

ARCHIVOS CLINICOS

2.3.1.-ANALISIS Y RECOPIACION DE DATOS CLINICOS DE 20 PACIENTES

TRATAMIENTO: FR-91

**PATOLOGÍA: FOCOS METASTÁSICOS PROCEDENTES DE UN
CARCINOMA DE MAMA.**

1.-INTRODUCCIÓN

2.-MATERIALES Y MÉTODOS

3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.- CONCLUSIÓN:

- **TABLAS Y GRAFICOS**
- **EFICACIA Y TOLERANCIA**
- **PROBABILIDAD DE EFECETOS SECUNDARIOS**
- **EFICACIA**

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA (TABLAS DE HEMATOLOGÍA INCLUIDAS ANÁLISIS SÉRICOS).

1.- INTRODUCCIÓN

Los avances en el tratamiento del cáncer en las dos últimas décadas han contribuido a mejorar las perspectivas de supervivencia en los pacientes afectados por el desarrollo de tumores malignos.

El tratamiento tumoral encara una triple estrategia:

- Cirugía para la extirpación del tumor primario o de los focos secundarios accesibles.
- Radioterapia preventiva o posibles desarrollos posteriores.
- Quimioterapia preventiva y/o inhibición de la tumoración o difíciles accesos quirúrgicos o inhibición de focos metastáticos más o menos diseminados.

Esta estrategia a ha sido la única arma disponible durante muchos años, puesto que la búsqueda de terapias alternativas a resultado estéril hasta la fecha. Esta búsqueda ha sido motivada por tres razones:

1.- Obtener una mayor eficacia en el tratamiento tumoral ya que un porcentaje elevado de pacientes sufrirá una drástica disminución de la supervivencia.(Harrison, Internal Medicine Manual, 19th Edition).

2.- Los tratamientos mencionados son tremendamente agresivos y presentan una enorme variedad de efectos secundarios, además de traumas psicológicos a los que está sometido el paciente.

3.- Los tratamientos basados en radioterapia y quimioterapia son cuestionados enormemente, debido a que en las dosis terapéuticas usadas en la actualidad, estos tratamientos funcionan como agentes mutagénicos. Es conocida la gran correlación que existe entre agentes inductores mutagénicos y agentes inductores carcinogénicos. Algunos autores (Green, Ashbey, Ames, etc...) estimaron esta correlación sobre un 80 y 90%. Debido a esto es posible que el uso de estos tratamientos, como preventivos del desarrollo de metástasis en pacientes post-quirúrgicos, pueden inducir la aparición de nuevas células tumorales.

Todo esto, unido al fallo de los tratamientos inmunológicos en la década de los 60, muestra un paisaje desolador. Actualmente están desarrollándose nuevos métodos inmunológicos del tipo de autovacunas. Estos parecen presentar una buena eficacia con pérdida de efectos indeseables. Sin embargo, la complejidad de las técnicas para ser desarrollados, cultivos de células primarias de pacientes, simulación de clones, etc incluidas en el territorio de la biología molecular a nivel de laboratorio están todavía lejos de implantarse en la práctica clínica habitual.

El presente estudio, abierto y no controlado, tiene como único propósito proporcionar datos que permitan avanzar un experimento clínico controlado con FR-91. Los estudios previos en animales con FR-91 han demostrado que es un producto sin efectos tóxicos agudos / o crónicos, que no genera reacciones de hipersensibilidad retardada y que puede estimular, *in vitro*, el crecimiento de sinoviocitos y *in vivo*, producir un efecto

protector sobre la matriz condral .Todo esto se basa en un estudio en fase II realizado con pacientes que sufrían osteoartritis.

En relación con el desarrollo tumoral, el FR-91 ha demostrado tener un efecto inhibitor del desarrollo de la metástasis del carcinoma de pulmón en modelo animal. El efecto inhibitor mostró un 35.9% de inhibición de la metástasis pulmonar, con sólo 20 días de tratamiento a la dosis de 0.5 ml de FR-91 por animal, aunque es verdad que el tratamiento con ciclofosfamida , como control positivo en este modelo, obtuvo un mucho mejor resultado .

En la evaluación de los resultados se han tomado en cuenta varios factores:

1.- La ciclofosfamida es muy tóxica y además mutagénica (Zimmerman, Studies of Chemicals substances for EPA of the U.S government of America, 1982-1983).. En otras palabras actúa como un veneno citotóxico selectivo atacando los diferentes tipos celulares, tumorales y normales.

2.- El tratamiento sobre el modelo animal es muy corto y debido a que no es un veneno selectivo, puede ser efectivo en tiempo corto aunque mas tarde puede dejar importantes secuelas mutagénicas.

3.- FR-91 tiene un importante efecto inhibitor que prolongado en el tiempo inhibe completamente la metástasis (ver los resultados de este estudio) sin causar efectos secundarios y comportarse, en consecuencia, como un inhibitor selectivo solamente sobre células tumorales.

4.- “El Cáncer” ha sido, a través de la quimioterapia, completamente curado múltiples veces en modelo animal sin corroboración, desafortunadamente, de estos resultados en estudios clínicos o en aplicación farmacéutica. (Mariano Barbacid, director de Bristol-Meyer Squid, 1994, conferencia “ Oncogenus and Cancer” en la <Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Biología Molecular.

Los datos en estudios clínicos controlados en humanos (Fase I) y Fase II (han sido realizados recientemente sobre Osteoartritis) muestran el carácter seguro del efecto inmunoestimulante, produciendo un incremento, no patológico, sobre las células totales en el hemograma de la serie blanca y en particular en las células responsables de la inmunoestimulación (neutrófilos). Los datos del estudio abierto y no controlado de pacientes tratados con FR-91, en su versión de fórmula magistral, muestran su eficacia como agente antitumoral y como inhibitor total de la metástasis..

La presente recopilación de los datos está realizada solamente sobre pacientes afectados de metástasis pero cuyo principal tumor fue previamente extirpado por cirugía.

2.- MATERIALES Y MÉTODOS

Seleccionamos desde 1980, 20 archivos de pacientes tratados con FR-91, prescrito como “fórmula “magistral a lo largo de los años 1988-1995 por tener las siguientes características:

- Informes completos de su diagnóstico y/o evolución realizados por instituciones públicas del Sistema Sanitario Español.
- Diagnóstico clínico y de laboratorio de carcinoma de mama
- Ser mujeres exclusivamente
- Seguir un tratamiento con FR-91 durante como mínimo 5 años hasta varios años a diferentes dosis (dosis mínima: 2 unidades).Solamente tener metástasis derivada de la tumoración principal.
- Dos visitas como mínimo con:
 - o Anamnesis completa
 - o Examen físico
 - o Datos de laboratorio (Rayos X, TAC o gammagrafía dependiendo de la técnica de diagnóstico necesaria).
 - o Datos de laboratorio (Como mínimo sérico y hematológico)
 - o Evaluación de eficacia
 - o Descripción de posibles efectos adversos.

Todos los archivos tienen informes de Hospitales públicos o privados y de centros de diagnóstico públicos o privados, confirmando el diagnóstico inicial y final después del tratamiento.

La evaluación de la eficacia fue realizada de acuerdo con los síntomas iniciales que implican además las pruebas diagnósticas de laboratorio o radiológicas confirmatorias de remisión de las lesiones metastásicas iniciales.

Como se ha dicho previamente, todos los pacientes recibieron 2 unidades como mínimo de FR-91 por vía intramuscular diaria (de lunes a viernes) durante como mínimo un periodo de 5 meses.

17 pacientes tenían carcinoma ductal infiltrante y solamente tres pacientes tenían carcinoma lobulillar infiltrante. Todos los pacientes tenían lesiones metastásicas después de la extirpación quirúrgica. Las principales lesiones metastásicas fueron óseas, pero en algunos casos fueron pulmonares, hepáticas o cerebrales.

3.- RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados aparecen incluidos en las tablas de resultados de este informe. Se ha realizado una evaluación estadística de los datos de laboratorio (suero y hemograma).

La respuesta al tratamiento con FR-91 es completamente eficaz según demostración radiológica, gammagrafía, RMM, TAC, etc..en un 85% de los pacientes recopilados en este informe, aunque el resto (15%), correspondiente a los pacientes nº 2, 11 y 14 no tenemos datos confirmatorios radiológicos ni de laboratorio. Aunque en estos pacientes el tiempo de supervivencia y su completa mejoría clínica inducen a pensar en una completa remisión.

Con respecto al análisis hematológico de estos pacientes, y en relación al tratamiento, se observaron un ligero incremento de células blancas totales (100% de los pacientes) con un incremento de los neutrófilos (90% del total de pacientes) y un ligero descenso de células linfocíticas (80% de los pacientes) cuando se expresan los resultado sen porcentajes. Cuando se evalúan los resultados de los linfocitos utilizando valores absolutos entonces se observa un ligero incremento en los pacientes. Todos los parámetros permanecen dentro de los límites normales.

Para resultados individuales, ver gráficas y tablas).

La serie roja, hemoglobina y hematocrito están incrementados en aquellos pacientes que antes de empezar el tratamiento presentaban anemia o cifras relativamente bajas. Los valores de estos parámetros son psicológicamente óptimos para el 90% de los pacientes después del tratamiento.

En referencia a los parámetros bioquímicos del suero, no se evidenciaron modificaciones debido al tratamiento. Solamente aquellos pacientes con un nivel alto de transaminasas debido a una afección hepática metastásica recobraron sus cifras normales después del tratamiento y mostraron, consecuentemente, diferencias estadísticas significativas. Lo mismo ocurre con los marcadores tumorales que previamente estaban alterados.

En 15 pacientes (75%) se registraron suaves reacciones locales. Todas ellas consistieron en un ligero dolor que se resolvió espontáneamente en un breve periodo de tiempo y no requirió ningún tratamiento concomitante, solamente calor seco local en algún caso.

En 10 pacientes (50%) se registraron episodios intermitentes de fiebre ligera. La fiebre fue siempre inferior a 39°C. En nuestra opinión la fiebre fue un episodio no debido al tratamiento con FR-91 estrictamente. Es muy probable que fuera debido a la resolución de la patología (metástasis) provocada por el tratamiento, puesto que en nuestra experiencia, y en otros ensayos clínicos con FR-91, para otras patologías este fenómeno no es observado usando el mismo nivel de dosis.

Los resultados del tratamiento fueron considerados por el médico y por los pacientes.

Médico:

Eficacia:

- Excelente: 95%
- Buena: 5%
- Ninguna: 0%
- Mala: 0%

Tolerancia Total

- Tolerancia Total: Excelente: 50%
- Buena: 40%
- Moderada: 10%
- Mala: 0%

Pacientes:

Eficacia:

- Excelente: 100%
- Buena: 0%
- Ninguna: 0%
- Mala: 0%

Tolerancia Total

- Tolerancia Total: Excelente: 35%
- Buena: 60%
- Moderada: 5%
- Mala: 0%

CONCLUSION

A partir de los análisis podemos concluir que FR-91 puede ser un producto útil en el manejo de la afección metastásica derivada del carcinoma de mama.

Madrid 10 Agosto de 1995

Luis de la Fuente

Director Técnico

M^a Jesús Bermejo

Médico

CHACON

FARMACEUTICA

PATIENTS :

Efficacy :

.- Excellent : 100 %
.- Good : 0 %
.- None : 0 %
.- Worse : 0 %

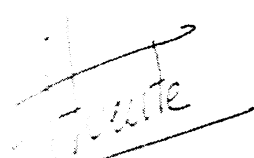
Total Tolerance :

.- Excellent : 35 %
.- Good : 60 %
.- Moderate : 5 %
.- Bad : 0 %

CONCLUSION

From the analysis we conclude that FR-91 can be a useful product in the management of the metastasic affection derivated from mamma carcinoma.

Madrid, August 10, 1995


Luis de la Fuente
Technical Director

M^a Jesus Bermejo
Physician

