativa de 1600 mg/m², podrá presentarse cuadros de parestesias en el paciente.
- Si el carboplatino, se extravasa, puede producir una irritación y flebitis. No requiere medidas específicas, solo el cumplimiento del protocolo general de extravasación.

**Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Hoja para Enfermería y Farmacia**

PACLITAXEL

PRESENTACIÓN

Vial de 100 mg o de 300 mg (el disolvente contiene cremophor y alcohol deshidratado).

SOLUCIÓN ESTANDAR

La solución tiene una concentración de **6 mg/mL**.

PREPARACIÓN

1. Añadir al frasco de solución salina fisiológica la dosis correspondiente. Extraer previamente del frasco un volumen equivalente de fisiológico.
2. Etiquetar una vez finalizada la preparación.
3. La dosis preparada y el sobrante, si lo hubiera, se deposita en la bandeja. Anotar la fecha en el vial sobrante y conservar a temperatura ambiente.

MODO DE PREPARACIÓN

En frascos de vidrio de solución NaCl 0,9%. La concentración recomendada es de **0,3-1,2 mg/mL**. Por tanto:

- Dosis **inferior a 150 mg**: en **250** ml de solución NaCl 0,9%
- Dosis **igual ó superior a 150 mg**: en **500** ml de solución NaCl 0,9%.

TIEMPO DE PREPARACIÓN

15 minutos.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

Reconstitución: con Solución Salina, Dextrosa al 5% o en Solución Ringer para alcanzar una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Es estable por 27 horas a temperatura ambiente a estas concentraciones. Sin embargo existen estudios que indican que soluciones de 0.1 y 1 mg/mL son estables durante 3 días a 4°, 22° ó 32°c. A partir de los 3 días puede aparecer precipitación, que es el factor limitante de la estabilidad. **No puede utilizarse material que contenga PVC.**

Solución diluida para infusión: en Solución Salina por 24 horas. Para reducir el riesgo de precipitación, el paclitaxel debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y debe evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para infusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse.

**Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Hoja para Enfermería y Farmacia**

VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Infusión IV intermitente: en 250-500 mL de solución NaCl 0,9% y administrado en 3 horas.

NORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- Los equipos de infusión **no** pueden contener **PVC**. Debe utilizarse filtro provisto de una membrana microporos a $\leq 0,22 \mu\text{m}$.
- Tiempo **mínimo** de infusión **3 horas**.
- Cuando se administra paclitaxel con sales de platino, la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel y luego carboplatino o cisplatino.
- **Pre-medicación recomendada:** para minimizar las reacciones de hipersensibilidad graves administrar **20 mg de dexametasona IV** 45 minutos antes del paclitaxel, un antihistamínico (ej. **benadrilina 50 mg IV** 30 minutos antes) y un antagonista H2 (ej. **ranitidina 50 mg o cimetidina 300 mg IV** 30 minutos antes).
- Durante el primer y el segundo ciclo de paclitaxel se debe observar constantemente al paciente durante los 15 primeros minutos de la infusión registrando los signos vitales (temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y tensión arterial) antes de la infusión y cada 15 minutos durante la primera hora. En los siguientes ciclos sólo se registran los signos vitales basales y se observa al paciente durante los primeros 5 a 10 minutos en todos los ciclos.
- En prevención de que se produzca una reacción de hipersensibilidad debe estar preparado y disponible un equipo de medicación de emergencia que contenga:
 - o difenhidramina, 50 mg (para uso IV) o su equivalente;
 - o epinefrina, 1 mg (para uso IV);
 - o hidrocortisona, 100 mg (para uso IV);
 - o aminofilina, 250 mg (para uso IV);
 - o oxígeno a 3L/min;
 - o nebulizador y solución de albuterol o salbutamol para nebulización.

ACIDO ZOLEDRONICO

PRESENTACIÓN

Vial de polvo liofilizado de 4 mg

SOLUCIÓN ESTANDAR

Reconstituir el vial con 5 ml de agua estéril para inyección. La concentración resultante será de **0,8 mg / mL**.

PREPARACIÓN

1. Añadir a la bolsa o frasco de infusión la dosis correspondiente.
2. Etiquetar una vez finalizada la preparación.
3. La dosis preparada se deposita en la bandeja para su posterior supervisión.

MODO DE PREPARACIÓN

- Preparar en bolsa de infusión de Solución Salina al 0,9% o en Dextrosa al 5%.
- No mezclar la solución reconstituida de zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la solución de Ringer.

TIEMPO DE PREPARACIÓN

10 minutos.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

Reconstitución

El polvo debe ser reconstituido en el vial utilizando la ampolla de 5 ml de agua para inyección y agitándolo suavemente. La solución reconstituida es química y físicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

Soluciones diluidas

La dilución debe hacerse con 100 mL de solución de cloruro sódico 0.9% o dextrosa al 5%. No mezclar la solución reconstituida de zoledrónico con soluciones que contengan calcio, como la de Ringer. Las soluciones diluidas en bolsas de infusión de solución de ClNa 0,9% son estables 24 horas en refrigerador.

Sistema de Indicaciones Estandarizadas
Hoja para Enfermería y Farmacia

Después de la reconstitución y dilución aséptica conviene utilizar el producto inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, debe conservarse en refrigerador a 2-8 °C durante un máximo de 24 h, en este caso hay que dejar que la solución refrigerada alcance la temperatura ambiente antes de ser administrada.

VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Infusión IV intermitente: en 100 mL de solución salina NaCl al 0,9% y administrado en no menos de 15 minutos.

NORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- El tiempo de infusión **mínimo** es de 15 minutos.
- Antes de la administración de zoledrónico deberá valorarse el estado de hidratación de los pacientes para asegurar que están adecuadamente hidratados. En caso de no estarlo, deberá recibir una infusión de solución salina previo a la infusión de zoledrónico.
- Se deberá chequear la tensión arterial antes y después de haber concluido la infusión. No debe ser administrada en pacientes con hipertensión severa.
- Se monitorizará el nivel de creatinina sérica en los pacientes. Antes de la primera infusión el valor deberá ser inferior a 3 mg/dL y en las dosis subsecuentes no deberá tener variación mayor del 10% del valor basal de la creatinina.
- Se deberán administrar diariamente suplementos orales de calcio (1200 mg) y de vitamina D (800 UI).
- La dosis de zoledrónico se ajustará a los valores del aclaramiento de creatinina, de acuerdo a la siguiente tabla:

TABLA DE AJUSTE DE DOSIS DE ACIDO ZOLEDRONICO SEGÚN ACLARAMIENTO DE CREATININA

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis de ácido zoledrónico Recomendada (mg)	Volumen Final del Producto (mL)
> 60	4	5
50 – 60	3,5	4,4
40 – 49	3,3	4,1
30 – 39	3,0	3,8
< 30	No administrar	No administrar

- Se recomienda precaución cuando se administran bifosfonatos con aminoglucósidos, dado que ambos agentes pueden ejercer un efecto aditivo, dando como resultado una menor

Sistema de Indicaciones Estandarizadas

Hoja para Enfermería y Farmacia

concentración de calcio sérico durante periodos más largos de los necesarios. Se recomienda precaución cuando se utilice zoledrónico junto a otros fármacos potencialmente nefrotóxicos.

- Antes de comenzar tratamiento, debe exigirse como **requisito obligatorio**: someter al paciente a revisión estomatológica. Mientras esté recibiendo tratamiento, los pacientes deben evitar intervenciones dentales invasivas. Si el paciente desarrolla una osteonecrosis del maxilar durante el tratamiento, la cirugía estomatológica puede exacerbar el cuadro clínico. En el caso que se requieran intervenciones dentales invasivas, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente.



Fecha de Actualización: Julio del 2009.

PACLITAXEL

PRESENTACIÓN

Vial de 100 mg o de 300 mg (el disolvente contiene cremophor y alcohol deshidratado).

SOLUCIÓN ESTANDAR

La solución lista para su uso. Tiene una concentración de **6 mg / mL**.

ESTABILIDAD Y CONSERVACIÓN

Reconstitución: con Solución Salina, Dextrosa al 5% o en Solución Ringer para alcanzar una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Es estable por 27 horas a temperatura ambiente a estas concentraciones. Sin embargo existen estudios que indican que soluciones de 0.1 y 1 mg/mL son estables durante 3 días a 4°, 22° ó 32°C. A partir de los 3 días puede aparecer precipitación, que es el factor limitante de la estabilidad.

Solución diluida para infusión: en Solución Salina por 24 horas. Debe evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para infusión deben lavarse profusamente antes de utilizarse.

Para infusiones intermitentes o continuas, en **frascos de vidrio de solución NaCl 0,9 % (preferiblemente) o Dextrosa al 5 %**. No puede utilizarse material que contenga PVC.

Dosis en Miligramos	220	225	230	235	240	245	250	255	260	265	270
Volumen Final en mL	36,7	37,5	38,3	39,2	40	40,8	41,7	42,5	43,3	44,2	45
Dosis en Miligramos	275	280	285	290	295	300	305	310	315	320	325
Volumen Final en mL	45,8	46,7	47,5	48,3	49,2	50	50,8	51,7	52,5	53,3	54,2
Dosis en Miligramos	330	335	340	345	350	355	360	365	370	375	380

Tabla 7.1 Actividad de la combinación de paclitaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea.

Referencia	Regimen	n	Indice de RO (%)	Mediana de TP (en meses)	Mediana de SV (en meses)	Tratamiento Adyuvante previo* (%)	Toxicidad Grado 3-4 (% de pacientes)**
Pérez E (1)	PCp	53	62	7,3	12,0	34	Neutropenia (82); leucopenia (52); trombocitopenia (18); artralgia/mialgia (16); trastornos neurosensoriales (16); náusea/vómitos (8)
Loesch D (2)	PCp	100	62	4,8	16,0	61	Neutropenia (35); leucopenia (17); neuropatía (11); infección (6); astenia (6); anemia (5); parestesia (3).
Fountzilas G (3)	PCp	164	41	10.7	27.8	47	Leucopenia (25); náusea/vómitos (7); trombocitopenia (5); anemia (5); artralgia/mialgia (4)
Soriano J (4)	PCp	63	33,4	ND	16,2	100	Anemia (13); incremento de las enzimas hepáticas (11); neutropenia (8); trombocitopenia (5); neurotoxicidad (5); náusea/vómitos (3); mucositis (3); diarrea (3)

PCp- Paclitaxel más Carboplatino (dosis pueden variar según diseño de cada estudio. *Tratamiento adyuvante previo con antraciclinas; **Solo para toxicidades con porcentajes ≥ 3 .

(1) Perez EA, Hillman DW, Stella PJ. Cancer 2000; 88: 124-131.

(2) Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Breast Cancer Res Treat 2000; 64:79 (Abstract).

(3) Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U. Ann Oncol. 2004; 15: 1517-1526.

(4) Soriano JL, Lima M, Batista N, González J, Pangui M. Rev Cubana Med [revista en la Internet]. 2009 Jun 48(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000200003&lng=es