

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/340599143>

# ¿Puede la quimioterapia metronómica mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes pediátricos con sarcomas avanzados?: Experiencia preliminar.

Article · June 2016

CITATIONS

0

3 authors, including:



**Denisse Castro**

Precision Medicine Research Center- Universidad de San Martin de Porres

22 PUBLICATIONS 7 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Liliana Vasquez**

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

19 PUBLICATIONS 59 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Immunotherapy [View project](#)



Global Retinoblastoma Presentation 2017 [View project](#)

## ¿Puede la quimioterapia metronómica mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes pediátricos con sarcomas avanzados?: Experiencia preliminar.

Can metronomic chemotherapy improve the progression-free survival and overall survival in pediatric patients with advanced sarcomas?: Preliminary experience.

Denisse Castro,<sup>1</sup> Liliana Vasquez,<sup>2</sup> Mónica Oscanoa<sup>2</sup>

1, Departamento de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud. Lima-Perú.

2, Unidad de Oncología Pediátrica y del Adolescente . Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud. Lima-Perú

### Autor para correspondencia:

Denisse Castro

Departamento de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud.

Dirección: Jirón Edgardo Rebagliati 490. Jesús María - Lima 36

Teléfono: (511) 265-4901

Email: lilianavasq@gmail.com

Recibido el 7 de Marzo de 2016

Aceptado para publicación el 23 de Mayo de 2016

### INTRODUCCIÓN

Los sarcomas pediátricos representan más del 20% de los tumores sólidos infantiles, siendo los tipos histológicos más comunes el rhabdomyosarcoma, el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing.<sup>1,2</sup> En nuestro país se ha reportado alto porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica al debut, así como pacientes con recurrencia de enfermedad metastásica, conllevando a un pobre pronóstico.<sup>3</sup> Las tasas de sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica en osteosarcoma y rhabdomyosarcoma no superan el 40% en las series más grandes; siendo del 10-25% en osteosarcoma y entre el 20-40% para el rhabdomyosarcoma.<sup>3-7</sup> A la vez el pronóstico es peor para aquellos pacientes con enfermedad recurrente metastásica, siendo la tasa de sobrevida menor del 20% en osteosarcoma y rhabdomyosarcoma.<sup>8</sup>

A pesar de múltiples enfoques realizados en este grupo de pacientes, no se ha logrado mejorar ampliamente la sobrevida en los últimos años. Un pequeño grupo de éstos pacientes que logra una adecuada respuesta, ésta no llega a ser duradera con la terapia convencional, conllevando a la recidiva o progresión de enfermedad y muerte.

La quimioterapia metronómica ha demostrado que no sólo tiene actividad antitumoral a través de mecanismos antiangiogénicos, sino que tiene mecanismos de adicionales; como la respuesta inmune antitumoral y efectos directos antitumorales; por lo que se la considera hoy en

día como una forma de quimioterapia con múltiples blancos de tratamiento.<sup>9</sup> Dicha terapia ha demostrado ser efectiva y con impacto favorable en el escenario metastásico de múltiples neoplasias sólidas, logrando mejores respuestas en cáncer de mama y cáncer colorectal, entre otras neoplasias.<sup>9,10</sup> Sin embargo, su uso se ha limitado en la práctica clínica con fines paliativos en la enfermedad refractaria o en contexto de tumores recidivantes. A pesar de que la quimioterapia metronómica de mantenimiento, es un nuevo concepto que no ha sido ampliamente estudiada, los resultados de pequeñas series son prometedores.<sup>10,11</sup>

Con el fin de evaluar recurrencias tempranas, se propuso un protocolo de mantenimiento de quimioterapia metronómica en pacientes con sarcomas avanzados y recurrentes. En el presente estudio se reporta una experiencia preliminar en 12 pacientes tratados en nuestra Institución

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Población estudiada

Se realizó un estudio retrospectivo de 12 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma o rhabdomyosarcoma, metastásicos al debut o en recaída metastásica que luego de la respuesta completa a la terapia estándar, reciben quimioterapia metronómica de mantenimiento, tratados desde abril del 2009 hasta julio del 2014, con una mediana total de seguimiento de 63 meses.

### Tratamiento recibido

La terapia metronómica oral incluyó administración diaria de talidomida (100mg/diario) y celecoxib (200 mg/diario). Asimismo se indicó ciclofosfamida (100 mg/diario) (Ciclo A) alternado con etopósido (50mg/día) o metotrexate (15 mg/m<sup>2</sup>, dos veces por semana) (Ciclo B) por ciclos cada 21 días de manera continua. Luego de cada ciclo (A o B) se realizó una evaluación clínica y hematológica de manera ambulatoria. El tratamiento era descontinuado de manera temporal de presentar toxicidad hematológica grado III-IV o evidencia de infección activa. Durante la terapia y el seguimiento se realizaron estudios imagenológicos (tomografía) cada 3 meses a fin de determinar evidencia de recidiva tumoral.

### Evaluación de respuesta

Se evaluó la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) mediante logrank y estimación de Kaplan-Meier a los 2 años desde el inicio de la terapia metronómica. Se definió SLP al tiempo desde el inicio de dicha terapia hasta la evidencia de recidiva y SG al tiempo desde el inicio de la terapia y muerte por enfermedad.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

La mediana de edad fue de 15,5 años, siendo predominante el sexo masculino. Los pacientes recibieron una mediana de 2 líneas de quimioterapia sistémica previa (rango: 1- 4 líneas) (Tabla 1). La mediana de duración de la quimioterapia metronómica fue de 12 meses (rango: 6-25 meses). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 24 meses (rango: 22-72 meses). Luego de empezar la terapia metronómica, la SG y SLP a los 2 años fue de 90,9% (EE, 8,7) y 81,8% (EE,11,6) respectivamente. Ninguno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a intolerancia y ocurrió toxicidad grado III/IV en sólo 3 pacientes (25%).

### DISCUSIÓN

En nuestro reporte de forma preliminar, se confirma la potencial utilidad de la quimioterapia metronómica en ampliar el tiempo de progresión y muerte asociado a enfermedad en pacientes con sarcomas avanzados o recurrentes. Los presentes hallazgos muestran resultados de sobrevida tras la introducción de quimioterapia metronómica que superan ampliamente a los encontrados en la población adulta. En el estudio Cairo 3, se obtuvo 11,7 meses de SLP utilizando como tratamiento metronómico de mantenimiento a capecitabina y bevacizumab en pacientes con cancer colorectal avanzado; siendo en ambos muy

bien tolerados.<sup>14,15</sup> Asimismo, pacientes con cáncer de mama metastásica han logrado un beneficio de más de 12 meses de SLP, además de una tasa de beneficio clínico del 60%.<sup>15</sup>

En el escenario pediátrico, la eficacia en el mantenimiento para mejorar la sobrevida fue confirmada en pacientes con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado, el cual compara el régimen de mantenimiento de quimioterapia oral, con terapia en altas dosis y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En dicho estudio, la quimioterapia de mantenimiento muestra que la tasa de sobrevida fue del 57,8% luego de 57,4 meses versus 24,4 % en pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia.<sup>16</sup>

En modelos preclínicos, la quimioterapia metronómica ha sido efectiva en varias neoplasias; como los tumores cerebrales, neuroblastoma, osteosarcoma y hepatoblastoma.<sup>10</sup> En la actualidad, el uso de la quimioterapia metronómica se ha limitado en la práctica clínica a fines paliativos en la enfermedad refractaria o en el contexto de tumores recidivantes.<sup>10</sup> Sin embargo en la actualidad ha nacido un nuevo concepto, y es el de la quimioterapia metronómica de mantenimiento; siendo ésta prometedora, pero no ha sido ampliamente estudiada.<sup>11</sup>

La quimioterapia metronómica oral consiste en dosis más bajas y con mayor frecuencia que la quimioterapia sistémica, siendo de ésta manera mejor tolerada, reduciendo la necesidad de manejo del dolor y mejorando la calidad de vida.<sup>10</sup> Esta terapia cuenta con diferentes mecanismos, de tipo antiangiogénico, inmunomodulador y citotóxico directo.<sup>10</sup> El rol antiangiogénico permite evitar el rebote vascular, nuevo crecimiento vascular rápido que pueda conducir a un crecimiento tumoral durante los descansos de terapia, inhibición selectiva de la proliferación y / o la inducción de la apoptosis de las células endoteliales activadas, inhibición selectiva de su migración, el aumento en la expresión del inhibidor de angiogénesis endógeno trombospondina-1, y la disminución sostenida de los niveles y viabilidad de las células progenitoras endoteliales derivadas de médula ósea.<sup>6</sup> Además, tiene efecto inmunomodulador a través de agotamiento de células-T reguladoras, la activación de las células NK y células T, y la promoción de la activación de células dendríticas. Finalmente, su efecto citotóxico está ligado directamente a su mecanismo conocido de quimioterapia. Así, la quimioterapia metronómica se considera ahora como una forma de quimioterapia con múltiples blancos de tratamiento.<sup>9,10,12</sup>

Dentro de las limitaciones de este estudio, es importante resaltar el diseño de tipo retrospectivo y el número limitado de casos. Sin embargo, el seguimiento de los pacientes en el presente estudio

**Tabla 1.** Características de los pacientes con diagnóstico de sarcomas avanzados o recidivantes tratados con quimioterapia metronómica.

ID	Sexo	Edad	Diagnóstico	Indicación QT metronómica	Nº de líneas de QT previa	Duración de QT metronómica	Toxicidad	Estado funcional (Lansky)	SG <sup>c</sup>	SLP <sup>c</sup>	Respuesta	Status
1	M	16	Osteosarcoma	Metástasis <sup>a</sup>	3	1 año	Hematológica II <sup>o</sup>	90	28	28	CR	VSE
2	M	15	Osteosarcoma	Metástasis <sup>a</sup>	2	1 año	No	90	14	14	CR	VCE
3	M	14	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 1 vez <sup>a</sup>	3	1 año	Hematológica IV <sup>o</sup>	100	25	25	CR	VSE
4	F	12	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 1 vez <sup>a</sup>	2	1 año	Hematológica II <sup>o</sup>	100	25	25	CR	VSE
5	F	13	Osteosarcoma	Metástasis <sup>a</sup>	2	6 meses	No	100	26	26	CR	VSE
6	F	11	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces <sup>a</sup>	2	1 año	Hematológica II <sup>o</sup>	100	16	12	RP	VCE
7	M	11	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces <sup>a</sup>	2	11 meses	Cistitis hemorrágica	100	12	11	PE	F
8	M	16	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces <sup>a</sup>	1	1 año	No	90	50	50	CR	VSE
9	F	12	Rabdomiosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces <sup>a</sup>	3	2 años	No	100	23	23	CR	VCE
10	M	17	Rabdomiosarcoma	Metástasis, recidiva 3 veces <sup>a</sup>	4	1 año	Hematológica II <sup>o</sup>	100	19	19	CR	VSE
11	M	1	Rabdomiosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces <sup>b</sup>	3	1 año	Hematológica IV <sup>o</sup>	100	34	34	CR	VSE
12	M	2	Rabdomiosarcoma	Metástasis <sup>a</sup>	1	6 meses	No	100	6	6	CR	VSE

<sup>a</sup> En remisión al inicio del estudio; <sup>b</sup> En respuesta parcial al inicio del estudio; <sup>c</sup> Meses desde el inicio de la quimioterapia metronómica  
VCE, vivo con enfermedad; VSE, vivo con enfermedad; F, fallecido por enfermedad; CR, respuesta completa; PE, progresión de enfermedad; RP, respuesta parcial.

fue mayor que en otras series y adicionalmente, se pudo corroborar la excelente tolerancia de la terapia, ya que ninguno de nuestros pacientes presentó toxicidad severa; lo cual coincide con otras series.<sup>14,15</sup>

## CONCLUSIONES

Aún falta una mayor investigación de los mecanismos de acción de la quimioterapia metronómica. Los estudios preclínicos y la experiencia clínica sientan las bases para establecer a la quimioterapia metronómica como una nueva modalidad de tratamiento en oncología, donde esta podría tener un papel principal o constituir una modalidad complementaria a la convencional quimioterapia de dosis máxima tolerada, en virtud de sus dos efectos antitumorales probadas y su perfil de toxicidad más baja. Es necesario la selección cuidadosa de los pacientes para iniciar este manejo. Se recomienda validar los presentes hallazgos en estudios amplios multicéntricos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:14.
- Vasquez L, Tarrillo F, Oscanoa M, Maza I, Geronimo J, Paredes G, et al. Analysis of Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities in Children: A 15-Year Single-Institution Experience. *Front Oncol.* 2016;6:22.
- Lim SM, Yoo CJ, Han JW, Cho YJ, Kim SH, Ahn JB, et al. Incidence and survival of pediatric soft tissue sarcomas: comparison between adults and children. *Cancer Res Treat.* 2015;47:9-17.
- Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from united States and european cooperative groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:2384-9.
- Isakoff M, Bielack S, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *J Clin Oncol.* 2015;33:3029-35.
- Smeland S, Whelan J, Bielack SS, Marina N, Jovic G, Butterfass-Bahloul T, et al. Event-free survival and overall survival in 2 253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS -1. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 10512)
- Survival rates for rhabdomyosarcoma by risk group. American Cancer Society 2014. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/rhabdomyosarcoma/detailedguide/rhabdomyosarcoma-staging-survival-rates> ( último acceso 5 Mayo 2016)
- Leary SE, Wozniak AW, Billups CA, Wu J, McPherson V, Neel MD, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the st. Jude children's research hospital experience. *Cancer.* 2013;119:2645-53
- André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy?. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:413-31.
- Porkholm M, Toiviainen-Salo S, Seuri R, Lönnqvist T, Vepsäläinen K, Saarinen-Pihkala UM, et al. Metronomic therapy can increase quality of life during paediatric palliative cancer care, but careful patient selection is essential. *Acta Paediatr.* 2016;105:946-51.
- Malik PS, Raina V, André N. Metronomics as maintenance treatment in oncology : time for chemo-switch. *Front Oncol.* 2014;4:76.
- Heng MA, Padovani L, Dory-Lautrec P, Gentet JC, Verschuur A, Pasquier E, et al. Can metronomic maintenance with weekly vinblastine prevent early relapse/ progression after bevacizumab-irinotecan in children with low-grade glioma?. *Cancer Med.* 2016;5:1542-5.
- Loven D, Hasnis E, Bertolini F, Shaked Y. Low-dose metronomic chemotherapy: from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. *Drug Discov Today.* 2013;18:193-201.
- Bouche G, André N, Banavali S, Berthold F, Berruti A, Bocci G, et al. Lessons from the Fourth Metronomic and Anti-angiogenic Therapy
- Meeting. *Ecancermedicalscience.* 2014 Sep 9;8:463.
- Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the dutch colorectal cancer group. *Lancet.* 2015 May 9;385:1843-52.
- Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, et al. Treatment of children with Soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:739-45.
- Bocci G, Giulio F. *Metronomic Chemotherapy.* London: Springer;2014.
- Minard V, Ichante J, Nguyen L, Paci A, Orbach D, Bergeron C. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – A report from the Société Française des Cancéres et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *European Journal of Cancer.* 2012; 48:2409–2416
- Driedra L. *Drug Information Handbook for Oncology.* 13th Edition. Hudson-Ohio: Wolters Kluwer; 2015.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>