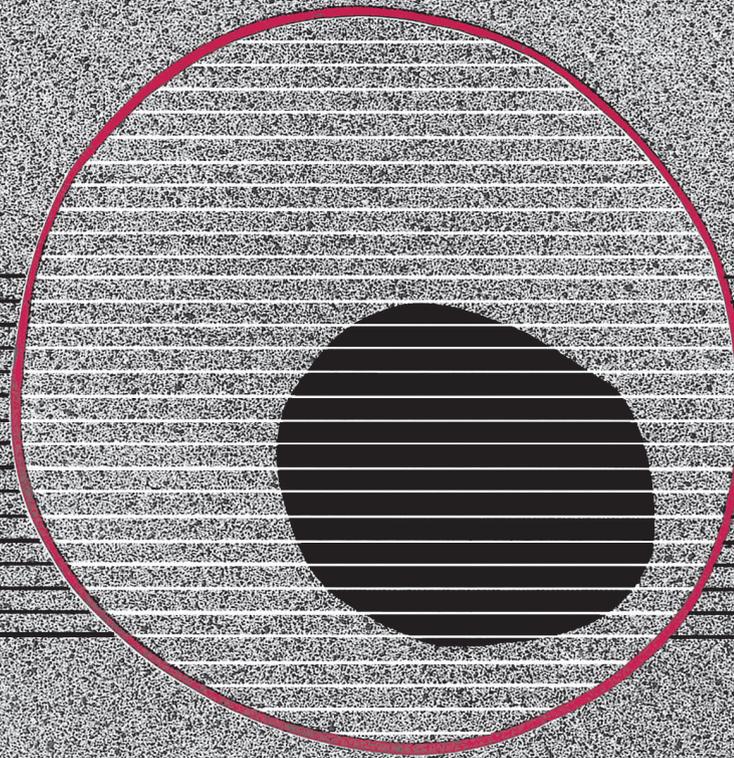


revisiones en

CANCER

XI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

VOL. 23, SUPL. 1, 2009



compartir
sonreír
dar



sentir

Primer y único antagonista del
receptor estrogénico sin efecto
agonista para el tratamiento del
cáncer de mama avanzado

Es tiempo de

FASLODEX[®]
fulvestrant

Una vez al mes - para vivir a diario



AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2009. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>





Una vez al mes - para vivir a diario

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Faslodex 250 mg/5 ml solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Para excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración.** *Mujeres adultas (incluyendo geriátricas):* La dosis recomendada es 250 mg a intervalos de 1 mes. *Niñas y adolescentes:* Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. *Pacientes con insuficiencia renal:* No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<$ 30 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Pacientes con insuficiencia hepática:* No se recomienda realizar ajustes en la dosis de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No obstante, Faslodex debe utilizarse con precaución en estas pacientes ya que puede aumentar la exposición a fulvestrant. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Forma de administración:** Administrar lentamente por vía intramuscular en el glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver "Instrucciones de uso, manipulación y eliminación". **Contraindicaciones.** Faslodex está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; el embarazo y la lactancia (ver "Embarazo y lactancia"); insuficiencia hepática grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Emplear Faslodex con precaución en

Sistema corporal /frecuencia	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
Cardiovascular	• Sofocos		
Gastrointestinal		• Alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y anorexia	
Hepatobiliar		• Enzimas hepáticas elevadas, la gran mayoría $<$ 2 x LSRR (límite superior del rango de referencia)	
Reproductor y mama			• Hemorragia vaginal • Moniliasis vaginal • Leucorrea
Piel		• Erupción	• Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria
Urogenital		• Infecciones del tracto urinario	
Vascular		• Tromboembolismo venoso	
Sistema corporal total		• Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor e inflamación transitorios en el 7% de las pacientes (1% de las inyecciones) cuando se administra como una inyección única de 5 ml. • Cefalea • Astenia • Dolor de espalda	

Utilizar máquinas. La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con Faslodex; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Aproximadamente el 47% de las pacientes experimentó reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos; sin embargo, sólo el 0,9% de ellas interrumpió la terapia por una reacción adversa. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son sofocos, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas se resumen en la tabla anterior. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol 96 %. Alcohol bencílico. Benzoato de bencilo. Aceite de ricino. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C). Conservar en el embalaje original para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Una jeringa precargada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno. La jeringa tiene un contenido nominal de 5 ml de solución y está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide™) para su conexión al cuerpo de la jeringa. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la Ficha Técnica del envase. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited. Alderley Park. Macclesfield. Cheshire. SK10 4TG. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10 Marzo 2004. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíceros). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 436,90 €; PVPiva 454,38 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 13.Octubre.2006 (II-Var. SmPC/PIL) / Octubre. 2006 (SmPC).**

revisiones en

CANCER

“TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2009”

SUMARIO

VOL. 23

Supl. 1

Avances en el tratamiento de tumores gastrointestinales

Tumores estromales gastrointestinales (GIST) metastásicos:
individualización del tratamiento

A. López Pousa 1

Tratamiento complementario en cáncer de colon

M. Valladares Ayerbes, M. Reboredo López 7

Cáncer gástrico avanzado: optimización de los esquemas
actuales de tratamiento

M. A. Gómez España 11

Cáncer de páncreas. Nuevas perspectivas

F. Rivera Herrero, C. López López, M. A. Vega Villegas 13

Cáncer de riñón: entrando en una nueva era

Bevacizumab. Desarrollo clínico en cáncer
de riñón metastásico

P. Maroto Rey 17

Cáncer de riñón: los inhibidores del M-TOR: temsirolimus

J. Bellmunt 19

Cáncer de riñón: sunitinib, indicación y resultados J. Puente Vázquez	21
<i>Reflexiones “post San Antonio” en el cáncer de mama</i> ¿Hemos resuelto el dilema de la secuencia de los inhibidores de aromataasa? J. de la Haba-Rodríguez	24
¿Qué papel pueden representar los bifosfonatos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama? M. Guirado, E. Gálvez, A. Rodríguez-Lescure	26
<i>Inhibidores del EGFR en oncología: nuevos horizontes</i> Marcadores en el cáncer colorrectal metastásico J. García-Foncillas	29
KRAS: factor predictivo de respuesta en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico A. Cervantes	32
Nuevas terapias anti-EGFR en cáncer de cabeza y cuello recurrente/metástasico R. Mesía Nin	34
Cetuximab en primera línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico J. L. González Larriba	37
<i>El soporte al paciente oncológico: un abordaje multidimensional</i> Panorama actual de los agentes eritropoyéticos P. Gascón Vilaplana	40
Estudio ACEP: prevalencia de la anemia en el paciente con cáncer de pulmón E. Esteban González	43
Hidromorfona <i>push-pull</i> : una nueva realidad en el tratamiento del dolor oncológico J. de Castro Carpeño	45
Más allá de la supervivencia: la visión del paciente oncológico Y. Escobar Álvarez	47
<i>Aproximación integral al paciente con cáncer</i> Actualización del tratamiento de soporte en el paciente oncológico C. A. Rodríguez Sánchez, M. Ruiz Martín	49
Anticuerpos monoclonales anti-rank ligando: Una alternativa única en el manejo de las metástasis óseas D. Castellano	56

Tratamiento individualizado del CCR metastático P. García Alfonso	64
Manejo de los efectos adversos en el tratamiento con fármacos anti-EGFR C. Grávalos	68
<i>Tumores torácicos</i>	
CPNM. Tratamiento neoadyuvante V. Alberola, O. Juan	74
Tumores torácicos. Tratamiento de segunda y tercera línea con inhibidores de tirosina-quinasa gefitinib y vandetanib E. Felip	77
CPNM: esquemas secuenciales como nueva estrategia de tratamiento en primera línea D. Isla	79
Mesotelioma maligno P. Garrido	82
Cáncer de pulmón microcítico: tratamiento quimioterápico oral con topotecán en segunda línea M. Cobo Dols, I. Alés Díaz, A. Montesa Pino, V. Gutiérrez Calderón	84
<i>Cambiando estándares en el tratamiento del cáncer</i>	
Integración de bevacizumab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático E. Élez, M. Ruiz-Echarri, A. García, T. Macarulla, F. J. Ramos, J. Capdevila, J. Tabernero	87
Secuencia del tratamiento del cáncer de mama metastático en pacientes HER2. Evidencias M. Muñoz Mateu	91
Tratamiento del cáncer de mama en pacientes HER2-. Beneficios de un tratamiento antiangiogénico E. Alba	94
Todo lo que los inhibidores tirosín-quinasa del EGFR nos siguen enseñando R. García Campelo	96
<i>Cáncer de mama en el año 2009: nuevas perspectivas</i>	
Avances en el tratamiento sistémico primario del cáncer de mama A. Llombart Cussac	99
GEICAM 9805: primer estudio que demuestra el beneficio de un taxano en pacientes con cáncer de mama operable sin afectación axilar M. Martín, J. Puente, J. A. García-Sáenz, A. Casado	103

Nuevas líneas de investigación en el tratamiento del cáncer de mama J. Albanell Mestres	105
Incorporación de nuevas drogas en cáncer de mama metastásico. El ejemplo AVADO J. Cortés Castán	107
<i>Nuevos retos y perspectivas del tratamiento médico en tumores sólidos</i>	
Tumores cerebrales: quimioterapia P. Pérez Segura	109
Nuevos avances en los sarcomas de partes blandas: ¿qué aportan los nuevos fármacos? A. Casado Herráez	111
<i>Nuevas posibilidades terapéuticas en el tratamiento del cáncer de mama</i>	
Nuevas dianas terapéuticas. Incorporación de los inhibidores orales de TK: lapatinib A. Lluch	116
Papel de las antraciclinas liposomales S. López-Tarruella Cobo	120
<i>Nuevos logros en el tratamiento de los tumores sólidos</i>	
Quimioterapia oral con vinorelbina en el cáncer de mama y pulmón A. García-Palomo	125
Cáncer de próstata hormono-refractario (CPHR) en pacientes mínimamente sintomáticos de alto riesgo, ¿cómo identificarlos y cómo tratarlos? A. González Martín	129
Cáncer de cabeza y cuello: una nueva visión del tratamiento de inducción del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado R. Vera, V. Arrazubi	133
Biosimilares en oncología: una nueva opción A. Carrato	135

Tumores estromales gastrointestinales (GIST) metastásicos: individualización del tratamiento

A. LÓPEZ POUSA

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL GIST METASTÁSICO

El GIST es el tumor mesenquimal más frecuente del tracto gastrointestinal, afectando predominantemente el estómago e intestino delgado, y ocasionalmente colon, recto o esófago. La incidencia anual se estima en 10-15 casos por millón de habitantes (1). Aproximadamente el 95% de los casos expresan la proteína KIT (CD117), con una activación constitutiva del receptor KIT, que frecuentemente presenta mutaciones (80-86% de los casos), principalmente en el dominio yuxtamenbrana (exón 11 en el 66%), en el dominio extracelular (exón 9 en 13%) y menos frecuentes en el dominio quinasa (exón 13 en el 1%) o el bucle de activación (< 1% en exón 17). En el grupo de pacientes que no presentan mutaciones de KIT, la tercera parte presentan mutaciones de PDGFRA (2,3). Imatinib (IM) es un inhibidor del oncogén c-KIT a través del bloqueo enzimático del receptor tirosinquinasa, además de inhibir otras dianas moleculares como BCR-ABL y PDGFR., siendo considerado el tratamiento convencional del GIST metastásico con tasas de respuesta del 70% y de estabilización del 15-20% (1,4).

Un estudio fase I de la EORTC que incluyó 36 pacientes con GIST metastásico, c-KIT positivo estableció la dosis máxima tolerable de imatinib en 800 mg diario de imatinib, recomendando la dosis de 400 mg para los estudios fase II aunque dosis de 800 mg eran bien toleradas; se observaron un 69% de respuestas, 19% de estabilizaciones y 11% de progresiones (5). Un ensayo multicéntrico fase II randomizado que incluyó 147 pacientes, tratados con imatinib con dosis de 400 ó 600 mg/día, demostró respuesta parcial en el 53% y estabilización de la enfermedad de larga duración en 23% de los pacientes, sin diferencias en tiempo a la respuesta (12 semanas) o supervivencia (88% a un año) entre ambas ramas (6). El 21% de los pacientes presentó toxicidad grado 3-4 (dolor abdominal, anomalías de electrolitos), con hemorragia asociada al tumor en el 1 y 4% de los pacientes tratados con 400 y 600 mg respectivamente. La mutación de c-KIT identificada en el 86% de los casos se correlacionó con una mejor respuesta.

DOSIS DE IMATINIB: 400 VS. 800 mg

Dos grandes estudios de fase III randomizados de diseño similar (EORTC-62005 y NASG-S0033) fueron realizados entre 2000 y 2002, para establecer si la dosis de 800 mg (dos tomas diarias de 400 mg) era superior a la dosis de 400 mg administrados una vez al día en pacientes con GIST metastásico, c-KIT + y ECOG 0-3.

El ensayo EORTC-62005 incluyó 946 pacientes con objetivo primario de supervivencia libre de progresión (SLP) (7). No hubo diferencias en la tasa de respuesta (RC en un 5 y 6% de los casos, RP en un 45 y 48% y EE en un 32%) ni en supervivencia global (SG) a dos años (69% y 74% para los grupos de 400 mg y 800 mg respectivamente). Se observó una diferencia significativa en SLP favorable a la dosis de 800 mg de imatinib, con un beneficio de 5 meses de supervivencia libre de progresión ($p = 0,026$). Los pacientes de la rama 800 mg interrumpieron más rápidamente el tratamiento debido a intolerancia. Un total de 133 (55%) de 241 pacientes que recibieron la dosis de 400 mg y presentaron progresión de la enfermedad cruzaron el tratamiento a la dosis de 800 mg, siguiendo el régimen de dos veces diarias (8). De 97 pacientes evaluables, 3 (2%) alcanzaron una RP y 36 (27%) mantuvieron EE, indicando el beneficio terapéutico de la escalada de dosis en cuanto a la progresión en el 29% de los casos. La mediana de SLP fue 81 días y la SLP a 1 año 18%.

El estudio fase III realizado por el North American Sarcoma Group (NASG-S0033) y dirigido de forma similar a la optimización de la dosis, definió la supervivencia global como objetivo primario del estudio. Se incluyeron 746 pacientes con una tasa de RC en 5 y 3%, y RP en el 45% de los casos. No hubo diferencia en la SG a 2 años (76% y 72%) ni en la SLP entre los niveles de dosis de 800 vs 400 mg/día. Se reportó toxicidad grado 3 en 38 vs 25% y grado 4 en 11 vs 7% de los casos (9). En 98 pacientes se realizó aumento de dosis a 800 mg en la progresión a 400. De 77 pacientes evaluables 5 (7%) alcanzaron respuesta parcial y 25 (32%) estabilización, con un beneficio clínico del aumento de dosis del 39%. La mediana de SLP fue de 4 meses y de SG de 15 meses (10,11).

En resumen, ambos ensayos compararon Imatinib a dosis de 400 mg diarios o 400 mg dos veces al día en

pacientes con GIST c-KIT positivo metastásicos. La dosis más alta se asoció a mayor toxicidad y las tasas de respuesta y supervivencia global fueron equivalentes. Las tasas de beneficio clínico (RC+RP+EE) fueron de 90% vs 88% en el estudio NASG y de 91% vs 87% en el de EORTC para las dosis de 800 vs. 400 mg. En el ensayo EORTC la SLP a 2 años fue de 52% para la dosis de 800 mg, y de 44% para la de 400 mg (46% y 41% respectivamente en el estudio NASG). Con un seguimiento medio de 17 meses la diferencia en SLP es favorable a la rama de 800 mg con diferencia estadísticamente significativa (8% beneficio, hazard-ratio 0.78). Esta pequeña diferencia no fue corroborada por el estudio NSAG. Con un mayor seguimiento esta diferencia desaparece y sólo se mantiene para los pacientes con mutación en el exón 9. Aproximadamente 1 de cada tres pacientes que progresan a 400 mg puede obtener beneficio de la escalada de dosis a 800 mg/d, especialmente en cuanto a estabilización de la enfermedad (Tabla I).

DOSIS DE IMATINIB Y GENOTIPO: 400 VS. 800 MG

En un estudio de genotipo de los pacientes incluidos en el ensayo EORTC se analizaron muestras de 377 casos, analizando mutaciones de exones 9, 11, 13 y 17 de KIT, y de exones 12 y 18 de PDGFRA. Se detectaron mutaciones activadoras de KIT en 315/377 tumores (83,6%) incluyendo mutación del exón 11 en 248 (65,8%), del 9 en 58 (15,4%), del 13 en 6 (1,6%) y y del 17 en 3 (0,2%). Se realizó mutación de PDGFRA en 62/377 tumores que no presentaban mutaciones de KIT, identificando mutación de PDGFR α en 10 casos (16,1%), en forma de mutaciones del exón 18 (12). En el estudio NASG se analizaron muestras de 324 pacientes identificando mutaciones de KIT en 280 (86,4%) y

de PDGFRA en 3 (0,9%) (13). La respuesta clínica a Imatinib está relacionada en ambos estudios, demostrando respectivamente para las mutaciones de exón 11, 9 y PDGFRA, respuestas del 69, 34 y 25% en el EORTC y 67, 40 y 39% en el NASG (12,13).

La SLP y SG también están relacionadas con el estado mutacional en ambos estudios. Con beneficio significativo para los pacientes con la mutación del exón 11. Los pacientes con mutación del exón 9 o sin mutaciones detectables presentaron un aumento del riesgo de progresión del 171 y 108% respectivamente ($p < 0,001$) en el estudio EORTC, y en el estudio NASG un tiempo al fracaso terapéutico significativamente inferior ($p = 0,007$) (12,13).

El tratamiento inicial con dosis de 800 mg/d en el estudio EORTC obtiene una SLP significativamente mejor que la dosis de 400 mg/d en los pacientes con mutación del exón 9 de KIT (Fig. 1), con una reducción del 61% del riesgo de progresión. En cambio la SLP fue independiente de la dosis inicial en los grupos de pacientes con mutaciones del exón 11 ($p = 0,25$) o sin mutaciones de KIT o PDGFRA ($p = 0,07$).

En el metaanálisis de ambos estudios presentado en ASCO 2007 se analizaron los resultados de 1640 pacientes con una mediana de seguimiento de 46 meses. La ventaja de SLP de la dosis inicial de 800 mg/d en los pacientes con mutación del exón 9 observada en el estudio EORTC no fue confirmada en el estudio NASG y la supervivencia global fue la misma con las dos dosis iniciales. Sin embargo se observó una ventaja significativa de SLP para la dosis inicial de 800 mg/d en el conjunto combinado de todos los pacientes ($p = 0,041$) y para el grupo de 91 pacientes con mutaciones del exón 9 de KIT ($p = 0,017$) (14).

En el estudio EORTC se demostró la relación del estudio mutacional con la respuesta al aumento de dosis en la progresión a 400 mg/d. Las respuestas se apreciaron en pacientes con mutaciones del exón 9 de

TABLA I
ENSAYOS DE IMATINIB MESILATO EN GIST AVANZADO: RESULTADOS

Study	Phase	No. of patients	Objective response*	Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease	Overall survival	Time to progression	Progression-Free survival
van Oosterom et al ¹⁵	I	36	53%	0%	53%	36%	11%	NA	NA	NA
von Mehren et al ¹⁶	II	147	63%	0%	63%	19%	12%	BA	72 wks (median)	NA
Verweij et al ¹⁶	II	27	71%	4%	67%	18%	11%	NA	NA	73% (1 yr)
Blande et al	III	746	45%	5%	40%	25%	12%	76% (2 yr)		41% (2 yr)
400 mg daily			45%	3%	42%	25%	10%	72% (2 yr)		46% (2 yr)
800 mg daily										
Verweij et al ¹⁶	III	946	50%	5%	45%	32%	13%	69% (2 yr)	NA	44% (2 yr)
400 mg daily			54%	6%	48%	32%	9%	74% (2 yr)	NA	52% (2 yr)
800 mg daily										

*objective response by RECIST or WHO
NA = no data available

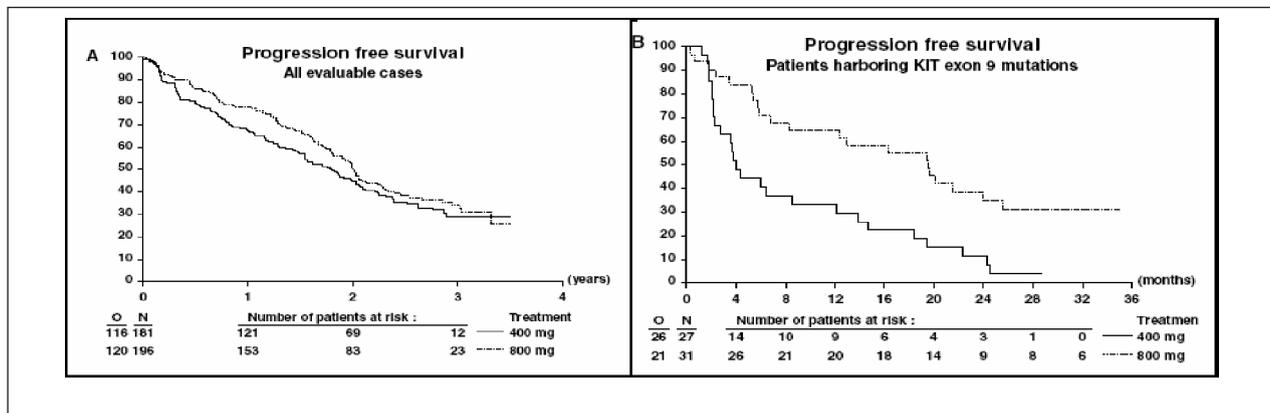


Fig. 1. Imatinib Mesilato en GIST avanzado: supervivencia según mutación y dosis.

KIT (57%) o sin mutaciones detectables (83%), y con menor frecuencia en pacientes con mutación del exón 11 (7%) (12).

Con los datos que disponemos hoy en día, se recomienda iniciar el tratamiento con 400 mg diarios. Para los pacientes con mutación del exón 9 documentada, se puede recomendar la dosis de inicio de 800 mg, si bien se necesitan más datos para establecerlo definitivamente. En caso de progresión a primera línea con 400 mg existe la opción de la escalada de dosis a 800 mg/d (9,10) pero es necesaria una especial vigilancia en los pacientes que presentan una mutación del exón 11, y considerar en estos pacientes cambio a un inhibidor de TK de segunda generación (15,16).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON IMATINIB

La duración del tratamiento con imatinib fue explorada en un ensayo fase III realizado por el French Sarcoma Group (BFR14). Incluyeron 159 pacientes con GIST avanzado que después de 1 año de terapia con imatinib, mantenían respuesta o estabilización de la enfermedad de los que 58 pacientes libres de progresión a 1 año fueron randomizados (32 interrupción, 26 mantenimiento de imatinib). El 91% de los pacientes en la rama de interrupción presentaron progresión (mediana de 6 meses), mientras que sólo el 62% de los pacientes que continuaron la terapia progresó ($p < 10^{-4}$). El 92% de los pacientes respondieron a la reintroducción del tratamiento con imatinib de modo que no hubo diferencias en la SG (17,18). La interrupción de imatinib en pacientes libres de progresión tras 3 años de tratamiento demostró resultados similares con un incremento significativo de la proporción de progresión de enfermedad, sin impacto en la SG al reintroducir el tratamiento con imatinib (19).

Basándose en estos ensayos y en apreciaciones clínicas, se recomienda mantener de forma indefinida la terapia con imatinib, en ausencia de progresión de la enfermedad, y también cuando existe progresión y no hay otras opciones terapéuticas (15,16).

TRATAMIENTO DEL GIST EN PROGRESIÓN A IMATINIB

MECANISMOS DE RESISTENCIA A IMATINIB

La resistencia a imatinib (IM) constituye un problema terapéutico importante debido a las escasas opciones terapéuticas de los pacientes que presentan resistencia primaria (5-15% de los enfermos sin respuesta en los primeros meses de tratamiento) o secundaria. Esta progresión generalmente es multifocal, y en estos tumores puede verse una mayor frecuencia de mutaciones en el exón 9 y kit salvajes. La *resistencia secundaria* se puede presentar clínicamente de dos formas, como *resistencia parcial*, donde una localización o un número limitado de metástasis muestran crecimiento de un nódulo en el interior de una masa tumoral o un aumento de tamaño de un número limitado de lesiones con incremento de la captación en la PET, mientras que el resto de la enfermedad continua bajo control con IM, o como *resistencia multifocal*, con empeoramiento global de la enfermedad.

Los mecanismos de resistencia a imatinib son heterogéneos. Pueden agruparse en varios grupos:

1. Resistencia en la diana debido a una nueva mutación (20,21).
2. Resistencia de la diana por sobreexpresión, que se acompaña de amplificación genómica de kit, sobreexpresión de la oncoproteína kit sin que se pueda demostrar la presencia de nuevas mutaciones intragénicas.
3. Resistencia por modulación de la diana, que se manifiesta por la activación de un receptor alternativo de tirosina-quinasas, que puede acompañarse de una pérdida de expresión de la oncoproteína kit.
4. Resistencia funcional: evidenciada por la activación de kit o de PDGFR, en ausencia de una mutación genómica secundaria (22).

El mecanismo más frecuente es la aparición de una nueva mutación. Esta puede ser una mutación que por sí sola no conferiría resistencia pero que, al asociarse a la mutación primaria en el exón 11 produce hiperactivación del kit y resistencia; o bien, una mutación que confiere resistencia por sí misma (23). Las mutaciones

secundarias, en los exones 13, 14, 17 ó 18, se producen en el 62% de GISTs con mutación primaria del exón 11 del KIT, pero sólo en el 16% con una mutación primaria del exón 9 y, además no aparecen mutaciones secundarias en los GISTs sin una mutación primaria en KIT o PDGFRA (24). En GISTs con mutaciones primarias en el exón 11, la mutación secundaria más frecuente aparece en el exón 17 (25). Existe evidencia en una pequeña proporción de pacientes (18,8%) de evolución clonal y/o mutaciones secundarias policlonales. Así, un mismo paciente, con el tiempo, puede desarrollar diferentes mutaciones secundarias en diferentes implantes tumorales, hallazgo que habrá que tenerlo en cuenta en el enfoque terapéutico de estos enfermos (26).

ESCALADA DE DOSIS DE IM

Como ya se ha comentado y basado en los resultados de los estudios de los grupos EORTC y NASG, el aumento de dosis a 800 mg/d en los pacientes que progresaron a 400 mg/d es la primera maniobra recomendada. En ambos estudios se observó que un 30-35% de los pacientes permanecían libres de progresión al incrementar la dosis. La mediana de tiempo a la progresión fue de 3-4 meses (8,9). La incidencia de anemia y la astenia se incrementan de forma significativa con las dosis altas de IM y es necesaria una vigilancia intensa de los efectos adversos. La probabilidad de respuesta al aumento de dosis en la progresión a 400 mg/d es mayor en pacientes sin mutaciones detectables (83%) o con mutación del exón 9 de KIT (57%), y con menor frecuencia en pacientes con mutación del exón 11 (7%) (12), por lo que los pacientes con mutación del exón 11 deben ser intensamente vigilados al inicio del tratamiento con dosis altas de Imatinib.

SUNITINIB

Sunitinib, un inhibidor multiselectivo tirosina-quinasa activo frente a los receptores KIT, PDGFR alfa y beta, VEGFR. Un ensayo fase III randomizado frente a placebo demostró un incremento del tiempo a la progresión de 1,5 a 6,3 meses en los pacientes con GIST que progresaron a IM (27), siendo el único fármaco aprobado por la EMEA y FDA para el tratamiento de los pacientes con GIST refractario o intolerantes a IM. La dosis recomendada es de 50 mg/día v.o. durante 4 semanas y 2 de descanso, aunque la pauta de 37,5 mg/día de forma ininterrumpida puede ser una alternativa (28).

Un estudio retrospectivo ha demostrado una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con GIST refractario a Imatinib y con mutación inicial del exón 9 o sin mutación ($p < 0,0149$), respecto a los que expresan mutación inicial del exón 11 (29) (Fig. 2). Los efectos secundarios más destacados fueron astenia, toxicidad cutánea, diarrea, hipertensión e hipotiroidismo. En la actualidad, un ensayo randomizado fase III en curso compara IM 800 con Sunitinib como tratamiento inicial en la progresión a IM 400, y sus resultados pueden ser útiles para definir la secuencia óptima de tratamiento en esta situación.

OTROS FÁRMACOS

Nilotinib, un inhibidor tirosina quinasa de segunda generación que posee una potencia 30 veces superior frente a BCR-ABL en leucemia mieloide crónica, y posee también efecto inhibidor de KIT y PDGFR. Un ensayo fase III en curso compara Nilotinib frente a IM o sunitinib en GIST refractario que ha progresado a ambos.

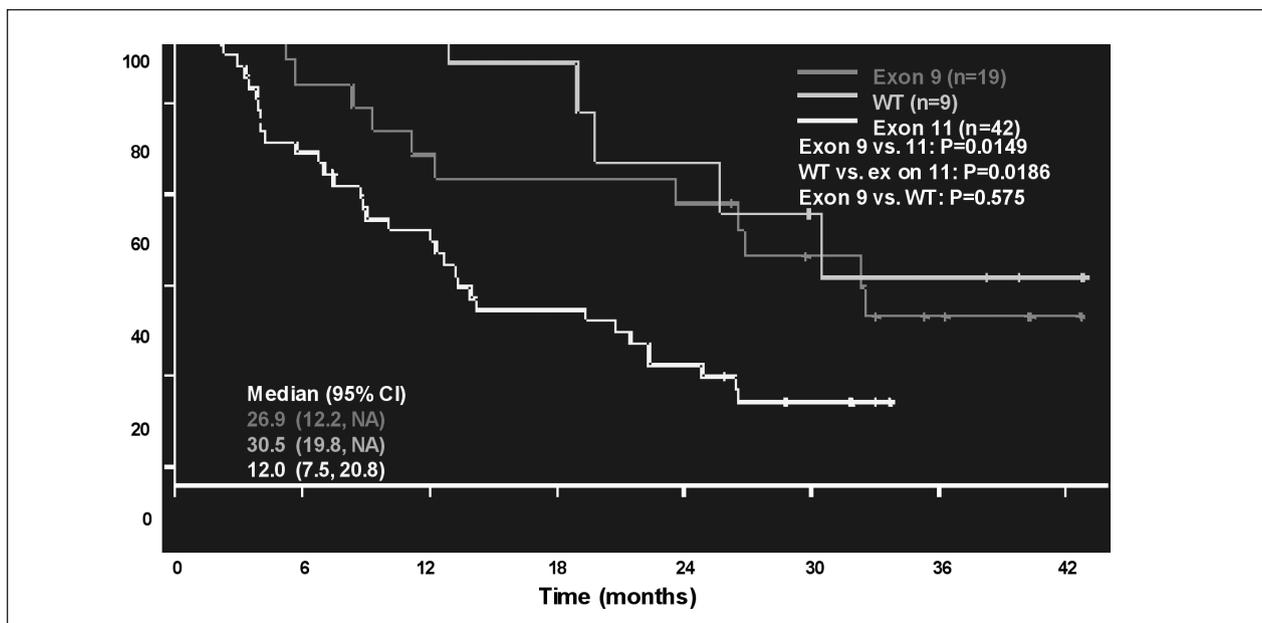


Fig. 2. Sunitinib en segunda línea en GIST avanzado: supervivencia según mutación inicial.

Otros fármacos que están siendo evaluados en ensayos fase I y II, y cuyos resultados preliminares sugieren actividad son: *RAD001* (*everolimus*), un inhibidor de mTOR; *Sorafenib*, inhibidor de KIT, PDGFR, VEGFR y B-RAF; *Dasatinib*, inhibidor de SRC, KIT, PDGFR y BCR-ABL; *AMG706*, inhibidor de VEGF, KIT y PDGFR; *Vatalanib* (*PTK/ZK222584*), inhibidor de VEGF, KIT y PDGFR; el inhibidor de la proteína quinasas C *PKC412*; e *IPI-450*, un inhibidor de proteína de choque térmico hsp90.

Por último, la asociación de IM 400 y doxorubicina 20 mg/m² semana, ha mostrado actividad prometedora en un ensayo fase I/II del GEIS (ASCO 2008).

CIRUGÍA DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

El porcentaje de pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico tras IM oscila entre el 10 y 25% (30). Los pacientes con estabilización o respuesta parcial al trata-

miento obtienen mayor beneficio de la cirugía de la enfermedad metastásica con mediana de tiempo hasta progresión entre 20 y 30 meses (31,32). Sin embargo es difícil hacer una recomendación debido a que los estudios que evalúan el papel de la cirugía de rescate son retrospectivos, sin grupo control (31-33) y con importantes sesgos de selección, sin especificar los criterios pronóstico de los pacientes incluidos.

En el GIST refractario a IM no se dispone de ensayos prospectivos y los datos disponibles se basan en series retrospectivas de pacientes seleccionados. En dos estudios, en el subgrupo de pacientes con progresión focal sometidos a cirugía, se obtuvo una mediana de tiempo a la progresión cercana a los 8 meses, mientras que los resultados fueron muy pobres en los pacientes con progresión generalizada (33,34). La práctica de cirugía o radiofrecuencia en estos pacientes puede ser planteable únicamente en casos muy seleccionados y debe mantenerse el tratamiento sistémico con inhibidores de TK previo y después de la realización de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Patel S, Zalcberg JR. Optimización de la dosis de Imatinib para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal: enseñanzas de los estudios fase 3. *Eur J Cancer* 2008; 44: 501-9.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med*. 2002; 347: 472-8.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
- Blanke CD, Von Mehren M, Joensuu H et al: Evaluation of the Safety and Efficacy of an Oral Molecularly-Targeted Therapy, STI571, in Patients (Pts) with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTS) Expressing C-KIT (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 1).
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364: 1127-1134
- Zalcberg J, Verweij J, Casali P, et al: Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST) crossing-over to a daily imatinib dose of 800 mg (HD) after progression on 400 mg- an international, intergroup study of the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *J Clin Oncol*. 2004; 22, 14S: 9004.
- Rankin CVM, Blanke C, Benjamin R, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III sarcoma Group study S0033. *J Clin Oncol* 2004; 22, 14S: 9005.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 620-5.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-32.
- Debiec-Rychter M, Sciot R, LeCesne A, et al. KIT mutations and dose selection for Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-103.
- Heinrich MC, Shoemaker JS, Corless CL et al. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of Imatinib mesylate (IM) in patients with metastatic GI stromal tumors (GISTs) expressing KIT. *ASCO Annual Meeting*. Orlando, FL. 2005; May 13-17. Abstract p.3s.
- Van Glabbeke M, Owzr K, Rankin C, et al. GIST meta-analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1640 patients. *ASCO Annual Meeting*. Chicago, Illinois. 2007; June 1-5, abstract 10004.
- Demetri G, Benjamin R, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN* 2007; suppl 2: S1-S29.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali O, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005; 16: 566-78.
- Le Cesne A, Perol D, Ray-Coquard I, et al. Interruption of Imatinib in GIST patients with advanced disease: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on survival and quality of life. *J Clin Oncol*, 2005; 23,16S: 9031.
- Rios M, Le Cesne A, Bui B, et al. Interruption of Imatinib in GIST patients with advanced disease: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long term survival. *J Clin Oncol*, 2007; 25, 18S: 10016.
- Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Continuous versus interruption of Imatinib in responding patients with advanced GIST after three years of treatment: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*, 2007; 25, 18S: 10005.
- Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al. A new mutation in the Kit ATP pocket causes acquired resistance to Imatinib in a Gastrointestinal Stromal Tumour patient. *Gastroenterology* 2004; 127: 294-9.
- Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2004; 64: 5913-19.

22. Fletcher JA, Corless CL, Dimitrijevic S, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate (IM) in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Proc ASCO* 2003; 22: abst 3275.
23. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 3-7.
24. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol*, 2006; 24, 18S 2006: 9502.
25. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005;11: 4182-90.
26. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular Correlates of Imatinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4764-74
27. Demetri D, van Oosterom AT, Garret CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of Imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
28. George S, Blay J. Y, Casali P.G, et al. Continuous daily dosing (CDD) of Sunitinib (SU) compares favourably with intermittent dosing in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25, 18S: 10015.
29. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol*, 2006; 24, 18S: 9502.
30. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, et al. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg*. 2003; 186: 665-9.
31. Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advance/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 254: 341-6.
32. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal tumors (GIST) in the Imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1596-603.
33. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-31.
34. Hohenberger P, Langer C, Pistorius S et al. Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST). *ASCO Annual Meeting* 2006; 18s, abstract 9500.

Tratamiento complementario en cáncer de colon

M. VALLADARES AYERBES, M. REBOREDO LÓPEZ¹

Servicio de Oncología Médica. CHU Juan Canalejo. A Coruña. ¹Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC)

INTRODUCCIÓN. MAGNITUD DEL PROBLEMA

En 2006, en Europa se diagnosticaron 412.900 nuevos casos de cáncer de colon y ha sido la causa de 207.400 muertes (1). En España se estiman unos 21.000 casos anuales en ambos sexos, causando 11.900 muertes y con un aumento claro de la incidencia. Sin embargo, la mortalidad, aunque en aumento, ha descendido de forma relativa a este incremento del número de casos (2).

La cirugía con intención curativa es posible hasta en dos tercios de los casos, pero hasta la mitad de los pacientes sufrirán recidivas locorreccionales o metástasis. Hasta un 25-30% de los pacientes con ganglios regionales no afectados (estadio II) tendrá recaídas tras la intervención.

OBJETIVOS Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

El tratamiento complementario tras la cirugía, cuya intención es erradicar la posible presencia de células tumorales diseminadas y no detectables clínicamente (micrometástasis), ha demostrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes.

Distintos ensayos clínicos con asignación aleatoria y análisis sistemáticos han demostrado de manera evidente el beneficio del tratamiento complementario postquirúrgico basado en el uso de 5-fluorouracilo (5-FU), en los pacientes con cáncer de colon y un alto riesgo de recaída. Dicho tratamiento es capaz de reducir hasta en un 30% el riesgo de recurrencia y en un 20-25% el riesgo de muerte (3), considerándose estándar dicho tratamiento en pacientes con cáncer de colon en estadio III en las pasadas décadas.

En los últimos años, dos estudios prospectivos y con asignación aleatoria (MOSAIC y NSABP-C-07) han puesto en evidencia una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años añadiendo oxaliplatino a esquemas basados en 5-FU (4,5). El beneficio absoluto derivado de la adición de oxaliplatino en SLE en pacientes con estadios II y III de cáncer de colon se encuentra en torno al 5%. Los resultados finales de

ambos estudios demuestran una mejoría significativa en la supervivencia global en los pacientes con estadio III que reciben quimioterapia basada en 5-FU modulado y oxaliplatino. Las principales toxicidades de los esquemas combinados de oxaliplatino y 5-FU son neurotoxicidad sensorial, neutropenia y diarrea. La administración de 5-FU en el estudio NSABP-C-07 se efectúa de manera intravenosa directa. Se ha descrito una mayor incidencia de enteropatía severa con las combinaciones de oxaliplatino y 5-FU intravenoso directo (6).

Las fluoropirimidinas orales, UFT modulado con ácido folínico (estudio NABP-C-06) y capecitabina (estudio X-ACT) han demostrado ser al menos equivalentes en cuanto a los resultados de supervivencia global respecto a 5-FU y ácido folínico intravenosos (7,8).

Disponemos hoy por tanto de distintas opciones en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y de amplia evidencia en cuanto al beneficio de su indicación, en el estadio III de cáncer de colon.

FACTORES DE RIESGO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

La aproximación actual para la selección de los pacientes con riesgo de recidivas y metástasis se basa esencialmente en la clasificación por estadios (9). Sin embargo, existe claramente la necesidad de mejorar la evaluación de riesgos, la selección de pacientes e incluso llegar a monitorizar "en tiempo real" la eficacia del tratamiento adyuvante.

En pacientes con afectación ganglionar la eficacia del tratamiento complementario está firmemente establecida, pero una fracción significativa de estos pacientes, que podría llegar al 80%, realmente no se beneficia de la quimioterapia adyuvante (10-11). Especialmente relevante resulta reseñar la heterogeneidad en cuanto al pronóstico que presentan los pacientes con cáncer de colon en función no sólo del pT y pN, sino además teniendo en cuenta el grado de diferenciación histológica, la presencia de invasión vascular venosa y linfática y los niveles de CEA preoperatorios (12).

En los últimos años se ha demostrado de manera evidente cómo el número total de ganglios linfáticos resecaados y analizados en el estudio histopatológico se correlaciona con la supervivencia, constituyéndose en

un importante factor pronóstico (13), que en próximos años deberá incorporarse en los ensayos clínicos de tratamiento adyuvante.

Es en pacientes con cáncer de colon en estadio II donde resulta más necesaria la incorporación de nuevos factores pronósticos y de predicción. El beneficio absoluto en supervivencia que podría aportar el tratamiento adyuvante se cifra en torno al 3-4% (14). Según diferentes consensos, en presencia de alguno de estos factores de mal pronóstico, en los pacientes con ganglios linfáticos negativos se debería valorar la indicación de quimioterapia complementaria (15-16).

Existen diferentes subgrupos de pacientes en los que por sus características específicas y por su escasa representación en los ensayos clínicos, las recomendaciones respecto al tratamiento complementario han de ser matizadas. Considerando cómo en los últimos años existe un progresivo aumento en la expectativa de vida de la población, cada vez asistimos a un mayor número de ancianos operados de cáncer de colon y en los que debemos evaluar la recomendación o no de estrategias de tratamiento complementario. En estos, las valoraciones geriátrica y de sus índices de comorbilidad son de especial relevancia (17-18).

A pesar de numerosos estudios evaluando la importancia pronóstica de diferentes alteraciones moleculares (entre otras, mutaciones de *p53*, *KRAS*, y del receptor tipo II del *TGF-β1*, amplificación de *c-myc*) en diferentes situaciones evolutivas del cáncer colorrectal, quizás sólo la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 18q y la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) alcanzan la categoría de "factores pronósticos prometedores" (12). La incorporación de estos factores moleculares en la estratificación del riesgo y la asignación del tratamiento en pacientes con cáncer de colon en estadio II está siendo evaluada en ensayos clínicos, entre otros, el E5202 del grupo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Los datos en cuanto al significado pronóstico de la mutación de *KRAS* en estadios I-III sólo ponen de manifiesto, aunque con una baja potencia estadística, el efecto deletéreo de la mutación glicina-valina en el codón 12, sobre la supervivencia global y libre de enfermedad en el estadio III. Esta mutación sólo se detecta en un 8,6% de los pacientes (19).

Los datos respecto al significado de la presencia de inestabilidad de microsatélites en el tumor han sido contradictorios. Algunos estudios retrospectivos sugieren que los pacientes con tumores con alta inestabilidad de microsatélites no se benefician del tratamiento basado en 5-FU, aunque otros han obtenido resultados en cierto modo no congruentes (20-22). Recientemente se han presentado (23) los resultados del análisis de la respuesta al tratamiento complementario con 5-FU y la supervivencia con respecto a la capacidad de reparación de errores de apareamiento (*mismatch repair*, MMR), en cáncer de colon estadios II y III. El estudio demostró una diferencia significativa en la supervivencia global ($p = 0,03$) a favor de los pacientes con estadio II y tumores con déficit en MMR (inestabilidad de microsatélites o pérdida de la expresión de proteínas MLH1 o MSH2

en IHQ) que no recibieron 5-FU adyuvante. El beneficio del tratamiento complementario se observó sólo en los pacientes sin déficit en MMR, tanto en supervivencia global (RR = 0,69) como en supervivencia libre de recaída (RR = 0,59). Los autores sugieren que debe testarse el estado MMR, bien mediante análisis de MS o IHQ en todos aquellos pacientes en los que se considere un tratamiento adyuvante basado exclusivamente en 5-FU, especialmente en pacientes con estadio II. Estos hallazgos no pueden ser trasladados cuando se contempla el tratamiento con FOLFOX y se desconoce el valor del estudio de MMR en tratamientos con capecitabina.

La expresión de diferentes microARN constituye otro nuevo marcador de pronóstico y posible predicción de respuesta actualmente en evaluación. Recientemente se ha publicado (24) cómo los pacientes con adenocarcinomas colorrectales de características histopatológicas típicas y mayor expresión de mir-21 tienen una peor supervivencia, de manera independiente a otros factores, incluyendo el estadio TNM. Cuando se estudió la relación entre expresión de mir-21 y la eficacia del tratamiento complementario basado en fluoropirimidinas en pacientes con estadios II y III, dicha sobreexpresión se asoció con una peor respuesta (HR, 3,0; 95% CI, 1,7-5,4; $P < 0,001$).

Por último, debemos reseñar diferentes análisis que ponen de manifiesto ciertas relaciones complejas entre diferentes actitudes y hábitos, como el ejercicio físico, la dieta, la hiperinsulinemia y la diabetes (25,26) y el riesgo de recidiva y muerte tras la cirugía por cáncer de colon. Cabe plantearse si, además de estrategias de tratamiento complementario farmacológico, deberíamos investigar si modificaciones en estilos de vida, ejercicio y hábitos dietéticos mejorarían los resultados tras la cirugía en nuestros pacientes con cáncer de colon (27).

HACIA DÓNDE VAMOS

Se considera en la actualidad la supervivencia libre de enfermedad como el parámetro esencial en la evaluación de la eficacia de la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto cómo en las últimas décadas existe una mejoría en la supervivencia de los pacientes tras la recaída, de manera que es necesario un mayor seguimiento y un mayor número de pacientes en los ensayos para detectar diferencias significativas en supervivencia global y no sólo en supervivencia libre de enfermedad. Se ha presentado recientemente el resultado real y mediante modelos matemáticos en más de 20.000 pacientes con cáncer de colon estadios II y III incluidos en 18 ensayos clínicos (28). Considerando un incremento en la supervivencia tras la recaída, la correlación entre SLE a 3 años y la SG a 5 años se reduce. Como comentamos previamente, la SLE es el parámetro considerado actualmente estándar para la evaluación de nuevos tratamientos adyuvantes (29).

Dentro de estos nuevos tratamientos, las incorporaciones de capecitabina y los agentes biológicos bevacizumab y cetuximab en la adyuvancia son objeto de diferentes ensayos clínicos.

Conocemos los datos de toxicidad de la combinación de capecitabina y oxaliplatino (XELOX) como tratamiento postquirúrgico en pacientes con estadio III, frente a 5-FU y ácido folínico (esquema Mayo), en el estudio No. 16968, XELOXA (30). La incidencia de diarrea, alopecia y toxicidades hematológicas de grados 3/4 fueron menores con XELOX, que por otra parte produjo mayor incidencia de toxicidad neurosensorial y efectos secundarios digestivos de grados 3 /4. No existieron diferencias en las tasas de mortalidad atribuible al tratamiento, siendo del 0,6% en ambos grupos.

En el estudio NSABP C-08 (31), se evalúa la adición de bevacizumab a un régimen de quimioterapia basado en oxaliplatino y 5-FU. Los primeros resultados de seguridad de esta combinación en el tratamiento complementario postquirúrgico han sido presentados por C. Allegra. En este ensayo se han incluido 2.710 pacientes con cáncer de colon estadios II y III, hasta octubre de 2006. Los pacientes fueron incluidos entre 29 y 50 días tras la cirugía. El seguimiento medio es de 28,5 meses. No han existido diferencias en la mortalidad precoz (1,33% para mFOLFOX y 1,35% para mFOLFOX más bevacizumab) y, aunque existe un incremento significativo global en las toxicidades de grado 3 ($p = 0,0006$), estos efectos adversos fueron, según el autor, manejables. Específicamente no hubo una mayor incidencia de efectos secundarios asociados a bevacizumab en estudios de enfermedad avanzada, como eventos arteriales isquémicos cardiacos, del sistema nervioso central ni periféricos, perforaciones gastrointestinales o hemorragias. Sí existió un mayor número de complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (1,1% en

el grupo de mFOLFOX + bevacizumab frente a 0,3% en el brazo control, $p = 0,01$), que consistieron en eventraciones sintomáticas, dehiscencias, infección o inflamación asociada al catéter de infusión. En definitiva y, aunque en el ensayo el uso de bevacizumab fue seguro, no existen aún datos de eficacia que sustenten el empleo de bevacizumab en el contexto adyuvante.

La incorporación de cetuximab en quimioterapia complementaria se está evaluando en diferentes ensayos clínicos, aunque dados los resultados en enfermedad avanzada en función del estatus mutacional de KRAS, será necesario un nuevo diseño en estos estudios que incluyen el análisis de eficacia exclusivamente en los grupos con KRAS no mutado.

CONCLUSIONES

El tratamiento complementario tras la cirugía de intención curativa constituye, sin duda, uno de los avances más significativos y paradigmáticos en oncología. Disponemos hoy día de diversas opciones terapéuticas de eficacia demostrada y que resultan favorables en términos de coste-efectividad (32). Debemos no obstante avanzar en cuanto a una mejor definición del riesgo de recaída y sería deseable contar con una evaluación “en tiempo real” de la eficacia o no de la adyuvancia. La incorporación de marcadores moleculares en la estimación del riesgo y de los agentes biológicos serán, en un futuro próximo, nuevos avances en el campo de la terapia adyuvante del cáncer de colon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-92.
2. La Situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio De Sanidad y Consumo. Madrid; 2005.
3. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-806.
4. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, May 14-17, 2005.
5. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-204.
6. Kuebler JP, Colangelo L, O'Connell MJ, Smith RE, Yothers G, Begovic M, et al. Severe enteropathy among patients with stage II/III colon cancer treated on a randomized trial of bolus 5-fluorouracil/leucovorin plus or minus oxaliplatin: a prospective analysis. *Cancer* 2007; 110: 1945-50.
7. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2059-64.
8. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.
9. O'Connell J, Maggard M, Ko C. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee On Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-5.
10. <http://www.adjuvantonline.com/colonstandar>
11. Ahmed FE, Vos PW, Holbert D. Modeling survival in colon cancer: a methodological review. *Mol Cancer* 2007; 6: 15.
12. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-94.
13. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433-41.
14. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-9.
15. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-19.

16. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Cares Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395-407.
17. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
18. Keating NL, Landrum MB, Klabunde CN, Fletcher RH, Rogers SO, Doucette WR, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: Do physicians agree about the importance of patient age and comorbidity? *J Clin Oncol* 2008; 26: 2532-7.
19. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the "RASCAL II" study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692-6.
20. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-18.
21. Benatti P, Gafà R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, et al. Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8332-40.
22. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 767-72.
23. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4008).
24. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299(4): 425-436 (doi:10.1001/jama.299.4.425).
25. Meyerhardt JA, Paul J, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 433-40.
26. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3535-41.
27. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. The impact of dietary patterns on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4019.*
28. O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, Grothey A, Seitz JF, Benedetti JK, et al. survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2336-41.
29. Sargent DJ, Patiyl S, Yothers G, Haller DG, Gray R, Benedetti J, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4569-74.
30. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figuer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 102-9.
31. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Wolmark N. Initial safety report of NSABP C-08, a randomized phase III study of modified 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LCV) and oxaliplatin (OX) (mFOLFOX6) with or without bevacizumab (bev) in the adjuvant treatment of patients with stage II/III colon cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4006).
32. Pandor A, Eggington A, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2006; 10: 41. Accesible en: <http://www.hta.ac.uk/project/1470.asp>.

Cáncer gástrico avanzado: optimización de los esquemas actuales de tratamiento

M. A. GÓMEZ ESPAÑA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico supone la cuarta neoplasia más frecuente a nivel mundial y ocupa la segunda causa global de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón. La supervivencia global a los 5 años en Europa es de 20% para los hombres y 25,4% para las mujeres, algo superior en España: 26,8 y 30,4% respectivamente (1).

Dentro del concepto de enfermedad avanzada se incluyen los tumores gástricos con afectación locoregional no resecables, los metastásicos al diagnóstico, y aquellos que recaen tras una cirugía potencialmente curativa, ya sea a nivel local o a distancia. Se estima que aproximadamente el 84% de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico va a presentar enfermedad avanzada en algún momento de la evolución de la enfermedad.

El beneficio del tratamiento quimioterápico en la enfermedad avanzada frente al tratamiento de soporte ha sido demostrado en varios estudios con diferentes esquemas de tratamiento. En todos existía un aumento significativo en supervivencia global y, en algunos, además mejoría en la calidad de vida. Wagner y cols. (2) publican en 2006 un metaanálisis con tres estudios randomizados y 184 pacientes, donde se analizaba el papel de la poliquimioterapia frente a mejor tratamiento de soporte solo; la mediana de supervivencia fue de 11 vs. 4,5 meses a favor de la quimioterapia con una mayor supervivencia libre de progresión (7 vs. 2,5 meses), la calidad de vida fue significativamente superior en los brazos de tratamiento. En este metaanálisis también se incluyeron 11 estudios con esquemas en monoterapia y poliquimioterapia, con beneficio aunque pequeño pero significativo en la supervivencia, a expensas de una mayor toxicidad.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO EN LA ENFERMEDAD AVANZADA

El cáncer gástrico es un tumor quimiosensible. Son numerosos los fármacos en monoterapia que han demostrado actividad, con tasas de respuestas en torno al 20-40% pero de corta duración y con pocas respuestas completas. Las combinaciones de diferentes fármacos han demostrado superioridad frente a la monoterapia, aunque con toxicidad superior.

En los últimos años el tratamiento del cáncer gástrico avanzado o metastásico ha ido mejorando la supervivencia de los pacientes, situándose en la actualidad la mediana entre 10-11 meses con las nuevas combinaciones frente a los 3-4 meses del tratamiento de soporte exclusivo, con mejoría en la calidad de vida. Disponemos de diversas alternativas que podemos ofrecer a los pacientes, no obstante tenemos que realizar una valoración muy exhaustiva de los mismos para indicar la mejor opción de tratamiento (monoterapia, doblete o triplete) para cada paciente, ya que el objetivo principal es el control de la enfermedad con mejoría en la calidad de vida, aumentando la supervivencia con una toxicidad aceptable y manejable. La elección del tratamiento va a depender de las características del paciente y de la enfermedad. Cada vez tenemos un mayor conocimiento de las alteraciones moleculares que acontecen en esta neoplasia, y de dianas específicas sobre las que podemos actuar, que junto a los diferentes esquemas de tratamiento pueden obtener mejores resultados.

El estudio fase III de Webb y cols. (3) se compara ECF vs. FAMTX en 274 pacientes incluidos, se observó un incremento significativo en la supervivencia (8,7 vs. 6,1 meses), tasa de respuestas superiores (45 vs. 21%), con diferencias estadísticamente significativas, el estudio de calidad de vida también fue superior en el brazo de ECF pasando a considerarse el tratamiento estándar fundamentalmente en Europa. Por otro lado, ante los resultados del estudio de Kim y cols. (4), que comparaba tres brazos de tratamiento (CF vs. FAM vs. 5-FU) en el que el brazo CF obtenía una tasa de respuestas objetivas del 51%, con una mediana de supervivencia de 8,5 meses (superior a los demás brazos pero sin significación estadística), en EE. UU., el esquema CF fue considerado como el tratamiento estándar en enfermedad gástrica avanzada. No existen trabajos que comparen estos dos esquemas de tratamiento.

En el estudio V-325, fase III (5) se compara en primera línea DCF vs. CF con 457 pacientes, resultados fueron favorables con significación estadística al brazo DCF en tiempo a la progresión (5,6 vs. 3,7 meses), supervivencia global (9,2 vs. 8,6 meses), supervivencia a 2 años (18 vs. 10%) y tasa de respuestas (37 vs. 25%); la calidad de vida y beneficio clínico también favorable al brazo DCF. Sin embargo, DCF presentaba mayor incidencia de neutropenia grado III/IV, neutropenia febril y de diarrea grado III/IV. El esquema DCF fue aprobado como tratamiento

de primera línea en cáncer gástrico metastático, aunque su elevada toxicidad ha impedido su uso generalizado y ha provocado que se desarrollen estudios con dosis más bajas de DCF o con diferentes esquemas de DCF para minimizar su toxicidad.

El estudio fase III (6) REAL-2 compara cuatro brazos de tratamiento: ECF vs. EOF vs. ECX vs. EOX. Diseñado para demostrar la no inferioridad de oxaliplatino frente a cisplatino y de capecitabina frente a 5-FU siendo el objetivo principal la supervivencia global. Al comparar EOX y EOF frente a ECF y ECX se objetivaba una tendencia favorable en términos de supervivencia a favor de los brazos con oxaliplatino, pero sin significación estadística. Al comparar EOX vs. ECF sí existía un aumento estadísticamente significativo en supervivencia (mediana 11,2 vs. 9,9 meses $p = 0,02$). La toxicidad observada en neutropenia grados III/IV y enfermedad tromboembólica fue menor en los brazos con oxaliplatino, por el contrario la diarrea grados III/IV y la neurotoxicidad periférica fueron superiores en los brazos con oxaliplatino. Los autores concluyen que tanto el oxaliplatino como la capecitabina pueden sustituir al cisplatino y 5-FU y que el esquema EOX podría considerarse como nuevo esquema de referencia.

Otro estudio aún pendiente de publicación de resultados definitivos ha sido el ML 17032, fase III donde se compara cisplatino más capecitabina o 5-FU, el objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad de capecitabina frente al 5-FU, observándose un mayor tiempo a la progresión y una mayor supervivencia en el brazo de capecitabina, también las respuestas fueron superiores (41 vs. 29% $p = 0,03$).

Otra fluoropirimidina oral cuyo desarrollo se ha centrado casi exclusivamente en países orientales (fundamentalmente Japón) es el S-1. Un primer estudio fase III (7) comunicado en ASCO 2007 comparaba 5-FU en infusión continua vs. S-1 vs. cisplatino-irinotecán. La supervivencia fue similar entre los brazos S1 y cisplatino-irinotecán, siendo algo menor en el brazo de 5-FU, respecto a la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta fracaso del tratamiento entre los brazos S-1 y cisplatino-irinotecán tampoco existían diferencias. En el análisis de toxicidad

se observó que la incidencia de toxicidades grados III/IV fue mayor en el brazo del S-1. En el fase III de Koizumi y cols. (8) se compara S-1 vs. S-1 más cisplatino, los resultados son favorables al brazo combinado, con mediana de supervivencia global de 13 meses en el brazo combinado vs. 11 meses (HR 0,77, 95% IC: 0,61-0,98, $p = 0,04$), con superioridad en tasa de respuesta (54 vs. 31%) y de supervivencia libre de progresión (6 vs. 4 meses) en el brazo combinado, aunque con mayor toxicidad destacando la neutropenia grados III/IV, anemia, anorexia y vómitos. Por último, Imamura (9) presentó en ASCO Gastrointestinal 2008 los resultados finales del estudio fase III que compara S-1 vs. S-1 más irinotecán. El objetivo principal fue la supervivencia global que fue superior en el tratamiento combinado pero no alcanzaba la significación estadística, no obstante habrá que esperar a un mayor seguimiento. La tasa de respuestas fue superior en el brazo combinado (41,5 vs. 26,9%) así como la toxicidad.

Los resultados obtenidos con la fluoropirimidina oral S-1 han sido sobre población asiática en la que la enfermedad gástrica avanzada parece tener un comportamiento, una evolución, una respuesta a los tratamientos y un pronóstico diferente, por lo que sus resultados no pueden ser generalizados a la población occidental. Por ello, se está realizando un ensayo con S-1 sobre población occidental que compara S-1 más cisplatino vs. cisplatino más 5-FU, cuyo reclutamiento ya ha finalizado y está pendiente de comunicar resultados.

La otra fluoropirimidina oral estudiada en cáncer gástrico ha sido el UFT aunque su desarrollo está siendo más lento que las anteriores, en la actualidad se conocen los resultados de diversos ensayos fase II en combinación con otros agentes, con tasas de respuestas del 35-57% y medianas de supervivencias de 8-15 meses, recogidos en una revisión realizada por Aykan y cols. (10), pudiendo ser una buena alternativa.

El papel de los fármacos contra dianas moleculares específicas está pendiente de una validación adecuada de su utilidad en el cáncer gástrico con el diseño de estudios fase III aleatorizados que los sitúen definitivamente en el arsenal terapéutico contra esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Verdecchia A, Francisci S, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 416.
- Wagner AD, Grothe W, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
- Webb A, Cunningham D, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-7.
- Kim NK, Park YS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71: 3813-8.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-7.
- Cunningham D, Starling N, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
- Boku N, Yamamoto S, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Proc ASCO-2007*. Abst: LAB 4513.
- Koizumi W, Narahara H, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS Trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-21.
- Imamura H, Iishi H, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (GC0301/TOP-002). *ASCO Gastrointestinal 2008*. Abst. 5.
- Aykan NF, Idelevich E. The role of UFT in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1045-52.

Cáncer de páncreas. Nuevas perspectivas

F. RIVERA HERRERO, C. LÓPEZ LÓPEZ, M. A. VEGA VILLEGAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Univ. Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas en la Unión Europea en el 2006 (1) fue el decimotercer tumor en incidencia (60.000 nuevos casos) y el quinto en mortalidad (59.000 muertes). Globalmente la supervivencia a largo plazo de estos pacientes está por debajo del 5%.

Como adenocarcinoma de páncreas avanzado se consideran aquellos casos que se diagnostican con enfermedad no resecable, bien por tener enfermedad localmente avanzada (pacientes con tumores T4, estadio III; el 40% de los casos al diagnóstico; mediana de supervivencia 5-7 meses), o por tener enfermedad metastásica (pacientes con M1, estadio IV; el 45% de los pacientes al diagnóstico; mediana de supervivencia 3-5 meses), así como los enfermos con recaídas tanto si son locorreccionales como sistémicas (el 75% de los pacientes resecados, es decir, el 11% del total, mediana de supervivencia 3-5 meses). Así, globalmente en torno al 96% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas va a tener enfermedad avanzada.

En adenocarcinoma de páncreas avanzado, la quimioterapia fue superior al tratamiento sólo de soporte en términos de supervivencia en un metaanálisis (2) (HR 0,64, $p < 0,05$). Desde la publicación del estudio de Burris (3) la gemcitabina en monoterapia (infusión 30 minutos) ha sido el tratamiento de referencia en estos pacientes. En numerosos estudios fase III en los que este tratamiento fue utilizado como control se observaron tasas de respuestas del 5-10%, tasas de control de la enfermedad (respuestas + estabilizaciones) de en torno al 40%, medianas de tiempo hasta la progresión de unos 3 meses, medianas de supervivencia de alrededor de 5,5 meses y supervivencias al año de en torno al 18%.

Posteriormente se han realizado múltiples estudios fase III en los que la gemcitabina en monoterapia se comparó con gemcitabina más una segunda droga (Tabla I). El objetivo principal en todos estos estudios era la supervivencia y salvo dos estudios que sí que vieron un aumento en supervivencia en el brazo combinado (el PA.3 y el GEMCAP), el resto fueron negativos.

ESTUDIOS FASE III POSITIVOS

En el estudio *Fase III PA.3* del NCIC (4) se randomizaron 569 pacientes con adenocarcinoma de páncreas

avanzado a recibir gemcitabina-placebo vs. gemcitabina-erlotinib. La gemcitabina fue administrada a la dosis habitual de 1.000 mg/m² en infusión de 30 min. En cuanto a la dosis de erlotinib, la mayoría de los pacientes –521– fueron randomizados a placebo vs. erlotinib 100 mg/día, y 48 de ellos fueron randomizados a placebo vs. erlotinib 150 mg/día. El objetivo principal de este estudio era la supervivencia. Se observó en el brazo con erlotinib un aumento significativo en la supervivencia. En el análisis de subgrupos esta mejoría en la supervivencia en el brazo con erlotinib parecía mayor en los pacientes metastásicos que en los localmente avanzados, parecía mantenerse en los pacientes con PS ECOG-2, y no parecía depender de la positividad del EGFR por inmunohistoquímica y sí era predictor de mejor supervivencia la aparición de toxicidad cutánea G2 o superior en los pacientes tratados con erlotinib. En cuanto a las respuestas no se vio un aumento significativo en las respuestas objetivas (RP + RC) en el brazo con erlotinib (8,6 vs. 7,9%), aunque sí una tendencia hacia una mayor tasa de control de la enfermedad (RP + RC + EE; 59 vs. 49,4%). En cuanto a la toxicidad, se vio en el brazo con erlotinib más toxicidad cutánea (G 1,2: 64 vs. 29%; G 3-4: 5 vs. 1%) y más diarrea (G 1,2: 42 vs. 34%; G 3-4: 6 vs. 2%), siendo el resto de las toxicidades similares en ambos brazos. A raíz de estos resultados la FDA aprobó la indicación de erlotinib en combinación con Gemcitabina en adenocarcinoma de páncreas avanzado en el 2006. La EMEA, en cambio, en un principio rechazó esta indicación pero posteriormente en el 2007 y como consecuencia del análisis del subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica que se comunicó en el 2007 (5), ha aprobado el erlotinib sólo en el subgrupo de pacientes metastásicos.

El otro fase III positivo comunicado es el estudio GEMCAP (6). En este estudio se randomizaron 508 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado a recibir gemcitabina vs. gemcitabina-capecitabina. El objetivo principal de este estudio era la supervivencia. Se observó en el brazo con capecitabina un aumento significativo en la supervivencia (HR: 0,80, lrk, $p = 0,026$). En el análisis de subgrupos esta mejoría en la supervivencia en el brazo con capecitabina parecía mayor en los pacientes metastásicos que en los localmente avanzados. En cuanto a las respuestas se vio una

TABLA I
FASES III GEMCITABINA VS GEMCITABINA + 2ª DROGA EN CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

<i>Estudio (autor)</i>	<i>Pacientes</i>	<i>X + Gem supervivencia (meses)</i>	<i>Gem supervivencia (meses)</i>	<i>Supervivencia HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<i>Estudios negativos</i>					
Gemcitabine +/- 5-FU bolus (Berlín)	362	6,7	5,4		0,09
Gemcitabine +/- 5-FU/Lv (Riess)	466	5,9	6,2		0,68
Gemcitabine +/- capecitabine (7)	319	8,4	7,3		0,31
Gemcitabine +/- Cisplatin (Heinemann)	190	7,5	6		0,12
Gemcitabine +/- Oxaliplatin (Louvet)	313	9	7,1		0,13
Gemcitabine +/- Oxaliplatin (12)	576	4,9	5,9		0,16
Gemcitabine +/- Marimastat (Bramhall)	239	5,5	5,5		0,95
Gemcitabine +/- Tipifarnib (V. Cutsem)	688	6,4	6,1		0,75
Gemcitabine +/- Exatecan (Abou-Alfa)	349	6,7	6,2		0,52
Gemcitabine +/- CPT-11 (Rocha-Lima)	360	6,3	6,6		0,79
Gemcitabine +/- Pemetrexed (Richards)	565	6,2	6,3		0,68
Gemcitabine +/- Bevacizumab (Kindler)	602	5,8	6,1	1,03	0,78
Gemcitabine +/- Cetuximab (Philip)	735	6,4	5,9	1,09 (0,93-1,27)	0,14
Gem-Erlotinib +/- Bevacizu (Verveen)	607	7,1	6	0,89 (0,74-1,07)	0,2
<i>Estudios positivos</i>					
Gemcitabine +/- Capecitabine (6)	533	7,4	6	0,8 0,65-0,98	0,02
Gemcitabine +/- Erlotinib All patients (4)	569	6,4	6	0,82 (0,69-0,98)	0,02
Only metastatic patients (5)	521	5,9	5	0,8 (0,66-0,98)	0,02

aumento significativo en las respuestas objetivas (RP + RC) en el brazo con capecitabina (14,2 vs. 7,1%, $p = 0,008$). En lo referente a la toxicidad, esta fue moderada en ambos brazos. Se vio en el brazo con capecitabina más trombopenia (G 3-4: 11 vs. 6%), neutropenia (G 3-4: 36 vs. 26%), y síndrome mano-pie (G 3-4: 5 vs. 0%), siendo el resto de las toxicidades similares en ambos brazos. El problema para aceptar la combinación gemcitabina-capecitabina como un tratamiento de referencia es que aún no se han publicado los resultados de este estudio. Además en otro estudio fase III recientemente publicado por Herrmann (7) en el que se randomizaron 319 pacientes a recibir gemcitabina vs. gemcitabina-capecitabina, no se demostró un aumento significativo en supervivencia en el brazo con capecitabina (lrk, $p = 0,23$). Para explicar la disparidad entre los resultados de este estudio y los del GEMCAP, una razón podría ser la menor dosis de capecitabina utilizada en el estudio de Herrmann y otra razón podría ser el menor tamaño

muestral. En dos de los metaanálisis que se comentarán en el apartado siguiente, la adición de la capecitabina a la gemcitabina aumentó de forma significativa la supervivencia, concentrándose ese beneficio en los pacientes con buen PS (ECOG 0,1). Ante estos resultados, la combinación de gemcitabina y capecitabina podría considerarse como una posibilidad razonable en pacientes con adenocarcinoma de páncreas con buen estado general.

METAANÁLISIS GEMCITABINA VS. GEMCITABINA + 2ª DROGA

En la tabla II se resumen los resultados de cinco metaanálisis recientemente publicados (2,8-11). Todos los metaanálisis menos uno encontraron un modesto pero estadísticamente significativo incremento de la supervivencia cuando se utilizaba el doblete, pero incluso en el metaanálisis negativo de Bria y cols., se obser-

vó una tendencia al aumento de la supervivencia aunque sin llegar a la significación estadística. Dos de estos metaanálisis (2,9) incluían estudios que exploraban el papel de un segundo agente quimioterápico junto a la gemcitabina. En ambos, cuando se consideraron sólo aquellos estudios que testaron el beneficio de añadir un fármaco basado en platino (oxaliplatino o cisplatino), se demostró un beneficio en supervivencia, aunque hay que puntualizar que en los dos ensayos que utilizaron oxaliplatino, la gemcitabina se administró a velocidad de dosis fija en el brazo de la combinación, mientras que en el brazo control se administraba en infusión de 30 minutos. Cuando se estudió el papel de añadir capecitabina, de nuevo se observó un beneficio en supervivencia. No se pudo demostrar en cambio beneficio en supervivencia cuando lo añadido era 5-FU o irinotecán. En el metaanálisis de Heinemann se analizó también el papel del PS, demostrándose un beneficio significativo en supervivencia en el brazo de la combinación sólo para aquellos pacientes con ECOG 0-1.

GEMCITABINA A VELOCIDAD DE DOSIS FIJA (VDF)

La gemcitabina debe ser fosforilada a nivel intracelular por la deoxicitidin kinasa para convertirse en sus metabolitos activos, la gemcitabina-DP y la gemcitabina-TP. Esta enzima se satura cuando la gemcitabina se infunde según la pauta habitual de 30 minutos. En estudios farmacocinéticos se vio cómo la velocidad de infusión que permitía la correcta fosforilación de la gemcitabina es de 10 mg/m²/min. En un estudio fase III del ECOG comunicado en el 2006 (12) se randomizaron 832 pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado a recibir gemcitabina en 30 min (1.000 mg/m² i.v. en 30 min/semana x 3 semanas cada 4 semanas) vs. gemcitabina a VDF (1.500 mg/m² i.v. en 150 min/semana x 3 semanas cada 4 semana) vs. gemcitabina a VDF + oxaliplatino (Gem-Ox). Se vio una tendencia que rozó la significación estadística hacia mejor supervivencia tanto de gemcitabina VDF (HR 0,83, IC 95% 0,69-1; p = 0,05) como de Gem-Ox (HR 0,88, IC 95% 0,73-1,05; p = 0,16) sobre gemcitabina en pauta habitual, si bien la toxicidad también aumentó significativamente en gemcitabina VDF y Gem-Ox. Con estos datos no puede aconsejarse la gemcitabina VDF como tratamiento de referencia.

PAPEL DEL OXALIPLATINO

En los metaanálisis anteriormente mencionados, combinar gemcitabina con un platino aumentó significativamente la supervivencia, especialmente en pacientes con buen PS (ECOG 0-1). No obstante hay que destacar que en este metaanálisis la mayor parte de los pacientes los aportaban dos estudios fase III que compararon gemcitabina en 30 min vs. Gem-Ox (combinación que aparte de añadir oxaliplatino, utiliza la gemcitabina a VDF). Ya hemos señalado que en el estudio fase III del ECOG comunicado en el 2006, Gem-Ox mostró sólo una tendencia hacia mejor supervivencia que no alcanzó la significación estadística con respecto a gemcitabina infusión de 30 min. Además dado que gemcitabina a VDF (sin oxaliplatino) mostró una tendencia similar, posiblemente gran parte de lo que aporta Gem-Ox se deba más a la utilización de gemcitabina a VDF que a la adición de oxaliplatino. Ante estos datos queda en duda cuál pueda ser el papel del oxaliplatino y de la combinación Gem-Ox en primera línea.

En cuanto a la posibilidad de utilizar oxaliplatino en segunda línea tras fracaso de la gemcitabina, se han comunicado los resultados del fase III CONKO 003. La primera parte de este estudio (13) se planificó incluir 165 pacientes en segunda línea y randomizarlos a oxaliplatino-5-FU-Fol vs. tratamiento sólo sintomático. Finalmente se incluyeron sólo 46 pacientes, pese a lo cual se pudo observar un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia en el brazo con quimioterapia (mediana 4 vs. 2,5 meses, p = 0,008). En la segunda parte del estudio, se randomizaron 168 pacientes en segunda línea y la randomización fue a oxaliplatino-5-FU-Fol vs. 5-FU-Fol y se observó un aumento significativo en la supervivencia en el brazo con oxaliplatino (mediana 6,5 vs. 3,2 meses, p = 0,014). Este estudio sugiere una utilidad de la combinación oxaliplatino-5-FU-Fol como tratamiento de segunda línea tras fracaso a gemcitabina.

FACTORES PREDICTIVOS DE EFICACIA

Se ha comunicado recientemente un estudio realizado sobre los pacientes incluidos en el fase III PA.3 (gem-placebo vs. gem-erlotinib) que analizó la

TABLA II

METAANÁLISIS QUE COMPARAN GEMCITABINA *VERSUS* GEMCITABINA + 2ª DROGA EN CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Autor	Estudios incluidos	Pacientes	Aumento en supervivencia con doblete	p
Bria y cols. (8)	20	6.296	HR: 0,93 (95% CI: 0,84-1,03)	0,17
Sultana y cols. (2)	19	4.697	HR: 0,91 (95% CI: 0,85-0,97)	< 0,05
Heinemann y cols. (9)	15	4.465	HR: 0,91 (95% CI: 0,85-0,97)	0,004
Banu y cols. (10)	23	5.856	Aumento absoluto en supervivencia 12 meses: 4%	< 0,005
Xie y cols. (11)	22	5.473	Aumento absoluto en supervivencia 12 meses: 3%	0,01

influencia de las mutaciones en K-Ras y el número de copias de EGFR (FISH) sobre el beneficio obtenido al añadir erlotinib (15): se incluyeron 117 pacientes en el análisis de K-Ras, viéndose mutaciones en el 79% de los pacientes. Se observó una tendencia hacia mayor supervivencia al añadir erlotinib en los pacientes con K-Ras no mutado (mediana de supervivencia 6,1 vs. 4,5 meses, HR: 0,66, $p = 0,34$), mientras que en los pacientes con K-Ras mutado, no parecía haber ningún beneficio al añadir erlotinib (mediana de supervivencia 6 vs. 7,4 meses, HR: 1,07, $p = 0,78$). En cuanto al número de copias de EGFR (FISH), se pudo analizar en 107 pacientes y en el 47% fue positivo. Se observó una tendencia hacia mayor supervivencia al añadir erlotinib en los pacientes con FISH negativo (mediana de supervivencia 8,4 vs. 6,7 meses, HR: 0,60, $p = 0,08$), mientras que en los pacientes con FISH positivo no parecía haber ningún beneficio al añadir erlotinib (mediana de supervivencia 5,2 vs. 5,2 meses, HR: 0,9, $p = 0,73$) siendo este hallazgo lo opuesto a lo observado con inhibidores de EGFR en cáncer de pulmón o colon. No obstante hay que destacar que el escaso número de pacientes incluidos en este estudio limita mucho la validez de sus observaciones y sería necesario seguir explorando posibles factores predictivos que nos ayuden a escoger el tratamiento más adecuado en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-92.
2. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(18): 2607-15.
3. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-6.
5. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. An exploratory subset analysis. *Annals Oncol* 2007; 1(8) (suppl 7): vii 14 (abs O-0010).
6. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005; (Suppl.3): 4 (Abst PS 11).
7. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2212-7.
8. Bria E, Milella M, Gelibter A, et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real pro-

FUTURO

Se están realizando ensayos clínicos que exploran la utilidad de diferentes fármacos frente a nuevas dianas:

- Multi TKI: sorafenib, sunitinib, axitinib, dasatinib, AZD0530.

- Antiangiogénicos: VEGF-TRAP, PTK 787/ZK.

- Inhibidores IGFR: AMG 749.

- Inhibidores HDAC: Depsipéptido, MGCD0103.

- Dianas Apoptosis: AMG 655, AEG 35156, CS-1008.

- Inhibidores HSP90: KOS-953, IPI-504.

Sería conveniente optimizar el desarrollo preclínico e identificar biomarcadores que permitiesen "enriquecer" la población antes de lanzarse a realizar estudios fase III.

CONCLUSIONES

El pronóstico del cáncer de páncreas avanzado sigue siendo muy pobre hoy en día y a pesar de que combinaciones como gemcitabina-erlotinib y gemcitabina-capecitabina han significado un avance, los resultados siguen siendo decepcionantes. Es necesario seguir investigando nuevas combinaciones en este resistente tumor, incorporando las nuevas dianas e identificando factores predictivos que nos permitan individualizar los tratamientos.

- gress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer* 2007; 110(3): 525-33.
9. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82.
10. Banu E, Banu A, Fodor A, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. *Drugs Aging* 2007; 24(10): 865-79.
11. Xie DR, Liang HL, Wang Y, Guo SS, Yang Q. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World J Gastroenterol* 2006; 12(43): 6973-81.
12. Poplin E, Levy DE, Berlin J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion[FDR]) versus gemcitabine + oxaliplatin(GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings; 24(18S): LBA4004.
13. Oettle H, Pelzer U, Stieler J, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003). *J Clin Oncol* 2005; 23(Jun 20 suppl): abstr 4031
14. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl): abstr 4508.
15. Moore MJ, da Cunha Santos S, Kamel-Reid S, et al. The relationship of K-ras mutations and EGFR gene copy number to outcome in patients treated with Erlotinib on National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial study PA.3. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Jun 20 suppl): abstr 4521.

Bevacizumab. Desarrollo clínico en cáncer de riñón metastásico

P. MAROTO REY

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En más del 75% de los carcinomas de células renales esporádico se pueden identificar mutaciones en el gen de Von Hippel Lindau (VHL), mutación que ocurre de forma precoz en el desarrollo de la neoplasia, por lo que constituye un blanco muy atractivo como diana terapéutica. El gen del VHL es un mediador en la vía de la hipoxia. Una de las consecuencias de la hiperactivación de la vía de la hipoxia es la estimulación de la angiogénesis. La descripción del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), y la formulación de diferentes fármacos que actúan sobre la vía de la angiogénesis han conducido al desarrollo de nuevos tratamientos en el carcinoma renal.

BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo humanizado contra el VEGF, de eficacia ya probada en carcinoma de colon, mama y pulmón. El desarrollo clínico en carcinoma renal lo podemos situar en los trabajos de Yang y cols. en ASCO en 2002 y finalmente publicados en 2003 (1). En un ensayo fase II randomizado de tres ramas de tratamiento con bevacizumab a dosis bajas (3 mg/kg), bevacizumab a dosis altas (10 mg/kg) y placebo, en segunda línea en pacientes con carcinoma renal metastásico en progresión a inmunoterapia con IL2, se observó un beneficio en supervivencia libre de progresión en la rama de dosis altas de bevacizumab con respecto a placebo (4,8 vs. 2,5 m, $p < 0,001$): esta publicación constituyó la primera demostración de eficacia en carcinoma renal de un fármaco no inmunoterápico. Posteriormente, bevacizumab demostró actividad en primera línea de tratamiento en carcinoma renal metastásico en un ensayo fase II randomizado en que se comparó bevacizumab más placebo contra bevacizumab más erlotinib. El ensayo fue negativo ya que no se demostró un beneficio en bloquear la vía del EGFR, sin embargo demostró nuevamente la eficacia de la terapia anti-VEGF en carcinoma renal ya que bevacizumab proporcionó un aumento del tiempo a progresión de 8.5 meses y una tasa de respuesta de un 13%, con un beneficio clínico (pacientes que no progresan de inicio, o lo que es

lo mismo, la suma de respuestas parciales y estabilizaciones, de un 81%) (2).

Tras la demostración de la eficacia en primera y segunda línea, el siguiente paso fue la comparación con el estándar de tratamiento, que en carcinoma renal metastásico era interferón. Por razones éticas, se eligió combinar en dos estudios fase III bevacizumab con interferón en lugar de una monoterapia con bevacizumab contra interferón. En el primero de ellos, el estudio AVOREN (3), bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg más interferón 9 MU se comparó con Interferón 9 MU en pacientes con carcinoma renal metastásico nefrectomizados. El objetivo inicial era supervivencia específica, si bien con la eclosión de las nuevas terapias antianangiogénicas (especialmente los resultados con el tratamiento con Sorafenib), y ante los resultados positivos en supervivencia libre de progresión en el análisis intermedio, por cuestión ética se decidió modificar el objetivo principal y considerar la supervivencia libre de progresión. En este estudio, la tasa de respuesta fue superior para la combinación de interferón y bevacizumab (31 vs. 13%), así como la supervivencia libre de progresión (10,2 vs. 5,4 m, $p < 0,001$) (Fig. 1). La toxicidad fue, sin embargo, superior con la combinación ya que se sumó la toxicidad atribuible a interferón con la

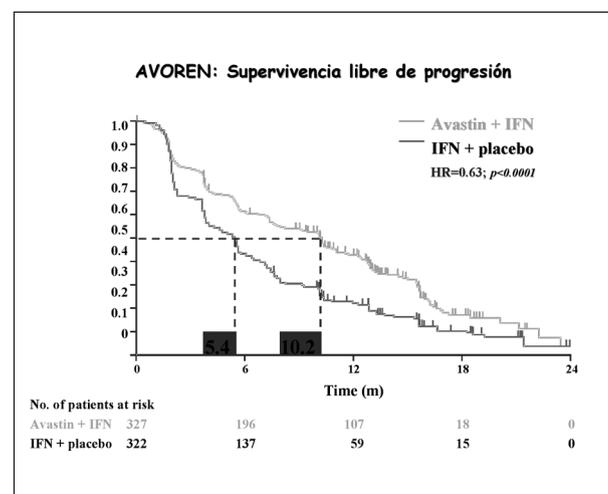


Fig. 1.

toxicidad atribuible a bevacizumab (las dos toxicidades más frecuentes fueron astenia y anorexia en ambas ramas de tratamiento, como toxicidades atribuibles a bevacizumab hipertensión y proteinuria). La dosis de interferón podía reducirse en caso de toxicidad a 6 y 3 millones de UI de forma escalonada. En un análisis de subgrupo publicado recientemente, la toxicidad asociada a la combinación disminuye de forma clara tras la reducción de interferón, y lo que es más importante, no parece que haya una menor tasa de respuesta o una reducción en el intervalo a progresión en estos pacientes (4). La hipótesis de mantener eficacia con menor toxicidad por medio de una dosis más reducida de interferón se está explorando en la actualidad en un ensayo fase II randomizado.

Finalmente, los resultados de AVOREN fueron confirmados en un segundo ensayo fase III del grupo cooperativo CALGB publicado recientemente (5). En este segundo estudio, bevacizumab más interferón se comparó con interferón a las mismas dosis y en un grupo similar de pacientes, si bien la nefrectomía no era necesaria (se incluyeron un 15% de pacientes no nefrectomizados). La tasa de respuesta y el intervalo libre de progresión fue nuevamente superior en la rama de interferón + bevacizumab, con un perfil de toxicidad similar al observado en AVOREN y nuevamente atribuible en su mayoría a interferón (Fig. 2).

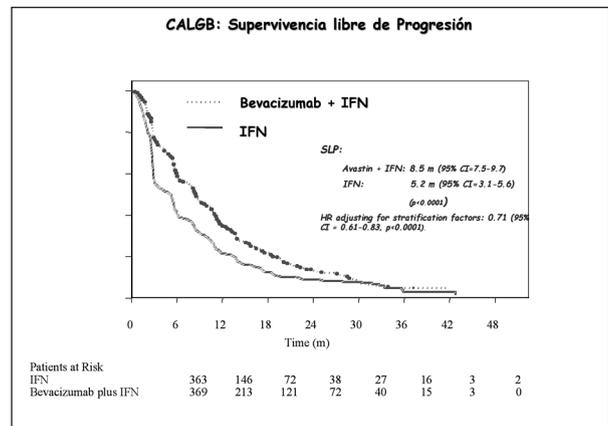


Fig. 2.

CONCLUSIONES

Bevacizumab + interferón constituye un nuevo estándar de tratamiento en primera línea en el carcinoma de células renales metastásico de pronóstico bueno e intermedio. El perfil de la toxicidad de la combinación es debido mayoritariamente al interferón. La ratio eficacia/toxicidad podría mejorar con una disminución de la dosis de interferón, sin que parezca tener impacto en la eficacia de la combinación, hipótesis en estudio en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 427-34.
2. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4536-41.
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103-11.
4. Melichar, et al. ESMO 2008.
5. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5422-8.

Cáncer de riñón: los inhibidores del M-TOR: temsirolimus

J. BELLMUNT

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Los avances en la comprensión de la biología molecular del CCR han dado lugar al desarrollo de tratamientos biológicos dirigidos (terapias diana) que representan (tras más de quince años disponiendo tan sólo de las citoquinas como arma terapéutica) un avance significativo en el tratamiento de esta patología, con una mejora importante en la supervivencia libre de enfermedad y gracias a algunos fármacos, de la supervivencia global. Asimismo, el perfil de toxicidad con respecto a los tratamientos considerados estándar, como las citoquinas, ha mejorado de forma ostensible. Se han descrito varias dianas terapéuticas de posible interés en el tratamiento del CCR. Entre otras, las mejor caracterizadas son las implicadas en la proliferación celular, como la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la vía del mTOR y la de la Raf-kinasa, así como las implicadas en la angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), sin olvidar el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Destaca la inactivación por mutación o hipermetilación en el gen de von Hippel Lindau (VHL) (presente en el 75% de los CCR esporádicos) que da lugar a una regulación positiva de varios genes implicados en la angiogénesis, como el VEGFR y PDGFR (1).

Aunque no todos los pacientes con CCR presentan anomalías en el gen VHL, casi todos ellos muestran una sobreexpresión del RNA mensajero (mRNA) del VEGF, o niveles elevados de la proteína VEGF₂ lo cual sugiere que vías alternativas independientes de VHL podrían promover la expresión de VEGF, y que, probablemente, estas estén implicadas en la oncogénesis del CCR. Otras vías activadas en el CCR son la vía del EGFR y la de la mTOR, que regulan la supervivencia y el crecimiento celular.

Se ha descrito un efecto beneficioso sobre la supervivencia global con el uso de temsirolimus, y de la supervivencia libre de progresión con sunitinib, sorafenib, la combinación bevacizumab/interferón y con everolimus, en ensayos aleatorizados que han dado lugar a la rápida autorización de sunitinib, sorafenib, bevacizumab/interferón y temsirolimus por la FDA y/o la EMEA para el CCR avanzado.

En relación a los inhibidores de mTOR, diversos compuestos, tales como rapamicina, CCI-779 (temsirolimus) y RAD-001, han sido desarrollados para inhibir

mTOR y prevenir de esta manera la iniciación transnacional (3-5).

En el laboratorio, la inactivación de pVHL sensibiliza las células a la inhibición de mTOR de una manera dependiente de HIF (6). En estudios clínicos fase II en pacientes con CCR metastásico refractarios a citoquinas, el tratamiento con el inhibidor de mTOR CCI-779 (temsirolimus) produjo una tasa de respuestas objetivas del 7%, incluyendo una respuesta completa y un 17% de estabilizaciones a las 24 semanas (7).

La notable actividad de este fármaco en pacientes con CCR con características de mal pronóstico, propició un estudio fase III comparando CCI-779, IFN- α o la combinación de los dos en 626 pacientes de mal pronóstico, demostrando un aumento significativo de la supervivencia para la rama de CCI-779 (10,9 meses), comparado con IFN- α (7,3 meses) o la combinación de ambos (8,4 meses) (8). Este es el primer estudio que demuestra un aumento significativo de la supervivencia en pacientes con CCR metastásico en pacientes con criterios de mal pronóstico, lo que ha determinado su reciente aprobación por la FDA y la EMEA de forma global. El perfil de toxicidad de este fármaco lo hace favorable con respecto al resto de fármacos antiangiogénicos utilizados en el cáncer renal (11). En la misma línea que temsirolimus pero por vía oral, se ha desarrollado RAD001 (everolimus) un inhibidor oral de la serina-treonina kinasa de mTOR. En un ensayo clínico fase II en 25 pacientes con CCR metastásico se demostró que RAD001 fue bien tolerado cuando se administraba por vía oral a una dosis de 10 mg diarios sin interrupciones (ciclo de 28 días). Los resultados de eficacia pusieron de manifiesto una actividad antitumoral prometedora demostrada por una tasa de respuestas parciales del 36% y una prolongada media de tiempo a la progresión de más de tres meses en el 86% de los pacientes (9). En un estudio fase III en pacientes con cáncer renal que habían progresado a un tratamiento con inhibidores de tirosín cinasa, y aleatorizados a recibir everolimus o placebo, los sujetos que recibieron everolimus presentaron una media de supervivencia libre de progresión de 4,0 meses (95% CI: 3,7-5,5) comparado con 1,9 con los que recibieron placebo (95% CI: 1,8-1,9). Demostración de que los inhibidores de mTOR son una opción de tratamiento al fallo de inhibidores de tirosín cinasa como sorafenib o sunitinib (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney cancer. *Kidney Int* 2006; 69: 1302-307.
2. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1028-043.
3. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, et al. Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 27975-981.
4. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 7004-14.
5. Brugarolas JB, Vázquez F, Reddy A, et al. TSC2 regulates VEGF through mTOR-dependent and-independent pathways. *Cancer Cell* 2003; 4: 147-58.
6. Thomas GV, Tran C, Mellinghoff IK, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006; 12: 122-27.
7. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18.
8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-281.
9. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1387-92.
10. Amato RJ, Misellati A, Khan M, et al. A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s (abstract 4530).
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637): 449-56.

Cáncer de riñón: sunitinib, indicación y resultados

J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de riñón ha sido considerado durante décadas una neoplasia de no alta incidencia, cuyo tratamiento quirúrgico era la única forma eficaz de controlar la evolución fatal de los pacientes. Representa el 3% de todos los tumores, siendo el carcinoma de células claras el más frecuente (60 al 70%). Es aproximadamente dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y la edad media de incidencia corresponde a la década de los 60. Se estima, además, que es responsable de la muerte de 95.000 personas al año en el mundo. El hallazgo incidental u ocasional de los tumores renales en pacientes asintomáticos ha pasado a ser de un 13% en la década de los setenta a un 60% en los noventa, lo cual ha permitido que la supervivencia global de esta patología a 5 años se sitúe cerca del 60% (1). En España, en el año 2002 fallecieron 1.470 pacientes por cáncer renal, lo que constituye el 1,5% de la mortalidad oncológica (2).

El tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) se ha modificado en gran medida en los últimos años. Generalmente, los pacientes en estadios I y II son buenos candidatos para cirugía, que es una opción terapéutica curativa en muchos de los casos. Lamentablemente, hasta un 30% de los pacientes con CCR presenta enfermedad avanzada (estadio IV) en el momento del diagnóstico y un 20%-30% con la enfermedad inicialmente localizada experimenta recidiva tras la nefrectomía. La administración clásica con interferón y/o interleuquina 2 logró resultados poco esperanzadores (con tasas de respuesta inferiores al 15%) y con una relación beneficio/toxicidad no siempre adecuada, de manera que se han ido investigando otras terapias que mejoren la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma de células renales han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores. En este sentido, se sabe que las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos. Las evidencias que sustentan el uso de terapia anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) provienen de varias fuentes. En los años noventa se describió el papel de la proteína VHL (von Piel-Lindau) en el control del factor induci-

ble por hipoxia alfa (HIF) en condiciones de normoxia además de la inducción de VEGF, TGF-alfa (factor de crecimiento transformante) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) por parte del HIF-alfa. Cuando hay una mutación o delección del gen de VHL (como ocurre en un 70% de los casos de cáncer renal de células claras) se acumula HIF-alfa y, en consecuencia, se liberan factores proangiogénicos (VEGF), incluso en condiciones de normoxia, además de TGF-alfa y PDGF que estimulan el crecimiento de forma autocrina (3).

En los últimos años hemos asistido a la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal. Todos estos agentes han sido estudiados en profundidad demostrando una importante actividad y beneficio clínico, así como una buena relación eficacia/toxicidad en los pacientes que los reciben.

Entre estos fármacos destaca el sunitinib por ser el más desarrollado clínicamente y el que tiene una actividad más demostrada tanto en primera como en segunda línea de tratamiento. Sunitinib (SU11248) es un inhibidor oral multiselectivo de la actividad tirosín-quinasa del VEGFR-2 y PDGFR- β , con actividad adicional sobre c-kit y FLT-3; lo cual le permite tener una actividad antiangiogénica y antitumoral intrínseca. Distintos ensayos fase I y determinaciones farmacocinéticas, presentadas en ASCO 2003, pusieron de manifiesto una semivida media prolongada y una farmacocinética lineal a las dosis probadas (50-150 mg), sin interferir con las comidas ni evidenciarse acumulación del fármaco a dosis repetidas; de manera que los niveles terapéuticos óptimos se alcanzaban con dosis de 50 mg/día. Los estudios fase I incluyeron pacientes con una gran variedad de tumores sólidos, con cerca de 160 pacientes, objetivando un 5% de respuestas parciales (RP) y un 50% de estabilizaciones (EE), animando a su desarrollo posterior en estudios fase II.

Dos estudios fase II, independientes, multicéntricos, de un solo brazo, en pacientes refractarios a citoquinas, fueron llevados a cabo durante los años 2003 y 2004. El primero de ellos (E1006), publicado por Motzer y cols., reclutó un total de 106 pacientes que recibieron sunitinib 50 mg/día durante cuatro semanas consecutivas seguidas de dos semanas de descanso (4). De los 105

pacientes evaluables, 36 pacientes alcanzaron RP (34%, IC 95% 25-44%), con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,3 meses (IC 95% 7,8-14,5 meses). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la astenia (28%) y la diarrea (20%). Una actualización posterior de este estudio continuó mostrando una tasa de RP del 33%, con una mediana de duración de la respuesta de 14 meses, así como una SLP de 8,8 meses. Además, con una mediana de seguimiento de 29,7 meses, 43 pacientes continuaban vivos; alcanzando una supervivencia global de 23,9 meses (5). El segundo estudio confirmó los resultados anteriores. El estudio E014 reclutó un total de 63 pacientes, mostrando una tasa de RP del 40%, con una SLP de 8,7 meses, con un 36% de astenias y 24% de diarreas (sin alcanzar toxicidades grado IV) (6). Los resultados de estos estudios fase II permitieron la autorización de sunitinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado tras fracaso a terapias previas con interferón o IL2.

También se intentó utilizar la pauta continua de 37,5 mg/día en lugar de la habitual de 50 mg/día, 4 semanas sí y 2 no; con el objetivo de intentar mantener inhibidos los factores que pueden favorecer el crecimiento tumoral. En un total de 103 pacientes con cáncer renal metastásico refractarios a citoquinas se usó la pauta de 37,5 mg/día continuamente, logrando un 14,6% de respuestas y un 66% de estabilizaciones, con una SLP de 8,3 meses. Los efectos secundarios observados fueron hipertensión, anorexia y diarrea similares que con la pauta habitual, aunque con una astenia más intensa y mantenida, lo que ha llevado a no seguir desarrollando este esquema de tratamiento.

A la luz de estos resultados, se realizó un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico e internacional, para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con INF-alfa en pacientes con carcinoma de células renales metastásico no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los brazos de tratamiento; recibieron o bien sunitinib en ciclos repetidos de 6 semanas consistentes en una administración diaria de 50 mg durante 4 semanas seguidas de dos de descanso (régimen 4/2) o bien INF-alfa administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda y 9 MU la tercera en tres días no consecutivos a la semana. El objetivo principal del estudio fue la SLP logrando 11 meses los pacientes que recibieron sunitinib frente a 5 meses los de INF-alfa ($p < 0,001$). La publicación de este estudio se llevó a cabo en enero de 2007, mostrando una tasa de RP del 31 vs. 6% ($p < 0,001$) y en ese momento no se habían alcanzado las medianas de supervivencia (7). Estos beneficios se mantuvieron teniendo en cuenta todos y cada uno de los factores pronósticos (sexo, edad, nefrectomía previa, ECOG, niveles de LDH, calcio o hemoglobina). En cuanto a la toxicidad, fue en general leve o moderada para ambos tratamientos. La astenia grado III-IV fue significativamente mayor en el grupo con interferón (12 vs. 7%), sin embargo los pacientes tratados con sunitinib presentaron mayor incidencia de diarrea grado III-IV (5 vs. 0%), vómitos (4 vs. 0%), hipertensión grado

III-IV (8 vs. 1%) y síndrome mano-pie grado III-IV (5 vs. 0%). En cuanto a las alteraciones analíticas grado III-IV, la neutropenia (12%) y la trombopenia (8%) fueron más frecuentes en el brazo de tratamiento con sunitinib. Sin embargo, un análisis de la calidad de vida de los pacientes según recibiesen sunitinib o INF-alfa, logrando una diferencia también significativa a favor de los pacientes que recibieron sunitinib.

En la última reunión de ASCO 2008 se presentaron tres comunicaciones orales relacionadas con sunitinib en cáncer renal. La más importante de ellas hacía referencia a una actualización del estudio fase III. Con un mayor seguimiento, se dieron a conocer resultados favorables a sunitinib tanto en SLP (11 vs. 5 meses, $p < 0,001$), RP por comité independiente (39 vs. 8%, $p < 0,001$), como en SG (26,4 vs. 21,8 meses, $p = 0,051$). El impacto fue aún mayor al censurar aquellos pacientes que fueron cruzados desde la rama de INF-alfa a la rama de sunitinib (26,4 vs. 20 meses; $p = 0,0362$) y si sólo se contabilizan aquellos pacientes que no recibieron segundas líneas (28,1 vs. 14,1 meses; $p = 0,0033$) (8).

Los resultados de este estudio fase III randomizado han establecido el papel de los inhibidores de VEGFR, y en concreto de sunitinib, en la primera línea de tratamiento del carcinoma renal avanzado, desplazando el tratamiento convencional con citoquinas. No obstante, en algunos pacientes muy seleccionados, IL-2 intravenosa a dosis altas podría jugar aún un papel. Se necesitan estudios adicionales para determinarlo, especialmente aquellos dirigidos a identificar factores predictivos de respuesta a los diferentes tratamientos.

Además de su utilidad en primera línea, sunitinib ha demostrado beneficio en pacientes refractarios a otros fármacos antiangiogénicos como bevacizumab. Así, Rini y cols. llevaron a cabo un estudio fase II con el objetivo de evaluar la actividad de sunitinib en 61 pacientes con carcinoma renal avanzado que progresaron a una terapia previa con bevacizumab (9). Sunitinib logró, en segunda línea, un 23% de respuestas objetivas y un 57% de estabilizaciones, con una SLP de 30,4 semanas y una SG de 47,1 semanas. Se confirmó así que sunitinib podría inhibir la señal implicada en la resistencia al anticuerpo monoclonal en pacientes con cáncer renal metastásico (Tabla I).

En la reunión de ASCO 2008 se presentaron algunos datos aplicados muy interesantes. Un estudio llevado a cabo en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* examinó el factor inducible por la hipoxia (HIF) tanto en líneas celulares como en muestras tumorales, demostrando, de hecho, que la actividad de HIF subyace bajo la progresión del carcinoma renal y quizás potencia la sensibilidad a la terapia con sunitinib (11). De hecho, niveles elevados de esta sustancia se correlacionaban con un mayor número de respuestas con sunitinib. Sin embargo, se precisan más trabajos para explorar esta hipótesis. Además, un grupo de la *Cleveland Clinic* estudió unas variaciones del ADN llamadas polimorfismos de nucleótido simple (conocidos por sus siglas en inglés, SNP) y su asociación con la toxicidad al sunitinib en los pacientes con carcinoma renal metastásico

TABLA I
ESTUDIOS PUBLICADOS CON SUNITINIB EN CÁNCER RENAL

	<i>Motzer y cols.</i> (4)	<i>Motzer y cols.</i> (5)	<i>Motzer y cols.</i> (6)	<i>Motzer y cols.</i> (7)	<i>Figlin y cols.</i> (8)	<i>Motzer y cols.</i> (10)
Nº pacientes	106	106	63	750	750	375
Tasa de respuesta (RR)	34% revisor 43% investigat	33%	40%	31%	39% rev 47% invest	46%
Supervivencia libre de enfermedad (PFS)	8,3 meses rev 8,2 meses inv	8,8 meses	11 meses inv	11 meses	11 meses rev	10,8 meses
Tiempo a la progresión (TTP)	–	10,7 meses	8,7 meses	–	–	
Media de duración de la respuesta	–	14 meses		–	–	
Supervivencia global (OS)	–	23,9 meses	16,4 meses	–	26,4 meses (28,1 meses para los que no recibieron tratamiento posterior)	

(12). Se descubrió que aproximadamente 31 de estas variaciones genéticas eran significativamente diferentes entre un grupo con toxicidad importante por sunitinib y otro grupo que no sufrió toxicidad por dicho fármaco. Este es un primer paso importante para identificar de forma prospectiva a los pacientes que pueden o no sufrir la toxicidad asociada al uso de este fármaco.

Con el objetivo de continuar estudiando el papel de sunitinib en cáncer renal, se están llevando a cabo numerosos estudios de combinación o en situaciones terapéuticas diferentes. Entre los primeros, los que resultan más atractivos son los que permiten bloquear varios receptores o factores de crecimiento que están

sobreexpresados por la alteración del gen VHL (combinaciones horizontales) o bloquear la secuencia de transducción de señales (combinaciones verticales). En este sentido se han diseñado estudios de combinación de sunitinib con bevacizumab, everolimus o temsirolimus. Entre los segundos, destaca la presencia de estudios en adyuvancia con sunitinib, como el estudio NCT00375674, que evaluará el impacto de este fármaco en términos de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinomas renales con predominio de células claras resecaos y que pertenecen al subgrupo de alto riesgo de recidiva utilizando el nomograma de la Universidad de California (UISS).

BIBLIOGRAFÍA

- Jayson M, Saunders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51: 203-5.
- Santos Arrontes D, de Castro Barbosa F, Valer López-Fando MP, et al. Carcinoma renal de células claras. Análisis de incidencia y supervivencia en un área sanitaria de 90.000 habitantes. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 233-7.
- Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1028-43.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-24.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178: 1883-7.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
- Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (INF-) alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 256s. Abstract 5024.
- Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3743-8.
- Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.
- Patel PH, Chadalavada RS, Ishill NM, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1-alpha and 2-alpha levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 252s. Abstract 5008.
- Faber PW, Vaziri SA, Wood L, et al. Potential non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) associated with toxicity in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 252s. Abstract 5009.

¿Hemos resuelto el dilema de la secuencia de los inhibidores de aromatasa?

J. DE LA HABA-RODRÍGUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Desde hace algo menos de una década el tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama ha experimentado cambios importantes basados fundamentalmente en la evidencia aportada por ensayos clínicos en los que se pone de manifiesto que sustituir el tamoxifeno o bien añadirle un inhibidor de aromatasa de manera secuencial es mejor, al menos en supervivencia libre de enfermedad (Baum, Budzar et al. 2002; Boccardo 2004; Coombes, Hall et al. 2004; Jakesz, Jonat et al. 2005; Jones, Seynaeve et al. 2008).

Durante este tiempo los dos puntos fundamentales de discusión han sido:

1. ¿Podemos seleccionar a aquellos pacientes que se benefician más del tratamiento con inhibidores de aromatasa, o aquellos de igual manera se benefician del tamoxifeno o el inhibidor?

Sin dejar de reconocer las ventajas que el ensayo clínico ha supuesto para la medicina en general y fundamentalmente para la oncología, esta herramienta resuelve con dificultad cuestiones como la planteada. Análisis a posteriori realizados en subgrupos han tratado de identificar subgrupos con diferentes comportamientos con respecto al inhibidor de aromatasa. Una mayor expresión de receptores hormonales, la presencia de sobre expresión de Her-2, o la ausencia del receptor de progesterona han resultado ser para algunos estudios indicadores de beneficio para el empleo de alguna de las estrategias de hormonoterapia (Anderson, Bulun et al. 2007). Otros estudios no han encontrado estas diferencias. En la actualidad no tenemos ningún marcador clínico o biológico que de forma prospectiva nos indique quien se beneficia de añadir un inhibidor (Dowsett, Allred et al. 2008).

2. ¿Cual de las dos estrategias, inhibidor 5 años, inhibidor secuencial tras dos años de tamoxifeno...?

Como estrategias de tratamiento hormonal adyuvante con inhibidores de aromatasa se han desarrollado: Inhibidor durante 5 años, tamoxifeno 2-3 años seguido del inhibidor hasta completar los 5 años, tamoxifeno durante 5 años seguido del inhibidor de aromatasa o la secuencia contraria, inhibidor durante

2-3 años y posteriormente tamoxifeno hasta completar 5 años.

De todas las estrategias, hemos ido teniendo datos de superioridad si lo comparamos con el tamoxifeno. Dichos datos de superioridad se han confirmado también en el reciente metaanálisis comunicado en San Antonio el pasado mes de diciembre. Así, añadir un inhibidor tras dos o tres años de tamoxifeno reduce un 29% la probabilidad de recurrencia y de un 23% cuando lo que se compara es el tamoxifeno frente a 5 años de inhibidor de aromatasa. No se han comunicado hasta el momento diferencias en la supervivencia.

En este pasado mes de diciembre también se han presentado datos del tan esperado BIG.1-98. Este estudio incluye en su diseño la comparación directa entre tamoxifeno 5 años, letrozol 5 años, letrozol seguido de tamoxifeno y tamoxifeno seguido de letrozol.

Después de una mediana de seguimiento de algo más de 70 meses y más de 6.000 incluidos. La primera conclusión del estudio es la confirmación de la superioridad de cualquier estrategia terapéutica que incluya el inhibidor. Los resultados que comparan directamente 5 años de inhibidor frente a una estrategia secuencial no han mostrado diferencias por lo que *a priori* y siendo metodológicamente estrictos podríamos responder a la pregunta planteada al principio diciendo: Hemos resuelto el dilema. Da lo mismo la estrategia empleada siempre y cuando se incluya en ella un inhibidor. Sin embargo, los datos tal y como se presentaron dejan entrever, sin que se confirmen con diferencias estadísticamente significativas, que comenzar con un inhibidor en aquellas mujeres de alto riesgo puede ser la mejor opción.

Lejos queda el haber resuelto las dudas sobre la mejor secuencia en hormonoterapia adyuvante sobre todo si tenemos en cuenta que no se han tenido en cuenta en estos estudios factores que pueden resultar importantes como puede ser el cumplimiento terapéutico, factores constitutivos como polimorfismos enzimáticos como CYP2D6 o de que manera los diferentes fenotipos luminal pueden estar condicionando el obtener resultado más contundentes sobre las diferentes estrategias hormonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baum M, Budzar AU, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-9.
2. Boccardo F. Switching trial of adjuvant tamoxifen with an aromatase inhibitor in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5 Suppl 1: S13-7.
3. Coombes RC, Hall E, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1081-92.
4. Jakesz R, Jonat W, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484): 455-62.
5. Jones SE, Seynaeve C, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *SABCS 2008*.
6. Anderson H, Bulun S, et al. Predictors of response to aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106(1-5): 49-54.
7. Dowsett M, Allred C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1059-65.

¿Qué papel pueden representar los bifosfonatos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama?

M. GUIRADO, E. GÁLVEZ, A. RODRÍGUEZ-LESCURE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante

INTRODUCCIÓN

La pérdida de masa ósea es un proceso fisiológico en la mujer que se acentúa conforme aumenta su edad, especialmente tras la menopausia debido a la disminución en los niveles de estrógenos circulantes. Este desbalance hormonal conlleva un desequilibrio en el proceso de remodelado óseo, contribuyendo al aumento en la resorción ósea frente a la osteogénesis. Las consecuencias de estos procesos son la osteopenia y la osteoporosis (1).

La prevalencia del cáncer de mama está en aumento, afectando a una de cada ocho mujeres en el mundo occidental. Sin embargo los avances en el screening, diagnóstico y tratamiento de estas pacientes, mejoran las tasas de supervivencia. Con esta mejora en las tasas de supervivencia, quedan cada vez más patentes los efectos a largo plazo relacionados con la enfermedad en sí y sus tratamientos (2).

Los tratamientos utilizados en el cáncer de mama en estadio temprano incluyen tanto agentes quimioterápicos como hormonoterapia (3). Los primeros inducen un incremento en la pérdida de masa ósea tanto por el efecto directo de los citostáticos sobre el hueso, como por el efecto sobre la función ovárica induciendo caída estrogénica temporal o permanente (4,5).

En cuanto a la hormonoterapia, tamoxifeno ha demostrado que administrado de forma adyuvante durante 5 años, en pacientes con tumores hormonosensibles, aumenta la supervivencia libre de enfermedad (6). Recientemente, los inhibidores de la aromatasas de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) han demostrado ser más eficaces que tamoxifeno y mejor tolerados. Sin embargo, a pesar de mejorar el perfil de toxicidad frente a tamoxifeno (menos efectos tromboembólicos y carcinoma de endometrio), su impacto sobre la densidad mineral ósea se traduce en un mayor número de fracturas (7).

Por otra parte, el interesante concepto de la prevención de la enfermedad metastásica a nivel óseo con el uso de los bifosfonatos parece sustentarse en la inhibición no sólo de los osteoclastos, sino también en el crecimiento de las células tumorales y la angiogénesis. Hay datos que sugieren que zolendronato disminuye la presencia de células tumorales en la médula ósea.

Por lo tanto, los bifosfonatos en adyuvancia del cáncer de mama se postulan como una terapia con potencial gran impacto al poder prevenir la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento y al poder mejorar el desarrollo de enfermedad metastásica con potencial efecto sobre recaída y mortalidad, cuestión ésta que abre una nueva línea de investigación a la luz de comunicaciones recientes de estudios en los que se aborda este asunto.

BIFOSFONATOS DE PRIMERA GENERACIÓN

Dos estudios han evaluado el papel de clodronato en pacientes con cáncer de mama precoz en la prevención de la pérdida de masa ósea. La administración de 1.600 mg de clodronato vía oral/d, resultó en una disminución en la pérdida de densidad mineral ósea frente a placebo en pacientes tratadas con tamoxifeno o toremifeno, y en aquéllas en las que el tratamiento quimioterápico indujo una supresión ovárica. Sin embargo, en este último grupo de pacientes, clodronato no fue capaz de prevenir por completo la pérdida de masa ósea en las mujeres con amenorrea inducida por la quimioterapia que sufrieron una pérdida de aproximadamente un 3% por año a nivel de columna lumbar (8,9).

Clodronato es el primer y el único bifosfonato vía oral que ha demostrado aumentar de forma estadísticamente significativa la supervivencia global y reducir la incidencia de metástasis óseas cuando es utilizado en el escenario de la adyuvancia (10). En un gran estudio aleatorizado en el que se incluyeron un total de 1069 pacientes con cáncer de mama estadios I-III, se comparó la administración de 1.600 mg de clodronato vía oral diario con placebo durante dos años. La utilización del bifosfonato adyuvante redujo el riesgo de muerte en un 23% a los 5 años ($p = 0,0048$) y el riesgo de metástasis óseas en un 31% durante el mismo período de tiempo ($p = 0,0043$). Estas diferencias fueron más acentuadas en la cohorte de pacientes de más riesgo para la recaída (estadios II y III); en ellas la mortalidad se redujo en un 26%, y el riesgo de metástasis óseas en un 41% (10).

Con esta información se podría concluir que la administración postoperatoria de clodronato oral junto con el estándar de tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama en estadio precoz (I-III), mejora de forma

significativa la supervivencia libre de progresión y la global, en comparación con aquellas mujeres que reciben únicamente el tratamiento adyuvante estándar (11-13). Sin embargo, en un segundo estudio con 299 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sin afectación ganglionar, en el que las participantes fueron aleatorizadas a recibir clodronato vs. placebo durante un total de 3 años, se demostró que tras 5 años de seguimiento, el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica en el hueso fue similar entre ambos grupos, mientras que las metástasis no óseas aparecieron más frecuentemente en la rama experimental, lo que se tradujo en una supervivencia más pobre en el grupo que recibió clodronato (14). Por tanto, los estudios con clodronato generan resultados, de momento, contradictorios y, por lo tanto, no concluyentes.

BIFOSFONATOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los efectos de pamidronato sobre la densidad mineral ósea muestran que, frente a placebo, es capaz de producir una diferencia sustancial de un 5,1% a nivel de columna lumbar y de un 5,2% a nivel de cuello femoral. Estas diferencias se ven incrementadas en aquellas pacientes en las que se produce una amenorrea inducida por el tratamiento (15).

Los datos obtenidos a partir de un estudio con 953 pacientes con cáncer de mama no metastásico, que fueron distribuidas aleatoriamente a recibir pamidronato vía oral frente a placebo, no apoyan la utilización de este bifosfonato en la adyuvancia pues el riesgo de fracturas, aparición de metástasis óseas y de muerte es el mismo en la rama control que en la experimental (16).

Los resultados de un pequeño estudio previo realizado en 1997, con 88 mujeres con cáncer de mama y afectación axilar (4 o más ganglios afectados), en el que se evaluó el pamidronato en infusión intravenosa, sugieren un efecto preventivo sobre la pérdida de masa ósea y el desarrollo de enfermedad metastásica ósea, sin efectos sobre la recurrencia local ni las metástasis viscerales (17).

BIFOSFONATOS DE TERCERA GENERACIÓN

Hasta el momento hay datos sobre tres ensayos clínicos cuyos resultados avalan el efecto preventivo de zolendronato sobre la pérdida de masa ósea inducida por los inhibidores de la aromatasas en mujeres.

En el estudio ABCSG 12, mujeres premenopáusicas con cáncer de mama inicial fueron aleatorizadas a 4 ramas de tratamiento: todas recibieron goserelina 3,6 mg/mes, dos grupos con tamoxifeno 20 mg/día con o sin ácido zoledrónico, y otros dos grupos con anastrozol 1mg/día con o sin el bifosfonato. Los resultados de este estudio mostraron que la combinación del análogo de LHRH con anastrozol conllevó una mayor pérdida de masa ósea que la combinación con tamoxifeno. Asimismo, la adición de zolendronato a cualquiera de estas combinaciones se tradujo en una disminución en la pér-

dida de masa ósea (18). Aunque en aquellas pacientes que no recibieron ácido zoledrónico se produce una recuperación en la densidad mineral ósea, ésta no alcanza los niveles basales previos al inicio del tratamiento. El zolendronato concomitante previene la pérdida de masa ósea durante el tratamiento hormonal y mejora la densidad mineral de estas mujeres a los 5 años (19).

El estudio Z-FAST evaluó el papel de zolendronato en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas tratadas con letrozol 2,5 mg/día. Un total de 602 mujeres formaron parte del protocolo, la mitad de ellas recibieron desde el inicio ácido zoledrónico 4 mg i.v. cada 6 meses, mientras que la otra mitad sólo lo recibirían si su T-score disminuía por debajo de -2,0 SD o si tenían una fractura. Tras un año de tratamiento, las pacientes de la rama de zolendronato experimentaron un incremento en su densidad mineral ósea del 2% en columna lumbar, y del 1,4% en cuello femoral. En cambio, las mujeres del grupo control sufrieron un descenso en su densidad ósea del 2,6 y 2,1% en columna lumbar y cuello femoral respectivamente (20). Cuando se cuantificaron marcadores de resorción ósea como el N-telopéptido de colágeno tipo I (NTX) o la fosfatasa alcalina específica del hueso, se observaron reducciones significativas en la rama experimental que apoyaban el efecto protector de zolendronato. ZO-FAST es un estudio similar al anterior llevado a cabo en Europa con un tamaño muestral de 1.066 pacientes postmenopáusicas (21).

En un análisis conjunto publicado este año en el que se evalúan conjuntamente los datos de los estudios Z-FAST y ZO-FAST, se objetiva un incremento en la densidad ósea de un 5,2% a nivel lumbar y de un 3,5% a nivel femoral con respecto al grupo control que recibe zolendronato de forma diferida o cuando aparece una fractura. Los marcadores de remodelado óseo (NTX y fosfatasa alcalina específica del hueso), descienden en un 21,3 y un 12,8% en la rama experimental, en tanto que en la rama control sufren un incremento del 21,7 y 24,9% respectivamente.

Pero sin duda alguna, el estudio austriaco y el ZO-Z-FAST han abierto una nueva línea de interés centrada en el impacto del zolendronato sobre la recaída del cáncer de mama cuando se administra en el contexto de la adyuvancia. La actualización del ABCCSG-12 a 5 años fue comunicada en ASCO 2008 por el Dr. Gnant como *late breaking abstract*. El objetivo primario del estudio fue SLE para anastrozol vs. tamoxifeno y para zolendronato + hormonoterapia vs. hormonoterapia sola. SLR, SG y toxicidad fueron objetivos secundarios; la supervivencia libre de metástasis óseas se consideró un análisis exploratorio. No hubo diferencias, con una mediana de seguimiento de 60 meses, entre ambas opciones de hormonoterapia. Sin embargo, la combinación de zolendronato + hormonoterapia se acompañó de una reducción del 36% del riesgo de recaída en comparación con la hormonoterapia sola ($p = 0,011$). Sorprendentemente este beneficio no fue a costa solamente de las metástasis óseas sino que zolendronato redujo también la aparición de cáncer de mama contralateral, la recaída locoregional y la recaída a distancia en general.

El análisis integrado Z-ZO-FAST ha sido publicado este año (22). En este estudio, el objetivo primario fue la comparación para la densidad mineral ósea en columna lumbar a los 12 meses para ambas ramas (zolendronato de inicio vs. diferido). Los objetivos secundarios fueron la comparación para densidad mineral ósea de la cadera, cambios de marcadores de remodelado óseo, toxicidad a los 12 meses y tiempo a la recurrencia. Con el escaso seguimiento, para este último objetivo, el estudio sugiere un beneficio en recaída para el uso del zolendronato de

inicio (7 recaídas vs. 17: 0,84% vs. 1,9%; $p = 0,0401$).

Las incógnitas y expectativas generadas para el uso de bifosfonatos en adyuvancia habrán de ser resueltas con los resultados de los grandes estudios aleatorizados que se encuentran en marcha en la actualidad, como el AZURE (n = 3.360 pacientes: zolendronato x 5 años vs. observación), NSABP-B34 (n = 3.323 pacientes: clodronato x 3 años vs. placebo) y el SWOG 0307 (n = 6.000 pacientes: zolendronato vs. clodronato oral vs. ibandronato oral).

BIBLIOGRAFÍA

- Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer* 2005; 114: 1010-5.
- Lester J, Dodwell D, McCloskey E, et al. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 115-42.
- Delmas DP, Fontana A. Bone loss induced by cancer treatment and its management. *Eur J Cancer* 1998; 34: 60-2.
- Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1570-93.
- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3306-11.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, et al. Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl. 1: S31-42.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 1997; 75: 602-5.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluoracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-7.
- Powels TJ, Paterson AHG, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-24.
- Powels T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R13.
- Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, et al. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1534-39.
- Diel IJ, Jasche A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to bone marrow—a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 2007-11.
- Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-negative breast cancer patients: 5-years results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 10-7.
- Fuleihan GH, Salamoun M, Mourad YA, et al. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3209-14.
- Kristentesen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, et al. Biphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomized comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 740-6.
- Kokufu I, Kohno N, Takao S, et al. Adjuvant pamidronate therapy for the prevention of bone metastasis in breast cancer patients with four or more positive nodes. Abstract 530. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 8.
- Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 27: 820-8.
- Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet* 2008; 9(9): 840-9.
- Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 829-36.
- Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: The Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006; 15(suppl 1): S30-S40.
- Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitors-associated bone loss in premenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008; 13 (5): 503-14.

Marcadores en el cáncer colorrectal metastásico

J. GARCÍA-FONCILLAS

Departamento de Oncología. Clínica Univ. de Navarra. Pamplona

Desde el punto de vista clínico, Köhne y cols. (1) clasificaron a los pacientes con cáncer de colon metastásico en tres grupos a partir de un estudio de 3.825 casos: bajo riesgo, con una mediana de supervivencia de 15 meses, que incluía pacientes con un ECOG 0/1 y una sola localización metastásica; riesgo intermedio, con una mediana de 10.7 meses, para pacientes con ECOG 0/1, más de una localización tumoral y fosfatasa alcalina < 300 U/l o pacientes con ECOG > 1, leucocitos < 10^9 /l y una sola localización tumoral; y, alto riesgo, con una mediana de supervivencia de 6,1 meses, en el caso de pacientes con un ECOG 0/1, más de una localización tumoral y fosfatasa alcalina ≥ 300 U/l o pacientes con ECOG > 1 y más de una localización tumoral o leucocitos > 10^9 /l.

El irinotecan se hidroliza en su metabolito activo SN-38 por acción de la carboxiesterasa, presente en suero, intestino, tejido tumoral y con alto contenido a nivel hepático. La enzima UGT1A1 (Uridin difosfato-glucuronosil-transferasa-1A) media la glucuronización de SN38 formando un conjugado con el ácido beta-glucurónico (SN-38G) que constituye la vía fundamental de detoxificación del SN38. La superfamilia UGT se ha clasificado en 2 grandes subfamilias UGT1 y UGT2 (2-5). Existe un polimorfismo en la región promotora del gen UGT1A1 (TA)_nTAA-box, que participa en el control de la expresión génica dando lugar a una variación enzimática entre un 30 y 80%. Algunos estudios han demostrado que el incremento en el número de unidades repetitivas en valores de 7 o superiores en este polimorfismo UGT1A1*28 se asocia a un incremento del riesgo de desarrollo de leucopenia y de diarrea retardada severa después del tratamiento con irinotecan (6). Otros estudios han demostrado una buena concordancia entre el genotipaje UGT1A1*28 y una menor eficiencia de la glucuronización de SN-38 y por tanto una significativa relación entre el AUC de SN-38 y el número de alelos TA (7).

La presencia de mutaciones en los codones 12 y 13 del oncogén k-ras determina la resistencia a tratamiento basado en anticuerpos frente al EGFR (8-10); Lievre y cols. (11) determinan que entre los 24 casos de su serie con k-ras mutado no había ningún respondedor a cetuximab frente a un 40% en el grupo de los 65 casos con k-ras no mutado; así mismo, la presencia de k-ras mutado

se asociaba a un descenso significativo en el tiempo a progresión respecto a k-ras nativo (mediana de TTP: 10,1 vs. 31,4 semanas) como también en supervivencia global (mediana de supervivencia global: 10,1 vs. 14,3 meses). Por otra parte, Amado y cols. (12) han comunicado que la eficacia en el tratamiento basado en panitumumab del cáncer colorrectal requiere el estado nativo del k-ras; en este estudio la tasa de riesgo para el grupo con k-ras nativo en el tiempo a progresión fue HR= 0.45 (95% CI: 0,34-0,59) y en el grupo con k-ras mutado HR=0.99 (95% CI, 0,73-1,36).

El 5-fluorouracilo se inactiva en el hígado por la acción de la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD). La falta total o parcial de esta enzima tiene de hecho una estrecha correlación con toxicidad severa en forma de mucositis, granulocitopenia y neuropatía, y algunos casos, de muerte. El análisis de la prevalencia de algunas variantes génicas del DPD entre pacientes con deficiencia de esta enzima han mostrado que la mutación más frecuente corresponde a la transición de G -> A conllevando a un cambio en la zona donadora del fenómeno de corte y empalme (*splicing*) en el exón 14 (IVS14 + 1G > A) en población caucásica (13); esta mutación es responsable de la ausencia del exón 14 en el transcrito de ARNm provocando la producción de un ARNm truncado que virtualmente no muestra actividad enzimática. Este alelo se conoce como DPYD*2A y es una de las variantes asociadas con toxicidad severa al tratamiento de 5-fluorouracilo (14,15).

Otros marcadores pronósticos recientemente descritos son la determinación del número de células tumorales circulantes (CTC) en sangre periférica mediante métodos inmunomagnéticos que permitieron identificar grupos de pacientes con mayor o menor supervivencia según el punto de corte establecido en 3 CTC en 7,5 ml de sangre (16,17). Los pacientes en los que se evidenciaba durante su tratamiento un número superior a 3 CTC/7,5 ml *versus* menos de 3 CTC tuvieron unas medianas de supervivencia de 12,6 y de 21,1 meses, respectivamente (18). Este método fue el factor pronóstico independiente más significativo cuando se incluyó en el análisis multivariante junto con el *performance status*, edad y línea y tipo de tratamiento.

La sobreexpresión de la timidilato sintetasa (TS) se ha encontrado de forma significativamente asociada con

una menor respuesta al tratamiento basado en 5-fluorouracilo tanto en pacientes en adyuvancia como en cáncer de colon metastático (19,20). Varios estudios han propuesto que los polimorfismos del gen que codifica para la timidilato sintetasa pueda afectar la respuesta al 5-fluorouracilo (21,22). La expresión de esta enzima parece depender del número de las copias polimórficas en tándem de repetición que se presenta en la región 5' promotora del gen con una extensión por unidad de 28 pares de bases. Los polimorfismos de esta región (TSER) se detectaron involucrados en la modulación de los niveles de la proteína TS y podrían afectar a la respuesta a fluoropirimidinas (23). La mayoría de los individuos caucásicos pueden ser portadores de 2-3 repeticiones en esta región polimórfica aunque se han reportado secuencias con más copias. Un incremento en el número de repeticiones provocaría un aumento tanto en los niveles de RNA mensajero como de proteína (24,25). Tres copias de estas repeticiones llevarían a un incremento en la expresión de TS de 2,6 veces respecto a la presencia de solo dos copias. Pacientes con cáncer colorrectal que son homocigotos para tres repeticiones muestran niveles altos de ARN mensajero de TS intratumoral, valores incrementados de la proteína y una menor tasa de respuesta a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas en relación con los homocigotos para dos repeticiones. Resultados similares se han obtenido en pacientes con cáncer de colon metastático y en adyuvancia (26). Un metaanálisis de 20 estudios (27) ha hecho posible investigar la asociación entre los niveles de la timidilato sintetasa y la supervivencia de los pacientes de cáncer colorrectal; resultados que han mostrado que altos niveles de TS en pacientes en cualquier estadio son predictivos de pronóstico.

El grupo enzimático 1 de reparación de emparejamiento complementarios inducidos por rayos-X

(XRCC1) contiene un dominio que funciona a nivel de interacción proteína-proteína y que actúa sobre la poli-ADP polimerasa. En el exón 10 del gen XRCC1 se ha descrito un polimorfismo que provoca el cambio de arginina por glutamina en la posición 399 que corresponde al dominio de unión a PARP; la enzima portadora de este polimorfismo es por tanto menos capaz de iniciar la reparación del DNA debido a la alteración en su capacidad de unión (28). En los individuos con este polimorfismo se incrementa la tolerancia al daño de tal manera que pacientes con al menos de estos alelos polimórficos tienen hasta cinco veces mayor probabilidad de fallo al tratamiento con oxaliplatino y 5-fluorouracilo comparados con los pacientes con los dos alelos nativos (29).

Se han evaluado múltiples marcadores surrogados biológicos que pueden indicar respuesta a estos fármacos como podrían ser las técnicas de imagen de RM dinámica, los sistemas de PET evaluando flujo sanguíneo tumoral a través de FDG y agua marcada, mutaciones en k-ras, B-RAF o p53 (30) así como células progenitoras endoteliales circulantes, células endoteliales circulantes maduras o niveles plasmáticos de determinados marcadores angiogénicos como VEGF o bFGF (31-34). No obstante no existen todavía estudios que hayan demostrado la utilidad de estos biomarcadores ni a nivel de sangre periférica o a nivel de inmunohistoquímica en el tumor.

No obstante, se están evaluando muy distintos marcadores pronósticos así como de respuesta a fármacos mediante la utilización de firmas genéticas y de perfiles proteómicos usando plataformas de gran producción y es muy probable que los resultados que se deriven de estos estudios permitan contar con nuevas herramientas en la valoración del paciente y en la identificación de su mejor abordaje terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 308-17.
- Cote JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, et al. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3269-75.
- Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(17): 1290-5.
- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22(8):1382-8.
- Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, Lippe P, Bisonni R et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer* 2006; 106(5): 1007-16.
- Stewart CF, Panetta JC, O'Shaughnessy MA, Throm SL, Fraga CH, Owens T, et al. UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan. *J Clin Oncol* 2007; 25(18): 2594-600.
- Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, Buonadonna A, D'Andrea M, et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3061-8.
- De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 508-15.
- Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96(8): 1166-9.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(8): 3992-5.
- Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 374-9.

12. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626-34.
13. Zhang X, Diasio RB. Regulation of human dihydropyrimidine dehydrogenase: implications in the pharmacogenetics of 5-FU-based chemotherapy. *Pharmacogenomics* 2007; 8(3): 257-65.
14. Yen JL, McLeod HL. Should DPD analysis be required prior to prescribing fluoropyrimidines? *Eur J Cancer* 2007; 43(6): 1011-6.
15. Zhu AX, Puchalski TA, Stanton VP Jr, Ryan DP, Clark JW, Nesbitt S, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase polymorphisms and their association with 5-fluorouracil/leucovorin chemotherapy in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 3(4): 225-34.
16. Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, O'Hara SM, Smirnov DA, Terstappen LW, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6(2): 125-32.
17. Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008.
18. Meropol NJ, Alpaugh RK, Gross S, O'Hara SM, Smirnov DA, Terstappen LW, et al. Circulating tumor cells (CTC) predict progression free (PFS) and overall survival (OS) in colorectal patients. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S).
19. Libra M, Navolanic PM, Talamini R, Cecchin E, Sartor F, Tumolo S, et al. Thymidylate synthetase mRNA levels are increased in liver metastases of colorectal cancer patients resistant to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2004; 4: 11.
20. Ricciardiello L, Ceccarelli C, Angiolini G, Pariali M, Chieco P, Paterini P et al. High thymidylate synthase expression in colorectal cancer with microsatellite instability: implications for chemotherapeutic strategies. *Clin Cancer Res* 2005; 11(11): 4234-40.
21. DiPaolo A, Chu E. The role of thymidylate synthase as a molecular biomarker. *Clin Cancer Res* 2004; 10(2): 411-2.
22. Salgado J, Zabalegui N, Gil C, Monreal I, Rodriguez J, Garcia-Foncillas J. Polymorphisms in the thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes predict response and toxicity to capecitabine-raltitrexed in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2007; 17(2): 325-8.
23. Rahman L, Voeller D, Rahman M, Lipkowitz S, Allegra C, Barrett JC, et al. Thymidylate synthase as an oncogene: a novel role for an essential DNA synthesis enzyme. *Cancer Cell* 2004; 5(4): 341-51.
24. Marcuello E, Altes A, del Rio E, Cesar A, Menoyo A, Baiget M. Single nucleotide polymorphism in the 5' tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 112(5): 733-7.
25. Martinez-Balibrea E, Manzano JL, Martinez-Cardus A, Moran T, Cirauqui B, Catot S, et al. Combined analysis of genetic polymorphisms in thymidylate synthase, uridine diphosphate glucuronosyltransferase and X-ray cross complementing factor 1 genes as a prognostic factor in advanced colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil plus oxaliplatin or irinotecan. *Oncol Rep* 2007; 17(3): 637-45.
26. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoue F, Loriot MA, Tregouet DA, Landi B et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(17): 5880-8.
27. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 529-36.
28. Stoecklacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(2): 344-54.
29. Stoecklacher J, Ghaderi V, Iobal S, Groshen S, Tsao-Wei D, Park D, et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 3075-9.
30. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(13): 981-9.
31. Calvani M, Trisciuglio D, Bergamaschi C, Shoemaker RH, Melillo G. Differential involvement of vascular endothelial growth factor in the survival of hypoxic colon cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68(1): 285-91.
32. Damiano V, Caputo R, Garofalo S, Bianco R, Rosa R, Merola G, et al. TLR9 agonist acts by different mechanisms synergizing with bevacizumab in sensitive and cetuximab-resistant colon cancer xenografts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(30): 12468-73.
33. Logan-Collins JM, Lowy AM, Robinson-Smith TM, Kumar S, Sussman JJ, James LE, et al. VEGF expression predicts survival in patients with peritoneal surface metastases from mucinous adenocarcinoma of the appendix and colon. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(3): 738-44.
34. Varey AH, Rennel ES, Qiu Y, Bevan HS, Perrin RM, Raffy S, et al. VEGF(165)b, an antiangiogenic VEGF-A isoform, binds and inhibits bevacizumab treatment in experimental colorectal carcinoma: balance of pro- and antiangiogenic VEGF-A isoforms has implications for therapy. *Br J Cancer* 2008; 98(8): 1366-79.

KRAS: factor predictivo de respuesta en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

A. CERVANTES

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia

El tratamiento con cetuximab, un anticuerpo quimérico dirigido frente al epitopo extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha mostrado su eficacia en distintas situaciones del cáncer colorectal y es una opción terapéutica bien establecida para pacientes con cáncer de colon avanzado. Es eficaz en pacientes refractarios y en progresión a diversas líneas de quimioterapia, con un efecto de mejora en la calidad de vida y en el control de los síntomas de la enfermedad avanzada, así como prolongación de la supervivencia. Además, en enfermos que progresan a primera línea de tratamientos basados en oxaliplatino, es capaz de incrementar la tasa de respuestas cuando se añade a irinotecán frente a monoterapia con irinotecán con un efecto significativo sobre la calidad de vida y la prolongación del tiempo libre de progresión. Más recientemente, dos ensayos randomizados han mostrado también su eficacia en la primera línea de tratamiento quimioterápico del cáncer de colon avanzado. Su adición a un esquema de FOLFOX4 muestra en un estudio fase II randomizado un tasa de respuestas superior y un mejor tiempo a la progresión frente a quimioterapia sola. En un estudio fase III randomizado que compara la adición de cetuximab a FOLFIRI frente a FOLFIRI solo, mostró así mismo un mejor tiempo a la progresión. Estos hallazgos han hecho considerar su papel en el tratamiento de primera línea.

Inicialmente, el tratamiento con cetuximab se restringía a pacientes que presentaban positividad inmunohistoquímica para el receptor EGFR en el tumor primario o en sus metástasis. Sin embargo, tal requerimiento, ligado a las etapas tempranas del desarrollo del fármaco, ha demostrado un escaso valor predictivo en los pacientes tratados con cetuximab. La tasa de respuestas en monoterapia es del 10% en pacientes con EGFR+, independientemente de la intensidad de la tinción y del número de células EGFR+. Por otra parte, la respuesta a cetuximab no estaba limitada a pacientes EGFR+, y en algunos estudios se apreció una tasa de respuestas similar en casos negativos. La búsqueda de marcadores moleculares predictivos se ha convertido en un aspecto esencial para optimizar el uso de terapias dirigidas frente a dianas moleculares específicas.

La proteína KRAS es una molécula no receptora ligada a la porción interna de la membrana celular que

juega un papel esencial en la transducción de señales desde los receptores de membrana al núcleo. Su estado natural oscila entre su unión a GDP, que se identifica como su estado de reposo o no activo, o a GTP, lo que indica su estado de activación. Las mutaciones del gen KRAS dan lugar a un estado constitutivamente activado, donde KRAS está siempre ligado a GTP y no es posible que los mecanismos que regulan su transformación a KRAS GDP puedan transformarlo. Las mutaciones de KRAS se ubican en los codones 12, 13 y 61 y dan lugar a una activación irreversible de KRAS.

Diversas observaciones retrospectivas de algunas series institucionales y de ensayos prospectivos indican que las mutaciones KRAS son un excelente factor predictivo de ausencia de efecto de los fármacos anti-EGFR. De manera consistente en distintos estudios, los pacientes con mutaciones KRAS no se benefician de tratamientos con cetuximab. Cuando los ensayos clínicos que han establecido el valor de cetuximab en distintas situaciones se han reanalizado teniendo en cuenta el estado mutacional de KRAS, los resultados son inequívocos. La adición de cetuximab carece de efecto ya sea como fármaco único o en combinación con quimioterapia. Sin embargo, la adición de cetuximab a quimioterapia en primera línea de tratamiento produce un beneficio significativo en cualquiera de los parámetros analizados establecidos como objetivo primario (tasa de respuestas en OPUS, Tiempo a la progresión en CRYSTAL) y en algunos parámetros establecidos como objetivos secundarios en el grupo global o en subgrupos tales como los pacientes con sólo metástasis hepáticas. Estos hallazgos refuerzan la opción de cetuximab más quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes con cáncer de colon avanzado en ausencia de mutaciones KRAS.

La búsqueda de otros marcadores complementarios que incrementen o refinen el valor predictivo de KRAS tales como mutaciones de BRAF, PTEN, número de copias del gen, expresión de heregulina y epiregulina, etc., es un aspecto importante para mejorar la capacidad de selección del tratamiento. Actualmente la determinación del estado mutacional de KRAS es un punto esencial que ha de ser valorado en los pacientes con cáncer de colon avanzado antes de definir la opción terapéutica más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-34.
2. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007; 67: 2643-28.
3. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: the OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26:178s, (suppl; abstr 4000)
4. Di Nicolantonio F, Martín M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705-12.
5. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-8.
6. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-65.
7. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3230-7.
8. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al: Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279-86.
9. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3238-45.
10. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26:5s (suppl; abstr 2).
11. Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5668-70.

Nuevas terapias anti-EGFR en cáncer de cabeza y cuello recurrente/metástasico

R. MESIÁ NIN

Servicio de Oncología Médica. ICO-H. Duran i Reynals. Hospitalet de Llobregat, Barcelona

EGFR es una glicoproteína transmembrana que se expresa en condiciones normales y es miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosina-quinasa. El EGFR se expresa en muchos tejidos humanos y la activación del proto-oncogén, que lo codifica, se traduce en una sobreexpresión y como consecuencia se activan varios mecanismos celulares que regulan el crecimiento y la división celular.

EGFR se expresa en más del 90% de los CCC. La sobreexpresión del EGFR en CCC es un factor de mal pronóstico asociándose a un decremento de la supervivencia. Su activación se asocia a fenotipo tumoral: proliferación celular, metastatización, angiogénesis, reducción de la apoptosis, desdiferenciación... El CCC es un tumor particularmente dependiente de la vía EGFR, lo que hace prever que los tratamientos diseñados frente a esta diana pueden tener una alta eficacia terapéutica.

Cetuximab es un anticuerpo quimérico de la subclase IgG1, con una afinidad de unión al EGFR mayor que la del ligando natural EGF. Cetuximab bloquea la unión del EGF y del TGF- α al EGFR e inhibe la activación inducida por el ligando de este receptor tirosina quinasa. Cetuximab también estimula la internalización del EGFR, retirando eficientemente al receptor de la superficie celular e impidiendo así su interacción con el ligando.

Durante la década de los 70 se empezó a utilizar la quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Inicialmente con monoterapia, con metotrexate o bleomicina, posteriormente se añadió el cisplatino, que se asoció a dobles o incluso tripletes con 5-fluorouracilo u otros citostáticos. Pero, así como la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo logró conseguir excelentes tasas de respuesta cuando se utilizaba como inducción, nunca consiguió superar a la monoterapia al intentar mejorar la supervivencia de los enfermos con enfermedad recurrente y metastásica, y sin embargo incrementaba la toxicidad de forma sustancial. El cambio de carboplatino por cisplatino, aunque menos tóxica, redujo la tasa de respuesta en un 10% y tampoco la incorporación más reciente de los taxanos junto a platinos mejoró ni las tasas de respuesta, ni la supervivencia.

Los primeros estudios asociando quimioterapia y cetuximab se desarrollaron en segunda línea de enfermedad recurrente y metastásica, combinando Cetuxi-

mab con un derivado del platino (cisplatino o carboplatino) o en monoterapia (1-3). En el estudio en que se investigó cetuximab en monoterapia en la misma población de pacientes la tasa de respuesta global, la tasa de control de la enfermedad, la mediana del tiempo a progresión y mediana de supervivencia (3) fue superponible a los estudios que combinaron cetuximab y platino. Estos resultados indican que cetuximab en monoterapia proporciona el mismo beneficio que la combinación de cetuximab con un derivado del platino en pacientes que han progresado a una pauta de quimioterapia basada en platino. Los resultados obtenidos en estos 3 estudios son superiores a los resultados históricos observados en este tipo de pacientes: 3,4% de respuestas objetivas y una mediana de supervivencia de 3,5 meses (4).

La combinación de cetuximab y cisplatino en primera línea de tratamiento ya hacía intuir que mejoraba la tasa de respuestas frente a quimioterapia sola, aunque este estudio fase III nunca dispuso de la potencia necesaria para poder demostrar diferencias de supervivencia. El segundo estudio fase III randomizado es este estudio, incluyendo 442 pacientes en 2 grupos de tratamiento: quimioterapia sola (combinación PF, con cisplatino o carboplatino a elegir por cada investigador delante de cada paciente, pero previamente a la randomización) y la asociación de cetuximab con el mismo esquema de quimioterapia. La quimioterapia se daba hasta un máximo de 6 ciclos y en los pacientes con al menos enfermedad estable se podía mantener cetuximab en monoterapia hasta la progresión o toxicidad no aceptable. No se precisaba determinación del status EGFR para incluir los pacientes en el estudio, al analizarlo el 98% de los pacientes tenían detección de EGFR y más del 80% tenían una detección francamente positiva (> 40% de células positivas).

Los resultados son espectaculares en varios aspectos a favor de la combinación PF más cetuximab: se consigue incrementar en más de un 80% la tasa de respuesta, de un 20% a un 36% ($p < 0,001$); una reducción del 46% del riesgo de progresión ($p < 0,001$) y una reducción del 20% del riesgo de muerte ($p = 0,04$), con un incremento de la mediana de supervivencia desde los 7,3 meses hasta los 10,1 meses. Estos resultados se representan en la tabla I, y en las figuras 1 y 2. Es por tanto, el primer estudio randomizado en esta área de tratamiento que consigue superar con significación estadística al esquema clásico PF.

TABLA I

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Variable	PF + cetuximab (n = 222)	PF (n = 220)	Hazard ratio o Odds Ratio (IC 95%)	Valor p
Supervivencia (meses) global libre de progresión	10,1 (8,6-11,2) 5,6 (5-6)	7,4 (6,4-8,3) 3,3 (2,9-4,3)	HR, 0,80 (0,64-0,99) HR, 0,54 (0,43-0,67)	0,04 < 0,001
Mejor respuesta al tratamiento (%) global control enfermedad	36 (29-42) 81 (75-86)	20 (15-25) 60 (53-67)	OR, 2,33 (1,5-3,6) OR, 2,88 (1,87-4,44)	< 0,001 < 0,001
Tiempo al fallo terapéutico (meses)	4,8 (4-5,6)	3 (2,8-3,4)	HR, 0,59 (0,48-0,73)	< 0,001
Duración de la respuesta (meses)	5,6 (4,7-6)	4,7 (3,6-5,9)	HR, 0,76 (0,5-1,17)	0,21

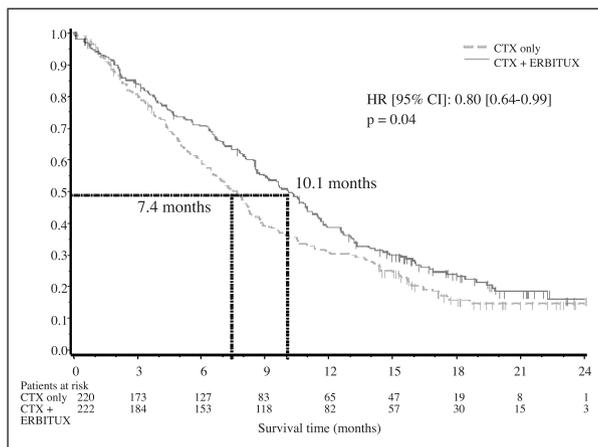


Fig. 1. Supervivencia global con quimioterapia basada en platino con o sin cetuximab.

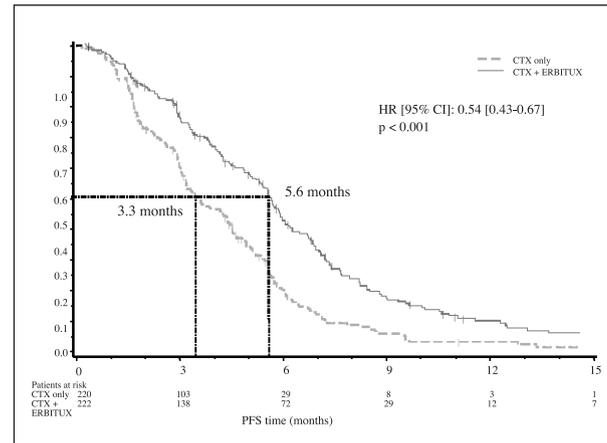


Fig. 2. Supervivencia libre de progresión con quimioterapia basada en platino con o sin cetuximab.

TABLA II

EFECTOS ADVERSOS GRADO 3 Ó 4 EN LA POBLACIÓN DE SEGURIDAD

Evento	PF + cetuximab		PF		Valor p
	Grado 3-4	Grado 4	Grado 3-4	Grado 4	
Neutropenia	22%	4%	23%	8%	n.s.
Neutropenia febril	5%	1%	5%	2%	n.s.
Anemia	13%	1%	19%	1%	n.s.
Trombopenia	11%	0	11%	1%	n.s.
Vómitos	5%	0	3%	0	n.s.
Astenia	5%	< 1%	6%	< 1%	n.s.
Anorexia	5%	1%	1%	< 1%	n.s.
Toxicidad cutánea*	9%	0	< 1%	0	< 0,001
Hipomagnesemia*	5%	4%	1%	< 1%	0,05
Hipocalcemia	4%	2%	1%	0	0,06
Neumonía	4%	1%	2%	< 1%	n.s.
Sepsis*	4%	3%	< 1%	< 1%	0,02

*Toxicidades grado 3-4 que fueron superiores significativamente para la rama PF + cetuximab.

La otra cuestión importante al asociar 2 citostáticos y un anticuerpo era la seguridad. Los patrones de toxicidad de ambos grupos de tratamiento son superponibles y consecuencia de la combinación de citostáticos en casi todos los grupos de toxicidad, incluida la toxicidad hematológica, la digestiva y la constitucional. Únicamente existe un incremento de toxicidad para la combinación con cetuximab en toxicidad cutánea (9% de toxicidad grado 3), hipomagnesemia (9% grado 3-4 vs. < 2%) y episodios de sepsis (7% grado 3-4 vs. 1%). Estos fenómenos sépticos son los que más llaman la atención al eva-

luar las tasas de toxicidades de ambos grupos de tratamiento. Deberá seguirse en el futuro cual es el impacto de este dato en la práctica clínica. No se produjeron muertes tóxicas atribuibles a cetuximab. La tabla II compara la toxicidad en ambos grupos de tratamiento.

En conclusión, la combinación platino + fluorouracilo + cetuximab, supera de forma clara a la combinación estándar y más utilizada en los últimos 30 años en el área de tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica en primera línea, por lo que este esquema pasa a ser el nuevo estándar para este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5578-87.
2. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody Cetuximab in combination with platinum based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5568-77.
3. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2152-5.
4. Leon X, Hitt R, Constela M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol* 2005; 17: 418-24.
5. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8646-54.
6. Vermorken JB, Mesía R, rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116-27.

Cetuximab en primera línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Desde que en el año 2002 Schiller y cols. publicaron la similar eficacia de las cuatro combinaciones quimioterápicas más habitualmente utilizadas (cisplatino + paclitaxel vs. carboplatino + paclitaxel vs. cisplatino + gemcitabina vs. cisplatino + docetaxel) no se ha demostrado, fuera de la importante actividad de erlotinib en los limitados pacientes con mutación con EGFR +, ningún beneficio al añadir cualquier agente al tratamiento estándar en primera línea del cáncer pulmonar no microcítico (CPCNP) hasta la llegada de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra VEGFR (bevacizumab) y EGFR (cetuximab).

Recientemente los estudios ECOG 4599 y AVAIL han demostrado el beneficio en supervivencia global y libre de enfermedad al añadir bevacizumab a las clásicas combinaciones citostáticas de carboplatino + paclitaxel y cisplatino + gemcitabina.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ampliamente sobreexpresado en el CPCNP y, por tanto, un objetivo terapéutico específico interesante en las vías de proliferación tumoral.

Al igual que en otros tumores y con otros anticuerpos monoclonales, cetuximab no demostró una actividad relevante en monoterapia al utilizarlo en pacientes con CPCNP previamente tratado, con una tasa de respuestas del 4,5% y de estabilizaciones del 30,3% (1). Sólo al asociarlo a docetaxel en segunda línea, cetuximab produjo una tasa de respuestas del 28%, estabilizaciones en el 17%, supervivencia libre de progresión (SLP) de 3 meses y supervivencia global (SG) de 7,5 meses (2).

El papel de cetuximab en primera línea de tratamiento del CPCNP se ha demostrado determinante en los últimos meses, fundamentalmente a partir de la presentación del estudio FLEX en ASCO del 2008. Pero no sólo radica en este estudio la evidencia del papel de cetuximab en estas situaciones. En total disponemos de dos estudios fase I-II (cetuximab + gemcitabina/carboplatino, cetuximab + paclitaxel/carboplatino), cuatro fase II (cetuximab + cisplatino/vinorelbina, cetuximab + gemcitabina/platino, cetuximab + carboplatino/paclitaxel, cetuximab + carboplatino/docetaxel) y dos fase III (cetuximab +

cisplatino/vinorelbina, cetuximab + taxano/carboplatino).

Uno de los estudios más interesantes es el fase II denominado LUCAS que comparaba de forma aleatoria cisplatino + vinorelbina +/- cetuximab en 86 pacientes con CPCNP que expresaban EGFR. Los resultados permitían ver una superior actividad del brazo con cetuximab (tasa de respuestas: 35 vs. 28%; estabilizaciones: 49 vs. 40%; control de la enfermedad: 84 vs. 67%, SLP: 5 vs. 4 meses; tasa de SLP a los 12 meses: 15 vs. 0%; SG: 8,3 vs. 7,3 meses y tasa de SG a los 2 años: 16 vs. 0%), con una toxicidad grado 3/4 similar, salvo por un ligero incremento en el brazo con cetuximab en la astenia (19 vs. 2%), toxicidades cutáneas (10 vs. 0%) y neutropenias (50 vs. 37%). Este estudio combinaba dosis habituales de cisplatino (80 mg/m² i.v. día 1), vinorelbina (25 mg/m² i.v. días 1 y 8), cada 3 semanas en los dos brazos del estudio, con cetuximab, en el brazo experimental, a dosis de carga de 400 mg/m² i.v. y después semanalmente 250 mg/m² i.v., permitiendo la continuación del mismo una vez finalizada la quimioterapia en aquellos pacientes que no hubiesen progresado (3).

Otro estudio de interés es el conducido por Robert F. y publicado en 2005. Se trataba de un fase I-II de cetuximab con gemcitabina y carboplatino a dosis y esquema habituales. En este el objetivo principal fue la toxicidad observando que la más llamativa fue el acné-rash (88,6%, grado 4: 20%), sequedad cutánea (34%), astenia (31,4%), mucositis/estomatitis (25,7%), neutropenia (G 4: 14,3%) y trombopenia (G 4: 8,5%). En los 35 pacientes (EGFR +) reclutados se pudo ver un 28,6% de respuestas, SLP de 5,3 meses, SG de 10,3 meses y SG a 1 año del 45,7%. La conclusión de los autores fue que la combinación de cetuximab con gemcitabina y carboplatino era activa y bien tolerada (4). Con un esquema de tratamiento parecido, pero de forma comparativa, fase II, Butts y cols. publicaron en 2007 un estudio que comparaba gemcitabina + cisplatino o carboplatino, con o sin cetuximab asociado, a las dosis estándares. El objetivo principal de este estudio fue la tasa de respuestas y se reclutaron 131 pacientes de los que solo fueron tratados con cisplatino alrededor de un 15%, recibiendo el resto carboplatino en combinación. Los resultados

demonstraron, a pesar del escaso número de pacientes, una ventaja en tasa de respuestas (28 vs. 18%), SLP (5,1 vs. 4,2 meses), SG (12 vs. 9,3 meses) y SG a 12 meses (50 vs. 38%) para los que recibían asociado a la quimioterapia el cetuximab (5).

Una combinación quimioterápica interesante para estudiar en asociación con cetuximab es la de carboplatino y paclitaxel. Tras un estudio fase I-II de Thienelt y cols. (6) con buenos resultados, se puso en marcha un estudio fase II randomizado que comparaba la combinación de carboplatino + paclitaxel + cetuximab, a dosis habituales, cada 3 semanas, con carboplatino + paclitaxel + cetuximab, a dosis semanales de cetuximab (400 → 250 mg/m² semanal) y paclitaxel (100 mg/m² semanal x 3), cada 4 semanas, obteniendo tasas de respuestas similares con los dos esquemas (3 vs. 4 semanas), de 28 y 25%, SLP de 4,5 y 4,2 meses y SG de 11,7 y 9,9 meses (7). Herbst y cols. pusieron en marcha un estudio con esta misma combinación en la que compararon la administración conjunta de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) y cetuximab contra un régimen secuencial en el que primero se daban 4 ciclos de la misma pauta citostática sola y luego recibían durante un año cetuximab semanal. En este estudio fase II randomizado no se observaron diferencias entre las dos ramas, demostrando la no interferencia de la administración simultánea de los citostáticos con este anticuerpo monoclonal, con unos resultados a tener en cuenta (tasa de respuestas: 34 vs. 31%; SLP: 4 vs. 4 meses y SG: 11 vs. 10 meses) (8). Por último, con esta misma combinación se ha realizado un estudio fase III, randomizado, multicéntrico, que comparaba carboplatino (AUC: 6 i.v., día 1) + taxanos (paclitaxel 225 mg/m² i.v. día 1 o docetaxel 75 mg/m² i.v. día 1) frente a los mismos esquemas pero añadiendo la pauta habitual de cetuximab. El objetivo principal de este estudio fue la SLP determinada por un panel independiente externo y se incluyeron 676 pacientes, sin requerir la sobreexpresión de EGFR. Las toxicidades fueron las esperables en los dos grupos, sin que cetuximab añadiese ningún efecto secundario relevante salvo el cutáneo. Las SLP determinada por el panel independiente fueron similares (4,4 vs. 4,2 meses), mientras que la que observaban los investigadores sí que favorecía al brazo de cetuximab (4,3 vs. 3,8 meses; $p < 0,05$), así como, la tasa de respuestas, en este caso valorado externamente o por los que participaron en el estudio, (26 vs. 17%). La comparación de las SG no llegaban a alcanzar la significación estadística (9,7 vs. 8,4 meses; $p: 0,17$; HR: 0,89, IC 95%: 0,75-1,05) (9).

En ASCO del 2008, se presentaron los esperados datos del estudio FLEX que confirmó la actividad del

cetuximab en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea del CPCNP. Se trata de un estudio fase III, randomizado, multicéntrico, que compara la combinación de cisplatino (80 mg/m² i.v. día 1) + vinorelbina (25 mg/m² i.v. días 1 y 8), cada 3 semanas, con o sin cetuximab (400 mg/m² i.v. → 250 mg/m² i.v. semanal hasta la progresión de la enfermedad). El objetivo principal de este estudio fue la SG y se incluyeron 1.125 pacientes con CPCNP, estadios IIIB o IV, con expresión por inmunohistoquímica de EGFR en más de 1 célula. La mediana de ciclos administrados fue de 4 en ambos brazos y la mediana de la intensidad de dosis administrada fue similar. La tasa de respuestas fue superior en el brazo con cetuximab (36 vs. 29%; $p: 0,012$) y se alcanzó el objetivo principal del estudio, observando una superior SG en el brazo que llevaba el anticuerpo monoclonal (4,2 vs. 3,7 meses; $p: 0,015$; HR: 0,860, IC 95%: 0,761-0,971), mientras que la SLP fue similar (4,8 vs. 4,8 meses). El perfil de toxicidad visto no fue superior en el brazo con cetuximab, salvo por el rash acneiforme (10 vs. < 1%). El beneficio en SG se constató en la mayoría de los subgrupos pronósticos (ECOG, estado de fumador, histología, sexo, edad y estadio). El grupo de pacientes asiáticos (121 pacientes) recibió en un 61% de los casos un inhibidor de la tirosinkinasa del EGFR en segunda línea, consiguiendo, dadas las características de la población, una larga supervivencia en los dos brazos, sin existir diferencias entre ellos. Entre los caucásicos (946 pacientes) si que se pudo ver una diferencia significativa entre las SG de los dos brazos (10,5 vs. 9,1 meses; $p: 0,003$; HR: 0,803, IC 95%: 0,694-0,928), siendo la tasa de supervivientes al año del 45% y del 37% en los dos grupos terapéuticos (10).

Recientemente, se han analizado los datos de SG de este estudio según la toxicidad cutánea observada, en controversia en otros tumores, pudiendo comprobarse una importante ventaja entre los pacientes que presentaron rash acneiforme desde el inicio (15 vs. 8,8 meses; $p < 0,001$; HR: 0,631, IC 95%: 0,515-0,774). También se ha podido confirmar esta ventaja en las tasas de respuestas (44 vs. 28%) y en la SLP (5,4 vs. 4,3 meses) a favor del grupo con toxicidad cutánea (11).

En conclusión, podemos decir que cetuximab añade a la quimioterapia estándar, basada en platinos una superior SG en relación con el tratamiento citostático sólo, que este beneficio parece mayor (15 meses) entre los pacientes que presentan desde el inicio rash acneiforme y que se debe incluir esta combinación entre las estándares de tratamiento en primera línea del CPCNP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Pasi A, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5253-8.
2. Kim AM, Mauer HT, Tran D, Liu G, Gladish K, Dicke, et al. A phase II study of cetuximab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-

- small cell lung cancer: final report. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstr 2581).
3. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennecier BC, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. Ann Onc 2008; 19: 362-9.
 4. Robert F, Blumenschein G, Herbst RS, Fossella FV, Tseng J, Saleh MN, et al. Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 9089-96.
 5. Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, Englund CW, Ellison D, Alam Y, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5777-84.
 6. Thienelt CD, Bunn PA, Hanna N, Rosenberg A, Needle MN, Long ME, et al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8786-93.

Panorama actual de los agentes eritropoyéticos

P. GASCÓN VILAPLANA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La publicación en 2001 de un artículo por Littlewood y cols. (1), en donde la corrección de la anemia con epoetina alfa en pacientes con cáncer se asociaba también a un aumento de 6 meses en la supervivencia en el brazo que recibía epoetina (aunque no fuera el *end point* del estudio) desencadenó una profusión de protocolos clínicos confirmatorios. Dos de estos estudios, llamados BEST (2) y ENHANCE (3) tuvieron, de forma inesperada, resultados negativos para el brazo experimental. A los pocos meses de estos resultados aparecían publicados datos que aportaban una posible respuesta biológica: las células tumorales poseían receptores de la eritropoyetina (EPO-R) y por tanto daban una posible explicación a los resultados negativos. Las epoetinas podrían estar promoviendo la proliferación de las células cancerosas (4,5). Como era previsible, todas estas publicaciones y alguna otra aparecida en el último año han causado una gran preocupación en el mundo de la oncología, toda vez que no era fácil ni explicar ni aceptar tan fácilmente unos resultados negativos después de más de 10 años de utilizar las epoetinas para la corrección de la anemia en cáncer, en más de 14.000 pacientes, sin que hubiera surgido ningún tipo de alarma.

Muchas publicaciones han demostrado la presencia de EPO-R en tumores y líneas celulares pero ningún trabajo es conclusivo. De todas ellas se podrían resumir varios hechos: a) los anticuerpos utilizados no eran específicos para el EPO-R; b) existe una homología genética entre el EPO-R y la *heat shock protein 70* (HSP-70); c) en la mayoría de ocasiones los receptores detectados son intracitoplasmáticos; y d) los receptores aunque se expresen no son funcionantes (6-9). En un reciente taller (*Workshop*) sobre receptores de EPO en células tumorales, celebrado a finales del mes de noviembre del 2008 y auspiciado por el NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) se concluyó que la naturaleza de los anticuerpos utilizados en las publicaciones es inespecífica y que por tanto todo lo publicado en la literatura utilizando estos anticuerpos es por definición inespecífico y que habrá que hacer de nuevo los experimentos con anticuerpos específicos. Por tanto, concluía que hasta que no existan nuevos datos, todo es pura especulación.

Existen 8 estudios y 3 metaanálisis recientes (10-19) cuyos resultados son sin embargo favorables a la super-

vivencia. Además, también existen otros dos estudios, en este caso prospectivos y aleatorizados, donde el uso de epoetina se asocia a una respuesta y supervivencia favorables o no desfavorable. El primero es el trabajo de Kosmadakis (15). En este estudio realizado en enfermos con tumores gastrointestinales (n = 63), se administró epoetina con hierro endovenoso (n = 31) o placebo y hierro (n = 32) durante 7 días antes de la cirugía y 7 días después de la intervención. El estudio ha demostrado un menor número de complicaciones postoperatorias y una mejora en la supervivencia al cabo de un año en el brazo de la epoetina comparado con el grupo control. El segundo estudio de Blohmer (16), se inició el año 1999 y lo lleva a cabo el grupo cooperativo alemán AGO/NOGGO. El estudio analiza a mujeres con cáncer de cérvix que reciben tratamiento secuencial adyuvante con quimiorradioterapia y tiene como end-point final la supervivencia libre de enfermedad transcurridos los primeros 5 años. Los resultados sobre 247 mujeres evaluables se presentaron a nivel provisional en el año 2003 con un seguimiento medio de 2 años (16), y demostraron una menor recurrencia de la enfermedad en el brazo con epoetina comparado con el brazo control (83 vs. 75%), aunque no se llega a la significatividad estadística (p = 0,074), probablemente por el bajo número de eventos en ambos brazos (19 vs. 29). Otro estudio en donde el uso de un ARE sale neutral es el estudio BRAVE, en cáncer de mama con epoetina beta (17), el de Pirker en cáncer de pulmón utilizando darbepoetina alfa (18) y el metaanálisis de Hedenus (19).

En el pasado Congreso de la Asociación Hematológica Americana (ASH) de diciembre del año 2008, Julia Bohlius y cols. presentaron su último metaanálisis sobre el tema, este realizado a nivel individual y concluyen que en pacientes con cáncer y anemia que son tratados con epoetinas su HR es de 1.10, lo que les confiere una menor supervivencia comparándolo con el grupo control (20).

En los últimos años han aparecido diversas guías para el manejo de la anemia asociada al cáncer. La primera elaborada conjuntamente por ASCO y ASH (21), más posteriormente la del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (22), y ya más recientemente la publicada por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (23). Las tres guías aconsejan la administración de EPO para pacien-

tes con anemia que estén recibiendo quimioterapia y que tengan unos niveles de Hb < 10g/dl. Sin embargo, las tres guías difieren en algunos aspectos, en particular para aquellos pacientes con niveles de Hb entre 10-12 g/dl. Así, las guías NCCN recomiendan la administración de EPO para valores de entre 10-11 g/dl, mientras que las ASH/ASCO recomiendan que para aquellos pacientes con anemia leve (Hb 10-12 g/dl), su tratamiento se deje a juicio del médico. Por lo que se refiere a las guías más recientes, las de la EORTC, recomiendan que el tratamiento con EPO se inicie de manera temprana, a unos niveles de Hb entre 9-11 g/dl. Curiosamente y por causas de seguridad, en particular la de tromboembolismo, las guías NCCN sugieren corregir la anemia a un valor de Hb de 12 g/dl, mientras que la EORTC recomienda el continuar el tratamiento con EPO mientras los niveles de Hb permanezcan alrededor de los 12 y los pacientes manifiesten mejoría sintomática. Las guías de la EORTC dan dos razones para justificar la administración de EPO a estos pacientes: a) reducir sus necesidades transfusionales; y b) mejorar su calidad de vida.

Como consecuencia de los datos aparecidos en diversas publicaciones en la literatura negativos al uso de las ARE, la FDA emitió una alarma aconsejando que el objetivo de la corrección de la anemia con ARE debe ser de 12, evitando pasarse de este valor. Este comunicado y el último ODAC han provocado una revisión del etiquetado de los ARE en los Estados Unidos. Así se advierte que las ARE no deben utilizarse en aquellos pacientes en los que el tratamiento mielosupresor se de con intención de curación. Los ARE deben usarse en

aquellos casos en los que la transfusión de sangre no sea una opción. El tratamiento con ARE en pacientes recibiendo quimioterapia debe de iniciarse cuando la Hb \geq 10 g/dl, excepto cuando el paciente no pueda tolerar el grado de anemia por sufrir comorbilidades. Si la hemoglobina excede los 12 g/dl, el uso de ARE debe de pararse de manera temporal hasta que los niveles de hemoglobina se acerquen a niveles con riesgo a tener que decidir por una transfusión sanguínea. A poco de salir publicadas las nuevas recomendaciones de la FDA, la EMEA publicó un comunicado en el que sugiere que el tratamiento de elección o preferido para la anemia asociada al cáncer debe ser el de la transfusión sanguínea. Este comunicado de la EMEA totalmente inesperado por la comunidad oncológica, por ir en contra de todos los consensos médicos y de la política de los propios bancos de sangre ha sido recibido con una verdadera avalancha de críticas, por lo que se entiende que es inducir a la mala práctica médica.

Por el momento, quizá sería prudente seguir las recomendaciones de la ODAC (*Oncology Advisory Committee* -FDA), que aconsejaban adherirse a las indicaciones de registro de los diferentes ARE, evitando superar la barrera de los 12g/dl de Hb o de la propia EORTC que aconseja corregir la anemia hasta alcanzar niveles de hemoglobina alrededor de los 12g/dl como una precaución de seguridad.

No hay duda de que este es un capítulo interesante de la biología pero que a nivel clínico se necesitarán pruebas más convincentes para justificar un cambio de actitud clínica. En este sentido es enriquecedor y refrescante dos publicaciones al respecto (24,25).

BIBLIOGRAFÍA

1. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non platinum chemotherapy: results of a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
2. Leyland-Jones, B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *The Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
3. Henke M, Laszig R, Rüe C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
4. Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561-5.
5. Henke M, Mattern D, Pepe M, et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4708-13.
6. Elliot S, Busse L, Bass M, et al. Anti-Epo receptor antibodies do not predict Epo receptor expression. *Blood* 2006; 107: 1892-5.
7. Sinclair AM, Todd MD, Forsythe K, et al. Expression and function of erythropoietin receptors in tumors. *Cancer* 2007; 110: 477-88.
8. Hardee M, Arcasoy M, Blackwell K, Kirkpatrick J, Dewhirst M. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 332-9.
9. Brown W, Maxwell P, Graham A, et al. Erythropoietin receptor expression in non-small cell lung carcinoma: a question of antibody specificity. *Stem Cells* 2007; 25: 718-22.
10. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer E, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 489-98.
11. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double blind placebo controlled randomised phase III trial of darbopoeitin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-20.
12. Coiffier, et al. Effect of epoetin beta on survival, tumor progression and thromboembolic events in patients with lymphoid malignancies receiving chemotherapy: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Blood* 2004; 104: 861a.
13. Safety of erythropoietic receptor agonists (ERAs) in patients with cancer. *Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting (ODAC)*, EDMS-USRA-9005967: 2.0, 2004.
14. Aapro M, et al. Effect of epoetin beta on tumour progression and survival in patients with cancer: a meta-analysis of controlled clinical studies. F. Hoffmann-La Roche, Nutley, USA, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland. *ESMO Abstract*, 2004.
15. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomised double-blind study. *Ann Surg* 2003; 237(3): 417-21.
16. Blohmer J, et al. Impact of epoetin alfa on disease-free survival in high-risk cervical patients receiving sequential adjuvant chemotherapy. *Proceedings ECCO*, 2003.

17. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 592-8.
18. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2342-9.
19. Hedenus M, Vansteenkiste J, Kotasek D, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: disease progression and survival analysis from four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6941-8.
20. Bohlius J, Brillant C, Clarke M, et al. Recombinant human erythropoiesis stimulating agents in cancer patients: individual patient data meta-analysis on behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. *Am Soc Hematol (ASH): late breaking abstract*, 2008.
21. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 19: 4083-107.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue. Version 1.2003. Available at http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html.
23. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43(2): 258-70.
24. Aapro MS, Birgegård G, Bokemeyer C, et al. Erythropoietins should be used according to guidelines. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 412-3.
25. Ludwig H, Anderson K, Dammacco F, et al. ESAs not the culprit: more studies required. *Am J Hematol* 2008; 83(11): 880; author reply 880-881.

Estudio ACEP: prevalencia de la anemia en el paciente con cáncer de pulmón

E. ESTEBAN GONZÁLEZ

Servicio de Oncología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

La anemia es un hallazgo patológico frecuente en los pacientes que padecen un cáncer. Su diagnóstico se basa en datos analíticos caracterizados por una reducción en el recuento de hemáties o en la concentración de hemoglobina por debajo de unos valores considerados como fisiológicos para asegurar una adecuada oxigenación de los tejidos en el organismo. En ese sentido, la clasificación para efectos adversos del *National Cancer Institute* (NCI) define la anemia como un valor de hemoglobina (Hb) situado por debajo de 12 gramos/decilitro (g/dl) (1). La prevalencia e incidencia de la anemia en los pacientes oncológicos varían de unas estadísticas a otras dependiendo del tipo y estadio de la enfermedad así como del tratamiento oncológico utilizado. En términos generales, se ha cifrado en un 30% la prevalencia de anemia en los pacientes con diagnóstico de cáncer (2). De forma más reciente, los últimos datos aportados por la ECAS (*European Cancer Anaemia Survey*) sitúan en un 39% la prevalencia de la anemia con valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en los pacientes oncológicos de Europa (3). De acuerdo con la misma fuente estadística, la anemia parece ser más frecuente en los tumores ginecológicos (81%) seguidos por el carcinoma de pulmón (77%) y los procesos linfoma y mieloproliferativos (73%). La anemia también ha sido descrita con mayor frecuencia en los pacientes que reciben quimioterapia (75%) o una combinación de radio y quimioterapia (71%) con respecto a los pacientes oncológicos que no tienen tratamiento de ningún tipo (40%).

Teniendo esos datos en cuenta, se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional y retrospectivo desde octubre del año 2007 a marzo del 2008 con la intención de analizar la incidencia de la anemia en pacientes con carcinoma de pulmón en España (ACEP) así como las características demográficas y el tipo de tratamiento utilizado para su corrección.

En el trabajo participaron 20 centros repartidos por todo el estado español, recogiendo los datos de 350 pacientes, de los cuales se consideraron evaluables para el estudio 309 de ellos. Los criterios de inclusión se basaron en analizar pacientes con carcinoma de pulmón (microcítico y no microcítico) que hubiesen recibido quimioterapia en primera línea (asociado o no a radioterapia) dentro de los tres últimos meses.

El 85% de los casos analizados fueron varones con un pico de edad entre los 60 y 70 años, un 50% con un peso considerado como normal o bajo (60-70 kg) y menos del 10% de ellos sin haber tenido nunca relación con el tabaco. El 39% presentaba un estadio IIIA o B y un 56% estadio IV. Más del 40% de los casos analizados recibió sólo quimioterapia, un 25% quimioterapia y radioterapia y un 5% fue tratado además con cirugía asociada. Próximo al 90% de los pacientes recibió al menos dos ciclos de quimioterapia (límites 1-4) alcanzando el 9% una respuesta completa y una respuesta parcial en torno al 50% de los casos.

El 82% de los pacientes analizados registró en algún momento del estudio algún grado de anemia. El 20% la presentaban ya antes de la administración de quimioterapia y un 62% la registraron al final de dicho tratamiento, sin influir en esos datos el haber recibido además radioterapia. El 18% de los pacientes tuvo valores inferiores a 9 g/dl de Hb, el 46% entre 9-11, el 24% entre 11-12 y el 18% valores superiores a 12 g/dl. Se observó cómo esas cifras iban empeorando a medida que se acumulaban los ciclos de quimioterapia recibida. El tiempo medio desde el inicio de quimioterapia y el registro de la peor cifra de Hb fue de 2,7 meses, correlacionándose con la administración del tercer y cuarto ciclo de tratamiento. En ese sentido, algo más del 20% de los pacientes tenían anemia tras la administración del tercer ciclo de tratamiento y el 30% tras recibir el cuarto. Más del 20% de los pacientes estaban asintomáticos o con un PS de 0 antes del inicio de la quimioterapia, disminuyendo ese porcentaje al 10% durante su administración, coincidiendo con los valores más bajos de Hb registrados en el análisis.

El 50% de los pacientes estudiados y que presentó anemia nunca fue tratado con la intención de resolver dicha patología. El 44% recibió agentes estimulantes eritropoyéticos (AEE) y un 6% otro tipo de tratamiento distinto para la resolución de la anemia. De los pacientes tratados para resolver la anemia, el 90% recibió AEE (el 53% asociado a hierro), empezando su administración en el 67% de los casos con valores de hemoglobina entre 9-11 g/dl, con una duración media de administración de dos meses (límites 0,8-15,3 semanas). De entre los AEE utilizados, el 60% fue con Epo alfa, el 30% con Epo beta y menos del 10% con darbepoetina.

El aumento efectivo de la Hb (> 11 g/dl) con la utilización de AEE se consiguió en el 51,4% de los casos. A pesar de ello, un 23% de los pacientes con anemia recibieron transfusión de concentrado de hematíes con una media de dos transfusiones.

Como resumen se puede decir que, en coincidencia con otras estadísticas internacionales, la anemia está presente con una elevada incidencia y prevalencia en los pacientes con carcinoma de pulmón tratados con quimioterapia en nuestro medio. Los valores de Hb empeoran a

medida que se van acumulando más ciclos de quimioterapia, ejerciendo un impacto negativo sobre el estado funcional. La mitad de los pacientes así diagnosticados siguen sin recibir ningún tipo de actuación para corregir la anemia. Entre las medidas adoptadas para su corrección, la administración de AEE es la más utilizada, consiguiendo un aumento efectivo en las cifras de hemoglobina en más de la mitad de los casos así tratados. Dichos resultados podrían haber sido mejorados con un mayor empleo de hierro intravenoso asociado a los AEE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer therapy evaluation program common terminology criteria for adverse events v 3.0. Publication # 03-5410. [URL] <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.
2. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systemic review of the literatura. Am J Med 2004 (Supl.); 116: 11s-26s.
3. Heinz Ludwig, Simon Van Belle, Peter Barrett-Lee, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; (40): 2293-306.

Hidromorfona *push-pull*: una nueva realidad en el tratamiento del dolor oncológico

J. DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

El dolor es el síntoma más común del paciente con cáncer y su severidad va en aumento a medida que progresa la enfermedad (1). La Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*, WHO) desarrolló una escalera analgésica en tres pasos para estructurar el tratamiento del dolor asociado al cáncer. Este sistema está basado en el control analgésico según la intensidad del mismo. De este modo, el primer escalón consiste en el uso de analgésicos no opioides, el segundo escalón supone la administración de opioides menores o débiles, mientras que los opioides más potentes o mayores constituyen el tercer escalón. Aunque este método ha tenido un éxito indiscutible en la mejora del dolor oncológico y es un procedimiento ampliamente extendido, casi la mitad de los pacientes oncológicos no controlan adecuadamente el dolor, ya que todavía muchos médicos tienen una gran reticencia a progresar al tercer escalón y usar opioides mayores (2).

En la actualidad disponemos de un importante arsenal analgésico de opioides mayores: morfina, fentanilo, oxycodona o metadona. Los opioides más utilizados han sido clásicamente la morfina y el fentanilo. En los últimos años se ha incorporado la oxycodona, y la metadona se ha rescatado como alternativa para casos refractarios. Sin embargo, ninguno puede considerarse claramente superior al resto. Cada uno tiene unas características especiales relacionadas con su eficacia, seguridad, dosificación o vía de administración. De hecho, en un amplio grupo de pacientes oncológicos es preciso rotar el tratamiento analgésico por falta de eficacia o toxicidad. Por ello, la llegada de nuevos agentes opioides para mejorar todavía más el control del dolor del paciente con cáncer es siempre bienvenida. La hidromorfona es un ejemplo de ello. A pesar de ser un agente empleado anteriormente en otros países, la llegada de un sistema de liberación muy novedoso que permite la administración de hidromorfona una sola vez al día supone un avance importante en el tratamiento analgésico del dolor oncológico. *Jurnista*[®] es un sistema que asocia hidromorfona con la tecnología de liberación osmótica *push-pull* (ALZA Corporation, Mountain View, CA). Mediante este procedimiento se consigue la liberación continua de hidromorfona durante las 24 horas con una única administración al día, lo que proporciona una analgesia sostenida de larga duración (3). Por todo ello,

Jurnista[®] representa una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento del dolor oncológico.

Cuando la hidromorfona se administra por vía oral en su forma de liberación inmediata, se absorbe rápidamente, determinándose concentraciones plasmáticas en sólo 15 minutos y concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente una hora. Este perfil farmacológico se traduce en un rápido comienzo de la acción analgésica, en unos 30 minutos (4). La semivida de eliminación oscila entre 2 y 3 horas (5), por lo que debe administrarse cada 4 ó 6 horas para mantener las concentraciones terapéuticas en plasma.

La hidromorfona se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina en forma de diferentes metabolitos: inalterada, conjugada de hidromorfona-3-glucurónico, dihidroisomorfona y dihidromorfina (6). A diferencia de la morfina, la hidromorfona no se transforma en 6-glucurónido, metabolito que puede acumularse en situaciones de insuficiencia renal y contribuir al desarrollo de efectos secundarios. Además, la hidromorfona no se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP450), por lo que se puede administrar junto con fármacos que inhiben dicho citocromo como los macrólidos o los antifúngicos.

El sistema de liberación osmótica *push-pull* es un sistema rígido que absorbe agua a medida que pasa por el tracto gastrointestinal. La cubierta externa del sistema de liberación osmótica *push-pull* de *Jurnista*[®] no se modifica ni deforma durante su paso por el tracto gastrointestinal. Tiene una bomba osmótica que actúa como un émbolo presionando la capa que contiene hidromorfona, liberando lentamente el principio activo a través del orificio localizado en la capa externa del sistema. El ritmo de liberación de hidromorfona es igual al ritmo en que el agua entra en el centro del sistema. Como el gradiente osmótico se mantiene constante, la tasa de liberación de la hidromorfona también es constante durante las 24 horas. Una vez liberada la hidromorfona, el sistema se expulsa inalterado por las heces. Se debe informar a los pacientes de que no deben alarmarse si ven el "comprimido" en sus deposiciones, ya que simplemente se trata de la cubierta exterior no soluble del sistema.

Jurnista[®] utiliza el sistema *push-pull* para la liberación de 4, 8, 16 y 32 mg de hidromorfona HCl a veloci-

dad controlada durante las 24 horas. La velocidad de liberación del contenido de hidromorfona de Journista® está en función de la velocidad de entrada de agua en el núcleo, por lo que no depende de factores ambientales como la movilidad gastrointestinal y el pH. Las concentraciones máximas de hidromorfona (7) se alcanzan entre 12 y 16,5 horas después de la administración de Journista®, frente a un período menor de 1 hora en el caso de la formulación de liberación inmediata (dosis de 8 mg). No obstante, hay que resaltar que un 80% de los niveles plasmáticos se alcanzan en un período de 6 a 8 horas, manteniéndose elevados hasta 24 horas después de la administración de Journista®.

Alrededor de un 80% del contenido de hidromorfona de Journista® es liberado en el colon. De esta forma, el sistema *push-pull* produciría mayor biodisponibilidad sistémica del fármaco, ya que su mayor liberación tendría lugar en las áreas distales del intestino, lo que reduciría el metabolismo del primer paso hepático. En cambio, las formulaciones de liberación inmediata liberan la mayoría de hidromorfona en el tracto digestivo superior.

Journista® presenta una farmacocinética proporcional a la dosis dentro del rango de dosis disponibles (4, 8, 16, 32 y 64, aunque la dosis de 64 mg no estará disponible en España). La linealidad de la dosis de Journista® ha sido evaluada en un estudio abierto de diseño cruzado, con cuatro niveles de dosis, en 32 voluntarios sanos asignados aleatoriamente de manera sucesiva a los distintos grupos de tratamiento de Journista® (dosis de 8, 16, 32 y 64 mg). Todos los grupos recibieron además, tres dosis de 50 mg de un antagonista opiode (naltrexona), administrado 12 horas antes, durante y 12 horas después de la administración de Journista®. El grupo tratado con 64 mg de Journista® recibió 24 horas después una dosis adicional de 50 mg de naltrexona. Treinta y un sujetos completaron el estudio. Las concentraciones plasmáticas máximas de hidromorfona se alcanzaron entre 16 y 17 horas después de la administración, independiente-

mente de la dosis administrada. Además, la farmacocinética de Journista® no resultó afectada por los alimentos.

Se han realizado estudios con hidromorfona en dolor crónico oncológico y no oncológico en pacientes tratados previamente con opioides o sin opioides. En total, más de 1.500 pacientes han recibido Journista® en los ensayos clínicos, con un seguimiento superior a los 21 meses en un porcentaje importante de los mismos. Su objetivo se ha centrado en comparar la eficacia y seguridad de Journista® con hidromorfona de liberación inmediata y con opioides de liberación retardada como morfina (pacientes con dolor de origen oncológico) y oxicodona (pacientes con dolor relacionado con artrosis) (8,9).

Los diferentes ensayos realizados en pacientes con dolor oncológico (10) (frente a morfina) muestran un control del dolor similar en las puntuaciones de las escalas, en la satisfacción del alivio del dolor, en las necesidades y uso de medicación de rescate. Los pacientes mostraron una mejoría significativa del dolor tanto en los aspectos clínicos como de calidad de vida, con un beneficio significativo de la calidad del sueño. El perfil de efectos adversos es el esperado para este tipo de fármacos y similar al de otros analgésicos opioides. Los estudios de conversión de dosis confirman que la razón de conversión morfina oral frente a hidromorfona con sistema de liberación osmótica *push-pull* es de 5 a 1 (11).

Por tanto, Journista® permite la liberación precisa del fármaco durante 24 horas lo que proporciona un efecto terapéutico sostenido, mejora el perfil de seguridad, mejora el cumplimiento terapéutico al poder administrar realmente una sola dosis diaria proporcionando 24 horas de analgesia real. Además del alivio del dolor, Journista® mejora la calidad de vida y, un aspecto muy importante, la calidad del sueño (medido en los estudios mediante la escala MOS). Por todo ello podríamos afirmar que Journista® constituye una nueva alternativa para el tratamiento del dolor oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glajchen M. Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 211-8.
2. American Academy of pain medicine and the American Pain Society. The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. 1997. Available at <http://www.painmed.org>. Accessed 20/7/2005.
3. Angst MS, Drover DR, Lötsch J, et al. Pharmacodynamics of orally administered sustained release hydromorphone in humans. *Anesthesiology* 2001; 94: 63-73.
4. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S57-S66.
5. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18: S3-S13.
6. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 84-96.
7. Gupta S, Sathyan G. Advances in the long-term management of chronic pain: recent evidence with OROS® Hydromorphone, a novel, once-daily, long-acting opioid analgesic. Providing consistent analgesia with OROS® Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33 (2S): S19-S24.
8. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, et al. efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (5): 981-9.
9. Hale M, Tudor IC, Khanna S, et al. Efficacy and tolerability of once-daily OROS Hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clinical Therapeutics* 2007; 29 (5): 874-88.
10. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, et al. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Internat Med Res* 2008; 36: 343-52.
11. Palangio M, Northfelt DW, Porteniy RK et al. Dose conversion and titration with a novel once-daily OROS® osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 355-68.

Más allá de la supervivencia: la visión del paciente oncológico

Y. ESCOBAR ÁLVAREZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Antes de cualquier otra consideración, es importante definir el término *largo superviviente del cáncer*. Según Leigh (1) se trata de aquel paciente que ha sobrevivido durante 5 años o más tras su diagnóstico o tras haber concluido los tratamientos. Se identifica la cifra de 5 años como punto de referencia porque las recidivas tumorales son más frecuentes en esos primeros 5 años postdiagnóstico (2).

El número de largos supervivientes del cáncer se ha incrementado progresivamente a lo largo de las últimas décadas, tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo.

De los aproximadamente 1,2 millones de americanos que están siendo diagnosticados de cáncer a lo largo del año 2008, varios cientos de miles sobrevivirán 5 años y muchos de ellos se podrán considerar curados del cáncer. De hecho, el 64% de los adultos y el 75% de los niños diagnosticados de cáncer en EE. UU. sobreviven, al menos, 5 y 10 años, respectivamente.

Se estima que hay unos 10 millones de supervivientes del cáncer en Estados Unidos (según cálculos del NCI) que están en riesgo de sufrir efectos tardíos y a largo plazo de su enfermedad o sus tratamientos.

En general, el pronóstico para los pacientes tumorales mejora con cada año sobrevivido aunque en el caso del cáncer colorrectal, el melanoma cutáneo y el cáncer de mama precoz ocurre un cierto exceso de mortalidad transcurridos 3 a 15 años (4).

Lo cierto es que, una vez superada la marca de los 5 años, muchos pacientes son dados de alta en los Servicios de Oncología y derivados a la Atención Primaria, en ocasiones con problemas potenciales relacionados con la enfermedad o con los tratamientos recibidos (cirugías, quimioterapia, radioterapia u otros). Además, existe el riesgo de la recaída tardía y de una segunda neoplasia. En el caso de los niños que padecen un cáncer, tienen 5 veces más posibilidades de presentar en la vida adulta una enfermedad crónica.

Los efectos tardíos físicos, tanto de la enfermedad como de los tratamientos, abarcan todos los sistemas orgánicos cuando el diagnóstico oncológico ocurre en la infancia (5) y guardan relación con el tipo de tratamiento, la dosis y la edad a la que se realizó. Igualmente, pueden ser tan graves que amenacen la supervivencia o, sin poner en peligro la vida, deterioren la calidad de la misma (6).

Pueden afectarse:

- El sistema nervioso central: neurocognoscitivo y psicosocial.
- Los órganos de los sentidos: audición, vista etc.
- El aparato digestivo: dientes, hígado y resto.
- El sistema inmunitario.
- El sistema circulatorio.
- El aparato respiratorio.
- El sistema urinario.
- El sistema endocrino/ neuroendocrino.
- El sistema musculoesquelético: huesos (talla, descalcificación), obesidad.
- El sistema reproductor: función gonadal y reproductora

Los problemas físicos no son los únicos que presentan los supervivientes de un cáncer; las repercusiones psicológicas suelen agudizarse en los momentos críticos de la enfermedad, en concreto el diagnóstico, el tratamiento, las revisiones posteriores y la recaída y manifestarse como síndromes ansiosos y depresivos. Sin embargo, el largo periodo de curación suele acompañarse de un optimismo generalizado matizado por cierta sensación de incertidumbre y vulnerabilidad (7).

Toda esta complejidad no puede gravitar exclusivamente sobre los médicos de Atención Primaria y desde varias instancias se han levantado voces que propugnan el desarrollo de "un plan de atención de supervivencia" emanado desde los propios oncólogos.

En 2005, el *Institute of Medicine* publicó un informe titulado *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition* que evidenciaba la ausencia de indicaciones claras acerca del mejor seguimiento para los supervivientes del cáncer.

El informe recomienda que cada paciente que sale del consultorio del oncólogo para no volver reciba un documento detallado que describa el tipo de cáncer, el tratamiento recibido y el seguimiento recomendado y, de forma ideal, debería incluir un resumen individualizado de los riesgos relativos de recurrencia, de los efectos tardíos y del riesgo de contraer un segundo cáncer primario.

Un posible modelo de atención sería la Clínica para los Supervivientes del Cáncer del M.D. Anderson, la cual visitarían los pacientes cada año o dos años para ser examinados y derivados, si se precisara, a especia-

listas concretos para sus problemas o bien al médico de Atención Primaria. Por supuesto, este modelo sólo es aplicable en grandes centros oncológicos pero, como opción, pueden desarrollarse programas de extensión que apoyen a los médicos generalistas (8).

Si nos atenemos a las recomendaciones de las guías elaboradas por expertos, como pueden ser las guías ASCO (9) se podría racionalizar el intervalo de visitas y el tipo de pruebas y su frecuencia para que el seguimiento resultase coste-efectivo.

En el caso de los tumores con asociación familiar o

base genética, los familiares de cada paciente deberían ser también incluidos en los programas de seguimiento. En el caso del cáncer de colon, se han elaborado los Criterios de Ámsterdam para distinguir los trastornos que deben ser seguidos evolutivamente (10).

Lo importante es que se ha abierto un nuevo camino en la atención médica a los pacientes que han padecido un cáncer, derivado de la necesidad de continuar su cuidado y vigilancia tras el tratamiento y, aunque falta desarrollarlo y optimizarlo, constituye un estímulo profesional y un reto asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leigh S. Preface: the culture of survivorship. *Journal of Professional Nursing* 2001; 17(4): 284-7.
2. Gotay CC, Muraoka MY. Quality of life in long-term survivors of adult-onset cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90(9): 656-67.
3. Wingo PA, Ries LAG, Parker SL, Heath CW Jr. Long-term cancer patient survival in the United states. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998; 7: 71-282.
4. Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Brenner H., Steyerberg EW, Coeberg JWW. Prognosis for long-term survivors of cancer. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1408-13.
5. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, et al. (eds). *Survivors of Childhood Cancer: Assessment and Management*. ST Louis, Mo: Mosby; 1994.
6. Galvin H. The late effects of treatment of childhood cancer survivors. *J Cancer Care* 1994; 3(2): 128-33.
7. Benedito Monleón MC, López Andreu JA, Sierra Estellés I, et al. Secuelas psicológicas en los supervivientes a largo plazo de cáncer. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 553-60.
8. Dawn Chalaire. *OncoLog*, Vol.51, N° 3. 2006
9. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-21.
10. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453-6.

Actualización del tratamiento de soporte en el paciente oncológico

C. A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, M. RUIZ MARTÍN¹

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. ¹Hospital Río Carrión. Palencia

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

La neutropenia es una complicación frecuente en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia y constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones en estos pacientes, lo que provoca importantes repercusiones sobre la calidad de vida, el gasto hospitalario y la eficacia terapéutica.

PROFILAXIS CON FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

En la actualidad, existe evidencia que demuestra que la administración profiláctica de factores estimulantes de colonias (G-CSF) reduce la incidencia, duración y severidad de la neutropenia y previene las

infecciones asociadas en determinadas circunstancias clínicas (Fig. 1).

La *profilaxis primaria* con G-CSF se recomienda en pacientes que vayan a recibir quimioterapia mielosupresora y presenten un riesgo estimado de neutropenia febril igual o mayor del 20%, aunque debe valorarse en cada caso la disponibilidad de otros esquemas de quimioterapia con similar eficacia y que no requieran soporte con G-CSF.

La *profilaxis secundaria* con G-CSF se recomienda tras la aparición de una complicación neutropénica en un ciclo de quimioterapia previo, como una alternativa a una reducción de dosis o a un retraso del tratamiento, especialmente en casos de tratamientos adyuvantes o tumores quimiocurables y en aquellos en los que el mantenimiento de una adecuada densidad de dosis haya mostrado un beneficio terapéutico significativo.

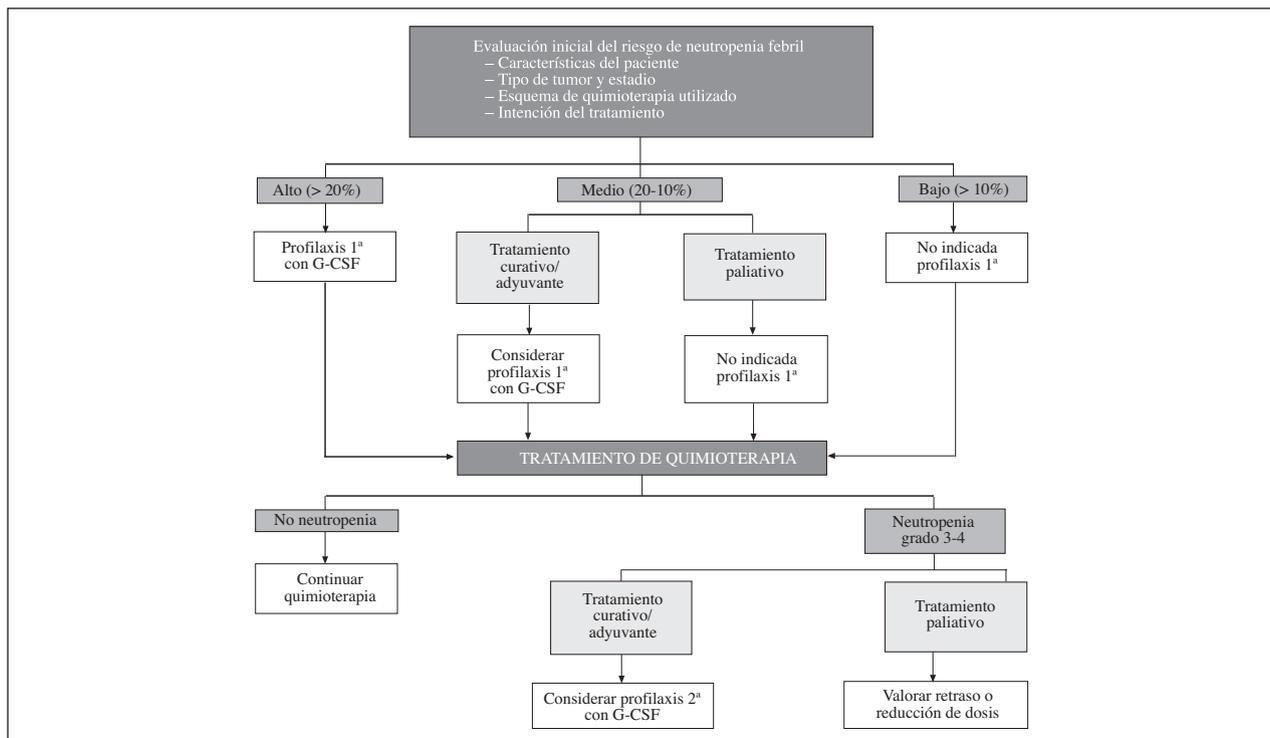


Fig. 1. Profilaxis primaria y secundaria con G-CSF.

Entre los G-CSF, es necesario destacar la incorporación al arsenal terapéutico de forma ya habitual de *pegfilgrastim*. Es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd, que se traduce en una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de un menor aclaramiento renal. Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causando un aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y/o linfocitos. En dos ensayos pivotaes iniciales en pacientes con cáncer de mama el uso de pegfilgrastim, como dosis única una vez por ciclo, redujo la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril de forma similar a la observada con la administración diaria de filgrastim. Diversos estudios posteriores han confirmado el perfil de eficacia y seguridad de pegfilgrastim. se recomienda la administración de una dosis única de 6 mg, 24 horas después de completar la quimioterapia. En el momento actual está indicado su empleo para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

En lo que se refiere a las medidas generales a considerar ante la presencia de una neutropenia febril es importante realizar una cuidadosa evaluación inicial del paciente, teniendo en cuenta que los síntomas y signos habituales de infección pueden estar atenuados o incluso ausentes, e iniciar lo antes posible un tratamiento antibiótico empírico.

La clasificación de los pacientes con neutropenia febril en grupos de alto o bajo riesgo, permite predecir la probabilidad de complicaciones graves y definir el tratamiento empírico inicial (Tabla I). Los pacientes incluidos en el grupo de alto riesgo deben ser hospitali-

zados y recibir tratamiento con antibióticos intravenosos, mientras que los del grupo de bajo riesgo pueden realizar tratamiento ambulatorio con antibióticos orales, siempre que se disponga de una adecuada infraestructura que permita su evaluación en caso de no respuesta al tratamiento.

En la elección del régimen antibiótico inicial para la neutropenia febril deben tenerse en cuenta diferentes aspectos, como el grupo de riesgo del paciente, el potencial foco infeccioso, los microorganismos aislados con más frecuencia, la situación clínica del paciente o el uso reciente de antibióticos.

- En el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril, la monoterapia constituye una alternativa razonable al tratamiento combinado, proporcionando una eficacia similar con una menor tasa de efectos secundarios.

- La terapia antibiótica combinada suele incluir un betalactámico con actividad antipseudomona más un aminoglucósido y se reserva generalmente para aquellos pacientes clínicamente inestables o con alto riesgo de infección por pseudomonas.

- No es necesaria generalmente la inclusión de un glicopéptido en el esquema antibiótico empírico inicial, sino que se recomienda su uso únicamente en pacientes con alto riesgo de presentar infecciones severas por gram positivos.

- Se recomienda valorar el inicio de tratamiento empírico con antifúngicos en caso de fiebre persistente tras 4-7 días de tratamiento antibiótico, aunque puede considerarse su introducción más temprana en casos de alto riesgo de infección fúngica o en pacientes clínicamente inestables que no hayan recibido previamente profilaxis antifúngica.

La administración de G-CSF en el tratamiento de pacientes con neutropenia febril no está justificada de forma rutinaria. Sin embargo, deben ser considerados en aquellas circunstancias que asocien alto riesgo de complicaciones infecciosas, como ocurre cuando se prevé una neutropenia severa (recuento de neutrófilos inferior a 100/mm³) o de larga duración (más de 10 días), pacientes mayores de 65 años, neoplasia no controlada, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica, infección fúngica u hospitalización en el momento de aparición de la fiebre. En estos casos, la administración de CSF ha demostrado acortar la duración de la neutropenia y la estancia hospitalaria, sin que esto provoque diferencias significativas en la mortalidad.

USO DE AGENTES ERITROPOYÉTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER

La anemia en los pacientes con cáncer constituye, en el momento actual, un problema de primera magnitud y de interés creciente, debido esencialmente al mayor conocimiento que en la actualidad existe de sus mecanismos fisiopatológicos, el impacto sobre la evolución de la enfermedad y los tratamientos antineoplásicos y, finalmente al progresivo desarrollo de alternativas de tratamiento, en especial los agentes eritropoyéticos

TABLA I

SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LA ASOCIACIÓN MULTINACIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE SOPORTE EN CÁNCER (MASCC)

Características	Puntuación
Extensión de la enfermedad ^a	
Asintomático o con síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido y ausencia de infección fúngica	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor de 60 años ^b	2

Una puntuación > 21 idéntica a los pacientes con bajo riesgo de complicaciones y muerte.

^aElegir un solo ítem. ^bNo aplicable en pacientes ≤ 16 años. En niños, un recuento de monocitos > 100/mm³, ausencia de comorbilidad y radiografía de tórax normal, indican un bajo riesgo de infecciones bacterianas importantes.

(AE), que en los últimos meses constituyen un apartado de especial controversia como consecuencia de diversos estudios y alertas de las agencias reguladoras que hacen referencia a la seguridad en el empleo de los mismos.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON AE EN PACIENTES CON CÁNCER

Desde hace unos años, los AE, constituyen una alternativa terapéutica para conseguir un aumento de los niveles de hemoglobina en los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento oncológico. Actualmente los AE disponibles para el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer son epoetin- α , epoetin- β y darbepoetin- α . Todos ellos se han mostrado eficaces en la corrección de las cifras de hemoglobina.

Como consecuencia de esta corrección de las cifras de Hb obtenidas con el empleo de ARE, se obtienen diversos *beneficios* que, brevemente, se resumen en:

- Disminución global de los requerimientos transfusionales. El tratamiento con ARE ha demostrado una reducción en el número de pacientes que precisan transfusión, el número de unidades transfundidas y un retraso significativo en el tiempo hasta la primera transfusión.

- Mejoría en los parámetros de Calidad de Vida (CdV). La mejoría en CdV se ha objetivado con diferentes cuestionarios en diversos ensayos prospectivos, con diferentes AE, diferentes dosis e intervalos de administración, tanto en pacientes con tratamiento activo como únicamente paliativo. Estos datos se refuerzan con datos de metaanálisis. Las mayores ganancias de CdV tienen lugar cuando se alcanza el rango de 11-12 g/dL de Hb.

Sin embargo, el *impacto sobre la supervivencia* del tratamiento con AE en pacientes con cáncer, tanto en aquellos sometidos a tratamiento activo como en los casos de tratamiento exclusivamente paliativo constituye, como es sabido, un aspecto en controversia. Aunque estudios iniciales sugirieron un posible impacto positivo del tratamiento con AE en pacientes tratados con quimioterapia, fueron dos ensayos prospectivos aleatorizados con supervivencia como objetivo primario, los primeros en mostrar un impacto negativo de los AE sobre la supervivencia en pacientes con cáncer y tratamiento activo. En el primero de ellos, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, además de existir ciertos desequilibrios en los grupos de tratamiento y emplear dosis no estándar de epoetin beta, los niveles de Hb objetivo se situaban en 14-15 g/dL, muy por encima de las recomendaciones consideradas actualmente seguras. En el segundo estudio, mujeres con cáncer de mama avanzado recibían AE como prevención del desarrollo de anemia inducida por quimioterapia. Existió un incremento de la mortalidad precoz en las pacientes tratadas. Por el contrario, datos provenientes del estudio BRAVE, recientemente publicado muestran en mujeres con cáncer de mama y anemia inducida por quimioterapia tratadas con epoetin beta una disminución de los requerimientos transfusionales, sin impacto negativo en supervivencia.

Otro estudio en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado tratado con radioterapia recientemente comunicado muestra una mayor tasa de fallo local y una tendencia a peor supervivencia con AE, y también recientemente, datos preliminares de dos estudios en cáncer de cervix tratado con quimioradioterapia y cáncer de mama temprano tratado con darbepoetin alfa muestran un incremento de los acontecimientos trombóticos y aumento del riesgo de muerte, que han motivado una nueva comunicación sobre aspectos de seguridad por parte de las agencias reguladoras.

En pacientes con cáncer y anemia de enfermedad crónica, no sometidos a tratamiento con quimioterapia, existen diversos ensayos aleatorizados que recientemente han comunicado una menor supervivencia en los pacientes tratados con AE y cáncer de pulmón, y en pacientes con diversas neoplasias sólidas.

Como consecuencia de los datos provenientes de los estudios mencionados que conciernen a la seguridad del uso de AE en pacientes con cáncer, se han realizado varios metaanálisis que evalúan el impacto sobre la supervivencia de los AE. Un metaanálisis de epoetin beta muestra un ligero impacto beneficioso de los AE en el tiempo a la progresión aunque con incremento de acontecimientos tromboembólicos, mientras que otro proveniente de estudios con darbepoetin alfa no mostro influencia en progresión o supervivencia. Una revisión sistemática de la Cochrane muestra un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos, al igual que el publicado en JAMA en 2008, que además muestra un incremento del 10% en el riesgo relativo de muerte con AE, especialmente en pacientes sin tratamiento activo.

RECOMENDACIONES DE GUÍAS CLÍNICAS Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS SOBRE EL USO DE AE

La existencia de tal cantidad de datos controvertidos; diferentes AE, diversas dosis e intervalos de administración, situaciones clínicas diferentes y estudios heterogéneos en lo que respecta a su diseño, pauta terapéutica y objetivos, han hecho necesaria la elaboración de documentos de consenso y guías de recomendaciones clínicas que aporten datos sobre la evidencia que soporte el uso de los AE en la práctica asistencial.

Las principales guías con recomendaciones sobre el uso en práctica clínica de los agentes eritropoyéticos son las elaboradas por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *American Society of Haematology* (ASH) –publicadas conjuntamente–; la de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), y, finalmente la de la *Nacional Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Todas ellas han sido actualizadas en 2007 y 2008.

Debido a la relevancia del abordaje diagnóstico y terapéutico de la anemia en el paciente con cáncer y sus consecuencias sobre la calidad de vida, la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) constituyó en abril de 2007 un grupo de trabajo para elaborar un consenso sobre el uso de agentes eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer adaptado a las características de la población española y su sistema sanitario.

Dichas recomendaciones han sido recientemente publicadas. El documento consta de 124 páginas donde se analiza de forma exhaustiva todo lo relacionado con los beneficios del tratamiento con agentes eritropoyéticos, su perfil de seguridad y las recomendaciones terapéuticas.

En la figura 2 se recogen las recomendaciones de la EORTC para el uso de AE en pacientes con cáncer, mientras que en la tabla II se resumen las recomendaciones más significativas de las diferentes guías de forma conjunta.

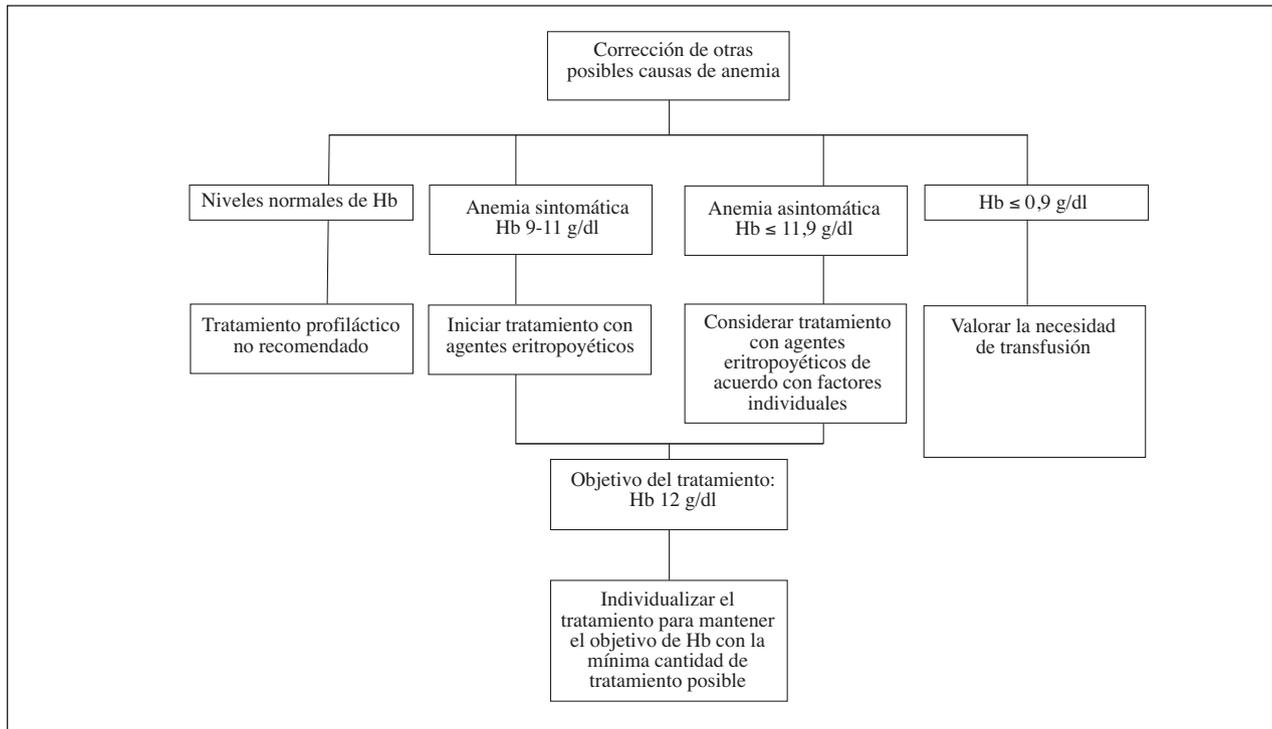


Fig. 2. Algoritmo terapéutico de la anemia inducida por tratamiento en pacientes con cáncer según las guías de EORTC.

TABLA II

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO CON AE EN PACIENTES CON ANEMIA Y CÁNCER

	GUÍAS EORTC	GUÍAS ASCO/ASH	GUÍAS NCCN	CONSENSO SEOM
Objetivo general del tratamiento	Mejorar la calidad de vida y disminuir la necesidad de transfusiones	Aumentar los niveles de Hb y disminuir la necesidad de transfusiones	Mejorar la calidad de vida y disminuir la necesidad de transfusiones	Mejoría sintomática Incremento de Hb
Umbral de Hb de inicio	Hb entre 9-11 g/dl	Hb próxima o por debajo de 10 g/dl	Hb < 10 g/dl	Hb < 11 g/dl
Nivel de Hb diana	12 g/dl	12 g/dl	Mantener entre 10 y 12 g/dl	12 g/dl o incrementar 1-2 g/dl, no superar 13 g/dl
Uso de hierro	Evidencia de mejoría von hierro i.v. (reservar para pacientes con déficit absoluto o funcional de hierro)	Instaurar tratamiento con hierro cuando esté indicado (sin referencia a pautas o vías de admón)	Superioridad de hierro intravenoso respecto a la vía oral	Cuando esté indicado el uso de hierro se recomienda la vía i.v.
Anemia y cáncer sin tratamiento activo quimioterapia	Puede iniciarse tratamiento entre 9-11 g/dl según síntomas y valoración Cuidadosa de la indicación	Los AE no están indicados en esta población	Los AE no están indicados en esta población	Los AE no están indicados en esta población
Acontecimientos tromboembólicos	Riesgo aumentado de tromboembolismo de 1,6 veces	Riesgo aumentado de tromboembolismo	Riesgo aumentado de tromboembolismo	Riesgo aumentado de tromboembolismo

PREVENCIÓN DE LA PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN PACIENTES CON CÁNCER. BIFOSFONATOS Y DENOSUMAB

La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes con cáncer, y en especial en los largos supervivientes constituye en la actualidad un problema relevante y en el que los resultados obtenidos recientemente, especialmente en mujeres con cáncer de mama han aportado nuevas evidencias en el uso de fármacos como los bifosfonatos y denosumab.

Algunos de los resultados más relevantes sobre el uso de fármacos dirigidos a la prevención de la pérdida de DMO se han comunicado en el último año y se resumen a continuación.

BIFOSFONATOS

En mujeres *postmenopáusicas* durante el último año se han conocido resultados de los estudios Z-FAST y ZO-FAST llevados a cabo con similar diseño. En ambos casos se evalúa, en pacientes postmenopáusicas y tratamiento adyuvante con letrozol y T-score > -2 la administración inicial de Ac. zoledrónico de manera inicial vs diferida (en caso de pérdida de DMO o fractura). En ambos estudios, el objetivo primario fue el porcentaje de cambio en DMO en columna lumbar a 12 meses. En ambos estudios el tratamiento de inicio con Ac. Zoledrónico es superior al tratamiento diferido en lo que se refiere a mejoría en DMO. No existe impacto en la disminución de las fracturas entre ambos grupos de tratamiento (objetivo secundario). El tratamiento fue bien tolerado. En ambos casos existe tendencia no significativa a la disminución del riesgo de metástasis con el tratamiento precoz. Un análisis conjunto de los dos estudios confirmó los resultados sobre la DMO y aportó datos preliminares sobre el impacto en la recaída de modo que el tratamiento precoz presenta una mejoría significativa en términos de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,039$), lo que junto con datos que se revisan más adelante parece confirmar el papel de los bifosfonatos en la prevención de recidivas en pacientes con cáncer de mama hormonosensible en estadios tempranos.

En pacientes tratadas con letrozol tras cinco años de tamoxifeno, resultados del ensayo N03CC presentados en ASCO'08, que compara Ac.Zoledrónico inmediato vs diferido también muestra beneficios a favor del tratamiento precoz (% cambio de DMO a un año). Por su parte, los datos actualizados en ASCO'08 del estudio ARIBON (ibandronato como prevención de pérdida de DMO inducida por anastrozol adyuvante) confirman los datos previos favorables al empleo de dicho bifosfonato.

En mujeres *premenopáusicas* se comunicaron los resultados del ensayo ABCSG-12 que evaluó en mujeres sometidas a tratamiento adyuvante con goserelina por una parte la adición de tamoxifeno vs anastrozol y en una segunda randomización la administración o no de ácido zoledrónico. El ensayo contaba con un subestudio de DMO llevado a cabo en tres de los centros participantes y actualizado en el SABCS'07 en el que las pacientes tratadas con Ac. zoledrónico presentan una mejoría de la

DMO respecto a las no tratadas, siendo este beneficio de mayor magnitud cuando el tratamiento hormonal recibido incluye anastrozol. Como se más adelante, la administración del bisfosfonato, en datos presentados en ASCO'08 en estas pacientes impactó de manera favorable en una mejor supervivencia libre de enfermedad.

Dos estudios más, presentados en ASCO'08 y SABCS'07 muestran igualmente un papel protector de Ac. Zoledrónico sobre la pérdida de DMO en mujeres premenopáusicas tras quimioterapia adyuvante. Por el contrario, también en pacientes premenopáusicas, la administración de risendronato no aportó beneficios significativos a un año.

DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al ligando de RANK que, como consecuencia de su actividad frente a este ligando, inhibe la actividad de los osteoclastos impidiendo la pérdida de DMO.

Durante el SABCS'07 y ASCO'08 se presentaron los primeros resultados de un Ensayo Fase III de Denosumab frente a placebo como prevención de la pérdida de DMO en mujeres postmenopáusicas sometidas a tratamiento hormonal adyuvante. Se confirma un beneficio significativo a favor de denosumab tanto a 12 como 24 meses, con un buen perfil de seguridad y prácticamente extendido a todos los subgrupos de pacientes (análisis actualizado en ASCO'08). El análisis multivariante nuevamente actualizado en SABCS'08 confirma que el beneficio se extiende a todos los subgrupos de pacientes analizados y garantiza el desarrollo clínico del fármaco.

BIFOSFONATOS Y REDUCCIÓN DEL RIESGO DE RECAIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS TEMPRANOS

Como se ha comentado con anterioridad el ensayo ABCSG-12 aleatorizó a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama a recibir tratamiento adyuvante con goserelina asociada a tamoxifeno o a anastrozol y en una segunda randomización las pacientes recibieron Ac.Zoledrónico o no tratamiento con bifosfonatos. Este estudio mostró por primera vez una reducción significativa de las recaídas de forma significativa.

En las mujeres postmenopáusicas un análisis conjunto de los estudios ZO-FAST y Z-FAST publicado en 2008 mostró las primeras evidencias de este mismo efecto en esta población de mujeres hormonosensibles tratadas en adyuvancia con inhibidores de la aromatasa. Estos datos, basados en un análisis conjunto y preliminares se han visto reforzados por la comunicación en el SABCS'08 de los datos actualizados del ZO-FAST con 36 meses de seguimiento. Las pacientes en la rama de tratamiento con Ac. zoledrónico administrado de forma inmediata presentan una reducción del riesgo de recidiva del 41% comparadas con las del grupo que recibió el fármaco de forma diferida (Fig. 3). Estos datos parecen confirmar un nuevo papel de los bifosfonatos, y en par-

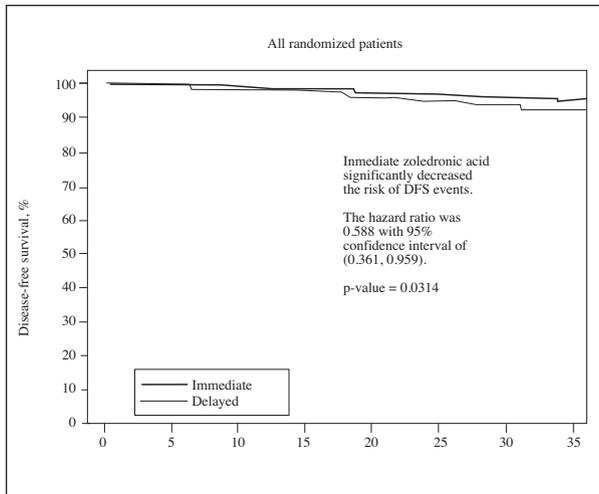


Fig. 3. Eidtmann H, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. SABCS 2008. Abs 44.

ticular el ácido zoledrónico, como tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama hormonosensible.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EMESIS INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia constituyen sin lugar a dudas uno de los efectos secundarios de la terapia antineoplásica más temido por los pacientes.

Sin tratamiento antiemético se estima que hasta un 80% de los pacientes desarrollarán náuseas y vómitos

durante el tratamiento con quimioterapia. El arsenal terapéutico disponible para combatir la emesis es amplio, sin embargo, un mejor conocimiento de la fisiopatología de la emesis inducida por quimioterapia ha llevado al desarrollo de nuevas terapias más eficaces y a una optimización de las existentes.

Así con el fenómeno del vómito se relacionan numerosos neurotransmisores de entre los que destacan la serotonina y la sustancia P. La serotonina, mediante su acción a nivel de receptores juega un papel especialmente relevante en la emesis aguda. El impacto sobre la emesis retardada es poco relevante. Por el contrario, la sustancia P ejerce su efecto a través de la unión a receptores NK-1, localizados fundamentalmente en el SNC e implicados en la emesis aguda y de manera muy especial en la emesis retardada.

Es lógico por tanto que en los últimos años el mayor desarrollo de los fármacos antieméticos haya venido determinado por la aparición de nuevos antagonistas de los receptores 5-HT3 y los antagonistas de los receptores NK-1.

Los antagonistas de los receptores 5-HT3 de primera generación comercializados en nuestro país cuentan con una larga trayectoria en lo que se refiere a uso en la práctica clínica habitual; ondansetrón, tropisetron y granisetron cuentan con un perfil de eficacia y seguridad muy similar. Son especialmente eficaces en la emesis aguda y son más eficaces cuando se asocian a corticoides. Como fármaco de segunda generación dentro de este grupo terapéutico se encuentra el palonosetron, que cuenta con una mayor afinidad por el receptor y una vida media significativamente más larga. Cuando se emplea en monoterapia, el palonosetron es más eficaz que el ondansetrón o el dolasetron en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia moderadamente

TABLA III

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA SEGÚN RECOMENDACIONES GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE ANTIEMÉTICOS EN ONCOLOGÍA (GRUPO DE TRABAJO SOBRE ANTIEMÉTICOS EN ONCOLOGÍA SEOM)*

Emetogenicidad de la quimioterapia		Resumen y tratamiento profiláctico
Alta	Aguda	Antag. 5-HT3 + dexametasona + aprepitant
	Diferida	Dexametasona + aprepitant (+/- lorazepam)
Moderada	Aguda	1. Antag. 5-HT3 + dexametasona + aprepitant 2. Antag. 5-HT3 + dexametasona (+/- lorazepam)
	Diferida	1. Aprepitant (+/- lorazepam) cuando se inició 1 2. Dexametasona (+/- lorazepam)
Baja	Aguda	Dexametasona
		Metoclopramida
		Fenotiazinas (proclorperazina, tietilperazina)
		No profilaxis (mínima emetogenicidad sin antecedentes de N/V)

emetógena. Su mayor vida media le proporciona ventajas en el control de la emesis retardada.

De los *antagonistas de los receptores NK1* el único comercializado en nuestro medio es el aprepitant. El uso de aprepitant asociado a ondansetrón y corticosteroides ha mostrado mejorar los resultados de la combinación de ondansetrón y corticoide en pacientes con quimioterapia altamente emetógena (inducida por cisplatino) y moderadamente emetógena (combinaciones de doxorubicina y ciclofosfamida). Existe una formulación endovenosa, aún no comercializada en España, que resulta de interés en pacientes que reciban quimioterapia por esta vía, ya que

puede simplificar las pautas de medicación.

Dentro de este grupo terapéutico existen ya datos de eficacia muy prometedores de un segundo fármaco, el Casopitant, publicados y comunicados en diferentes foros durante el año 2008.

Por todo lo expuesto anteriormente, y dado el amplio número de fármacos disponible, los diferentes patrones de emesis y las diferentes combinaciones de quimioterapia se ha hecho necesaria la publicación de diferentes guías de recomendaciones de uso de antieméticos. Las más destacadas son las realizadas por NCCN, MASCC, ESMO, ASCO y la publicada por la SEOM (Tabla III).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112: 406-11.
2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of Primary Prophylaxis with Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy. A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-67.
3. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O, et al. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427-37.
4. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178-84.
5. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-53.
6. Berghams T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002; 10: 281-8.
7. Clark O, Lyman G, Castro A, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-214.
8. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, Marangolo M, Untch M, Malamos N, et al. Effect of Once-Weekly Epoetin Beta on Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Anthracycline and/or Taxane-Based Chemotherapy: Results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) Study. *J Clin Oncol* 2008; 28: 592-598.
9. Bennet CM, Silver SM, Djulbegovic, Samaras AT, Anthony Blau C, Gleason KJ, et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-24
10. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seinfeld J, Bohlius J, Bennet CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update; 2007. *J Clin Oncol*. 2008; 26:132-149. Epub 2007 Oct 22. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1192
11. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and Treatment-Related Anemia. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.
13. Sociedad Española de Oncología Médica. Consenso sobre el uso de Agentes Eritropoyéticos en pacientes anémicos con cáncer. Madrid; 2007.
14. Brufsky et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the Z-FAST study 36-month follow-up. *SABCS 2007*, Abs 27.
15. Brufsky et al. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, Jin L, Schenk N, Ericson S, Perez EA; Z-FAST and ZO-FAST Study Groups. *Oncologist* 2008; 13: 504-14.
16. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 820-88.
17. Gnant MF, et al. Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. *ASCO 2008*, LBA 4.
18. Ellis et al. A phase 3 study of the effect of denosumab therapy on bone mineral density in women receiving aromatase inhibitors for non metastatic breast cancer. *SABCS 2007*, Abs 47
19. Ellis et al. Subgroup analysis of a randomized, phase III study of the effect of denosumab in women with nonmetastatic breast cancer receiving aromatase inhibitor (AI) therapy. *ASCO 2008*, Abs 546.
20. Eidtmann H, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. *SABCS 2008*. Abs 44.
21. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT3 receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer* 1997; 33: 66-74.
22. Hajdenberg J, Grote T, Yee L, Arévalo-Araújo R, Latimer Laurie A. Infusion of palonosetron plus dexametasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Supportive Care* 2006; 4: 9.
23. Chrisp Paul. Aprepitant: the evidence for its place in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Core Evidence* 2007; 2(1).
24. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-47.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (www.nccn.org)
26. MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Antiemetic guideline consensus. (www.mascc.org).

Anticuerpos monoclonales anti-rank ligando: Una alternativa única en el manejo de las metástasis óseas

D. CASTELLANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Desde un punto de vista celular, la metástasis ocurre como una etapa más dentro del proceso secuencial de la carcinogénesis (2). El 90% de los tipos de cáncer posee un origen epitelial y por ello la comprensión del desarrollo de metástasis se infiere del proceso de carcinogénesis epitelial. Gracias a la secreción de enzimas proteolíticas, una célula tumoral que ha perdido el anclaje celular es capaz de destruir la barrera de la membrana basal y el endotelio sanguíneo o linfático antes de migrar y ser transportada por los vasos a tejidos distantes. Para que se produzca la metástasis ósea se requiere que la célula una vez retenida en los sinusoides de la médula, migre y atraviese la pared para adherirse a la matriz extracelular de alguna superficie ósea del endostio, o periostio, donde es capaz de estimular a osteoblastos y osteoclastos. En muchas ocasiones, la capacidad de parada en un capilar, y finalmente la extravasación y crecimiento en el órgano diana no son necesarias, y basta que las células tumorales queden inmovilizadas en un capilar o retenidas como agregados plaquetarios para que puedan desarrollar un tumor secundario (9-11).

No existe un patrón cronológico preciso de metástasis durante la carcinogénesis, y el escape de células del tumor primario puede llevarse a cabo casi simultáneamente en estadios muy tempranos del tumor primario.

Una de las características propias tanto de tumores sólidos como hematológicos consiste en la frecuente propensión a formar metástasis óseas. Se ha estimado que anualmente mueren 350.000 personas con metástasis óseas en EEUU (13). El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30-40% en los pacientes con cáncer de pulmón (12,14) (Tabla 1).

Esta avidez por el tejido óseo se explica por un lado por la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimento medular donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares (15). Por otro, los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas que además de la atracción que ejercen sobre las células constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular (16). Además el propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-1, FGF,

TABLA I
INCIDENCIA Y PROGNOSIS DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS
DE DIVERSOS TIPOS DE CÁNCER

	<i>Incidencia de enfermedad</i>	<i>Mediana de supervivencia (meses)</i>	<i>Supervivencia a 5 años</i>
Mieloma	95-100%	20	10%
Mama	65-75%	24	20%
Próstata	65-75%	40	25%
Pulmón	30-40%	< 6	< 5%
Riñón	20-25%	6	10%
Tiroides	60%	48	40%
Melanoma	15-45%	< 6	< 5%

Datos de Rubens y Coleman.

PDGF y el mayor reservorio de TGF- β , un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares (17,18).

El tejido óseo se remodela continuamente para hacer frente a las demandas orgánicas de calcio y fósforo, y a las tensiones mecánicas. Esto se lleva a cabo por la acción coordinada de los osteoblastos, células encargadas de depositar matriz extracelular, y los osteoclastos, células de la línea monocito-macrófago con capacidad de producir resorción de la matriz mineralizada, favoreciendo un delicado balance. La llegada de células tumorales va a alterar ese equilibrio, favoreciendo un aumento de la resorción sobre la formación, produciendo las consiguientes lesiones osteolíticas. En ocasiones aumenta el número de ciclos de remodelado óseo y se produce junto a áreas de resorción, otras con un incremento de la formación ósea. Entre los tipos de tumores con mayor capacidad de metástasis a hueso se encuentran, el mieloma múltiple, mama y próstata (Tabla I). También por la incidencia y la escasísima supervivencia destacan especialmente el cáncer de pulmón y en menor número el resto.

Las metástasis a hueso pueden ser osteolíticas, las más frecuentes, y osteoblásticas, en las que las células tumorales inducen una formación ectópica de hueso

reticular (9,11,13,19).

La osteolisis parece estar mediada por factores derivados de las células tumorales que actúan directamente sobre el microentorno celular, o bien indirectamente activando la diferenciación y activación de los osteoclastos mediante la liberación de factores osteoclastogénicos. En el mieloma múltiple por ejemplo, las lesiones son puramente líticas inducidas por una activación exacerbada de osteoclastos adyacentes a las células tumorales mientras la formación ósea está totalmente inhibida (20).

Las metástasis osteoblásticas son típicas del tumor de próstata, aunque también se han detectado en otros tumores de forma muy minoritaria (Fig.1). La inducción de la formación de hueso ectópico y consiguiente osteosclerosis constituye un fenómeno notable cuyos mecanismos son poco conocidos.

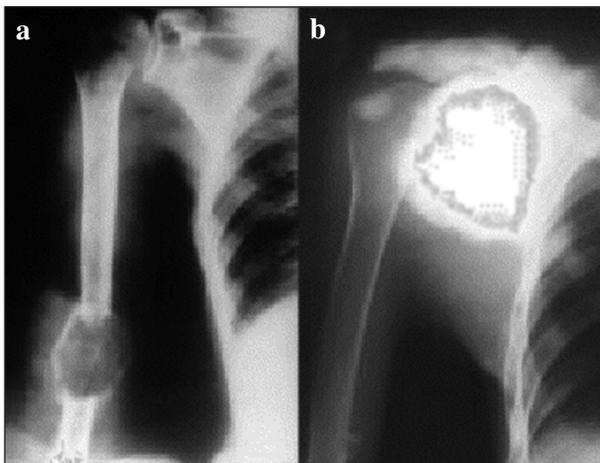


Fig. 1. Diferentes tipos de tumores producen diversos tipos de lesiones. A. Tumor de pulmón que ha producido metástasis osteolíticas: obsérvese la epífisis proximal humeral y la metafisis distal. B. Carcinoma de próstata que ha producido una metástasis con formación de hueso ectópico, característica lesión osteoblástica.

Las observaciones histológicas en biopsias establecen que suele ser más frecuente, sin embargo, la aparición de áreas óseas osteolíticas inducidas por el tumor y concomitantemente, áreas con activa osteoformación. Este espectro no resulta sorprendente puesto que la formación y resorción son procesos acoplados dentro del ciclo del remodelado óseo. En pacientes es frecuente observar simultáneamente aumento de trazadores óseos en las metástasis (por aumento de la actividad osteoclástica) y concurrentemente aumento de marcadores de la actividad osteoblástica.

La eficacia en el tratamiento de las metástasis óseas pasa por una aproximación multimodal donde se evalúen cuidadosamente los beneficios y los riesgos para cada tipo de tumor, el estadio, extensión y naturaleza de la enfermedad metastásica.

En muchos casos, las metástasis óseas se caracterizan por ser refractarias a los tratamientos convencionales disponibles, por ello, los tratamientos se limitan a disminuir la morbilidad, y a paliar las consecuencias aso-

ciadas. Por tanto, es necesario desarrollar terapias eficaces capaces de incidir en el desarrollo tumoral.

Es importante valorar junto con el diagnóstico radiológico la oportunidad de una intervención quirúrgica profiláctica, puesto que la estabilización ósea en esos casos facilita una rehabilitación y convalecencia eficaces. En general, la infiltración y/o radioterapia pueden disminuir los dolores asociados y aumentar el bienestar del paciente.

De mayor eficacia terapéutica por la mayor selectividad hacia el tejido tumoral y menor toxicidad por su administración en un corto periodo de tiempo, también se utilizan el fósforo-32, el estroncio-89, el samario-153 y el renio-186. En las metástasis escleróticas de cáncer de próstata se utiliza con gran eficacia terapéutica el estroncio-89 por su capacidad de fijarse las zonas de actividad osteoblástica (28,29). También se ha utilizado el samario-153 conjugado con EDTMP en el cáncer de mama y próstata (30).

Respecto de los bisfosfonatos decir que poseen una estructura semejante a los pirofosfatos inorgánicos, se intercalan durante la formación de la hidroxiapatita. Posee una capacidad de resistencia a la osteolisis ácida mediada por los osteoclastos e impiden el anclaje robusto de los osteoclastos para formar la laguna de Howship, por su avidez por las integrinas (5), bloqueando así la resorción ósea. Entre los bifosfonatos que se utilizan en el tratamiento de las metástasis óseas, el más potente es el ácido zoledrónico, con gran potencia antiresortiva, aunque también se utilizan otros como el clodronato e ibandronato. Sin embargo, el descubrimiento de algunos efectos secundarios del ácido zoledrónico recientemente descritos, la osteonecrosis mandibular (31), ponen en entredicho el uso de este último, o el régimen terapéutico utilizado. Se han descrito otros efectos y mecanismos de estos compuestos que quedan al margen de esta revisión.

Poseen una eficaz acción disminuyendo de forma rápida la hipercalcemia de origen tumoral. Y son conocidos sus efectos analgésicos sobre una variedad de metástasis óseas. En algunos casos inducen una marcada apoptosis y una disminución de la capacidad invasiva de las células tumorales (32-34). Una observación notable es la disminución de la carga tumoral como resultado del tratamiento con estos fármacos antiresortivos (35).

Al igual que en muchos otros aspectos del cáncer, el área de investigación en metástasis ha conocido importantes avances recientes especialmente en los relacionados con la biología celular y molecular implicadas en su desarrollo. Este progreso propiciado por la utilización del análisis masivo y sistemático de la expresión génica, han permitido a nivel experimental sentar las bases para la identificación de nuevos marcadores predictivos de metástasis en el tumor primario, con relevancia diagnóstica y pronóstica, abriendo así un camino expedito para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas racionales, selectivas y eficientes.

Desde un punto de vista molecular la metástasis surge de cambios celulares sutiles que mediante un proceso de selección proporcionan ventajas celulares dentro de

una población heterogénea. Estos cambios surgen propiciados por la inestabilidad cromosómica y vienen determinados por el despliegue de un programa genético progresivo que se induce por las interacciones heterotípicas de las células del tumor con el estroma, con las células del sistema inmune, la hipoxia, además de los cambios genéticos y epigenéticos del tumor (39). En la base de este proceso existen cambios coordinados de la expresión génica que modulan la actividad celular confiriendo progresivas ventajas –en la motilidad, adherencia y quimiotaxis– que favorecen el tropismo e invasividad de algunas células del tumor primario adquiriendo la capacidad metastásica. Esas ventajas adicionales sobre el resto permiten una segregación de las células y las capacitan para recorrer las consiguientes etapas secuenciales de la metástasis: la invasión de células desde el tumor primario a los vasos sanguíneos y linfáticos; la supervivencia en circulación; la adhesión a células endoteliales; la extravasación a órganos distantes; la colonización y el crecimiento en el tejido diana. Las interacciones heterotípicas entre las células tumorales y su microentorno celular, el flujo sanguíneo, y otros factores locales y sistémicos, modulan la diseminación de las células tumorales y el tropismo selectivo a diversos órganos.

Aunque algunos casos se ha demostrado en modelos experimentales la importancia de un único factor como iniciador de la metástasis, o involucrado en la invasión ósea, la traslación clínica ha sido escasa. Por ejemplo, cuando se estudió el papel del factor de transcripción “Twist”, que había resultado clave en un modelo de cáncer de mama en ratones en muestras humanas, se observó una correlación reducida con un subtipo de estos tumores (40). De forma similar, se puso de relieve la importancia de moléculas clave en el proceso de invasión como el eje VEGF-C y su receptor en diversos modelos animales de metástasis (41), o la metaloproteasa-7 en un modelo animal de cáncer de próstata (42). Sin embargo, la correlación de estos factores en muestras clínicas ha sido limitada.

Como consecuencia de estos estudios parece clara la naturaleza multigénica implicada en la metástasis. En esta línea, se ha identificado el perfil molecular metastásico en una serie de diferentes tumores sólidos (43). Recientemente, un estudio mediante microarrays de expresión en mama comparando en un amplio panel de adenocarcinomas el tumor primario con la metástasis, se pudo determinar “la firma de mal pronóstico” que consistía en la expresión diferencial de un número reducido de genes (44-46). Estos genes son capaces de predecir el aumento de la invasividad y correlacionan con una limitada supervivencia. De esta forma, conociendo ese perfil genético en el tumor, el pronóstico clínico de pacientes de cáncer de mama puede predecirse. Sin embargo, este panel de genes de mal pronóstico no se corresponde necesariamente con los genes que son predictores de metástasis, –aunque algunos de ellos coinciden– ni con genes determinantes del tropismo órgano-específico. Más recientemente utilizando una estrategia de análisis masivo de la expresión génica mediante microarrays de expresión comparativo entre clones alta-

mente metastásicos a hueso con el clon parental por sucesivas rondas de selección de poblaciones metastásicas “*in vivo*” en un modelo murino, Khan y col. (47,48) han identificado “la huella molecular del tropismo” del cáncer de mama a hueso. Estos experimentos evidencian que si bien en el tumor primario pueda existir una huella molecular de mal pronóstico, la expresión de un grupo de genes metastásicos debe inducirse para la consecución del fenotipo metastásico órgano-específico. Un trabajo de investigación reciente, Minn et al, consiguieron identificar una serie de genes mediadores de la metástasis del cáncer de mama a pulmón que fueron validados en muestras clínicas retrospectivas, prediciendo la capacidad de formar metástasis pulmonares (49).

SISTEMA OPG/RANKL/RANK

El descubrimiento del sistema OPG/RANKL/RANK aporta muchísima luz no sólo al conocimiento de la fisiopatología ósea, sino que abre una nueva vía de estudio de posibles herramientas terapéuticas en la lucha frente a las enfermedades óseas. El primero y quizás más importante de nuestros protagonistas es la osteoprotegerina (OPG: “*to protect bone*”), también conocida como factor de inhibición de la osteoclastogénesis (OCIF) o como TNFRSF11B. Es un nuevo miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR), que a diferencia de todos sus parientes, no permanece tras su síntesis como una proteína transmembrana con el cometido de elaborar señales de transducción entre distintas células, sino que es secretada y no permanece anclada en membrana. Codificada por un gen situado en el cromosoma 8q23-24, fue descubierta simultáneamente pero de manera totalmente distinta por dos grupos de investigación, uno de ellos (Amgen, Inc. Group, USA) mientras estudiaba cDNAs en intestino de rata, y otro (Snow Brand Milk Group, Japon) mientras buscaban factores de inhibición y/o estimulación de los osteoclastos, aunque en este último caso ya Rodan y Martin en 1981 planteaban la importancia del papel de los precursores de los osteoblastos (responsables de la producción de la OPG) en el control de la osteoclastogénesis. Una vez descubierta la OPG, numerosos estudios se sucedieron para desenmascarar y caracterizar tanto su estructura como sus funciones. Se sintetiza inicialmente como un propéptido de 401 aminoácidos, y tras la pérdida de un fragmento de 21 aminoácidos, queda como proteína madura con 380 aas, momento a partir del cual pierde sus dominios transmembrana y citoplasmáticos y es secretada como proteína soluble. Su extremo N-terminal contiene 4 dominios ricos en cisteína (D1-D4) y es el más estrechamente relacionado con el receptor-2 de TNF y con el CD40. El extremo C-terminal posibilita la homodimerización de la molécula. El RNAm de la OPG se expresa en numerosos tejidos humanos (pulmón, corazón, riñones, hígado, intestino, estómago, cerebro, glándula tiroidea y médula espinal) además de en el hueso, en el cual su principal función parece ser la inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su activación,

tanto *in vivo* como *in vitro*. Esto queda claramente de manifiesto en los experimentos realizados con ratones *OPG-knock out*, los cuales, aún de apariencia normal al nacimiento, tenían una mayor tasa de mortalidad en la adolescencia debida a un incremento en la incidencia de fracturas vertebrales y femorales. Sus tejidos óseos eran característicos de sujetos con un alto grado de remodelado: huesos con pérdida trabecular y porosidad cortical aumentada. Y algo más sorprendente aún: estos ratones *OPG-knock out* mostraban calcificaciones de la aorta y de las arterias renales ya desde las dos semanas de vida, calcificaciones que se encontraban en 2/3 partes del animal ya a los dos meses. Una vez descubierta la OPG, los siguientes actores principales fueron apareciendo uno tras otro. En segundo lugar apareció su ligando: OPG-L, también conocido como ODF (factor de diferenciación de los osteoclastos), y que resultó ser idéntico a dos miembros ya conocidos de la familia de los ligandos de TNF: el TRANCE (*TNF-related activation induced cytokine*), inducido por activación de receptores de células T, y el RANKL (ligando de unión al Receptor Activador de NF- κ B), un factor que se sabía estimulaba a células dendríticas. OPG-L, codificado por un gen situado en el cromosoma 13q14, aparece bien anclado a membrana de osteoblastos, células del estroma, células inmaduras mesenquimales de los bordes del cartílago y condrocitos hipertróficos, o bien es liberado de la superficie celular en forma de moléculas homotrímeras solubles por acción de metaloproteasas. Su RNAm se expresa no sólo en tejido óseo sino en médula ósea y tejidos linfáticos. Su principal papel en el hueso es la estimulación de la diferenciación de los osteoclastos, su activación y la inhibición de su apoptosis. Junto al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) son los dos factores necesarios y suficientes para completar todo el ciclo de maduración de los osteoclastos a partir de sus precursores inmaduros.

Como cabría esperar, los ratones RANKL-knock out padecían osteopetrosis severa, acompañada de no sólo defectos en la erupción dental sino también de una falta total de nódulos linfáticos, defectos en la diferenciación de células T y B, y fallos en la formación de estructuras lobulo-alveolares mamarias durante el embarazo.

El tercero en discordia no tardó en aparecer. El receptor RANK (Receptor Activador de NF- κ B), codificado por un gen del cromosoma 18q22.1 y cuyo RNAm se expresa en osteoclastos maduros y en sus progenitores aislados de médula ósea, es un péptido de 616 aas que se encuentra principalmente en células de la estirpe monocítica-macrófaga, preosteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos. Su activación conlleva no sólo una reorganización en el citoesqueleto del osteoclasto y cambios fundamentales para su activación, movilidad y establecimiento en la superficie ósea a resorber, sino que desencadena una señal de supervivencia en el osteoclasto maduro. Si por tanto, tal y como se pensaba, conseguíamos tener ratones deficientes en este receptor RANK, las consecuencias eran previsibles: severa osteopetrosis, con características radiológicas e histológicas del tejido óseo casi iguales a las de los ratones *RANK-L knock out*. Además, no sólo

había también una ausencia total de osteoclastos y de nódulos linfáticos, sino que los ratones desarrollaban hipocalcemia e hipofosfatemia, con marcados niveles de parathormona. Todos los datos reunidos hasta este momento evidenciaban claramente que nos encontrábamos ante un sistema regulador importantísimo del metabolismo óseo, con un equilibrio muy estrecho entre los procesos de formación y resorción. La interacción entre OPG/L liberado por los osteoblastos y/o células del estroma, y su receptor RANK expresado en los precursores osteoclasticos, y para la cual la OPG actúa como receptor señuelo secuestrando a OPG/L y evitando la activación de RANK, es fundamental para un correcto desarrollo de la osteoclastogénesis, no sólo para la diferenciación de los precursores hematopoyéticos hasta osteoclastos maduros, sino también para la fusión de los osteoclastos mononucleares comprometidos entre sí para formar osteoclastos multinucleados, así como para activar a los osteoclastos maduros (Fig. 1).

Aún existiendo una vía alternativa para la regulación de la osteoclastogénesis distinta y paralela a la de la activación de RANK, y que parece estar mediada por una activación minoritaria de NF- κ B en la que juegan un papel muy importante tanto IL-6 como la activación de gp130, ésta segunda vía es mucho menos importante y un afectación en la mayoritaria conduce a serios trastornos en el metabolismo de la masa ósea.

Llegados a este punto, parece evidente que la comprensión de todo este complejo sistema OPG/RANKL/RANK es fundamental para comprender toda la fisiopatología ósea (Fig. 2). Podríamos ya incluso responder a la primera pregunta que nos formulábamos, pues se ha comprobado que los osteoblastos maduros producen cantidades importantes de OPG, que bloquearía el transcurso de la osteoclastogénesis e impediría la formación de osteoclastos, auténticos destructores de su artesonado, mientras que los osteoblastos inmaduros mediante descensos en la expresión de OPG e incrementos en la de OPG/L son capaces de reclutar a los osteoclastos que limpiarán de tejido óseo viejo su lugar de trabajo. Pero aún hemos de ir más allá, porque las repercusiones de todo este descubrimiento no se quedan aquí. Si la regu-

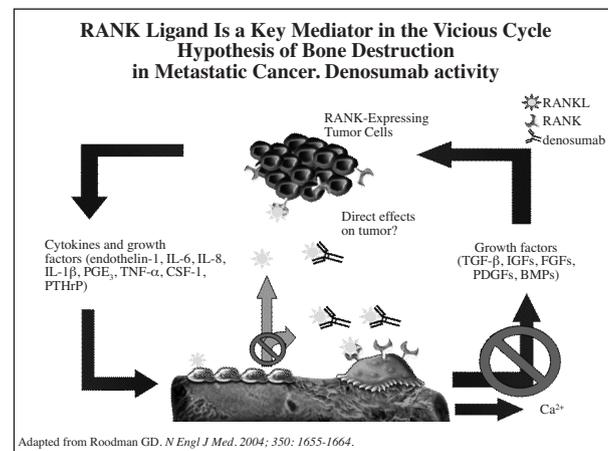


Fig. 2. Actividad de Denosumab sobre sistema OPG/RANKL/RANK.

lación de todo el remodelado óseo se ve seriamente influenciada por este sistema, parece lógico que muchas de las patologías óseas que conocemos puedan tener en su génesis trastornos en el mismo. Y más aún, podríamos incluso llegar a plantearnos la posibilidad de emplear OPG como una alternativa terapéutica en aquellos casos en los que quisiésemos bloquear el proceso de resorción de una manera "artificial".

Recientes estudios han demostrado que los estrógenos y TKG- β , un factor de crecimiento inducido en los osteoblastos por los estrógenos, incrementan la producción de OPG por los osteoblastos y células del estroma, lo cual neutralizaría a OPG-L y controlaría en gran medida la osteoclastogénesis. Si tras la menopausia la mujer se encuentra en un estado de privación estrogénica, perdería esta capacidad reguladora y el aumento de la actividad RANKLRANK parecería ser la responsable de la pérdida ósea que se experimenta en postmenopausia. Yano et al han demostrado que la concentración de OPG en suero aumenta con la edad, y que las mujeres postmenopáusicas osteoporóticas tienen, pese a lo que cabría esperar, niveles de OPG algo mayores que las no osteoporóticas, lo cual concluyen podría ser reflejo o consecuencia de un efecto compensatorio orgánico en respuesta al aumento de la resorción ósea en estos sujetos. Sin embargo, Arrighi y cols. no encuentran ese aumento de OPG paralelo a la edad. Es de destacar el trabajo de Bekker et al, que ya orientan el posible empleo en terapia en humanos de la OPG. Ya se sabía que en ratas ovariectemizadas la OPG no sólo prevenía la pérdida ósea sino que incrementaba el volumen óseo, y demuestran que una simple dosis subcutánea en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas no sólo disminuye los niveles de uNTX ya a las 12 horas tras la administración, sino que los mantiene disminuidos durante un mes sin que se presenten efectos secundarios. Podemos encontrarlos, pues, ante un tratamiento efectivo y seguro para la osteoporosis postmenopáusica. Los niveles elevados de la PTH aumentan RANKL y disminuyen la expresión de OPG por los osteoblastos, produciendo un efecto catabólico en el hueso. Sin embargo, concentraciones de PTH intermitentes no parecen alterar el ratio OPG/RANKL, lo cual podría explicar la disparidad de efectos de la parathormona (anabolismo o catabolismo) sobre el hueso en función de su pauta de administración.

En la enfermedad de Paget (donde RANKL está sobreexpresado y las células preosteoclasticas de las zonas lesionadas tienen una mayor afinidad por él, al igual que en la osteolisis familiar, encontramos mutaciones en la región codificadora del péptido señal de la proteína RANK, las cuales conducen a la producción de unos receptores RANK defectuosos y por tanto a una posible malfunción de todo este sistema regulador. Podíamos seguir mucho más allá aún, pues la gran cantidad de estudios que en sólo dos años se están desarrollando en torno al sistema OPG/RANKL/RANK no parecen querer limitarse a osteoporosis, Paget u otras alteraciones óseas. La activación de los linfocitos T (como tiene lugar por ejemplo en la artritis reumatoide) conlleva un incremento en la expresión de RANKL, el cual en presencia de M-CSF parece poder inducir la

diferenciación de los macrófagos sinoviales hasta osteoclastos, lo cual puede ser la causa de la pérdida ósea en la zona periarticular de las lesiones artríticas inflamatorias. Podríamos encontrarnos pues no ante una explicación molecular sólo de la pérdida ósea en la artritis reumatoide, sino ante la causa del balance óseo negativo que tiene lugar en muchas enfermedades en las que el sistema inmune juega un papel preponderante, tales como las leucemias en niños o en adultos, las metástasis cancerosas (el papel de la OPG en el diagnóstico de metástasis óseas en pacientes con carcinoma de próstata parece ser incluso mejor que el de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina), las enfermedades autoinmunes o distintas infecciones virales, casos todos éstos que nos abren una nueva vía de estudio más: la del papel de los linfocitos T como reguladores del metabolismo óseo. Todas estas razones y las que con seguridad seguirán apareciendo en próximas fechas parecen situarnos, y ojalá no nos equivoquemos, ante uno de los hallazgos más importantes en el campo de la biología, y muy probablemente, ante una línea terapéutica que, si las juguetas del entramado molecular y celular no impiden, dará mucho que hablar.

Actualmente están en fase de investigación dos nuevos fármacos (la Osteoprotegerina y el Denosumab) cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la unión del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) con dicho receptor (RANK), con lo que se frena la diferenciación y activación de los osteoclastos y por tanto se disminuye la resorción ósea. La Osteoprotegerina es una citoquina perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), mientras que el Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra RANKL, específicamente la inmunoglobulina G2, (miembro nº 11 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF) humano (factor de diferenciación de osteoclastos), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humano AMG162 desarrollado por la compañía AMGEN.

DENOSUMAB

El tratamiento con denosumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano, logra una reducción significativa de las fracturas osteoporóticas, según datos preliminares del estudio Freedom (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*), que se han presentado en el XXX Congreso Anual de la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (Asbmr) celebrado en Montreal, Canadá.

El objetivo del estudio Freedom, que ha incluido a más de 7.200 pacientes de todo el mundo y ha durado 36 meses, ha sido analizar si producía una reducción de las fracturas por osteoporosis en las pacientes tratadas con denosumab en comparación con un grupo placebo. Para comprobar si denosumab cumplía los objetivos marcados se reclutaron dos grupos de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El primero de ellos recibió una dosis de 60 miligramos de denosumab SC. cada seis

meses y el segundo fue un grupo control al que se administró placebo. A los 36 meses se analizó la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cuello de fémur alcanzando datos de reducción de fracturas bastante significativos. En el caso de las fracturas vertebrales denosumab logró una disminución del 68 por ciento. En lo que se refiere a reducción de fracturas no vertebrales, este fármaco alcanzó un porcentaje del 20 por ciento a los 3 años del estudio y un 40 por ciento en las fracturas de cuello femoral. Además, el estudio ha mostrado que aumenta la densidad del hueso y reduce la resorción, todo ello con un buen perfil de seguridad. No hubo diferencias, en cuanto a seguridad, con el placebo y la tasa de abandono del estudio fue muy baja. Más de un 80 por ciento de las mujeres participantes completaron el estudio.

ACERCA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE FASE II SIN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATO POR VÍA INTRAVENOSA

Otro estudio de fase II, aleatorizado y controlado fue diseñado para evaluar las diferentes opciones de dosificación de denosumab y sus efectos en la disminución del recambio/destrucción del hueso en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea que no habían recibido previamente tratamiento intravenoso con bifosfonato. El estudio reunió un total de 255 pacientes con metástasis ósea tratados con quimioterapia o tratamiento hormonal. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los cinco grupos doble ciego de denosumab (cada uno con una dosis diferente: 30 mg, 120 mg o 180 mg al mes, o bien 60 mg o 180 mg cada tres meses) o a un grupo abierto en el que recibían bifosfonato. El principal objetivo de esta investigación era conocer el porcentaje de cambio que se podía producir en las concentraciones urinarias de N-telopéptidos desde los valores basales y hasta la semana 13. Los autores también pretendían evaluar el porcentaje de pacientes que conseguían un descenso de las concentraciones urinarias de N-telopéptidos igual o superior a un 65%, el tiempo que tardaban en registrar dicho descenso, la incidencia de los eventos óseos y la seguridad.

ACERCA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE FASE II CON TRATAMIENTO ESTABLECIDO CON BIFOSFONATO POR VÍA INTRAVENOSA

El estudio sobre denosumab de fase II, aleatorizado y abierto, ha sido diseñado para evaluar sus efectos en la disminución del recambio/destrucción del hueso en pacientes oncológicos avanzados con metástasis óseas que habían recibido previamente tratamiento con bifosfonato por vía intravenosa. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a uno de los dos grupos de terapia con denosumab (uno de 180 mg al mes y otro con la misma dosis cada tres meses) o a un tercer grupo donde los participantes recibían tratamiento con bifosfonato por vía intravenosa. El análisis interino se llevó a cabo en un total de 49 pacientes que habían completado un

periodo de 13 semanas de tratamiento. El objetivo principal era evaluar el porcentaje de pacientes con concentraciones urinarias de N-telopéptidos inferiores a 50 nM BCE/mM en creatinina en la semana 13. También analizaron el tiempo que tardaban en alcanzar dichas concentraciones y la seguridad. Los 49 pacientes tenían una edad media de 62,5 años y la duración media del tratamiento previo con bifosfonato por vía intravenosa era de 5,1 meses. En concreto, 24 pacientes padecían cáncer de próstata, 20 cáncer de mama y 5 sufrían mieloma múltiple u otros tipos de tumores.

DENOSUMAB: ESTUDIOS CLÍNICOS EN CÁNCER

Se está llevando a cabo un amplio programa clínico de denosumab que incluye un ensayo de fase III que evalúa la frecuencia de los eventos esqueléticos en pacientes con cáncer de mama avanzado; un ensayo de fase III en la prevención de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata; dos estudios de fase III sobre pérdida ósea inducida por el tratamiento (uno en pacientes con cáncer de mama y otro en pacientes con cáncer de próstata); dos estudios de fase II en pacientes con cáncer avanzado (uno en pacientes no tratados previamente con bifosfonato y uno en pacientes tratados previamente con bifosfonato por vía intravenosa); y un último estudio de fase II para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

DENOSUMAB: OTROS ESTUDIOS CLÍNICOS

Denosumab también se está estudiando en una serie de situaciones de pérdida ósea que no tiene que ver con la patología oncológica, tales como osteoporosis y erosiones del hueso en la artritis reumatoide. Además, hay otros dos estudios de fase III (uno en prevención y otro en tratamiento) para su aplicación en la osteoporosis posmenopáusica y un estudio de fase II sobre el tratamiento de las erosiones óseas en artritis reumatoide.

A la luz de estos estudios es por tanto predecible en los próximos años, mediante la utilización de la misma estrategia, que queden definidas las huellas predictivas de metástasis a distintos órganos-diana, incluido el hueso. Para ello es necesario, el desarrollo de nuevos modelos animales de xenotransplante⁵⁰, que sirvan como plataformas experimentales para realizar estos estudios de investigación básica o translacional, donde se recapitule de manera fidedigna el desarrollo metastásico humano, así como las herramientas computacionales (bioinformática), para los análisis exhaustivos de los perfiles globales de expresión con plataformas transcripómicas (microarrays de expresión) y proteómicas. Estos estudios constituyen la condición "*sine qua non*" para la identificación de genes marcadores, predictores, y mediadores del proceso metastásico que puedan constituir posteriormente dianas eficaces para el diseño de nuevos fármacos, o permitan la administración racional y selectiva de fármacos ya en desarrollo. El adveni-

miento de un futuro en el que el problema de la metástasis podrá ser tratado de forma eficaz farmacológicamente se hará realidad con una inversión coherente de la

industria, junto con la sinergia del capital público, teniendo como horizonte indefectible la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 563-72.
- Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer* 1997; 80 (8 Suppl): 1529-37.
- Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 497-503.
- Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 591-602.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571-3.
- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453-8.
- Ginsberg RJ, KM, Armstrong JG. Non-small cell lung cancer. Philadelphia, PA: Lippencott Williams and Wilkins, 2001.
- Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998; 19: 18-54.
- Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene* 2003; 22: 6524-36.
- Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80:1546-56.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588-94.
- Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-93.
- Mohla S, Weilbacher KN, Cher ML, Oyajobi BO, Poznak CV, Clohisy DR. Third North American Symposium on Skeletal Complications of Malignancy: summary of the scientific sessions. *Cancer* 2003; 97: 719-25.
- Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto LL, Madsen MT, Bushnell DL et al. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. *Blood* 1994; 83: 958-63.
- Mundy GR, Chen D, Zhao M, Dallas S, Xu C, Harris S. Growth regulatory factors and bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2:105-15.
- Hauschka PV, Chen TL, Mavrakos AE. Polypeptide growth factors in bone matrix. *Ciba Found Symp* 1988; 136: 207-225.
- Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrazi MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *J Biol Chem* 1986; 261: 12665-74.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655-64.
- Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, Rogers S, Greaves M, Kanis JA. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol* 1992; 49: 192-8.
- Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, de Moura MC et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002; 20: 850-6.
- Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, Jo Y, Tanaka H, Fukunaga M. Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer: diagnostic efficacy and the effect of hormonal therapy. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 45-51.
- Maeda H, Koizumi M, Yoshimura K, Yamauchi T, Kawai T, Ogata E. Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostatic cancer. *J Urol* 1997; 157: 539-43.
- Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer *N Engl J Med* 2005; 353: 793-802.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-9.
- Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-9.
- Janjan NA. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer* 1997; 80: 1628-45.
- Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991; 27: 954-8.
- Robinson RG, Preston DF, Baxter KG, Dusing RW, Spicer JA. Clinical experience with strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. *Semin Oncol* 1993; 20: 44-8.
- Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1583-91.
- Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102; discussion 99-02.
- Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Colston KW. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 82: 1459-68.
- Green JR, Clezardin P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: S3-9.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-78.
- Mundy GR. Bisphosphonates and tumor burden. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3191-2.
- Pluijm G, Lowik C, Papapoulos S. Tumour progression and angiogenesis in bone metastasis from breast cancer: new approaches to an old problem. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 11-27.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-21.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial-the zoledronic acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150-7.
- Hynes RO. Metastatic potential: generic predisposition of the primary tumor or rare, metastatic variants-or both? *Cell* 2003; 113: 821-3.
- Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; 117: 927-39.
- Su JL, Yang PC, Shih JY, Yang CY, Wei LH, Hsieh CY et al. The VEGF-C/Flt-4 axis promotes invasion and metastasis of cancer cells. *Cancer Cell* 2006; 9: 209-23.
- Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, Martin MD, Kawai N, Singh RK et al. MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL. *Cancer Cell* 2005; 7: 485-96.
- Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2003; 33: 49-54.

44. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
45. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
46. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Bernards R et al. Expression profiling predicts outcome in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 57-8.
47. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003; 3: 537-49.
48. Minn AJ, Kang Y, Serganova I, Gupta GP, Giri DD, Doubrovin M et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest* 2005; 115: 44-55.
49. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436: 518-24.
50. Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, LeRoy BE, Mandl S, Contag CH. Animal models of bone metastasis. *Cancer* 2003; 97: 748-57.

Tratamiento individualizado del CCR metastático

P. GARCÍA ALFONSO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El pronóstico del cáncer colorrectal metastático ha mejorado ostensiblemente en la última década, consiguiendo doblar la mediana de supervivencia por encima de 20 meses. Sin embargo, estos resultados siguen siendo pobres por lo que necesitamos mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas. La incorporación de los nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas ha conseguido mejorar los resultados, pero hace falta definir mejor los pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos para poder optimizar sus resultados.

La contribución de la biología a la prescripción de los fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento del cáncer colorrectal es un objetivo terapéutico perseguido por los clínicos en los últimos años que se ha hecho realidad recientemente con la determinación del k-ras para la utilización de los anti-EFGR.

La mutación del k-ras se considera un marcador predictivo de resistencia a los anticuerpos anti-EFGR. Amado y cols. han sido los primeros en publicar la relación entre el estado del k-ras y la eficacia del panitumumab (1).

El gen KRAS (homólogo del oncogén rat del virus del sarcoma 2 de Kirsten) codifica una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el gen KRAS que, a su vez, estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis. En diversos tumores humanos se producen con frecuencia mutaciones activadoras del gen KRAS, que se han relacionado tanto con la oncogénesis como con la progresión tumoral. En el cáncer colorrectal la mutación del k-ras ocurre en el 35 al 40% de los pacientes. La mutación del k-ras produce una activación de la vía Ras-Raf-MAPkinasa, lo que confiere una resistencia a los anticuerpos anti-EFGR (2).

Estudios retrospectivos han relacionado previamente el status del k-ras como factor predictivo de respuesta a los anti-EGFR (3-9).

Dentro de los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR disponemos en la práctica clínica del cetuximab y del panitumumab.

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombi-

nante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano (10). El EGFR es una glucoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinquinazas de tipo I, que incluye el EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y HER4. Panitumumab se une al dominio de fijación al ligando del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Una de las fortalezas de este anticuerpo es su escasa inmunogenicidad al tratarse de un anticuerpo totalmente humanizado. La tasa de reacciones infusionales es de un 3%, pero sólo un 0,4% son grado 3, lo que le confiere una gran seguridad. La inmunogenicidad se ha evaluado mediante la determinación de anticuerpos. Se detectaron anticuerpos posteriores a la administración de panitumumab en 1 de 447 pacientes (0,2%) por ELISA y en 7 de 447 pacientes (1,6%) mediante Inmunoensayo Biosensor. No se observó ninguna relación entre la presencia de anticuerpos anti-panitumumab y la farmacocinética, la eficacia y la seguridad.

EFICACIA

La eficacia del panitumumab se ha constatado en un ensayo multicéntrico internacional, de asignación aleatoria y controlado en 463 pacientes con carcinoma metastático de colon o recto que expresaban EGFR tras el fracaso confirmado de regímenes con oxaliplatinato e irinotecán (11). Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria, en proporción 1:1 a recibir panitumumab en dosis de 6 mg/kg administrada una vez cada dos semanas más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o bien a recibir sólo el mejor tratamiento de soporte. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tras la progresión de la enfermedad los pacientes que recibían sólo el mejor tratamiento de soporte, se consideraron de elección para ser incluidos en un ensayo paralelo y recibir panitumumab en dosis de 6 mg/kg administrado una vez

cada dos semanas. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En un análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, la tasa de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes que recibieron panitumumab, se redujo en un 40% respecto a los pacientes que recibieron el mejor tratamiento de soporte [*Hazard ratio* = 0,60, (IC del 95% 0,49; 0,74), log-rank estratificado $p < 0,0001$]. No se observaron diferencias en la mediana de los tiempos de SLP ya que más del 50% de los pacientes progresaron en ambos grupos de tratamiento antes de la primera visita programada. Las tasas de supervivencia libre de progresión en la primera visita programada (semana 8) fueron del 45,5% en el caso de panitumumab más el mejor tratamiento de soporte y del 24,6% que recibían sólo el mejor tratamiento de soporte, una diferencia del 20,9% [IC del 95%: 12,4; 29,4] (Fig. 1). No se observaron diferencias en la supervivencia global probablemente debido a que en el brazo de mejor tratamiento de soporte pudieron recibir panitumumab tras progresión de la enfermedad. La respuesta tumoral según los criterios RECIST modificados fue del 9,5% [IC del 95%: 6,1; 14,1] de los pacientes tratados con panitumumab más el mejor tratamiento de soporte y el 0% [IC del 95%: 0,0; 1,6] de los pacientes que recibían sólo el mejor tratamiento de soporte.

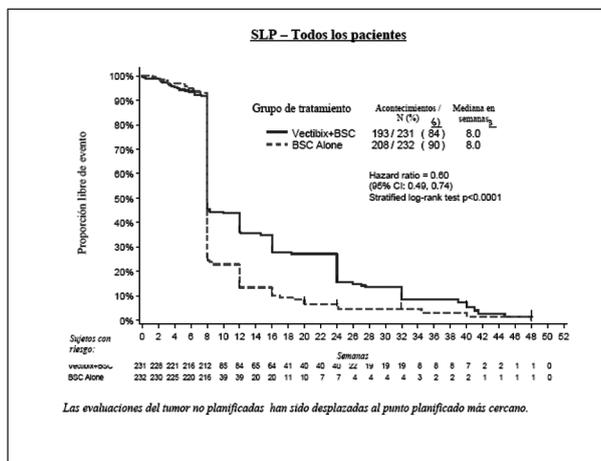


Fig. 1.

La relación entre el estado de mutación del gen KRAS que se determinó en el tejido tumoral conservado en parafina y el resultado clínico, se evaluó en un análisis retrospectivo publicado por Amado. Las muestras de tumor obtenidas de la resección primaria del cáncer colorrectal se analizaron para detectar la presencia de las siete mutaciones activadoras más comunes en el codón 12 y el 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys y Gly13Asp) del gen KRAS utilizando una técnica de reacción en cadena de la polimerasa con alelo específico. En 427 (92%) pacientes se pudo evaluar el estado del gen KRAS, de los cuales 184 tenían mutaciones. En un análisis ajusta-

do por los posible sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, el *hazard ratio* de la SLP fue de 0,49 (IC del 95%: 0,37; 0,65) a favor de panitumumab en el grupo de KRAS no mutado y de 1,07 (IC del 95%: 0,77; 1,48) en el grupo de KRAS mutado. La diferencia en la mediana de la SLP en el grupo de KRAS no mutado fue de 8 semanas (Fig. 2).

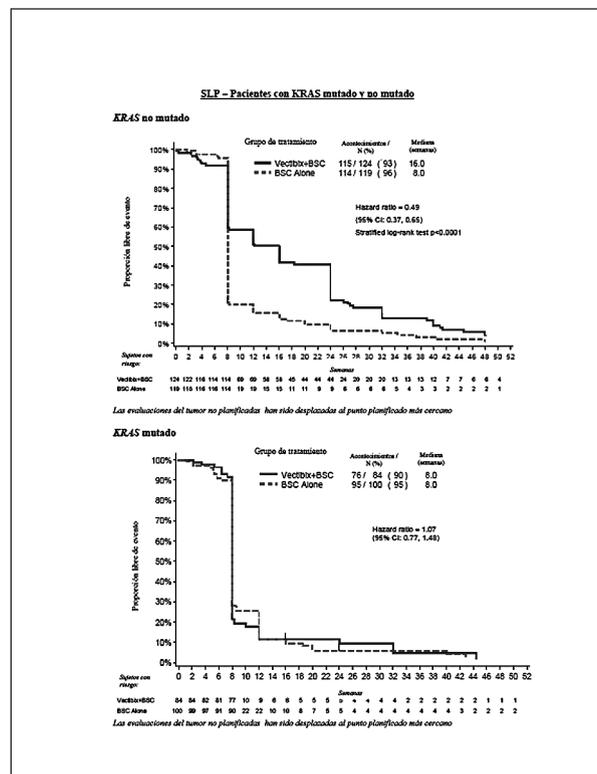


Fig. 2.

En el grupo de KRAS no mutado la tasa de respuesta fue del 17% para panitumumab y del 0% con el mejor tratamiento de soporte. En el grupo de KRAS mutado no hubo respuesta en ninguno de los grupos de tratamiento.

El valor predictivo de la mutación del k-ras también se ha confirmado para el cetuximab tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia en primera línea de tratamiento.

Se está realizando una amplia investigación de panitumumab en combinación con quimioterapia en primera y segunda línea de tratamiento (Tabla I). Hasta la fecha sólo disponemos de datos de seguridad en los que no se aprecia un incremento en la toxicidad de la quimioterapia (12,13).

La combinación con quimioterapia y con bevacizumab se ha evaluado en el estudio PACCE (14). En este ensayo clínico de asignación aleatoria, controlado y abierto, se administró quimioterapia (oxaliplatino o irinotecán) y bevacizumab con y sin panitumumab en primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El tratamiento con panitumumab se

TABLA I

Panitumumab : Estudios de Combinación en CCRm

	Estudio	Fase / Estudio	~ No. Pacientes	Estado
Cáncer Colorrectal	± FOLFOX ± panitumumab	Fase 3	1150	Reclutamiento completo
	2ª-línea Estudio 20050181 ³	Fase 3	1100	Reclutamiento completo
	± FOLFIRI ± panitumumab	Fase 3	1269	Reclutando
	2ªnd -línea PICCOLO ³	Fase 3	1269	Reclutando
	± Irinotecan ± panitumumab or cyclosporine	Fase 3	1269	Reclutando
	1ª-línea ⁴	Fase 2	150	Reclutamiento completo
	± FOLFIRI + panitumumab	Fase 2	121	Reclutando
	2ª-línea SPIRITT ⁵	Fase 2	121	Reclutando
	± FOLFIRI + panitumumab or bevacizumab	Fase 2	95	Reclutamiento completo
	2ª-línea STEPP ⁶	Fase 2	95	Reclutamiento completo
± Irinotecan -based chemo + panitumumab	Fase 2	80	Reclutando	
2ª-línea ⁷	Fase 2	80	Reclutando	
± Panitumumab + CPT11	Fase 2	116	Reclutamiento completo	
2ª-línea PRECEPT ⁸	Fase 2	116	Reclutamiento completo	
± FOLFIRI + panitumumab	Fase 2	116	Reclutamiento completo	

<http://clinicaltrials.gov>; ¹NCT00364013, ²NCT00339183, ³NCT00389870, ⁴NCT00508404, ⁵NCT00418938, ⁶NCT00332163, ⁷NCT00475293, ⁸NCT00411450.

interrumpió debido a la observación, en un análisis intermedio, de una reducción estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes que recibían panitumumab. El *hazard ratio* para la SLP fue de 1,44 (IC del 95%: 1,13; 1,85). La mediana de la SLP fue de 8,8 (IC del 95%: 8,3; 9,5) y de 10,5 (IC del 95%: 9,4; 12,0) meses en el grupo de panitumumab y en el que no se administraba panitumumab, respectivamente. Se produjo un aumento en la mortalidad en el grupo de panitumumab. El *hazard ratio* para la supervivencia global fue de 1,56 (IC del 95%: 1,11; 2,17). La mediana de la supervivencia global fue de 18,4 meses (IC del 95%: 13,8; no estimable) en el grupo de panitumumab y no estimable en el grupo en el que no se administraba panitumumab.

Queda mucho camino por recorrer en la determinación de factores predictivos. La existencia de k-ras nativo no garantiza la respuesta a los anti-EFGR y este

fenómeno puede ser explicado en parte por la presencia de otras mutaciones que inhabilitan la eficacia de los anti-EFGR como es la mutación de BRAF. En un estudio retrospectivo de 113 pacientes tratados con cetuximab o con panitumumab, la mutación de k-ras se identificó en el 30% de los pacientes y se asoció con falta de respuesta a los anti-EFGR. La mutación de BRAF se identificó en el 10% de la población evaluada y en el 14% de de los pacientes con k-ras nativo. Su presencia tuvo valor predictivo ya que ninguno de los pacientes con esta mutación respondió al tratamiento. Las mutaciones de BRAF y K-ras fueron exclusivas (15). Por lo tanto la determinación de la mutación de BRAF puede convertirse en un nuevo factor predictivo para los anti-EFGR, aunque necesitamos incorporar más factores predictivos para realizar un tratamiento individualizado y por lo tanto optimizado.

BIBLIOGRAFÍA

- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wildtype KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-34.
- Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Dahan L, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status and K-Ras mutations in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 10.1093/annonc/mdn416 [epub ahead of print on July 15, 2008].
- Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: A cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279-86.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992-5.
- Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97: 1139-45.
- Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007; 67: 2643-8.
- De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19: 508-15.

8. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3230-7.
9. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al: KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-9.
10. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, et al. Preclinical and clinical evaluations of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 984-90.
11. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase iii trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-64.
12. Siena S, Tabernero J, Burkes RL et al. Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab with FOLFOX compared with FOLFOX alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Pooled safety data. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl); abstract 4034.
13. Peeters M, Wilson G, Ducreux M, et al. Phase III study (20050181) of panitumumab with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: Pooled safety results. *J Clin Oncol* 26; 2008 (May 20 suppl); abstract 4064.
14. Hecht J, Mitchell EP, Chidiac T, et al. An updated análisis of safety and efficacy of oxaliplatin /bevacizumab +/- panitumumab for first line treatment of metastatic colorectal cancer from a randomized controlled trial (PACCE). *ASCO GI: 2008 abstract 273*.
15. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. BRAF wild-type is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* doi:10.1200/JCO.2008.18.0786 [epub ahead of print on November 10, 2008].

Manejo de los efectos adversos en el tratamiento con fármacos anti-EGFR

C. GRÁVALOS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El conocimiento más profundo de las bases moleculares del cáncer ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas celulares que interfieren con los procesos de transmisión de la cascada de señales desde la membrana celular hasta el núcleo.

Una de las dianas celulares mejor conocida actualmente es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La transmisión aberrante de la señal a través del EGFR se asocia a proliferación celular neoplásica, invasión del estroma, resistencia a los fenómenos de apoptosis, migración y angiogénesis (1). La elevada frecuencia de alteraciones en la señalización del EGFR en los carcinomas humanos, la correlación de la sobreexpresión de EGFR con un peor pronóstico en muchos cánceres y la confirmación en estudios preclínicos que la inhibición del EGFR puede afectar al crecimiento tumoral han contribuido notablemente a que el EGFR se ha convertido en una diana terapéutica muy atractiva (2).

Existen dos clases principales de agentes dirigidos contra el EGFR: los anticuerpos monoclonales (AcMo) que se unen al dominio extracelular del receptor, y las moléculas pequeñas que inhiben la activación tirosina quinasa del dominio intracelular.

El cetuximab (Erbix[®]) es un AcMo quimérico con actividad antitumoral contra diversos tumores como el cáncer colorrectal, el cáncer de cabeza y cuello o el cáncer no microcítico de pulmón. El panitumumab (Vectibix[®]) es un AcMo humano con eficacia en pacientes con cáncer colorrectal refractario a oxaliplatino, irinotecan y fluoropirimidinas que no presentan mutación de *KRAS* (3,4). Por último, el matuzumab (EMD72000) es un AcMo humanizado que ha demostrado actividad en diversos tumores en pacientes previamente tratados y con un perfil favorable de seguridad (5). Los principales inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) del EGFR son el gefitinib (Iressa[®]), el erlotinib (Tarceva[®]) y el lapatinib (Tyverb[®]), que es un inhibidor dual del EGFR y de HER-2/neu.

Dado que el mecanismo de acción de las dos clases de terapias anti-EGFR es similar, algunos efectos secundarios también lo son. Muchos de los pacientes tratados con inhibidores del EGFR desarrollan un *rash*

acneiforme que se ha correlacionado con la actividad antitumoral (6-8). La diarrea es otro efecto adverso común. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una reacción rara, pero potencialmente fatal, descrita sobre todo con los inhibidores de la tirosina quinasa, aunque no es exclusiva de ellos. Otras toxicidades parecen estar relacionadas con la clase de fármaco o el fármaco individual. Por ejemplo, la hipomagnesemia es un efecto adverso del cetuximab y panitumumab que se relaciona con el bloqueo del EGFR en el riñón, mientras que las reacciones de hipersensibilidad (HRS) están descritas con el cetuximab y más raramente con el panitumumab.

TOXICIDAD DE TEGUMENTOS Y OJOS

A diferencia de la quimioterapia clásica que afecta sobre todo a las células en fase de replicación, los inhibidores del EGFR se dirigen contra vías de señalización cruciales para el crecimiento y supervivencia de las células tumorales (9). Por lo tanto, el tratamiento con fármacos anti-EGFR se asocia con menos toxicidad sistémica que los citostáticos convencionales. Sin embargo, los efectos secundarios de los inhibidores del EGFR pueden disminuir la calidad de vida del paciente y/o requerir la reducción, la interrupción o incluso la suspensión de estos tratamientos con el consiguiente riesgo de disminuir la eficacia antitumoral. Estas reacciones adversas son más evidentes en los tejidos que dependen de la señalización del EGFR para su funcionamiento normal, como la piel. Los pacientes tratados con inhibidores del EGFR pueden desarrollar un *rash* papulopustular, sequedad de piel, prurito, alteraciones ungueales y del pelo.

RASH ACNEIFORME

El *rash* acneiforme, que se localiza típicamente en la cara y parte superior del tórax y espalda, se relaciona con la presencia del EGFR en la piel y folículos pilosos. Es el efecto secundario más frecuente de los inhibidores del EGFR: aparece en el 50-90% de los pacientes. En la mayoría de los casos es de grado 1-2 aunque entre el 1%

y 18% puede ser grado 3, siendo la toxicidad grado 4 muy rara.

Los *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 2.0 (NCI CTCAE v2.0) (Tabla I) se han empleado para graduar la toxicidad cutánea, pero tienen varias limitaciones como dar mucho valor a la extensión de la superficie corporal afectada (difícil de medir en una erupción folicular). En cambio, la versión 3 de los NCI CTCAE (10) (Tabla II) introduce una categoría especial en la erupción acneiforme que es más pragmática y muy susceptible de interpretación (2) (Tabla II).

Generalmente el *rash* aparece durante la primera semana, alcanza su máxima intensidad en las 3 primeras semanas, y luego va disminuyendo paulatinamente. En las siguientes semanas se pueden observar telangiectasias, fisuras cutáneas, eczema, alteraciones de las uñas, hiperpigmentación, cambios en el pelo, crecimiento de las pestañas (tricomegalia) y conjuntivitis. En las figuras 1 y 2 se pueden observar un caso de toxicidad cutánea grado 1 y otro grado 3 por anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

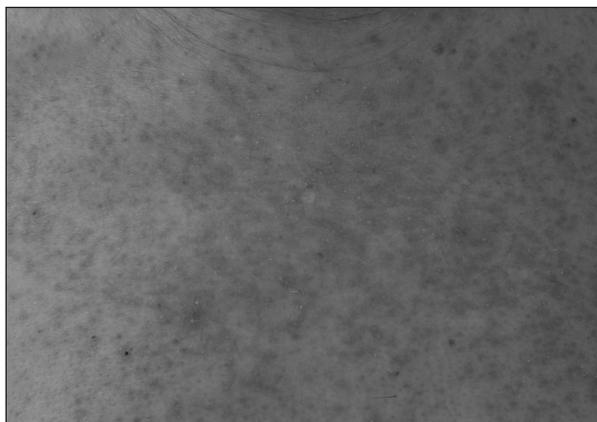


Fig. 1. Toxicidad cutánea grado 1.



Fig. 2. Toxicidad cutánea grado 3.

TABLA I

TOXICIDAD CUTÁNEA. CRITERIOS NCI CTCAE V2.0

Grado	Definición
0	No toxicidad cutánea
1	Erupción macular o papular sin síntomas asociados
2	Erupción macular o papular o eritema con prurito u otros síntomas asociados. Lesiones descamativas u otro tipo de lesiones que afectan a < 50% de la superficie corporal
3	Eritrodermia generalizada sintomática o erupción macular, papular, o vesicular. Lesiones descamativas que afectan a > 50% de la superficie corporal
4	Lesiones exfoliativas generalizadas o dermatitis ulcerativa

TELANGIECTASIAS, XEROSIS Y EZCEMA

Las telangiectasias pueden aparecer de forma precoz con el rash acneiforme o durante las reactivaciones del mismo. Suelen aparecer en la cara, tórax, espalda y extremidades, generalmente en la vecindad de una pústula folicular. A diferencia de otras telangiectasias, las lesiones tienen a desvanecerse meses después quedando algo de hiperpigmentación (2). La xerosis cutánea o piel seca es otra toxicidad característica, que suele producir

TABLA II

TOXICIDAD CUTÁNEA. CRITERIOS NCI CTCAE V3.0

<i>Rash/descamación</i> Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Lesiones sin síntomas	Lesiones con síntomas < 50% superficie corporal	Lesiones con síntomas > 50% superficie corporal	Eritrodermia ulcerativa o exfoliativa
<i>Rash acné/acneiforme</i> Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Intervención no indicada	Intervención indicada	Dolor, desfiguración, ulceración o descamación	--

prurito y/o disconfort. También se ha descrito la aparición de reacciones eczematosas.

LESIONES UNGUEALES

Las lesiones en las uñas se observan en el 10-15% de los pacientes y es un evento tardío que suele aparecer a las 4-8 semanas del tratamiento (11). El primer signo de las paroniquias suele ser la inflamación periungueal (Fig. 3). Las paroniquias pueden ser muy dolorosas y en ocasiones se acompaña de un granuloma piógeno (12-15).



Fig. 3. Paroniquia en dedo anular.

PELO, PESTAÑAS Y OJOS

Con las terapias anti-EGFR se han descrito alopecia, hipertriosis y tricomegalia de las pestañas. A nivel ocular, los inhibidores del EGFR pueden producir conjuntivitis, hiperemia conjuntival, ulceración corneal, prurito y/o dolor ocular.

MANEJO DE LA TOXICIDAD CUTÁNEA

El manejo de los efectos secundarios dermatológicos de las terapias anti-EGFR es imprescindible porque no solo producen prurito (*rash* acneiforme, xerosis, eczema, eritema) y dolor (paroniquia), sino un malestar cos-mético que puede comprometer la adhesión al tratamiento si no se tratan.

Es importante informar a los pacientes de los posibles efectos secundarios y explicarles las medidas preventivas. El tratamiento debe individualizarse según el tipo y la extensión de las lesiones cutáneas y hay que hacer un seguimiento frecuente para reevaluarlas. Además puede ser necesario realizar un enfoque multidisciplinar en el que intervenga un dermatólogo, sobre todo en los casos más severos (2). Las recomendaciones prácticas son:

- Mantener la máxima hidratación de la piel. Usar aceites de ducha/baño, en vez de geles o jabones.
- Utilizar una crema emoliente (sobre todo en las extremidades) para evitar la xerosis.
- Evitar la exposición al sol y emplear cremas con elevados factores de protección solar para minimizar el riesgo de hiperpigmentación.

TRATAMIENTO DEL RASH ACNEIFORME

- Reacciones grado 1: no requieren tratamiento o solo terapias locales antiacné o agentes antirosácea con propiedades antiinflamatorias (p. ej., gel o crema de metronidazol, loción o gel de eritromicina o clindamicina, gel o crema de benzoilperóxido en la cara o loción alcohólica de ácido salicílico en la espalda y el tórax). Sin embargo, estos tratamientos tópicos secan la piel y pueden agravar la xerosis. Cuando la erupción acneiforme va desapareciendo, las lociones alcohólicas y los geles se deben cambiar a cremas. Salvo en presencia de eczema, debe evitarse los esteroides tópicos o sistémicos porque producen o agravan el acné, la erupción acneiforme, la rosacea y las telangiectasias (16).

- Reacciones grado 2: tratamiento tópico como para el grado 1. Puede utilizarse crema de mentol tópica o un antihistamínico oral si existe prurito y una tetraciclina oral (minociclina 100 mg/día, limeciclina 300 mg/ día o doxiciclina 100 mg/ día) (17).

- Reacciones grado 3: Además de los tratamientos ya descritos, interrumpir la terapia anti-EGFR, y reiniciarla cuando la reacción sea < 2 valorando la reducción de dosis.

- En los raros casos de toxicidad grado 4, suspender definitivamente la terapia anti-EGFR.

TRATAMIENTO DE LAS PARONQUIAS

Evitar presión y roces de las uñas llevando zapatos que no sean estrechos. Las paroniquias producidas por los inhibidores del EGFR no están infectadas al principio, pero es importante recordar que la zona periungueal es muy sensible a la infección (13,15). Se pueden utilizar antisépticos o antibióticos tópicos. Algunos autores emplean una mezcla con un antiséptico (clorhexidina), un antifúngico (nistatina) y en los casos más severos corticoides (12,14). Si existe sobreinfección bacteriana, se administrarán antibióticos vía oral según antibiograma. Aunque la inflamación periungueal se parece clínicamente a una uña encarcerada, la excisión parcial del lecho ungueal no es de utilidad (2).

TRATAMIENTO "PROACTIVO" DE LA TOXICIDAD CUTÁNEA

El estudio STEPP (*Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab*) es el primer estudio fase II randomizado que ha evaluado el tratamiento preventivo vs. reactivo de la toxicidad cutánea en pacientes con cáncer colorrectal metastático tratados con FOLFIRI + panitu-

mumab o irinotecan + panitumumab en segunda línea. En cada estrato, los pacientes fueron randomizados a terapia cutánea previa (24 horas antes de la primera dosis de panitumumab y diariamente durante 6 semanas) o reactiva (tras desarrollar toxicidad cutánea). El tratamiento proactivo incluyó cremas hidratantes, filtros solares, crema de hidrocortisona al 1% y doxiciclina 100 mg/12 h al día (18). La incidencia de toxicidades cutáneas grado ≥ 2 durante 6 semanas se redujo en más del 50% en el grupo de tratamiento cutáneo proactivo frente al otro grupo.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Los principales efectos adversos a nivel gastrointestinal de los fármacos anti-EGFR son la diarrea, las náuseas y vómitos, y el dolor abdominal, generalmente leves.

En los casos en los que la diarrea es moderada o grave, se debe instaurar tratamiento con agentes antidiarreicos, como la loperamida, hidratación por vía oral o intravenosa, reponer electrolitos y otras medidas de soporte si están indicadas. Rara vez se han observado hipopotasemia y fallo renal. En caso de deshidratación se debe monitorizar la función renal y los electrolitos, incluyendo el potasio. Según la intensidad de la diarrea, está indicado disminuir la dosis o/y suspender la administración del agente anti-EGFR.

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS

El bloqueo del EGFR con anticuerpos monoclonales se asocia con hipomagnesemia. Se cree que este fenómeno se produce por inhibición del EGFR en el riñón donde se reabsorbe el 70% del magnesio filtrado. La incidencia de hipomagnesemia varía en los ensayos entre el 5 y el 17%, siendo generalmente de grado 1-2 aunque puede ser grave en algunos casos. También puede existir hipocalcemia e hipopotasemia. Se recomienda monitorizar antes y de forma periódica los niveles del magnesio, calcio y potasio, y administrar suplementos si está indicado e interrumpir la terapia anti-EGFR en los casos graves.

REACCIONES INFUSIONALES

Las reacciones infusionales a los anticuerpos monoclonales pueden manifestarse como fiebre, escalofríos, disnea, edema laríngeo, broncoespasmo o/y hipoten-

sión. Los síntomas suelen aparecer durante la primera perfusión y hasta 1 hora después del final de la misma, pero pueden ocurrir después de varias horas o en perfusiones posteriores.

En general, la tasa de HSR grado 3-4 del cetuximab es $\leq 3\%$ (19) (Tabla III), salvo en Carolina del Norte y Tennessee en Estados Unidos donde refieren un 22% de HRS grado 3-4 (20). Un hallazgo interesante de este trabajo es que se encontró una relación fuerte entre el antecedente de alergia previa y la probabilidad de HSR, que requiere confirmación en estudios prospectivos. El cetuximab requiere la administración de premedicación con antihistamínicos y corticoides. Las recomendaciones son las siguientes:

- Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores.

- Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de urgencia.

- Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa.

En cambio, las reacciones de hipersensibilidad graves con el panitumumab son muy infrecuentes y no requiere premedicación. Se han publicado varios casos de pacientes que presentaron RHS grave con el cetuximab que luego fueron tratados con panitumumab, con o sin premedicación, sin complicaciones (21).

TRASTORNOS RESPIRATORIOS

Una complicación rara pero potencialmente fatal es enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos (22). Su presentación clínica típica es una disnea rápidamente progresiva de instauración aguda o subaguda, que aparece a los pocos días o después de meses de tratamiento, acompañada generalmente de tos y fiebre. Histológicamente se observa un daño alveolar difuso. En las figuras 4 y 5 pueden verse dos imágenes radiológicas de EPI por escáner torácico. La incidencia, severidad y factores de riesgo de la EPI por inhibidores del EGFR se conocen poco pero la fibrosis pulmonar es un factor de riesgo para un desenlace fatal (23).

Se recomienda que los pacientes con neumonía intersticial en la pieza quirúrgica de parénquima pulmonar o con diagnóstico clínico de fibrosis pulmonar no

TABLA III
REACCIONES INFUSIONALES

	<i>Reacciones a la infusión</i>	<i>Grado 1-2</i>	<i>Grado 3-4</i>	<i>Premedicación</i>
Panitumumab	Raras	3,2%	0,04%	No
Cetuximab	20-25%	19,7%	3,2%	Sí

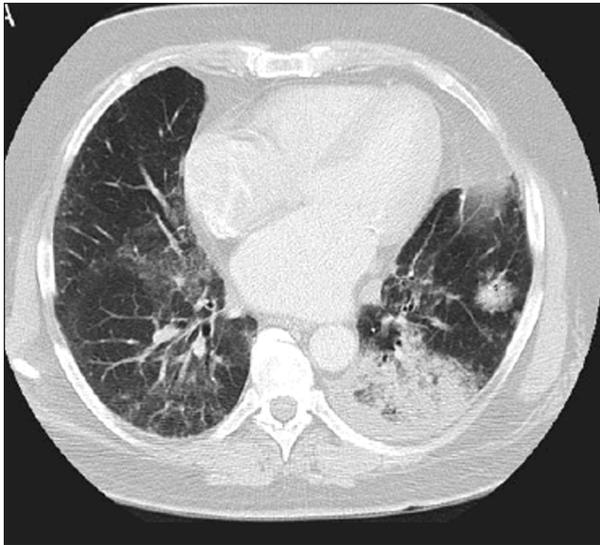


Fig. 4. Enfermedad pulmonar intersticial.

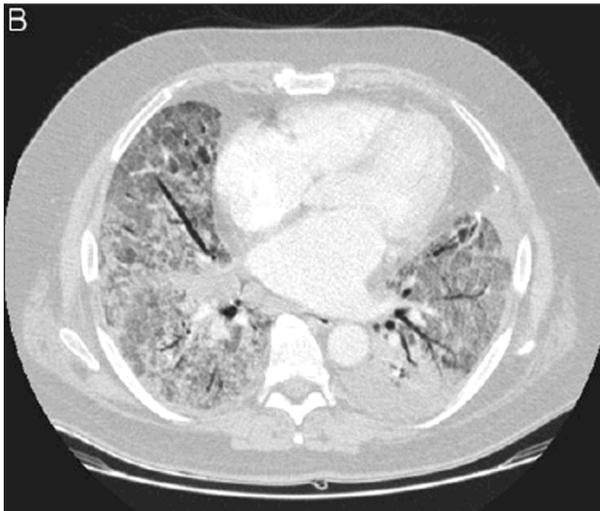


Fig. 5. Enfermedad pulmonar intesticial.

sean tratados con inhibidores del EGFR. Varios citostáticos, que se utilizan habitualmente en el tratamiento del cáncer no microcítico de pulmón, como la gemcitabina, el docetaxel y la mitomicina C, también pueden producir toxicidad pulmonar y deben emplearse con cuidado.

Los pacientes deben estar bien historiadados sobre sus síntomas respiratorios basales previamente a la administración de la terapia EGFR. En caso de comienzo agudo de síntomas pulmonares inexplicables o progresivos, como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir la administración del inhibidor del EGFR y comenzar tra-

tamiento empírico con corticoides hasta que se pueda excluir la neumonitis intersticial (24).

HEPATOTOXICIDAD

La administración de terapias anti-EGFR se ha asociado con elevación, generalmente leve o moderada, de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina). Se han notificado casos raros de fallo hepático aunque en los estudios existen factores de confusión como la hepatopatía previa, las metástasis hepáticas o la medicación concomitante hepatotóxica. Se recomienda monitorizar la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar la terapia anti-EGFR, y posteriormente de forma mensual, y suspender el tratamiento si se observan cambios graves en la función hepática. Tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave.

TOXICIDAD CARDIACA

En algunas pacientes tratadas con lapatinib se ha observado disminución de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) grado 2, sobre todo si habían recibido previamente antraciclinas. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedades que puedan alterar la función de eyección ventricular izquierdo. Evaluar basalmente y de forma periódica la FEVI para asegurar que no desciende hasta niveles inaceptables.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

Otros efectos adversos descritos con algunos de los inhibidores del EGFR son fatiga, anorexia, fiebre, y cefalea.

PRECAUCIONES

Los inductores potentes del citocromo CYP3A4 pueden reducir la eficacia del gefitinib, erlotinib y lapatinib mientras que los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden producir un aumento de la toxicidad. Debe evitarse el tratamiento con estos tipos de agentes y la administración concomitante con fármacos con un margen terapéutico estrecho que sean sustratos de CYP3A4 o CYP2C8.

Los fármacos que modifican el pH del tracto gastrointestinal superior, como los inhibidores de la bomba de protones, los antagonistas H₂ y los antiácidos, pueden alterar la solubilidad de los TKI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, et al. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol* 2004; 15: 1007-12.
2. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1425-33.
3. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658-64.
4. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626-34.
5. Vanhoefler U, Twes M, Rojo F, et al. Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 175-84.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
7. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
8. Van Cutsem E, Mayer R, Gold P, et al. Correlation of acne rash and tumor response with cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *Eur J Cancer* 2004; 2 (Suppl): 85-6 (Abstr 279).
9. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Review Cancer* 2006; 6: 803-12.
10. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.
11. Lee MW, Seo CW, Kim SW, et al. Cutaneous side effects in non small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 23-6.
12. Boucher KW, Davidson K, Mirkhur B, et al. Paronychia induced by cetuximab, an antiepidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol* 2002; 45: 632-3.
13. Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, et al. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Dermatology* 2003; 207: 324-5.
14. Nakano J, Nakamura M. Paronychia induced by gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Dermatol* 2003; 30: 261-2.
15. Chang GC, Yang T-Y, Chen K-C, et al. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4646-8.
16. Plewig G, Kligman AM. *Acne and rosacea*. 3rd edition. Berlin: Springer-Verlag; 2000.
17. Kimyai-Asadi A, Jih M. Follicular toxic effects of chimeric antiepidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 2002; 138: 129-31.
18. Mitchell EP, LaCouture M, Shearer H, et al. A phase II, open-label, randomized clinical trial of skin toxicity evaluation (STEPP) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) receiving 2nd line FOLFIRI or irinotecan-only chemotherapy (CT) with panitumumab (pmab): early analysis. *Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, 2008*; Poster 462.
19. Abubakr Y, Eng C, Wong L, et al. Cetuximab plus irinotecan for metastatic colorectal cancer (mCRC): Safety analysis of 800 patients in a randomized phase III trial (EPIC). *J Clin Oncol* 24:160s, 2006 (abstr 3556).
20. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3644-8.
21. Heun J, Holen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clinical Colorectal Cancer* 2007; 6(7): 529-31.
22. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003; 8:303-6.
23. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004; 45: 93-104.
24. Liu V, White DA, Maureen F, et al. Pulmonary toxicity associated with erlotinib. *Chest* 2007; 132: 1042-4.

CPNM. Tratamiento neoadyuvante

V. ALBEROLA, O. JUAN

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Valencia

INTRODUCCIÓN

Aunque la cirugía es el tratamiento estándar del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio temprano la supervivencia a los 5 años es del 55% en el E. IB y del 40% en el estadio II. En caso de tumores localmente avanzados (estadio III) en la mayoría de pacientes con afectación clínica mediastínica (N2) el tumor se considera irreseccable ya que la supervivencia a los 5 años tras cirugía es solo del 5%. Sin embargo, aquellos pacientes en los que la invasión ganglionar mediastínica es mínima (microscópica incidental tras la disección o muestreo mediastínico, o invasión de una sola estación ganglionar) se benefician de la cirugía con una supervivencia aproximada del 35% (1). Con la intención de mejorar la supervivencia se han diseñado estrategias terapéuticas complementarias a la cirugía que incluyen el tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

QUIMIOTERAPIA PREQUIRÚRGICA O NEOADYUVANTE

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O PREQUIRÚRGICA EN EL TUMOR LOCALMENTE AVANZADO CONSIDERADO RESECCABLE

A finales de la década de los noventa se publicaron los resultados de diferentes estudios aleatorizados de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a cirugía sola en pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadio III) (Tabla I). Estos estudios preliminares incluyeron un número limitado de pacientes, menor al inicialmente previsto, en razón de que un análisis intermedio demostró un beneficio claro en la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia. Los pacientes más beneficiados fueron aquellos en los que se demostró en el acto quirúrgico un descenso del estadio. El tratamiento fue bien tolerado y no tuvo una incidencia negativa sobre la morbi-mortalidad operatoria (2). En consecuencia estos ensayos preliminares abrieron el camino a nuevos estudios aleatorizados, con inclusión de estadios más tempranos y con mayor capacidad estadística.

TABLA I

ENSAYOS ALEATORIZADOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN ESTADIO IIIA

Autor	N	Tratamiento	Mediana. supv (p)	Sup. 5 años
Pas HI	13	EP + cirugía	29 m	46% (2 a)
		cirugía	16 m	21% (2 a)
			p = 0,09	
Roth JA	28	CEP + cirugía	64 m	56% (3 a)
	32	cirugía	11 m	15% (3 a)
			(p < 00,8)	(NR)
Rosell R	30	MIP + cirugía	26 m	17%
	30	cirugía	8 m	0%
			(p < 00,1)	(NR)
Nagai K	31	VdP + cirugía	17 m	10%
	31	cirugía	16 m	22%

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN ESTADIOS IB-III A

Hasta la fecha se han publicado diferentes estudios aleatorizados que incluyen pacientes con estadios IB-III A (Tabla II). El estudio de Depierre (3) incluyó 353 pacientes (167 IIIA), que se aleatorizaron a recibir 3 ciclos de quimioterapia con cisplatino, ifosfamida y mitomicina previa a la cirugía frente a cirugía sola. En caso de respuesta se administraron dos ciclos adicionales de quimioterapia post-quirúrgica seguida de RT en los pacientes con N2. Se demostró un beneficio en la supervivencia (44 vs. 35% a los 4 años), no significativo y que solo interesaba a los pacientes en los estadios I-II.

En el estudio fase II BLOT (4) (*Bimodality Lung Oncology Team*) de quimioterapia perioperatoria en estadios I-III A de CPNM con la combinación de cisplatino/paclitaxel se observaron respuestas del 56% (6% RC) con el 86% de resecciones completas. Este estudio sirvió de base para el ensayo aleatorizado de quimioterapia prequirúrgica de Pisters (5). El estudio se interrumpió prematuramente con la inclusión de

TABLA II
ENSAYOS ALEATORIZADOS DE QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN ESTADIOS IB- IIIA

Autor	Estadio	N	Tratamiento	Mediana supv. (p)	Sup. 5 años
DePierre A	I (T2)-IIIA	179	MIC + cirugía	37 m	44% (4a)
		176	cirugía	26 m	35%
				p = 0,15	
Pisters K	IB-III A	169	PacCb + cirugía	50 m	48%
		167	cirugía	47 m	42%
				p = 0,24	
Gilligan D	I-III A	258	Quimio* + cirugía	54 m	44%
		261	cirugía	55 m	45%
				p = 0,86	
Scagliotti G	IB-III A	129	CisGem + cirugía	-	67% (3 a)
		141	cirugía	-	60%

336 pacientes tras conocerse los resultados de la quimioterapia adyuvante y no considerar ético mantener la cirugía como único tratamiento. La supervivencia global y a los 5 años mostró un beneficio marginal y no significativo para los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Tampoco los pacientes que recibieron diferentes combinaciones de cisplatino previos a la cirugía se beneficiaron en el estudio de Gilligan (6).

Recientemente Scagliotti y cols. (7) han presentado los resultados de un ensayo fase III en el que 270 pacientes fueron aleatorizados a recibir quimioterapia prequirúrgica con la combinación de cisplatino-gemcitabina vs. cirugía. El intervalo libre de progresión a los 3 años fue del 53 vs. 48% con una supervivencia del 67 vs. 60% a favor de la quimioterapia.

En un reciente metaanálisis Burdett (8) encuentra un beneficio absoluto en la supervivencia del 6% (supervivencia a los 5 años del 20 frente al 14%).

QUIMIORRADIOTERAPIA PREQUIRÚRGICA O NEOADYUVANTE

En el estadio IIIA N2 con confirmación patológica de la afectación ganglionar se discute el papel de la cirugía y se plantea si tras una inducción con quimioterapia/RT la cirugía aporta algún beneficio frente a la RT. De los estudios aleatorizados que han valorado esta estrategia (Tabla III), sólo el ensayo del intergrupo americano (9) incluye suficientes pacientes para contestar a esta pregunta. En este estudio, los pacientes con estadio IIIA considerados técnicamente resecables reciben un tratamiento de inducción con QT (PV) y RT (45 Gy) tras el cual y en ausencia de progresión se aleatorizan a recibir RT (completar hasta 65 Gy) o cirugía. El tiempo libre de progresión a los 3 años benefició al grupo de

cirugía (29 vs. 19%). Sin embargo no hubo diferencias en la supervivencia.

TABLA III

ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE QUIMIORRADIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN EL CPNM				
Autor	Estadio	Tratamiento	N	Resultados
RTOG R 8901	IIIA(pN2)	MPV o VP	73	Cerrado prematuramente SG: p = 0,62 Supervivencia a 4 años: 22% cirugía vs. 22% RT
		Cirugía vs. RT		
CALGB	IIIA (pN2)	MVP o VP	RT 57	Cerrado prematuramente Supervivencia mediana : 24 meses (RT/C/RT) 18 meses (QT/C/QT) INT
		RT cirugía vs. PV cirugía		
		PV RT		
INT 0139	IIIA(pN2)	PE/RT cirugía vs. PE/RT	PE 392 RT PE SPV 3 años: 38%	Cirugía: MSP 22 meses No cirugía: MSP 21 meses SPV 3 años 33%

MSP: mediana de supervivencia. SPV: supervivencia.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE VS. QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA O ADYUVANTE

En estos momentos no está definida la mejor forma de administrar la quimioterapia con respecto a la cirugía. La quimioterapia adyuvante ha demostrado un beneficio absoluto en la supervivencia del 5%, similar a la quimioterapia prequirúrgica y en el mismo grupo de pacientes (estadios II y III).

El grupo francés de oncología torácica ha diseñado un estudio de QT preoperatoria (4 ciclos de cisplatino-gemcitabina o cisplatino-paclitaxel) seguida de cirugía o la misma quimioterapia de forma perioperatoria (2 ciclos previos a cirugía y 2 tras la resección). En un informe muy preliminar, no encuentra diferencias en las respuestas patológicas y la cumplimentación de la quimioterapia es favorable al grupo de tratamiento prequirúrgico (10).

Hasta la fecha, el único estudio diseñado para comparar estas dos estrategias y del que se han publicado resultados preliminares es el ensayo NATCH (11). del Grupo Español. En este ensayo se han incluido 616 pacientes con CPNM, estadios IA (T > 2 cm), IB, II y III (T3N1) que se aleatorizaron a cirugía sola vs. cirugía con QT neoadyuvante o adyuvante. En el brazo de quimioterapia prequirúrgica (200 pacientes) se alcanzó una respuesta objetiva en el 59% y la resección fue posible en el 96% de los pacientes. Sólo el 9% alcanzó una RC

patológica. El estudio es aún prematuro para el análisis de supervivencia.

NUEVAS PERSPECTIVAS

La quimioterapia neoadyuvante ha demostrado su eficacia en estudios aleatorizados en pacientes con CPNM estadio III. Sin embargo, la heterogeneidad en la elección de los pacientes, la utilización no uniforme de la radioterapia y las diferencias en la proporción de pacientes sometidos a cirugía dificulta la elección de esta estrategia terapéutica en la práctica clínica. Los estadios IB que no se benefician del tratamiento adyuvante tampoco parece que lo hagan con la QT prequirúrgica.

Aunque la quimioterapia de tercera generación ha mejorado el índice de respuestas en diferentes ensayos fase II de quimioterapia neoadyuvante (Tabla IV) hay que demostrar en estudios aleatorizados que ello se traduce en un aumento de la supervivencia.

Es necesario incorporar estudios moleculares que permitan individualizar el tratamiento. La expresión baja de ribonucleótido reductasa (RRM1) se asocia con un beneficio significativo en el tratamiento neoadyuvante (12). Lo mismo ocurre con los niveles de timidilato sintetasa (TS) en los pacientes tratados con pemetrex (13).

TABLA IV

ESTUDIOS FASE II DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDA DE CIRUGÍA CON COMBINACIONES DE TERCERA GENERACIÓN

Ensayo	Estadio	Nº P	Tratamiento	R G (%)	Resultados
SAKK	IIIA (pN2)	90	PD-cirugía +/-Rt	66	Resección completa 66% Supervivencia mediana 28 m
Italian	IIIA(pN2)	49	GPT-cirugía +/-Rt	74	Resección completa 55% Supervivencia mediana 23 m Supervivencia 3ª: 63%
EORTC	IIIA(pN2)	47	GC-cirugía	70	Resección completa: 71%
EORTC	IIIA(pN2)	52	TC-cirugía	64	Resección completa: 80%
Bepler G	I-III	52	GPe	35	Resección completa: 87%

SAKK: Swiss Group for Clinical Cancer Research; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer. T = paclitaxel; C = carboplatino; P = cisplatino; G = gemcitabina; D = docetaxel; Pe = pemetrexed; Rt = radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Nakure T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection from bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-satging classification: the japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1759-64.
- Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early-and intermediate-stage non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 945-53.
- De Pierre A, Milleron B, Moro-Sibilat D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
- Pisters KM, Ginsberg R, Giroux D, et al. Bimodality lung oncology team (BLOT) of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term follow-up of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 (Abstract).
- Pisters KM, Vallieres E, Bunn P, et al. S9900: surgery alone or surgery plus induction paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): follow-up on a phase III trial (Abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl1): 7146.
- Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomized and updated systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929-37.
- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): follow-up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2008 (Abstract 7508).
- Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611-21.
- Albain KS, Rusch VR, Torrisi A, et al. Phase II comparison of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) NSCLC: initial results from North American Intergroup Trial o139 (RTOG 9309). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 (Abstract).
- IFCT 0002 phase III study comparing a preoperative (PRE) and a perioperative (PERI) chemotherapy with two different CT regimens in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): early results. *J Clin Oncol* 2007; 25:185 (Abstract).
- Felip E, Rosell R, Massutí B, et al. The NATCH trial: observations on the neoadjuvant arm. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Abstract 7578).
- Rosell R, Felip E, Taron M, et al. Gene expresión as predictive marker of outcome in stage IIB, IIIA, IIIB non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4215s-4219s.
- Bepler G, Sommers KE, Cantor A, et al. Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1112-8.

Tumores torácicos. Tratamiento de segunda y tercera línea con inhibidores de tirosina-quinasa gefitinib y vandetanib

E. FELIP

Servicio de Oncología. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer. En los pacientes con enfermedad avanzada la mediana de supervivencia es de aproximadamente 9-13 meses, por lo que es de una gran relevancia el desarrollo de nuevos fármacos activos en esta enfermedad. En carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC) la mayor parte de la investigación con nuevos fármacos se ha centrado en bloquear las vías de EGFR y VEGFR.

Estudios previos habían demostrado que el tratamiento de segunda-tercera línea con gefitinib conseguía respuestas en NSCLC. En el ensayo INTEREST, recientemente publicado, se ha comparado gefitinib versus docetaxel en pacientes previamente tratados con una o dos líneas de quimioterapia, una de ellas incluyendo platino. Los pacientes fueron randomizados a gefitinib (250 mg/día; n = 733) o docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas; n = 733). El objetivo principal era comparar la supervivencia entre los dos grupos de tratamiento, con dos análisis primarios: demostrar la no inferior supervivencia en toda la población por protocolo y demostrar la superioridad en pacientes con alto número de copias del gen EGFR. El estudio ha confirmado la no inferioridad de gefitinib respecto a docetaxel en la supervivencia global (HR 1,020, CI 96% 0,905-1,150), pero no ha demostrado la superioridad de gefitinib en pacientes con alto número de copias de EGFR. En esta población la mediana de supervivencia fue de 8,4 meses en los pacientes tratados con gefitinib y de 7,5 meses para docetaxel (HR 1,09 CI 95% 0,78-1,51; p = 0,62). La conclusión del ensayo es que se establece la no inferior supervivencia de gefitinib respecto a docetaxel en pacientes con NSCLC avanzado previamente tratados. Además es el primer estudio randomizado que compara directamente quimioterapia versus inhibidores EGFR tirosina-quinasa en el tratamiento de segunda-tercera línea.

Algunos nuevos fármacos que actúan sobre múltiples dianas (receptores tirosín-quinasa, incluyendo VEGF y EGFR), están en una fase avanzada del desarrollo clínico en cáncer de pulmón, entre ellos vandetanib (ZD6474). ZD6474 es un fármaco oral que inhibe VEGFR-2, EGFR y RET. ZD6474 se evaluó inicialmente en dos estudios fase I en pacientes con tumores sólidos refractarios a tratamientos standard. Los efectos adversos incluyeron rash, diarrea, proteinuria, hiperten-

sión, y prolongación asintomática de QTc. En uno de los estudios fase I realizado en Japón se observaron respuestas en 4 de 9 pacientes con NSCLC. En un estudio fase II randomizado, pacientes con NSCLC avanzado que habían progresado a una o dos líneas de quimioterapia se randomizaron a recibir ZD6474 (300 mg/día) versus gefitinib (250 mg/día) hasta progresión siendo el objetivo principal la supervivencia libre de progresión. La respuesta radiológica fue de 8% en el brazo de ZD6474 versus 1% en el brazo de gefitinib. Se observó una mejoría en la supervivencia libre de progresión para los pacientes que recibieron ZD6474 comparado con los que recibieron gefitinib (11 versus 8,1 semanas; p = 0,025). No se observaron diferencias de supervivencia, aunque en el diseño estaba establecido que a la progresión los pacientes en tratamiento con ZD6474 recibirían gefitinib y los pacientes en tratamiento con gefitinib recibirían ZD6474.

ZD6474 se ha analizado en combinación a quimioterapia en dos estudios fase II randomizados. Un estudio ha comparado en el tratamiento de segunda línea docetaxel versus docetaxel/ZD6474 (100 mg) versus docetaxel/ZD6474 (300 mg) en 127 pacientes. Se observaron respuestas parciales en el 12% de los pacientes que recibieron docetaxel, en el 26% de los que recibieron docetaxel/ZD6474 (100 mg) y en el 18% de los pacientes que recibieron docetaxel/ZD6474 (300 mg). El estudio consiguió el objetivo principal que era demostrar una mejoría en el tiempo hasta la progresión para el brazo de docetaxel/ZD6474 100 mg (18,7 semanas versus 12 semanas para el brazo control, HR 0,64). La supervivencia libre de progresión no aumentó de forma estadísticamente significativa en el brazo de ZD6474 300 mg al compararlo con placebo (17 semanas versus 12 semanas para el brazo control, HR 0,83). No se observaron diferencias significativas de supervivencia. En análisis exploratorios se observó una tendencia a un superior beneficio en mujeres que en hombres. Las toxicidades asociadas al uso de ZD6474/docetaxel fueron generalmente moderadas y manejables. No se encontraron diferencias de supervivencia entre los tres brazos. En un segundo estudio randomizado fase II, pacientes con enfermedad avanzada sin tratamiento previo se randomizaron a recibir carboplatino/paclitaxel (n = 52) versus ZD6474 (n = 73) versus carboplatino/paclitaxel/ZD6474 (n = 56). El brazo de ZD6474

en monoterapia se paró precozmente. En este estudio el esquema de carboplatino/paclitaxel/ZD6474 presentó una superior supervivencia libre de progresión que carboplatino/paclitaxel (HR 0,76; $p = 0,098$). La respuesta radiológica fue del 32% en los pacientes que recibieron carboplatino/paclitaxel/ZD6474 y del 25% en los pacientes que recibieron carboplatino/paclitaxel. La supervivencia no mostró diferencias significativas entre los 2 brazos de tratamiento.

Recientemente, AstraZeneca ha comunicado información acerca de 3 ensayos randomizados en pacientes con NSCLC previamente tratados, utilizando ZD6474 en combinación con quimioterapia basada en docetaxel (ZODIAC), y pemetrexed (ZEAL) y como monoterapia (ZEST). En su comunicado comentan que la adición de ZD6474 a la quimioterapia mejora la supervivencia libre de progresión. Esta mejoría es estadísticamente

significativa en el ensayo ZODIAC, pero no en el ZEAL. Ambos ensayos muestran mejoría significativa en la tasa de respuestas y una tendencia a mejorar la supervivencia. En el ensayo ZEST, 1.240 pacientes con enfermedad avanzada o metastásica de NSCLC tratados con al menos una línea de quimioterapia, fueron randomizados a tratamiento con ZD6474 *versus* erlotinib. En un análisis pre-planeado de no inferioridad, ambos agentes muestran equivalente eficacia para supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

En resumen, en cáncer de pulmón claramente son necesarios nuevos tratamientos activos. En un estudio randomizado en el tratamiento de segunda-tercera línea, se ha demostrado que el tratamiento con gefitinib es no inferior a docetaxel. ZD6474 es un inhibidor de receptores tirosina-quinasa multidiana con un desarrollo más avanzado en cáncer de pulmón y con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanrahan EO, Heymach JV. Vascular endotelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors Vandetanib (ZD6474) and AZD2171 in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(15 Suppl): 4617s-4622s.
2. Heymach JV, Johnson BE, Prager D, et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4270-7.
3. Heymach JV, Nilsson M, Blumenschein G, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitors in development for the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(14 Suppl): 4441s-4445s.
4. Heymach JV, Paz-Ares L, De Braund F, et al. Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5407-15.
5. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-18.
6. Sequist LV. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007; 12: 325-30.
7. Tamura T, Minami H, Yamada Y, et al. A phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. *J Thoracic Oncol* 2006; 1: 1002-9.

CPNM: esquemas secuenciales como nueva estrategia de tratamiento en primera línea

D. ISLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Univ. Lozano Blesa. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, una de las nuevas líneas de investigación en CPNM avanzado consiste en evaluar la administración de forma secuencial de regímenes diferentes de tratamiento, es decir, un primer régimen y sin haberse objetivado progresión de la enfermedad seguidamente un segundo régimen, bien con quimioterapia o con terapias dirigidas. Por tanto, no se trata de la estrategia tradicional en la que habitualmente tras una primera línea de tratamiento cuando se observa progresión de la enfermedad se recibe una segunda línea, ni tampoco la estrategia de mantenimiento en la que uno o más fármacos del régimen de primera línea se continúa administrando en ausencia de progresión y hasta que esta se produce (Fig. 1). Existen también otras a las que tampoco me referiré, como la administración alternante de quimioterapia, y más reciente la estrategia de intercalar la quimioterapia con terapias dirigidas con algún resultado satisfactorio (p. ej., estudio FASTACT). Lo cierto es que existe bastante confusión con la nomenclatura a utilizar.

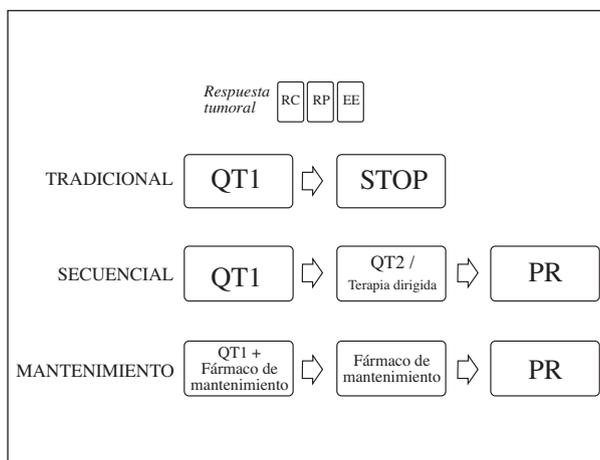


Fig. 1. Estrategias actuales de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado en primera línea.

Se pretende retrasar la progresión de la enfermedad consiguiendo al final, en definitiva, una mejor supervivencia.

Algunos modelos matemáticos apoyan la utilización de esquemas secuenciales (especialmente para regímenes de quimioterapia) que permiten:

- Administrar un mayor número de fármacos.
- La dosis de cada fármaco puede ser optimizada y la toxicidad se puede limitar, pero para la administración de tratamiento hasta progresión, en la actualidad las terapias dirigidas parecen más adecuadas por su perfil de toxicidad más favorable. Además, la mejor forma de combinación de estas con quimioterapia debe todavía definirse más claramente.

De entre todos los estudios con esquemas secuenciales que incluyen solo quimioterapia, los más destacables son los que siguen.

QUIMIOTERAPIA Y DESPUÉS DOCETAXEL

– Estudio fase III (1) de carboplatino/gemcitabina x 4 ciclos y después docetaxel x 6 ciclos administrado inmediatamente (en ausencia de progresión) *versus* de forma retardada (cuando existe progresión, es decir, en segunda línea). Los resultados de supervivencia libre de progresión fueron significativamente mejores (medianas de 6,5 vs. 2,8 m, $p < 0,0001$) para la administración inmediata, con calidad de vida y tolerancia comparables, pero sólo tendencia a mejor supervivencia global (que era su objetivo primero).

– Estudio fase II aleatorizado (2) de dos dobles sin platino basados en docetaxel/gemcitabina *versus* cisplatino/gemcitabina y en ausencia de progresión docetaxel secuencial, consiguiendo este último esquema mejor tasa de respuesta (objetivo primero) y supervivencia global.

QUIMIOTERAPIA Y DESPUÉS PEMETREXED

Pemetrexed ha demostrado eficacia en primera y segunda línea de tratamiento con un perfil de toxicidad favorable. Se ha administrado hasta progresión frente a placebo en un estudio fase III tras ausencia de progresión a 4 ciclos de quimioterapia basada en platino (estudio JMEN) (3). Se consiguen diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión

(objetivo primero) a favor de pemetrexed (medianas de 4 vs. 1,9 meses, HR = 0,59, $p < 0,00001$), y esta diferencia de nueve se mantiene en el análisis por subgrupos según histología para carcinomas no escamosos, pero no para carcinoma escamoso ($p = 0,8$). Los resultados preliminares (los definitivos se dispondrán a principios del año 2009) de supervivencia global objetivan una ventaja de momento no significativa para pemetrexed (medianas de 13 vs. 10,1 meses, HR = 0,79, $p = 0,06$). Las diferencias en toxicidad fueron pequeñas. En este estudio hubiera sido interesante incluir un brazo de quimioterapia previa con pemetrexed (se ha puesto en marcha ahora un ensayo con este diseño, estudio H3E-EW-S124) y también la posibilidad de conocer los resultados de la administración no inmediata sino retardada de pemetrexed (tras progresión a la quimioterapia previa).

La administración secuencial de monoquimioterapia con los datos actuales sólo se debe considerar en pacientes seleccionados no candidatos a combinaciones con platino: ancianos y frágiles (4,5).

Respecto a los estudios de tratamiento secuencial de quimioterapia y en ausencia de progresión administración de terapias dirigidas, se encuentran:

QUIMIOTERAPIA Y DESPUÉS GEFITINIB

Estudio japonés fase III WJTOG0203 realizado en 600 pacientes en el que se administra quimioterapia basada en platino (3 ciclos) y posteriormente aleatorización a gefitinib vs. quimioterapia hasta un total de 6 ciclos. Se observaron diferencias significativas a favor de gefitinib en supervivencia libre de progresión (medianas de 4,8 vs. 4,2 meses, HR = 0,68, $p < 0,001$), pero no en el objetivo primero de supervivencia global excepto para adenocarcinoma (HR = 0,79, $p = 0,03$) (6).

QUIMIOTERAPIA Y DESPUÉS ERLOTINIB

– Estudio SATURN fase III de quimioterapia basada en dobles de platino x 4 ciclos y después, en ausencia de progresión y con estratificación según la expresión por IHC de EGFR, aleatorización a erlotinib vs. placebo hasta progresión. El objetivo primero es supervivencia libre de progresión y además este estudio realiza un análisis exploratorio de otros biomarcadores. Se han incluido 889 pacientes a nivel mundial y sus resultados se conoce ya que son positivos cumpliendo su objetivo primero de aumento significativo del tiempo a la progresión para la población en general y también para pacientes EGFR positivos por inmunohistoquímica.

– Estudio fase III ATLAS en marcha que pretende incluir 1.150 pacientes con carcinoma no escamoso de pulmón en el que se administra quimioterapia con un doblete basado en platino asociado a bevacizumab y en ausencia de progresión se aleatoriza a recibir hasta progresión bevacizumab + erlotinib vs. bevacizumab + placebo. Cuando se produzca la progresión, el brazo de placebo recibirá erlotinib.

QUIMIOTERAPIA Y DESPUÉS CETUXIMAB

– Existe experiencia en el estudio fase II aleatorizado del grupo SWOG S0342 de administración secuencial de quimioterapia con carboplatino/paclitaxel x 4 ciclos y posteriormente cetuximab semanal x 1 año vs. la misma quimioterapia concomitante con cetuximab y después mantenimiento con cetuximab x 1 año. Los resultados conocidos demuestran que ambos esquemas de tratamiento son comparables en tiempo a la progresión (medianas de 4 meses) y supervivencia global (medianas de 10 vs. 11 meses), algo mejor tolerada la administración secuencial (7). Además, en este estudio se evalúa el papel de FISH de EGFR de forma retrospectiva en 76 pacientes incluidos (8), observándose que se comporta como marcador predictivo para quimioterapia con cetuximab, pendiente de validarse prospectivamente.

– Los estudios CALC1 (9) son 2 ensayos aleatorizados realizados en paralelo en ancianos (CALC1-E) y pacientes con PS2 (CALC1-PS2) de gemcitabina y cetuximab concomitante vs. secuencial. Los resultados fueron similares entre ambos estudios CALC1 y la combinación de tratamientos se escoge para la puesta en marcha del estudio fase III pues la secuencial fue posible administrarla sólo en un grupo pequeño de pacientes.

QUIMIOTERAPIA Y DESPUÉS SUNITINIB

Disponemos de datos de la experiencia de un fase II (10) de carboplatino/paclitaxel x 4 ciclos y después sunitinib hasta un máximo de 9 ciclos, consiguiéndose mejorar la tasa de respuestas, con supervivencia a 1 año del 41%. Se ha puesto en marcha un estudio fase III por parte del grupo CALGB (estudio CALGB 30607) de quimioterapia basada en platino x 4 ciclos y después sunitinib a la dosis de 37,5 mg/día vs. placebo hasta progresión.

En conclusión, la estrategia de administración secuencial de tratamientos en primera línea de CPNM avanzado, bien con solo quimioterapia o también con terapias dirigidas, parece que ya va progresivamente demostrando que puede aportar beneficios reales, a la espera de conocer los resultados de varios estudios importantes en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fidias P, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate versus delayed docetaxel after induction therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: updated report with survival. *J Clin Oncol* 2007; 25: 967s.
2. Novello S, Tibaldi C, Scagliotti G, et al. Results of a multicenter randomized phase II trial of two different combinations of docetaxel and gemcitabine and of cisplatin/gemcitabine followed by docetaxel as first line therapy for locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S687.
3. Ciuleanu E, Brodowicz T, Belani CP, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 426s.
4. Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH, et al. Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients age 70 and older and/or with a performance status of 2: a phase II trial of the Southwest Oncology Group (S0027). *J Thorac Oncol* 2006; 1: 537-44.
5. Marsland TA, Garfield DH, Khan MM, et al. Sequential versus concurrent paclitaxel and carboplatin for the treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients and patients with poor performance status: results of two phase II, multicenter trials. *Lung Cancer* 2005; 47: 111-20.
6. Hida T, Okamoto I, Kashii T, et al. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2008; 26: 1011s.
7. Herbst RS, Chansky K, Kelly K, et al. A phase II randomized selection trial evaluating concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in patients with advanced non-small cell lung cancer: final report of SWOG 0342. *J Clin Oncol* 2007; 25: 395s.
8. Hirsch F, Herbst R, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3351-7.
9. Gridelli C, Mencoboni C, Carrozza F, et al. Addition of cetuximab to gemcitabine in elderly or performance status 2 patients with advanced non small-cell lung cancer: The CALC1 randomized phase 2 trials. *Ann Oncol* 2008; 19: vii-ii96.
10. Blais N, Page RD, Hainsworth JD, et al. Phase II study of sunitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2008; 3: S283.

Mesotelioma maligno

P. GARRIDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El mesotelioma pleural es el tumor maligno de la pleura más frecuente. En más del 70% de los casos existe un antecedente de exposición al asbestos. A pesar de los cambios legislativos a este respecto y dado el largo tiempo de latencia se sabe que su incidencia está aumentando. Las estimaciones iniciales hablaban de que la mortalidad se doblaría cada año desde 1998 hasta 2018, lo que supondría que en los próximos 35 años habría 250.000 muertes sólo en Europa Occidental debidas a esta enfermedad (1,2); sin embargo, estudios posteriores han modificado esas previsiones (3). Aun así, se estima que la incidencia de esta neoplasia probablemente seguirá aumentando hasta 2010-2020, que será cuando los beneficios de las regulaciones sobre la exposición a asbestos se hagan evidentes.

Los principales factores pronósticos son el estado general y la pérdida de peso, siendo de menos relevancia el sexo masculino, la presencia de anemia, leucocitosis o trombocitosis y la elevación de la LDH. La histología sarcomatoide también se asocia a una disminución de la supervivencia respecto a la variedad epitelial. El tratamiento quirúrgico es la única alternativa terapéutica curativa, aunque una minoría de pacientes son finalmente candidatos, y en ellos la tasa de supervivencia a cinco años no supera el 15%. Los pacientes no candidatos a cirugía presentan una mediana de supervivencia de 6-8 meses (4). El tratamiento radioterápico es igualmente poco eficaz, y en el momento actual raramente se indica salvo con el ánimo de prevenir la recidiva en la zona de tránsito tras un drenaje o biopsia torácica.

Durante las pasadas décadas se realizaron numerosos ensayos clínicos, evaluando la actividad de los citotóxicos disponibles. Sus resultados, con tasas de remisión del 0-15% para monoterapia y 15-30% para regímenes de poliquimioterapia, y medianas de supervivencia en el rango de los 7-8 meses no avalaban la utilización rutinaria de quimioterapia y sí por contra la búsqueda de nuevos tratamientos (5).

La incorporación de pemetrexed, con actividad demostrada tanto en monoterapia como en combinación con platinos (6,7) supuso un cambio importante en el abordaje de esta enfermedad. Sesenta y cuatro pacientes se incluyeron en el estudio fase II (8) de pemetrexed en monoterapia que incluyó pacientes tratados y no tratados con suplementos vitamínicos. Se obtuvo RO en

nueve enfermos (14%) siendo siete de ellos pacientes con soporte vitamínico. La mediana de supervivencia global fue de 10,7 meses, siendo de 13 en los pacientes con vitaminas y 8 meses en los que no las habían recibido. Así mismo, se observó una diferencia clara en el perfil de toxicidad, de forma que sólo el 9% de los pacientes sometidos a aporte vitamínico tuvieron neutropenia grado 4 mientras que esto ocurrió en el 52% de los que no recibieron este aporte. Por último las medianas de ciclos fueron seis y dos respectivamente, lo que expresa la mejor tolerancia al tratamiento de los pacientes que consumían vitaminas. Este estudio sirvió de base para realizar el fase III aleatorizado que permitió obtener el registro de este fármaco en esta enfermedad (9). Así, 448 pacientes no tratados previamente se aleatorizaron a recibir cisplatino 75 mg/m² en monoterapia o cisplatino 75 mg/m² asociado a pemetrexed (500 mg/m²) cada 21 días. El objetivo principal del estudio se alcanzó ya que la mediana de supervivencia fue superior con el tratamiento de combinación (12,1 meses frente a 9,3 meses; p = 0,02; HR 0,7) siendo también superior el tiempo hasta la progresión (5,7 *versus* 3,9 meses) y la tasa de RO (41 frente a 17%). Puesto que el estudio se inició antes de disponer de información completa sobre el suplemento vitamínico, entraron pacientes sin suplemento, con suplemento parcial y con suplemento total. Al analizar este último subgrupo, curiosamente, no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos brazos (mediana de supervivencia de 13,3 *versus* 10 meses; p = 0,051) si bien se mantienen la diferencias en TTP y RO. Los autores explican este hecho aduciendo que el suplemento vitamínico también favoreció a los pacientes del brazo de cisplatino que toleraron mejor el tratamiento y recibieron más ciclos. En cualquier caso, se trataba de un subanálisis no programado y el objetivo principal del estudio se consiguió ampliamente. Por otro lado, se confirmó que la adición de suplemento vitamínico reduce la toxicidad sin afectar negativamente a la supervivencia. Los resultados del análisis de la calidad de vida y evolución de la función pulmonar también fueron más favorables en la rama que incluyó pemetrexed (10).

Los resultados de estos ensayos han conducido a un cambio en el planteamiento terapéutico de los pacientes con mesoteliomas avanzados. Así, hoy en día los

pacientes con buen estado general son tratados en primera línea con el esquema pemetrexed-cisplatino mientras que aquellos que tienen peor estado de salud (PS > 2, comorbilidad cardiovascular o renal, etc.) pudieran ser mejores candidatos para el tratamiento con pemetre-

xed en monoterapia o en combinación con carboplatino (11). No obstante, queda mucho camino por recorrer tanto para mejorar los resultados del tratamiento de primera línea como para ofrecer alternativas de rescate eficaz y abordajes multidisciplinarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72.
2. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The mesothelioma epidemic in Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90: 1022-4.
3. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002-2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-93.
4. Law MR, Gregor A, Hodson ME, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984; 39: 255-9.
5. Robinson BWS and Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591-603.
6. Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant mesothelioma: a new standard of care? *J Clin Oncol* 2003; 21: 2629-30.
7. Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, et al. Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer* 1999; 85: 2375-84.
8. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1556-61.
9. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
10. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer* 2004; 101: 587-95.
11. Ceresoli G, Zucali PA, Favaretto A, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1443-8.

Cáncer de pulmón microcítico: tratamiento quimioterápico oral con topotecán en segunda línea

M. COBO DOLS, I. ALÉS DÍAZ, A. MONTESA PINO, V. GUTIÉRREZ CALDERÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) representa el 13-15% de los tumores de pulmón y es típicamente una enfermedad agresiva con una alta incidencia de metástasis a distancia de forma precoz. La mayoría de los pacientes se diagnostican con enfermedad avanzada. Los agentes activos contra esta enfermedad son variados, y la respuesta a la primera línea suele ser del 90% en pacientes con enfermedad limitada, aunque en la mayoría de ellos, la enfermedad recurrirá. El manejo del CPCP ha estado cambiando en los últimos años por diferentes razones. El 70% de los pacientes con CPCP recaídos tiene > 65 años, y por ello puede tener comorbilidades o estado general (PS) deteriorado, que limitarán el uso de tratamientos agresivos, como combinaciones basadas en platino. Además, la administración de algunos tipos de tratamientos de primera línea induce toxicidad acumulativa que requerirán retrasos, reducción de dosis y soporte con factores hemato-poyéticos durante la terapia.

Las segundas líneas más utilizadas han sido el esquema VAC (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina), etopósido en monoterapia y topotecán en monoterapia. Aunque los tratamientos en combinación pueden mejorar la respuesta global, la duración de la respuesta es limitada y con posibilidad de producir toxicidades acumulativas. Por ello, el tratamiento con agentes únicos son una opción atractiva en el tratamiento de segunda línea de esta enfermedad. Topotecán es el único agente aprobado para el tratamiento de CPCP en recaída, con una tasa de respuesta de 14-38% en platino-sensible, y 2-11% en platino-resistente, con un 20% adicional de enfermedad estable. Además, topotecán se asocia con toxicidad no hematológica moderada, y neutropenia manejable no acumulativa (1).

TOPOTECÁN INTRAVENOSO

Topotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I con un amplio espectro de actividad, aprobado para el tratamiento en recaída del cáncer de ovario y del CPCP, y recientemente en el tratamiento del cáncer de cérvix recurrente o persistente (2). La dosis estándar es de

1,5 mg/m² en días 1° a 5° en ciclos repetidos cada 21 días. A esta dosis, topotecán ha demostrado actividad en los diferentes estudios fase II y III en tumores quimio-sensibles y quimiorresistentes.

En un estudio multicéntrico fase III en el que 211 pacientes con CPCP recurrente fueron randomizados a recibir topotecán o VAC (3). La respuesta global fue de 24 y 18% respectivamente, aunque otros parámetros fueron muy similares entre los dos brazos, con una mediana de supervivencia de 25 semanas, mediana del tiempo a la respuesta de 6 semanas, tiempo a la progresión de 13 semanas y duración de la respuesta de 15 semanas. La toxicidad hematológica fue la más común en ambos brazos, con tasa de neutropenia similar en los dos brazos, aunque con discretamente mayor trombopenia y anemia para topotecán. No obstante, topotecán fue superior en paliación de síntomas y mejoría en calidad de vida.

Recientemente, la eficacia y seguridad de topotecán (1,5 mg/m² días 1°-5° en ciclos cada 21 días) ha sido analizado retrospectivamente usando datos de 5 estudios fase II o III. La respuesta global fue de 15% (19% en quimiosensible vs. 4% en quimiorresistente), enfermedad estable de 20%. El efecto más tóxico más frecuente fue neutropenia grado 3/4 en el 80% de los pacientes, y trombopenia y anemia 3/4 en el 55 y 33% respectivamente. Las toxicidades no hematológicas más frecuentes fueron disnea (12%) y astenia (8%).

Topotecán semanal a dosis de 4 mg/m² semanal también ha sido desarrollado en numerosos estudios fase II (4,5), con un perfil de eficacia similar y mejor control de toxicidad. Aunque no hay ningún estudio randomizado comparado con la administración estándar, esta forma de administración está muy extendida en la práctica clínica asistencial.

TOPOTECÁN ORAL

La formulación oral de topotecán ha sido desarrollada para añadir beneficios a los pacientes con esta enfermedad. Las razones de los pacientes para preferir la formulación oral incluyen problemas con los accesos intravenosos, control sobre el ambiente de administración de quimioterapia, evitar la necesidad de viajar para

su administración. Los estudios fase I para evaluar la farmacocinética y seguridad del producto han mostrado que su biodisponibilidad es del 30-44% y no se afecta por la ingestión de comida. El aclaramiento de topotecán oral se afecta básicamente por el aclaramiento de creatinina. La dosis recomendada fue de 2,3 mg/m² diario durante 5 días consecutivos, en ciclos repetidos cada 21 días. Otros ensayos fase I han evaluado topotecán oral en combinación con otros agentes como cisplatino, capecitabina, carboplatino y paclitaxel (6-9).

Topotecán oral se ha investigado en CPCP en primera y segunda línea, tanto en estudios fase II y III. Particularmente, dos estudios recientes fase III han demostrado la actividad de topotecán oral (10-14). En primera línea, en enfermedad extendida, se han publicado recientemente los resultados de un estudio randomizado fase III en el que se comparaba la combinación estándar de cisplatino 80 mg/m² día 1° y etopósido 100 mg/m² días 1°-3°, cada 21 días, frente a la combinación de cisplatino 60 mg/m² día 5° y etopósido oral 1,7 mg/m² días 1°-5°, cada 21 días (10). La eficacia y tolerabilidad de las dos combinaciones fueron similares, por lo que se concluyó que aunque la combinación de cisplatino y topotecán oral puede ser una opción terapéutica para este tipo de pacientes.

Respecto a la segunda línea, topotecán intravenoso en monoterapia se ha considerado el estándar en base al estudio ya comentado. Para determinar si topotecán oral podría ser una alternativa, ambas formulaciones, oral e intravenosa se compararon en un estudio fase II (11), y posteriormente en un estudio fase III (12). En estos estudios, pacientes con CPCP en recaída, sensibles (definido como recaída > 90 días después de la finalización de la quimioterapia), recibieron segunda línea con topotecán oral (2,3 mg/m² diario) o intravenoso (1,5 mg/m² diario) durante 5 días consecutivos en ciclos repetidos cada 21 días. Los parámetros de eficacia indicaron actividad similar entre los dos tratamientos, y probablemente menor incidencia de neutropenia severa con la formulación oral. Los datos del estudio fase II mostraron respuestas y mediana de supervivencia para topotecán oral frente a intravenoso de 18,3 vs. 21,9% y 33 frente 35 semanas respectivamente. La incidencia de neutropenia grado 4 fue del 35 frente a 67% para la formulación oral e intravenosa respectivamente.

A pesar de considerar a topotecán como estándar en

segunda línea de CPCP, no se había efectuado previamente ningún estudio randomizado que comparara tratamiento quimioterápico frente a mejor tratamiento de soporte, con lo que se tenía la seguridad que el tratamiento activo en segunda línea tuviera efectivamente alguna relevancia en beneficiar a estos pacientes. Sin embargo, en un reciente estudio fase III (14), en el que se incluyeron 141 pacientes, se randomizaron a recibir topotecán oral 2,3 mg/m² diario durante 5 días consecutivos en ciclos repetidos cada 21 días, frente al mejor tratamiento de soporte. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global para el brazo de topotecán ($p = 0,01$), con una HR 0,64 (95% IC 0,45-0,90), indicando una disminución del riesgo de muerte del 36% en el brazo de topotecán oral. La mediana de supervivencia fue 86% más larga en el brazo de topotecán (25,9 frente 13,9 semanas), y la supervivencia a 6 meses fue 49 frente 26%. A la entrada en el estudio, los pacientes se estratificaron según el tiempo a la progresión desde la finalización de la primera línea de tratamiento (> o < a 60 días). El beneficio en supervivencia se mantuvo en los dos estratos. La respuesta global de topotecán fue del 7 y un 44% de los pacientes tuvieron estabilización, sumando un beneficio clínico del 51%, resultado similar con el 36-45% encontrado en los diferentes estudios fase II y III con la formulación intravenosa. La mediana de supervivencia libre de progresión en el brazo de topotecán fue de 16,3 semanas. Respecto a la calidad de vida, recogida con el cuestionario EuroQoL5, se deterioró más rápidamente en aquellos pacientes que recibían sólo mejor tratamiento de soporte. Topotecán oral mejoró sobre todo dolor y disnea, datos comparables en el estudio de topotecán IV frente a CAV, en el que topotecán mejoró igualmente la disnea de forma significativa.

Los datos actuales sugieren que topotecán podría ser un buen candidato para combinarse con otra categoría de agentes antineoplásicos como los fármacos biológicos contra nuevas dianas terapéuticas. Por ejemplo, topotecán induce la represión transcripcional del factor inductor de hipoxia HIF-1, y por tanto inhibe la expresión de mRNA VEGF (15), lo cual sugiere que la combinación de topotecán e inhibidores de VEGF podría ser sinérgico. También hay base preclínica para su combinación con inhibidores del proteosoma como el bortezomib o inhibidores de tirosín-kinasa (16-18).

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong DK, Spriggs D, Levin J, et al. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis. *Oncologist* 2005; 10: 686-94.
2. Rothenberg ML. Topoisomerase I inhibitors: review and update. *Ann Oncol* 1997; 8: 837-55.
3. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-67.
4. Greco FA, Burris HA Jr, Yardley DA, et al. Phase II trial of weekly topotecan in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41(Supl. 2): 237
5. Murhpy PB, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan-single agent activity in a weekly intravenous (IV) schedule for first-line therapy in poor prognosis extensive stage small cell lung cancer (SCLC): a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 24: 18s. Abstract 17000.
6. De Jonge MJ, Loos WJ, Gelderblom H, et al. Phase I pharmaco-

- logic study of oral topotecan and intravenous cisplatin: Sequence-dependent hematologic side effects. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2104-15.
7. Hanna N, Sweeney C, Fife K, et al. Phase I trial of carboplatin and paclitaxel with escalating doses of oral topotecan in patients with solid tumors. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 200-2.
 8. Nemunaitis J, Adams N, Cunningham C, et al. Phase I trial of an all-oral combination chemotherapy regimen: Topotecan and capecitabine in solid tumor patients. *J Oncol Manag* 2005; 14: 77-90.
 9. Spahn-Horn S, Engelholm SA, Horvath G, et al. A phase I/II study of the triplet of oral topotecan, carboplatin and paclitaxel given in a "reverse schedule" in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 158.
 10. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/ cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2044-51.
 11. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1743-49.
 12. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2086-92.
 13. Eckardt JR. Feasibility of oral topotecan in previously untreated patients with small-cell lung cancer ineligible for standard therapy. *Oncology* 2001; 61(suppl 1): 42-46.
 14. O'Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441-47.
 15. Rapisarda A, Uranchimeg B, Scudiero DA, et al. Identification of small molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activation pathway. *Cancer Res* 2002; 62: 4316-24.
 16. Desai SD, Liu LF, Vazquez-Abad D, et al. Ubiquitin-dependent destruction of topoisomerase I is stimulated by the antitumor drug camptothecin. *J Biol Chem* 1997; 272: 24159-64.
 17. Desai SD, Li T-K, Rodriguez-Bauman A, et al. Ubiquitin/26S proteasome-mediated degradation of topoisomerase I as a resistance mechanism to camptothecin in tumor cells. *Cancer Res* 2001; 61: 5926-32.
 18. Erlichman C, Boerner SA, Hallgren CG, et al. The HER tyrosine kinase inhibitor CII033 enhances cytotoxicity of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and topotecan by inhibiting breast cancer resistance protein-mediated drug efflux. *Cancer Res* 2001; 61: 739-48.

Integración de bevacizumab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático

E. ÉLEZ, M. RUIZ-ECHARRI, A. GARCÍA¹, T. MACARULLA, F. J. RAMOS, J. CAPDEVILA, J. TABERNERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona. ¹Clínica Quirón. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis tumoral es una de las etapas limitantes para la expansión de los tumores primarios y la formación de metástasis. Este proceso es iniciado por una desestabilización en los vasos, después de lo cual habrá una activación de las células endoteliales próximas al tumor, que secretarán proteasas y podrán degradar la membrana basal, provocando proliferación y migración culminando con la formación de nuevos vasos. El proceso angiogénico está controlado por el balance entre factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) entre otros; y factores anti-angiogénicos (angiostatina, trombospondina-1, etc.). En el contexto tumoral, este balance estará inclinado hacia la activación de la angiogénesis como consecuencia de la producción de distintos factores solubles en distintos tipos celulares (1,2). La molécula VEGF ejerce su función a través de una familia de receptores que poseen actividad tirosina quinasa (VEGF-R1, R2, R3) inhibiendo la apoptosis de las células del endotelio vascular y estimulando el desplazamiento de las células precursoras del endotelio vascular hacia los lugares de angiogénesis. Además, controlan la permeabilidad de los vasos y funcionan como factores de supervivencia durante la angiogénesis. Este amplio espectro de funciones se regula gracias a la acción de diferentes miembros de la familia de VEGF sobre determinados miembros de la familia de receptores a los que se atribuye el control específico de determinadas respuestas funcionales (3). VEGF está sobreexpresado en distintos tipos tumorales entre los que se encuentra el cáncer colorrectal (CCR) (4). Este hecho se ha relacionado con un aumento en la invasión vascular, densidad vascular, enfermedad a distancia y pobre pronóstico (4-6). De ahí la vital importancia de esta molécula como diana terapéutica.

BEVACIZUMAB EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁTICO

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 que actúa uniéndose e inhibiendo a todas las isoformas de VEGF (7) (Tabla I). La indicación en primera línea de tratamiento en combinación con un

esquema de quimioterapia basado en 5-fluorouracilo (5-FU) para pacientes con CCR metastático (CCRM) se aprobó por la FDA (*Food and Drug Administration*) en el 2004 y poco después por la EMEA (*European Medicines Agency*) a principios de 2005 en base a los resultados del estudio publicado por Hurwitz (8) y colaboradores. Este estudio compara la eficacia y seguridad de la adición de bevacizumab a IFL (irinotecán, bolo de 5-FU y leucovorín [LV]) demostrándose que la adición del anticuerpo en primera línea supone un aumento significativo en la supervivencia global (SG) (20 *versus* 15,6 meses; $p < 0,001$) así como en la tasa de respuestas y tiempo a la progresión. Este beneficio en la supervivencia se observa en todos los subgrupos de pacientes independientemente del tipo de quimioterapia indicada en segunda línea pese a que fue el subgrupo de pacientes tratado con oxaliplatino el que obtuvo mayor beneficio presentando una supervivencia de 25,1 meses (8).

Sin embargo, IFL ha demostrado posteriormente ser un régimen de tratamiento subóptimo. El estudio BICC-C (9) evalúa la eficacia y seguridad de 3 esquemas distintos de tratamiento basados en irinotecán: IFL modificado, irinotecán en combinación con infusión continua de 5-FU (FOLFIRI) e irinotecán en combinación con capecitabina. Tras la aprobación de bevacizumab por la FDA el estudio se modificó para comparar FOLFIRI-bevacizumab con IFL-bevacizumab. No se siguió adelante con la combinación basada en la fluoropirimidina oral por un exceso de toxicidad. Recientemente se han publicado los datos definitivos del estudio en que se demuestra superioridad estadísticamente significativa en términos de SG para FOLFIRI en combinación con bevacizumab alcanzando los 28,0 meses respecto a los 19,2 obtenidos con IFL-bevacizumab ($p = 0,037$) (10).

Así mismo, una vez oxaliplatino fue estableciendo su papel en el tratamiento del CCRM se desarrollaron también estudios en combinación con el anticuerpo. El estudio TREE-1 (*Three Regimens of Eloxatin Evaluation*) fue diseñado inicialmente para evaluar oxaliplatino en combinación con 5-FU en bolo, infusión continua (FOLFOX) o fluoropirimidinas. Sin embargo, tras la aprobación de bevacizumab para el tratamiento de primera línea del CCRM, el estudio fue modificado para incluir bevacizumab (TREE-2). La combinación con bevacizumab supuso un aumento de la eficacia antitu-

moral en todos los brazos en términos de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y SG cuando se hizo una comparación entre las dos cohortes de los estudios (TREE-1 y TREE-2) (11). El estudio NO16966, en una línea similar al estudio TREE se concibió inicialmente para demostrar la no inferioridad de oxaliplatino en combinación con capecitabina (XELOX) respecto a FOLFOX (12). También se añadió una enmienda para incorporar bevacizumab y establecer una comparación entre la combinación de cualquier régimen de quimioterapia basada en oxaliplatino con bevacizumab o placebo. También en este caso, la adición de bevacizumab supuso una mejoría en cuanto a la SLP, aunque la magnitud de este aumento de la SLP no fue tan alta como la observada en el estudio de Hurwitz (8); este menor beneficio es debido, según la discusión de los autores, a la interrupción del tratamiento con el anticuerpo fuera del contexto de progresión.

Sin embargo, pese a los datos presentados, hay que considerar que aunque la combinación de bevacizumab con 5-FU/LV en primera línea de CCRm ha demostrado aumentar el beneficio de la quimioterapia este tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que no esté indicado un esquema de tratamiento basado en irinotecán o en oxaliplatino (14,15).

Por otro lado, el uso de bevacizumab no sólo mejora la eficacia de los esquemas de tratamiento basados en oxaliplatino en primera línea metastásica sino también en aquellos pacientes previamente tratados con irinotecán y 5-FU y que reciben quimioterapia basada en oxaliplatino en la segunda línea (FOLFOX) aumentando tanto la SG como el tiempo a la progresión (16).

Cabe decir que aunque en los estudios fase I y fase II con bevacizumab se han observado efectos adversos como hemorragia, trombosis arterial o proteinuria, en los distintos estudios realizados posteriormente sólo la hipertensión tiene una incidencia considerable en el bra-

zo con bevacizumab. Destacar también que la perforación intestinal, es un efecto secundario poco frecuente aunque debe ser tenido en cuenta en situaciones de pacientes afectados de CCRm que están recibiendo bevacizumab y desarrollan un abdomen agudo (Tabla II).

BEVACIZUMAB: TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Demostrada la eficacia de bevacizumab en combinación con regímenes de tratamiento basados en 5-FU, oxaliplatino e irinotecán no queda, sin embargo, bien establecida cuál es la estrategia óptima de tratamiento y, fundamentalmente, la duración del mismo. Los datos existentes en la actualidad sugieren mantener bevacizumab hasta la progresión. El estudio NO16966 ha mostrado beneficio en términos de supervivencia libre de progresión en los enfermos tratados con una combinación de quimioterapia basada en oxaliplatino y bevacizumab. En el análisis por subgrupos, los enfermos tratados con XELOX obtenían este mismo beneficio pero en el subgrupo de pacientes tratados con FOLFOX sólo se confirmó como estadísticamente significativo cuando el tratamiento con bevacizumab se mantenía hasta progresión (13). Recientemente se han publicado los datos del estudio prospectivo observacional BRiTE que han arrojado un poco más de luz a este respecto (17). Este estudio incluyó un total de 1.953 pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea a decisión del investigador asociada a bevacizumab. En el mismo estudio se evaluó la evolución de 1.445 pacientes que ante la primera documentación de progresión se les mantuvo tratamiento con o sin bevacizumab (n = 642 y n = 531, respectivamente) o sencillamente no llegaron a recibir tratamiento (n = 253). La mediana de SG observada fue de 31,8, 19,9 y 12,6 meses, respectivamente, observándose una asociación estadísticamente significativa entre

TABLA I

PRINCIPALES ESTUDIOS DE COMBINACIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Estudio	Tratamiento	n	TR (%)	TLP (meses)
Kabbinavar y cols. (14) (Fase II)*	5-FU/LV vs. 5-FU/LV + BV	209	15 vs. 26 (p = 0,06)	5,5 vs. 9,2 (p < 0,001)
Hurwitz y cols. (8) (Fase III)*	IFL vs. IFL + BV	813	35 vs. 45 (p = 0,004)	6,2 vs. 10,6 (p < 0,001)
Saltz y cols. (13) (Fase III)*	FOLFOX/XELOX +/- BV	1401	–	8 vs. 9,4 (p = 0,0023)
Giantonio y cols. (16) (Fase III)**	FOLFOX4 + BV vs. FOLFOX4 vs. BV (10 mg/kg)	829	21,8 vs. 9,2 vs. 3 (p < 0,001)	7,2 vs. 4,8 vs. 2,7 (p < 0,001)
Fusch y cols. (9) (Fase III)*	FOLFIRI + BV vs. IFL + BV	117	57,9 vs. 53,3	11,2 vs. 8,3 (p = 0,28)

N: número de pacientes; TR: tasa de respuestas; TLP: tiempo libre de progresión; *: Primera línea; **: Segunda línea; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorín; BV: Bevacizumab; IFL: 5-fluorouracilo en bolo, leucovorín e irinotecán; FOLFIRI: 5-fluorouracilo en infusión continua, leucovorín e irinotecán; XELOX: capecitabina y oxaliplatino.

TABLA II

TOXICIDADES REPORTADAS EN EL ESTUDIO NO16966 (13)

<i>Efecto adverso</i>	<i>Placebo + QTA n (%)</i>	<i>Bevacizumab + QTA n (%)</i>
Pacientes	675	694
Algún efecto adverso	141 (21)	207 (30)
Grados 3/4	10821 (15)	145 (21)
Efectos adversos relacionados con bevacizumab	16 (2)	36 (5)
Trombosis venosas	33 (5)	54 (8)
Hipertensión	8 (1)	26 (4)
Sangrado	8 (1)	13 (2)
Trombosis arteriales	7 (1)	12 (2)
Perforaciones GI	2 (< 1)	1 (< 1)
Complicaciones cicatrización	2 (< 1)	1 (< 1)
Fístula o absceso intraabdominal	-	6 (1)
Proteinuria	-	4 (< 1)

QTA: quimioterapia.

beneficio en supervivencia y tratamiento con o sin bevacizumab de mantenimiento (HR, 0,48; $p = 0,001$) con una toxicidad extrapolable a la obtenida en los estudios fase III previos. Estos resultados deben interpretarse como generadores de hipótesis del beneficio del tratamiento con bevacizumab más allá de la progresión a la primera línea de tratamiento. Dos estudios en fase de reclutamiento –iBET y TML– aportarán datos definitivos sobre el beneficio de continuar administrando bevacizumab tras la progresión a la primera línea de tratamiento.

BEVACIZUMAB EN ENFERMEDAD METASTÁSICA POTENCIALMENTE RESECABLE

En pacientes correctamente seleccionados la supervivencia libre de enfermedad a 5 años cuando se puede llevar a cabo una resección de las lesiones hepáticas llega a alcanzar el 25-50% (18). De este modo, con el objetivo de incrementar la tasa de respuestas y consecuentemente la posibilidad de realizar una cirugía de rescate se puede valorar la indicación, bien de un esquema de quimioterapia en triplete, bien una combinación con anticuerpos monoclonales. En este segundo caso, bevacizumab cobra especial interés en el subgrupo de pacientes con mutación del gen Kras. Así mismo, existen distintos estudios que han descrito la viabilidad de un rescate quirúrgico en aquellos pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia sin presentar una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas ni compromiso en la regeneración hepática tras la cirugía (19,20). En

este sentido, un tratamiento inicial con una combinación que contenga bevacizumab no debe excluir la posibilidad de la cirugía en un segundo tiempo.

El estudio BEAT es uno de los estudios prospectivos más amplios focalizados en el rescate quirúrgico de las metástasis hepáticas. En este estudio se incluyeron un total de 1.914 pacientes que recibieron bevacizumab asociado a un esquema de quimioterapia a decisión del investigador. Los últimos resultados presentados de este estudio (21) describen una SG a 2 años del 89% para los pacientes tratados con bevacizumab que se hubieran sometido a resección frente al 44% del grupo de pacientes que no pueden ser sometidos a una cirugía de rescate.

PAPEL DEL ESTADO MUTACIONAL DE Kras

Hasta el momento, bevacizumab es el único tratamiento biológico que ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en términos de SG en primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con CCRm. Aun de modo más interesante, se ha observado que esta ventaja se mantiene en la totalidad de esta población independientemente del estado mutacional de Kras (22). Ince y Hurwitz llevaron a cabo un análisis retrospectivo para evaluar el efecto de posible biomarcadores para predecir la eficacia de bevacizumab en la primera línea de tratamiento del CCRm. Entre estos biomarcadores se analizó el efecto del estado mutacional de Kras no observándose ninguna diferencia en la eficacia de bevacizumab (22,23). La limitación de este estudio viene determinada por el hecho de que la determinación de este biomarcador se efectuó en un tercio del total de pacientes incluido en el estudio (23). En base a estos datos se puede sugerir que la eficacia de bevacizumab es independiente del estado mutacional de Kras.

COMBINACIÓN CON TERAPIAS ANTI-EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR)

Estudios preclínicos han demostrado que la inactivación conjunta de las vías EGFR y VEGFR potencia el efecto antitumoral (24). La combinación de bevacizumab y cetuximab en pacientes con CCRm refractarios a irinotecán ha tenido buenos resultados en el estudio BOND2 (25) desarrollado en tercera línea de tratamiento. Sin embargo los estudios CAIRO2 (26) y PACCE (27) no han confirmado el beneficio de esta asociación en el tratamiento de la primera línea del CCRm. Aunque en el primer caso la asociación de cetuximab a XELOX/bevacizumab no tuvo una influencia negativa en los resultados, en el segundo caso la asociación de panitumumab a bevacizumab supone una disminución en la SLP y SG y un aumento en la toxicidad. En base a estos datos, en el momento actual no existe evidencia que avale el uso de este tipo de combinación en la primera línea de tratamiento. Aun así, estos estudios constatan de ciertas limitaciones y no deben implicar el abandonar esta línea de investigación.

CONCLUSIONES

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a VEGF y que ha demostrado ser activo en CCRm aumentando la actividad de los esquemas de tratamiento basados en irinotecán y oxaliplatino con un

perfil de toxicidad aceptable. La combinación, secuencialidad y duración idóneas del tratamiento, así como la posibilidad de asociarlo a otros agentes biológicos dirigidos a otras dianas terapéuticas queda todavía por establecer. Para dilucidar estas cuestiones existen ensayos clínicos en marcha que aportarán más datos al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 200; 29: 15-8.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1358-C1366.
- Ferrara N, Gerber H, LeCouter. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med* 2003; 9: 669-76.
- Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 695-9.
- Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncology* 1998; 55: 575-81.
- Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65: 671-80.
- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-86.
- Fuchs CS, Marshall J, Barrueco. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 689-90.
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3523-9.
- Cassidy J, Clark S, Díaz-Rubio E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil plus oxaliplatin (FOLFOX4) plus bevacizumab or placebo as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomised non inferiority phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2016-9.
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth J, et al. Bevacizumab in combination with 5-fluorouracil and leucovorin: a promising regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Gastrointest Cancer Symp* 2004 (Abs n° 286).
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-44.
- Grothey A, Sugrue M, Purdie D, Dong W, et al. bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326-34.
- Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Dose chemotherapy prior to liver resection increases the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-45.
- Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830-5.
- Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 96-106.
- Van Cutsem E, Berry S, Michael M, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard first line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: first BEAT. *Ann Oncol* 2008; 19 (Supl. 8): viii125.
- Ince W, Jubb A, Holden S, et al. Association of k-ras, b-raf and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 981-9.
- Hurwitz H, Yi J, Ince W, et al. Clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status. Analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19 (Supl. 6): Vi19.
- Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2544-55.
- Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4557-61.
- Punt C, Rodenburg J, Cats A, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *ASCO* 2008; 26: 180s (Abs n°4011).
- Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. Interim results from PACCE: irinotecan, bevacizumab +/- panitumumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO GI* 2008 (Abs n° 279).

Secuencia del tratamiento del cáncer de mama metastático en pacientes HER2. Evidencias

M. MUÑOZ MATEU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clinic i Provincial. Barcelona

HER2 es un miembro de la familia de receptores transmembrana ErbB con actividad tirosin-kinasa, implicado en la regulación de la proliferación celular, y ampliamente investigado en cáncer de mama. El gen *her-2 (erbB2/neu)* está amplificado y/o su proteína receptor HER2 sobreexpresado en aproximadamente 20-30% de carcinomas infiltrantes de mama. Sin tratamiento específico, esta sobreexpresión o amplificación se asocia a un incremento en la agresividad del tumor y en consecuencia una disminución de la supervivencia global en estas pacientes (1).

mer tratamiento dirigido en pacientes con cáncer de mama metastático, aprobado en 1998 por la FDA para el tratamiento de pacientes en estadio IV.

La eficacia de trastuzumab en monoterapia es moderada, ya que se obtiene un nivel de respuestas en segunda o tercera línea del 15% con una mediana de duración de 9 meses y una mediana de supervivencia de 13 meses (3). En 111 pacientes con tumores cuya determinación de HER2 por IHC es de 3+ vs. 2+, la proporción de res-

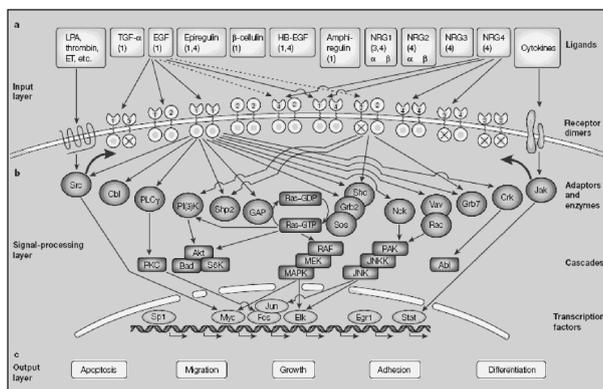


Fig. 1. Vías de señalización de ErbB (tomada de Yarden and Sliwkowski, 2001). Los ligandos de la familia de receptores ErbB y sus 10 dimerías combinaciones forman la capa externa de recepción. En el gráfico sólo se muestran las vías de señalización de 2 dímeros de receptores, el débil mitogénico homodímero ErbB1 y el relativamente potente heterodímero ErbB2-ErbB3.

EFICACIA CLÍNICA DEL TRASTUZUMAB

Trastuzumab (Herceptin®) es el primer tratamiento dirigido contra el producto proteico del oncogen *HER2*, el receptor transmembrana HER2. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor tirosin-kinasa HER-2 (2). Estudios clínicos demostraron la eficacia de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastático que sobreexpresaban HER-2 (3). Era el pri-

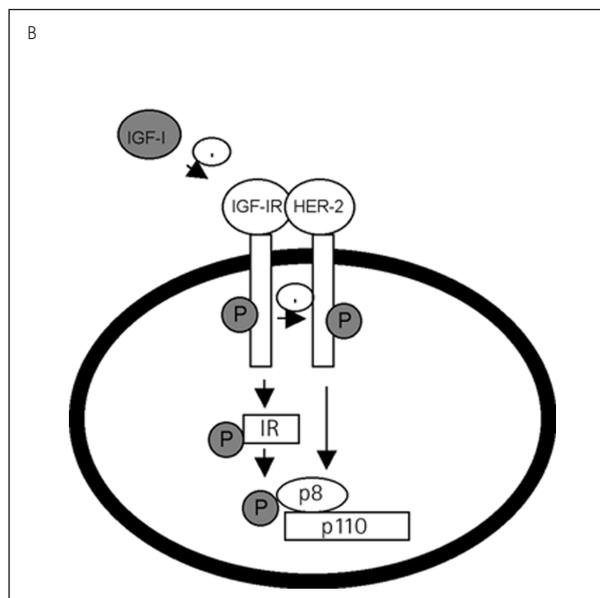
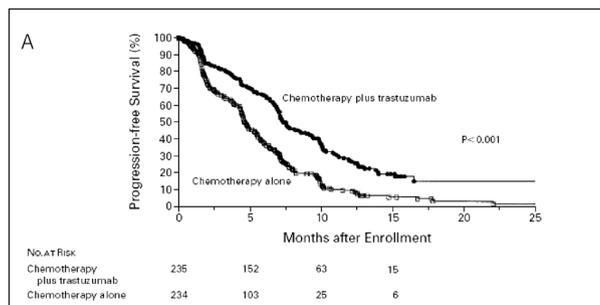


Fig. 2. Beneficio del tratamiento de quimioterapia más trastuzumab frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastático. Salmón et al. N Engl J Med 2001.

puestas es de 35 frente al 0%, y del 34% cuando existe amplificación del gen por FISH. Diecisiete (57%) de los 30 pacientes con una respuesta objetiva y 22 (51%) de las 43% de mujeres con un beneficio clínico no habían progresado tras un seguimiento de 12 meses o superior.

Tras la confirmación de su eficacia en monoterapia, se iniciaron los dos estudios pivotaes. El primero, de Salmon y cols. (1), randomizan a 469 pacientes a recibir tratamiento con quimioterapia adriamicina + ciclofosfamida o paclitaxel frente a la combinación de quimioterapia más trastuzumab. La rama de combinación consiguió un mayor número de respuestas objetivas 50 vs. 32% ($p < 0,001$) y una mayor duración de la respuesta, de 9,1 meses de mediana vs. 6,1 ($p < 0,001$), una mayor supervivencia 25,1 versus 20,3 meses ($p = 0,04$), y una reducción del 20% en el riesgo de muerte, en pacientes con sobreexpresión por IHC de 2+ o 3+. La combinación de trastuzumab con docetaxel fue el otro estudio (4). Las ventajas en respuestas objetivas y SLP fueron tan evidentes como en el estudio anterior.

RESISTENCIA CLÍNICA AL TRASTUZUMAB

La progresión a la combinación de quimioterapia más trastuzumab en la paciente metastásica marca un nuevo reto terapéutico en las pacientes con cáncer de mama metastásica HER2+. Los efectos inhibidores del crecimiento que se obtienen con la exposición del anticuerpo en monoterapia en cultivos celulares son citostáticos, y tras la discontinuación del tratamiento se observa una recurrencia en el crecimiento tumoral. Estos datos y la interpretación de que la inhibición permanente de la vía de señalización de HER2, podía favorecer el control del crecimiento tumoral a pesar de la resistencia clínica al fármaco, llevaron a pensar que quizás existiera una ventaja clínica en el mantenimiento del tratamiento con trastuzumab incluso tras la progresión por lo que se propuso la no suspensión del mismo tras la progresión.

CONTINUACIÓN DE TRASTUZUMAB TRAS LA PROGRESIÓN

Gelmon y cols. (5) revisaron de manera retrospectiva la evolución clínica de 105 pacientes de 13 centros, cuyo tratamiento con trastuzumab se prolongó más allá de la progresión. El 71% de los tumores presentaron una sobreexpresión 3+ de HER2, y el 21% mostraban amplificación por FISH. El número de líneas de quimioterapia recibidas por estas pacientes fue de hasta 6, con una mediana de 1. El nivel de respuesta global fue del 39% en el primer régimen con taxanos y del 36 y 38% en segunda línea, en monoterapia y en combinación con otros agentes respectivamente. Los autores, hacen especial énfasis en que algunas pacientes que habían progresado a la primera, respondieron a la segunda línea. A pesar de que el número de pacientes es pequeño y la variabilidad grande, los datos plantean si realmente la progresión tras la primera línea es o no un marcador de resistencia al tratamiento.

Fountzillas y cols. (6) revisaron retrospectivamente otras 80 pacientes que recibieron trastuzumab en monoterapia o en combinación tras la progresión. El 91% presentaban una sobreexpresión de 3+, y la proporción de respuestas entre la primera, segunda y tercera línea eran de 24, 14 y 19%. En ambos estudios la toxicidad, sobre todo la cardiotoxicidad, aunque fue presente, pero no impidió en la mayoría de pacientes mantener el tratamiento con trastuzumab en segundas o terceras líneas.

Estos y otros indicios crearon un estado de opinión, que llevó a muchos oncólogos a mantener el trastuzumab cambiando la quimioterapia de combinación tras la progresión, con la hipótesis de que el bloqueo de la vía HER2 debía de mantenerse a pesar del fracaso de un primer intento terapéutico.

LAPATINIB TRAS PROGRESIÓN A TRASTUZUMAB

Los mecanismos de acción conocidos que explican la actividad antitumoral del trastuzumab y que conllevan mecanismos de resistencia, incluyen la aparición de receptores truncados de HER2 (7). La parte extramembrana del receptor se desprende, mientras que la vía puede continuar activa gracias a la fosforilación de la porción tirosin-kinasa y explicar así, al menos en parte la resistencia a trastuzumab.

Lapatinib es un inhibidor dual de HER1 y HER2. Es una "pequeña molécula" que produce una inhibición del receptor tirosin-kinasa cuyo mecanismo de acción podría ser independiente de la existencia o no de una porción extramembrana indemne del receptor, y por tanto, podría ser eficaz a pesar de la existencia de receptores truncados (7).

La comparación de la combinación de capecitabina más lapatinib, resultó ser superior a la administración de capecitabina en monoterapia tras la progresión a trastuzumab (8) en cuanto a respuestas objetivas al tratamiento y tiempo a la progresión de enfermedad. El análisis de estas pacientes teniendo en cuenta la existencia o no de niveles altos del dominio extramembrana del receptor (ECD), demostró una mayor respuesta al tratamiento con lapatinib si el paciente presentaba niveles altos de ECD (9).

El tamaño de la molécula de lapatinib permite un mayor paso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica. En la publicación de Geyer (8) se observa un menor número de pacientes en progresión a nivel SNC. Estudios prospectivos deben confirmar estos resultados.

MANTENER TRASTUZUMAB TRAS LA PROGRESIÓN

Sólo un estudio, el del grupo alemán GBG presentado por von Minckwitz en SABCS 2007, ha reclutado un número suficiente de pacientes para demostrar que mantener el bloqueo de la vía HER2 con trastuzumab, a pesar de una progresión previa, también es superior a un tratamiento con capecitabina con monoterapia. La combinación de trastuzumab más capecitabina aumenta el número de respuestas y prolonga el tiempo a la progresión frente a capecitabina (10).

CONCLUSIÓN

La activación de la vía HER2 en el carcinoma mamario confiere una mayor agresividad y un peor pronóstico de las pacientes, si no se administra un tratamiento

específico. El bloqueo de HER2 es eficaz en adyuvancia y en enfermedad metastásica. Tras la progresión, este bloqueo continúa siendo importante. Se necesitan estudios clínicos prospectivos que establezcan el papel de los fármacos de los que ahora disponemos y la eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
2. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16:13-28.
3. Hudziak RM, Schlessinger J and Ullrich A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7159-63.
4. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
5. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression observations from a retrospective review of case histories. *Clin Br Cancer* 2004; 552-8.
6. Fountzilias G, Razis E, Tsavdaridis D, et al. Progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative oncology Group. *Clin Br Cancer* 2003; 4: 120-5.
7. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 628-38.
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-Positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
9. 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(3): 533-43.
10. Von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer – the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). *SABCS 2007 #4056*.

Tratamiento del cáncer de mama en pacientes HER2-. Beneficios de un tratamiento antiangiogénico

E. ALBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

El término angiogénesis se refiere a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir del lecho vascular preexistente. Se trata de un proceso fisiológico ubicuo en el desarrollo embrionario y reprimido en el adulto, donde queda prácticamente reducido al ciclo reproductivo menstrual y a la reparación de las heridas y la reparación de las fracturas óseas. El término angiogénesis hay que diferenciarlo de los términos vasculogénesis (desarrollo embrionario de los vasos a partir de los angioblastos mesodérmicos), arteriogénesis (crecimiento de arteriolas preexistentes como pared de un proceso fisiológico de adaptación) y linfagiogénesis (formación de nuevos vasos linfáticos).

La angiogénesis patológica en el adulto constituye el sustrato fisiopatológico de enfermedades como la psoriasis, retinopatía diabética o artritis reumatoide y también constituye una de las características biológicas específicas del proceso neoplásico. En la actualidad no hay datos que permitan afirmar que el proceso de angiogénesis tumoral sea biológicamente distinto en los diferentes tumores, aunque sí es posible que tenga distinta importancia en su desarrollo.

VEGF o VEGF-A es el más importante de una familia de factores de crecimiento del endotelio a la que pertenecen también VEGF-B (función desconocida), VEGF-C y VEGF-D (linfagiogénesis), VEGF-E (función no conocida) y el factor de crecimiento placentario. El gen del VEGF está organizado en 8 exones dando lugar por *splicing* alternativo a 5 proteínas de 121, 145, 165, 189 y 206 aminoácidos. Las tres formas de menor peso molecular son biológicamente activas, siendo la predominante la de 165 aminoácidos, VEGF-165. El VEGF es producido por un gran número de células incluyendo las células tumorales. VEGF es un factor clave implicado en todos los pasos de la angiogénesis, es un potente mitógeno endotelial y promueve la degradación de la matriz extracelular, la proliferación, la migración, la diferenciación y la supervivencia endotelial. VEGF es inducido, aparte de por la hipoxia por EGF, PDGF, bFGF, IGF-1 y diversas citoquinas.

La acción del VEGF es mediada a través de sus receptores, los VEGFR (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3). Estos receptores están formados por un dominio extracelular con siete motivos de tipo inmunoglobulina, un dominio transmembrana simple y un dominio intracelular tipo tirosinquinasa. VEGFR2

(conocido como KDR) es el más importante biológicamente, es constitutivo de todas las células endoteliales y es esencial para la transmisión de señal del VEGF. El VEGFR1 no es esencial para la transmisión de señales, sino que se comporta como un regulador negativo del VEGFR2 al competir con él por el VEGF disponible. El VEGFR3 es activado por VEGF-C y D y está asociado a la linfagiogénesis.

En clínica humana, el tratamiento antiangiogénico se ha basado en la inhibición del VEGF. Hasta la actualidad sólo son conocidos los resultados de tres estudios aleatorizados que investigan la combinación de fármacos antiangiogénicos junto con quimioterapia. En primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama diseminado, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza el VEGF extracelular, ha demostrado que aumenta la tasa de respuesta y el tiempo hasta la progresión, cuando se asocia a paclitaxel o docetaxel, sin presentar un aumento de la toxicidad clínicamente relevante (1,2). En pacientes previamente pretratadas con antraciclinas y taxanos, la combinación de bevacizumab con capecitabina obtuvo una tasa de respuesta superior a capecitabina sola, pero no mejoró el tiempo hasta la progresión (3). En la actualidad hay una gran cantidad de estudios que investigan el papel de este fármaco en combinación con otros esquemas de quimioterapia (especialmente los estudios Ribbon-1 y Ribbon-2) o con otros fármacos dirigidos contra dianas moleculares en el contexto del cáncer de mama diseminado, en neoadyuvancia y en adyuvancia.

Sunitinib, sorafenib y otros fármacos en desarrollo son inhibidores de TKI de VEGFR, PDGFR, KIT y FLT3, que se administran por vía oral y han demostrado actividad biológica. Hasta ahora sólo existen datos derivados de ensayos fase II, pero están en marcha múltiples estudios comparativos especialmente en pacientes con cáncer metastático.

La dependencia del cáncer de mama de la neoangiogénesis para su crecimiento, hace que su bloqueo sea una atractiva opción en estas pacientes. La actividad de bevacizumab en el contexto de ensayos fase III, es la prueba de concepto de que estos fármacos alteran la historia natural de la enfermedad, lo que ha llevado a la puesta en marcha de decenas de estudios en combinación con quimioterapia, con nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares o con tratamiento hormonal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
2. Miles D, Chan G, Romieu L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. 44 ASCO Annual Meeting, LBA 1011.
3. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-9.

Todo lo que los inhibidores tirosín-quinasa del EGFR nos siguen enseñando

R. GARCÍA CAMPELO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

La vía del EGFR, implicada en el desarrollo y progresión del cáncer, ha recibido una particular atención como diana terapéutica en cáncer de pulmón. El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor tirosín-quinasa, sobreexpresado en múltiples tipos tumorales, incluido el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP). Erlotinib y gefitinib son dos inhibidores tirosín-quinasa (TKI) que se han analizado extensamente en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón.

Estudios fase I iniciales demostraron la actividad de gefitinib y erlotinib en pacientes con CNMP metastático y refractario a quimioterapia, siendo la diarrea y el rash los efectos secundarios más importantes (1,2). De hecho, la dosis máxima tolerada (DMT) para gefitinib fue de 750 mg/día y para el erlotinib de 150 mg/día. En el caso del erlotinib, la DMT de 150 mg/día fue la que se estableció para estudios fase II posteriores, mientras que en el caso del gefitinib se utilizaron dosis relativamente bajas, 250 y 500 mg/día en los estudios fase II IDEAL 1 y 2, donde un total de 426 pacientes después de progresión a una o más líneas de quimioterapia fueron randomizados a recibir 250 vs. 500 mg/día (3,4). La actividad con ambas dosis resultó semejante (tasa de respuestas 10-19%), aunque la toxicidad fue superior en los pacientes que recibieron dosis altas, por lo que la FDA aprobó el uso de gefitinib en mayo 2003, como tercera línea de tratamiento en pacientes con CNMP tras recaída a tratamiento con quimioterapia basada en platino y docetaxel. Resultados semejantes se obtuvieron en un estudio fase II con erlotinib 150 mg/día, con tasas de respuestas de 12,9%, sin toxicidad grado 4, y mínima toxicidad grado 3 (5).

Posteriormente, se publicaron los resultados de diferentes estudios fase III; en el estudio BR.21 (6), 731 pacientes con cáncer de pulmón en segunda línea y tercera línea de tratamiento, se randomizaron 2:1 a recibir erlotinib (150 mg/día) vs. placebo. La respuesta fue de 8,9% en el grupo de erlotinib y < 1% en el brazo placebo. La supervivencia libre de progresión fue de 2,1 y 1,8 meses, respectivamente. La supervivencia global para los que recibieron erlotinib fue de 6,7 meses, comparado con 4,7 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR 0,73; p = 0,001). Se realizó un análisis multivariante, en el que la histología de adenocarcinoma, no haber fumado nunca, y la expresión de EGFR

por inmunohistoquímica, se asoció con respuesta a erlotinib. Tras la publicación de los resultados del BR21, se inició el estudio TRUST, un fase IV llevado a cabo en 58 países de Asia, Europa y América, con un reclutamiento cercano a 7.000 pacientes, constituyendo de esta forma el estudio de mayor envergadura llevado a cabo en CNMP refractario a una primera línea de tratamiento o en primera línea en pacientes no candidatos a recibir tratamiento citostático convencional tratados con erlotinib en monoterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,3 semanas, lo que supone sin duda uno de los datos más llamativos del estudio comparado con las cifras obtenidas en el BR21, situada en 9,7 semanas. En el análisis por subgrupos, aunque se evidenciaron diferencias en cuanto a tasa de respuesta y tiempo a la progresión para los grupos con características clínicas más favorables (mujeres, no fumadoras, con histología de adenocarcinoma) en ninguno de los subgrupos analizados, la supervivencia libre de progresión fue inferior a 10 semanas y la tasa de control de enfermedad de todos los pacientes alcanzó una cifra sin precedentes cercana al 70%. Incluso en los subgrupos menos favorables (pacientes fumadores, con histología escamosa), esta tasa de control se situó en torno al 50% (7).

De modo opuesto, el estudio ISEL, fase III en el que 1.692 pacientes previamente tratados fueron randomizados 2:1 a recibir gefitinib 250 mg/día vs. placebo, resultó negativo en términos de supervivencia, a pesar de la mayor tasa de respuestas y del mayor tiempo a la progresión en el grupo de pacientes que recibió gefitinib. En el análisis de subgrupos, los pacientes no fumadores y de etnia asiática sí alcanzaban diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia con gefitinib vs. placebo (8).

Más recientemente, dos estudios fase III randomizados han evaluado la eficacia de gefitinib en monoterapia comparado con docetaxel en monoterapia en pacientes refractarios a primera línea de tratamiento. El primer estudio, completado en Japón, el V-15-32, fracasó al no demostrar la no inferioridad del gefitinib en términos de supervivencia global (9). El otro estudio, el INTEREST (10), sí demostró la no inferioridad del gefitinib en monoterapia comparado con el docetaxel, con un perfil de toxicidad a favor del gefitinib.

La prometedora actividad de los TKI en monoterapia no hacía presagiar su falta de actividad en combinación. De hecho, la mayoría de los intentos de combinar TKI con quimioterapia estándar han fracasado hasta la fecha. Los dos estudios fase III evaluando la adición de gefitinib a quimioterapia estándar en primera línea de enfermedad metastásica (INTACT-1 e INTACT-2) no demostraron beneficios en términos de supervivencia a favor de los pacientes que recibieron el tratamiento experimental (11,12).

El estudio TRIBUTE, que analizaba la combinación de erlotinib con paclitaxel y carboplatino vs. el mismo esquema de quimioterapia y placebo, no demostró que la adición de erlotinib aportase ventajas en supervivencia, aunque sí se objetivó un beneficio en supervivencia para el grupo de pacientes no fumadores (23 vs. 10 meses para los pacientes que recibieron la combinación de quimioterapia y erlotinib (13). Resultados superponibles fueron los obtenidos en el estudio TALENT, otro fase III evaluando la adición de erlotinib al esquema de quimioterapia estándar basado en cisplatino y gemcitabina, donde de nuevo el brazo en estudio no demostró resultados positivos en términos de supervivencia (14).

Una posible explicación a estos resultados negativos podría venir dada por los estudios llevados a cabo en modelos preclínicos en los que se observa que puede existir cierta actividad antagonista entre los TKI y la quimioterapia convencional en células tumorales con EGFR salvaje o “wild-type” (15). Teniendo en cuenta que la mayoría de la población con CNMP presenta EGFR *wild-type*, el uso de quimioterapia combinada con TKI podría afectar negativamente la eficacia de ambos tratamientos.

Como alternativa a la combinación, la secuenciación cobra fuerza con resultados prometedores. En ASCO 2008 se han presentado los resultados de este estudio fase II randomizado llevado a cabo en población asiática en primera línea de tratamiento, donde 154 pacientes fueron randomizados a recibir quimioterapia basada en gemcitabina/cisplatino o carboplatino hasta un máximo de 6 ciclos seguido de erlotinib vs. la misma combinación de quimioterapia seguida de placebo. El objetivo primario del estudio era la no progresión a 8 semanas, mientras que los objetivos secundarios eran la supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas, tiempo a la progresión, supervivencia global y la no progresión a 16 semanas. Aunque la no progresión a 8 semanas (80,3 vs. 76,9%) y 16 semanas (65,8 vs. 53,8%) fue superior en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento secuencial, las diferencias entre ambos brazos de tratamiento no resultaron estadísticamente significativas. Sí resultó significativa la supervivencia libre de progresión para el grupo de pacientes que recibió erlotinib de forma secuencial (31,3 vs. 23,7 semanas, $p = 0,0175$). También fue superior la tasa de respuestas para este grupo de pacientes (36,8 vs. 24,4%, $p = 0,089$) (16). En esta línea de investigación, resultan prometedores los resultados positivos pendiente de comunicación definitiva del estudio fase III SATURN.

Otro de los campos clave de investigación es la identificación de pacientes con las mayores posibilidades de

beneficiarse de este tipo de agentes, hecho que resulta fundamental en el momento actual, donde se impone la terapia individualizada como objetivo prioritario en oncología. Distintos factores moleculares, mayormente detectados en los análisis retrospectivos de los distintos estudios fase II y III realizados, han sido identificados como factores predictores de respuesta y supervivencia.

Entre estos factores, el descubrimiento de mutaciones somáticas en el dominio EGFR, parece haber identificado a los pacientes “superrespondedores” y especialmente sensibles a fármacos inhibidores de actividad tirosín-quinasa (ITK), incluyendo erlotinib y gefitinib, constituyendo todo un hito en el tratamiento de los pacientes con CNMP (17-19). Aproximadamente el 90% de las mutaciones de EGFR aparecen en los exones 19 y 21 en la región que codifica el dominio tirosín-quinasa (20,21). La más común es una delección del exón 19 y en segundo lugar una mutación puntual del exón 21. Un estudio reciente analizando datos publicados en la literatura de 1.974 pacientes con mutaciones de EGFR tratados con TKI, demostró que la respuesta a TKI estaba claramente relacionada con la etnia (10% en raza caucásica vs. 33% en raza asiática), el sexo (13% en varones vs. 33% en mujeres), hábito tabáquico (40% en no fumadores vs. 11% en fumadores/exfumadores) y el subtipo histológico (29% en adenocarcinomas vs. 5% en no-adenocarcinomas) (22). La presencia de distintas mutaciones confiere efectos diferentes en supervivencia y respuesta a TKI; estudios retrospectivos han objetivado que erlotinib y gefitinib son más eficaces en pacientes que presentan delecciones en el exón 19, comparado con los pacientes que presentan mutaciones en el exón 21, con diferencias significativas en supervivencia y respuestas (23,24).

En una iniciativa pionera en España, el GECP ha analizado la mutación de EGFR en más de 2.000 pacientes con CNMP avanzado. Las mutaciones fueron analizadas a partir de los bloques de parafina, realizándose una microdissección láser del área tumoral y posterior determinación de la mutación por PCR y finalmente secuenciación. En el subgrupo de pacientes con mutaciones de EGFR que recibieron erlotinib como tratamiento de primera línea el porcentaje de respuestas fue del 85%, con un tiempo a la progresión de 9,6 meses y una supervivencia media no alcanzada (25). Nuevamente, en este estudio se confirmaron las diferencias en función del tipo de mutación encontrada: el tiempo a la progresión fue de 12 meses para los pacientes con delecciones en el exón 19 y 9 meses para los pacientes con mutaciones del exón 21 ($p = 0$), y la supervivencia media no se alcanzó para los pacientes con delecciones del exón 19, y 12,3 meses para los pacientes con mutaciones del exón 21 ($p = 0,02$). Una de las principales preguntas por responder en primera línea de tratamiento de CNMP, es si en pacientes que presenten mutaciones el uso de TKI es superior al tratamiento con quimioterapia convencional. El GECP ha diseñado un estudio fase III (estudio EURTAC), comparando quimioterapia basada en platino (bien con gemcitabina o docetaxel) con erlotinib en monoterapia. La población del estudio incluye pacientes con CNMP avanzado que no hayan recibido quimioterapia y que presenten mutaciones en el gen EGFR en la muestra tumoral.

CONCLUSIONES

Dada la evidencia científica disponible en estos momentos, la actividad de los agentes TKI, especialmente en el caso de erlotinib, en CNMP refractario a tratamiento citostático previo se confirma, y de hecho

parece beneficiar a todos los subgrupos poblacionales tratados. Nuevas estrategias en primera línea de tratamiento como la secuenciación, así como el mejor conocimiento de la biología tumoral, permitirán abrir nuevas perspectivas y ampliar el uso de dichos agentes en el tratamiento del CNMP.

BIBLIOGRAFÍA

- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3267-79.
- Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292-302.
- Pérez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. Final results of a phase II study of erlotinib (Tarceva) monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of platinum based chemotherapy. *Lung Cancer* 2003; 41(Supl. 2): S246.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [published correction appears in *J Clin Oncol* 22:4811]. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-58.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- Allan, et al. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer relative to clinical characteristics: subset analyses from the trust study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 8081.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
- Niho S, Ichinose Y, Tamura T, et al. Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib versus docetaxel in Japanese patients with non-small cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Supl.): 387s.
- Douillard J-Y, Kim E, Hirsh V. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label phase III study (INTEREST). Presented at the 12th World Conference on Lung Cancer. Seoul, South Korea, September 2-6, 2007.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of Erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
- Davies AM, Ho C, Lara PN Jr, et al. Pharmacodynamic separation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy in non small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 385-8.
- Lee JS, Ignacio C, Yu C, et al. Fast-act: a phase II randomized double-blind trial of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 8031.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1458-61.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-11.
- Jänne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer: Implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3227-34.
- Johnson BE, Jänne PA. Epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7525-9.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y, et al. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 190-8.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-20.
- Reily GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 839-44.
- Paz-Ares L, Sánchez JM, García Velasco A, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 2006; 24: 7020.

Avances en el tratamiento sistémico primario del cáncer de mama

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

INTRODUCCIÓN

En estadios iniciales de cáncer de mama, la quimioterapia adyuvante incrementa la supervivencia global a 5 años entre un 10 y un 30% en función del esquema utilizado y de las características del tumor. La quimioterapia como tratamiento sistémico primario (TSP), también llamado de inducción, preoperatorio o neoadyuvante, es el “*gold standard*” en estadios localmente avanzados de cáncer de mama (CLAM). Sin embargo, en tumores grandes (> 3,0 cm de diámetro) pero técnicamente operables (estadios II-IIIa), los ensayos clínicos no han podido establecer la quimioterapia neoadyuvante como terapia de elección (1). La causa fundamental es la ausencia de un impacto en la supervivencia (libre de enfermedad o global) del TSP frente a esquemas similares tras cirugía de inicio (EORTC 10902, NSABP B-18, ECTO-1). Esta equivalencia en eficacia se ha traducido en una resistencia a incorporar este modelo terapéutico en las guías internacionales a pesar de los evidentes beneficios en objetivos secundarios reportados en todos los estudios (2,3).

Aun con todo ello, el TSP se encuentra fuertemente establecido en Europa e incrementándose su uso en EE. UU. Tanto los beneficios secundarios (mayores tasas de cirugía conservadora, “*downstaging*” del tumor) como las enormes posibilidades de investigación que aporta este modelo justifican su implantación. En cierta forma es el escenario perfecto en investigación médica. Con claros beneficios para la paciente, el TSP permite la experimentación clínica incorporando a los objetivos clásicos (respuesta clínica, tolerabilidad) la posibilidad de analizar la interacción de marcadores moleculares, y obteniendo resultados de forma precoz (4).

ESQUEMAS ÓPTIMOS: INTEGRACIÓN DE LOS TAXANOS

Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) han sido incorporados en pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama (ganglios positivos y negativos de alto riesgo). En el TSP los estudios confirman la disminución de la afectación ganglionar y el aumento de

RCp que aportan ambos taxanos frente a esquemas con antraciclinas exclusivas y de menor duración. Sin embargo, es más discutible que este incremento en actividad se transforme en beneficios en supervivencia para las pacientes.

El estudio NSABP-B-27, con 2.411 mujeres aleatorizadas a esquemas de TSP con o sin docetaxel no observó, a cinco años, diferencias significativas en supervivencia a favor de esquemas prolongados con docetaxel (5) (Tabla I).

TABLA I

NSABP B-32. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (EN %)

	Libre de recaídas	Libre de enfermedad	Global
ACx4	69,1	67,0	81,3
ACx4-Dx4 preop.	73,8*	70,2	82,2
ACx4-Dx4 postop.	71,2	69,5	79,6

El estudio ECTO-1, Europeo y con paclitaxel, planteó 3 brazos, dos en adyuvancia frente a un tercero con TSP. A cinco años de seguimiento, la adición de paclitaxel reducía en un 22% el riesgo de recurrencia ($p < 0,03$) frente al tratamiento exclusivo con antraciclinas. Sin embargo, no se observan diferencias entre las dos opciones de tratamiento incorporando el paclitaxel (adyuvante vs. TSP) ni en la SLE ni en SG (6) (Tabla II).

TABLA II

ECTO-1. SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS (EN %)

	Global
Ax4 – CMFx4 (ADY)	82
APx4 – CMFx4 (ADY)	91
APx4 – CMFx4 (TSP)	90

Estos resultados no cuestionan el papel de los taxanos en estadios iniciales. Los estudios se basaban exclusivamente en el tamaño tumoral, pero no discernían pacientes con un buen pronóstico potencial en base a otros criterios (grado, RH, afectación axilar).

EL FENÓMENO DE REFRACTARIEDAD Y SENSIBILIDAD AL TSP

El estudio Aberdeen mostró que en pacientes con respuesta inicial a un esquema con antraciclinas el cambio a docetaxel aumentaba las tasas de RCp frente a mantener el mismo esquema. Sin embargo, en el grupo de pacientes resistentes a los cuatro primeros ciclos con antraciclinas y todas ellas cruzadas a docetaxel, las tasas de RCp fueron mínimas (2%).

El grupo alemán de cáncer de mama ha hecho públicos los resultados definitivos del estudio GEOPARTRIO, que planteaba dos preguntas (7). Por un lado, en las pacientes sin respuesta inicial a TAC, ¿puede un esquema de quimioterapia sin resistencias cruzadas demostrar una mayor eficacia que el esquema TAC? En las pacientes sensibles a los 2 primeros ciclos de TAC la pregunta cuestionaba la duración óptima de este esquema.

De las 2.012 pacientes incluidas, un 31% no respondieron clínicamente a 2 ciclos de TAC y fueron randomizadas a 4 ciclos suplementarios de TAC o a un esquema con vinorelbina y capecitabina x 4. No se observaron diferencias ni en las respuestas clínicas (35 vs. 33%) ni en las RCp (6,5 vs. 6,2% respectivamente). De lo cual se puede concluir que los mecanismos de resistencia a drogas son mayoritariamente comunes, y difícil de revertir por esquemas diferentes.

Entre las pacientes sensibles, las tasas de RCp tanto "puras" (21 vs. 23,6%) como incluyendo el CDNI residual o la RCp/N[+] (28,6 vs. 33,3%) eran numéricamente mayores con 8 ciclos de TAC, pero sin alcanzar significación estadística.

MARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A TSP

La RCp es un objetivo subrogado de eficacia bien establecido. Los grandes estudios de TSP identifican como marcadores de una cierta resistencia (ausencia de RCp) el bajo grado histológico y la expresión de RE/RPg. Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia adyuvante se extiende a todos los grupos de pacientes y tumores (EBCTSG), y ninguno de los dos parece un marcador suficiente para discriminar el TSP.

El extraordinario desarrollo de las tecnologías moleculares (*tissue-micro-arrays*, genómica y proteómica) ha permitido dar un salto cualitativo en la búsqueda de factores predictivos de respuesta. A diferencia de la metodología clásica que se basa en las características histológicas y en un limitado número de marcadores moleculares definidos por inmunohistoquímica (IHQ), los perfiles de expresión moleculares permiten agrupaciones en función de la alteración en la expresión del patrón genómico de miles de genes analizados simultáneamente. Los primeros estudios moleculares con TSP tenían por objetivo identificar tumores con y sin beneficio franco al TSP, medido como RCp o respuesta clínica. Cada estudio, con pequeño número de casos obtenía un perfil genómico discriminatorio. Sin embargo, el error estadístico inherente proveniente del análisis conjunto de miles de lecturas de expresión génica con un

número tan pequeño de casos era considerable, así que estos resultados deben necesariamente ser validados en un grupo mayor de pacientes. Un ejemplo de este diseño proviene del equipo del MDACC. Utilizó un esquema de quimioterapia clásico (paclitaxel semanal x 12 seguido de FAC x 4) para analizar la capacidad predictiva de una firma molecular (9). El estudio, realizado en dos pasos, incluyó un primer grupo de 24 pacientes utilizados para definir los genes implicados. Un segundo grupo con 18 pacientes fue utilizado para la validación. El modelo incorporó 74 genes con utilidad predictiva ($p < 0,09$). En total se observó un valor predictivo del 78% (14 de 18), con una especificidad del 100% pero con una baja sensibilidad (43%). Se ha completado un estudio prospectivo de validación con varios centros de GEICAM. El estudio incluye la randomización a dos esquemas de quimioterapia, uno sin taxanos.

MARCADORES PRONÓSTICOS TRAS TSP

Si no existen criterios clínicos –histológicos– moleculares para desestimar el TSP, y la RCp confiere un excelente pronóstico, parece claro que el estudio de marcadores pronósticos debe centrarse en las pacientes con mala respuesta tumoral, y en concreto al pronóstico del tumor residual y los cambios (o ausencia de ellos) inducidos por el propio tratamiento.

Hasta la fecha, el marcador pronóstico más relevante aportado por la quimioterapia neoadyuvante es el claro impacto en la supervivencia de las pacientes que obtienen una respuesta completa patológica (RCp). Sin embargo, las tasas de RCp observadas incluso con los esquemas más eficaces (antraciclinas y taxanos por 6 a 8 ciclos) son inferiores al 25%. Además, el beneficio en las pacientes con RCp se contrarresta con el infame pronóstico de las que presentan tumor viable a la cirugía. Un problema añadido hasta la fecha era la ausencia de opciones terapéuticas válidas (con excepción de la terapia endocrina en tumores RH[+]) para poder rescatar a las pacientes resistentes; pero la aparición en los últimos años de las terapias moleculares hace albergar esperanzas en pacientes sin otras opciones terapéuticas. Un primer estudio esta randomizando pacientes a sunitinib vs. placebo durante 8 meses en pacientes con tumor residual microscópico tras TSP. El estudio CIBOMA también permite la inclusión de pacientes triple negativas tras TSP, aleatorizándose a observación vs. Xeloda® x 8 ciclos.

Una primera aproximación ha sido realizada por el grupo del MDACC, analizando el valor del tumor residual como marcador pronóstico. Los cuatro factores identificados serían: tamaño microscópico tumoral residual, porcentaje de células tumorales viables, número de ganglios con afectación tumoral y tamaño de la metástasis ganglionar mayor. En función de estos cuatro marcadores histológicos se definen tres grupos de riesgo (*Residual Cancer Burden*); el primero (RCB-I), con un excelente pronóstico a cinco años es equiparable al de los pacientes con RCp, e incluye pacientes con pequeño-mínimo volumen tumoral residual. El segundo (RCB-II) y tercer grupos (RCB-III) comportan un pro-

gresivo riesgo de recaída (SLE a 5 años 78 y 42% respectivamente) y menor supervivencia. Una herramienta de cálculo se encuentra disponible para ajustar el riesgo de forma individualizada:

(<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>).

Entre las críticas a este método, carece de marcadores moleculares y se basa exclusivamente en el volumen tumoral residual. Una segunda limitación es que dos tercios de los pacientes quedan encuadrados en el grupo de riesgo intermedio RCB-II. Por último, cualquier tumor residual viable mayor de 1,0 cm de diámetro máximo presenta un riesgo moderado-alto.

TSP Y FENOTIPOS DE CÁNCER DE MAMA. PAPEL DE LA TERAPIA DIRIGIDA

Es bien sabido que en cáncer de mama, la activación de las rutas moleculares dependientes de HER-2 condiciona un peor pronóstico en las pacientes. La incorporación del trastuzumab (Herceptin®) en tumores con sobre-expresión de HER-2 ha permitido modificar la historia natural de las pacientes afectadas tanto en enfermedad avanzada como en estadios iniciales. Aún queda por establecer su forma óptima de administración (concomitante o secuencial a la quimioterapia) y la duración (1 año, 2 años, ¿6 meses?), así como la monitorización cardiaca requerida. Hasta la fecha, los estudios en neoadyuvancia han sido más modestos, pero no hay duda del protagonismo que esta aproximación permitirá en un futuro inmediato.

En tumores localmente avanzados (IIIb), un primer estudio randomizado europeo ha demostrado el rol de Herceptin® en combinación con quimioterapia tanto en eficacia como en supervivencia (14). El estudio NOHA demuestra que las terapias anti-HER2 en combinación con quimioterapia incluyendo adriamicina son relativamente seguras y muy eficaces tanto en las tasas de RCp (43 vs. 23%; $p = 0,002$) como en la supervivencia libre de eventos a 3 años (HR: 0,56; $p = 0,006$). Si bien en la supervivencia global a 3 años no hay diferencias significativas, la tendencia es también muy favorable a la introducción de Herceptin® (HR:

0,65; $p = 0,18$). Hay que señalar que este estudio no contemplaba la administración de Herceptin® tras cirugía en la población HER2[+] aleatorizadas a TSP sin Herceptin®. Por tanto el estudio no permite responder de forma directa a los beneficios de una combinación con Herceptin® como TSP (Tabla III).

TABLA III

Esquema	Población	RCp (%)	SL eventos a 36 meses	S global a 36 meses
APHx3-PHx4-CMFHx3	HER2[+] - 115	43	70	82
APx3-Px4-CMFx3	HER2[+] - 113	23	52	75
APx3-Px4-CMFx3	HER2[-] - 99	17	66	-

En estadios más precoces, la incorporación de trastuzumab a una quimioterapia óptima (con antraciclinas y taxanos) también aumenta significativamente las opciones de RCp. Así, una combinación de Herceptin® concomitante con paclitaxel más de FEC durante 24 semanas incrementa las tasas de RCp de un 26 a un 65% ($p = 0,016$). El estudio, realizado por el MDACC, y diseñado para demostrar una diferencia superior al 20%, fue interrumpido tras incluir 42 de las 164 pacientes inicialmente previstas y alcanzar diferencias cercanas al 40% (15). Un segundo estudio en neoadyuvancia incluyó 33 pacientes HER2[+] estadios II-III con 6 ciclos de docetaxel más Herceptin®. La tasa de RCp fue del 47%; más del doble de la aceptada para seis ciclos de docetaxel como agente único (19%) (16). Un tercer estudio realizado por el grupo SOLTI, e incorporando pacientes con tumores localmente avanzados o inflamatorios, analizó la eficacia de un esquema de Myocet®, paclitaxel y Herceptin® concomitante por seis ciclos (17). En el grupo de pacientes con tumores localmente avanzados posteriormente intervenidos, la tasa de RCp superó el 40%. Múltiples estudios están analizando el papel de Herceptin® en neoadyuvancia así como la integración de otras terapias moleculares dirigidas a receptores de superficie (Avastin®), sus tirosina-kinasas (Lapatinib®, Tarceva®, Iressa®), o encrucijadas metabólicas posteriores (mTOR, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003. *Cancer* 2004; 100, 12: 2512-32.
- The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Bethesda, Maryland, USA. November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 1-152.
- Senn HJ, Thurlimann B. The International Breast Cancer Treatment Consensus St. Gallen-2005: Departure to new risk selection and new treatment options. *Breast* 2005; 14(6): 427-8.
- Aapro MS. Neoadjuvant therapy in breast cancer: can we define its role? *Oncologist* 2001; 6(Supl. 3): 36-9.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-85.
- Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005; 23(16S): 513.
- von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-

- cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 542-51.
8. MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer* 1996; 74(9): 1458-65.
 9. Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 6.
 10. Modlich O, Prisack HB, Munnes M, et al. Predictors of primary breast cancers responsiveness to preoperative Epirubicin/Cyclophosphamide - based chemotherapy: translation of microarray data into clinically useful predictive signatures. *J Transl Med* 2005; 3: 32.
 11. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 362(9381): 362-9.
 12. Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2284-93.
 13. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(Supl. 1): S16. Abstract 26.
 14. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
 15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. *Proceedings SABCS. Breast Cancer Res Treat*; 2008.
 16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 7: 32.
 17. Coudert BP, Arnould L, Moreau L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*; 2005.
 18. Cortes J, Climent M, Lluch A, et al. Updated results of a phase II study (M77035) of Myocet combined with weekly Herceptin and paclitaxel in patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (LABC/MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(Supl. 1): S125. Abstract 3041.

GEICAM 9805: primer estudio que demuestra el beneficio de un taxano en pacientes con cáncer de mama operable sin afectación axilar

M. MARTÍN, J. PUENTE, J. A. GARCÍA-SÁENZ, A. CASADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

En Europa y Norteamérica, las campañas de cribado mamográfico han permitido que cerca de las dos terceras partes de las enfermas con cáncer de mama sean diagnosticadas antes de que se produzca la afectación axilar (1). Las enfermas con cáncer de mama sin afectación axilar han sido tradicionalmente consideradas de buen pronóstico, especialmente en las últimas décadas del siglo XX. Entonces, la mayoría de las mujeres con cáncer de mama presentaba afectación axilar, siendo su tasa de recurrencia próxima al 50%. En nuestros días, la mejoría del pronóstico de las mujeres con ganglios positivos y la tasa de recurrencia que presentan las enfermas con cáncer de mama sin afectación axilar con terapias convencionales (alrededor del 20% a los 5 años y 30% a los 10 años) (2-4) hacen necesario el ensayo de terapias adyuvantes más eficaces en este último grupo de pacientes.

Históricamente, los regímenes tipo CMF (ciclofosfamida, methotrexate, 5-fluoruracil) han mostrado su capacidad para reducir la tasa de recurrencia y muerte de las mujeres con cáncer de mama sin afectación axilar, mientras que las combinaciones de antraciclinas (FAC, FEC) se mostraron moderadamente superiores al CMF (5,6).

Más recientemente, numerosos estudios fase III y el meta-análisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* han demostrado que los taxanos docetaxel y paclitaxel añaden un beneficio adicional al de las antraciclinas (7).

Los taxanos han mostrado una falta parcial de resistencia cruzada con las antraciclinas (8,9) por lo que se han combinado con estas en regímenes de poliquimioterapia. Las combinaciones de docetaxel y doxorubicina (AT y TAC) han demostrado que poseen superior actividad antitumoral a AC y FAC en la enfermedad metastásica (10-12), lo que aportó una base racional para su ensayo en adyuvancia.

Los estudios GEICAM 9805 y BCIRG 001, que compararon TAC y FAC como terapia adyuvante del cáncer de mama operable, se iniciaron casi simultáneamente y generaron resultados muy similares (Fig. 1). El BCIRG 001 comparó FAC (5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) con TAC (docetaxel en combina-

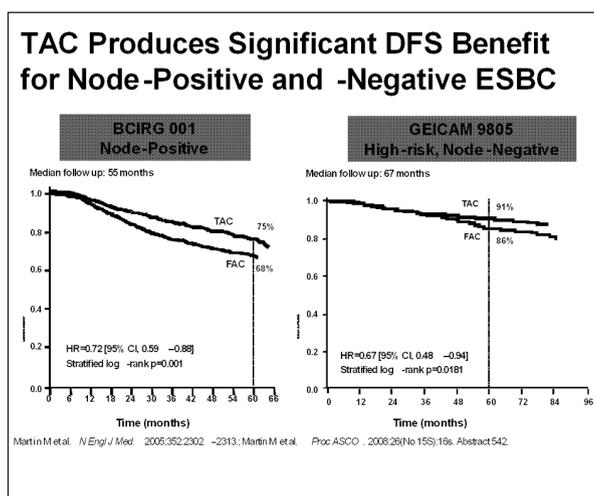


Fig. 1.

ción con doxorubicina y ciclofosfamida) en 1.491 mujeres con cáncer de mama y ganglios positivos, se inició en 1997 (13). En 1998, el grupo GEICAM inició el estudio GEICAM 9805, que compara TAC con FAC como terapia adyuvante de pacientes con cáncer de mama y axila negativa (14). En este estudio, las enfermas presentaban al menos un criterio de alto riesgo según St. Gallen 1998: edad inferior a 35 años, grado histológico II/III, tumor de más de 2 cm, o receptores hormonales negativos (15). El estudio GEICAM 9805 es el primer ensayo adyuvante con taxanos realizado exclusivamente en mujeres con axila negativa.

Tras 55 meses de seguimiento, el estudio BCIRG 001 demostró una reducción del 28% del riesgo de recaída ($p = 0,001$) y una reducción del 30% del riesgo de muerte ($p = 0,008$) favorables a la rama TAC. Estos resultados fueron independientes del número de ganglios, receptor hormonal, y estado her2. La toxicidad asociada con TAC adyuvante en el estudio BCIRG 001 consistió fundamentalmente en mielosupresión, astenia, dolores musculares, toxicidad cutánea y diarrea. Muchas enfermas necesitaron G-CSF a lo largo del tratamiento. Este estudio fue la base del

registro de docetaxel como terapia adyuvante del cáncer de mama con axila positiva ante la FDS, EMEA y otras agencias. El GEICAM 9805 incluyó 1.059 mujeres con axila negativa y tumores de alto riesgo según St. Gallen 1998 (14). Con un seguimiento de 67 meses, se observa una reducción estadísticamente significativa del riesgo de recaída con TAC frente a FAC (HR 0,67; 95% CI 0,48-0,94; $p = 0,0181$). La SLE a 5 años fue de 91% (TAC) frente a 86% (FAC), un incre-

mento del 5% en términos absolutos. Aunque el análisis de mortalidad está aun inmaduro, el riesgo de muerte fue un 30% inferior con TAC (HR 0,70; 95% CI, 0,41-1,22; $p = 0,21$). La toxicidad del régimen TAC mejoró mucho con la adición de G-CSF profiláctico. Este estudio sera presentado a la EMEA y FDA para solicitar la aprobación del régimen TAC como terapia adyuvante del cáncer de mama con axila negativa y tumores de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- de Wolf CJM. Detection of breast cancer. Clinical breast examination is not an acceptable alternative to mammography. *BMJ* 2001; 322(7289): 792.
- Huseby RA, Ownby HE, Frederick J, Brooks S, Russo J, Brennan MJ. Node-negative breast cancer treated by modified radical mastectomy without adjuvant therapies: variables associated with disease recurrence and survivorship. *J Clin Oncol* 1988; 6: 83-8.
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1650-61.
- Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14: 833-42.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998; 352: 930-42.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- Peto R for the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, TX.
- Valero V, Holmes F, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2886-94.
- Ravdin PM, Burris HA III, Cook G, et al. Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2879-85.
- Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 968-975. [Erratum, *J Clin Oncol* 2003; 21: 2048.]
- Mackey JR, Paterson A, Dirix LY, et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 35a. Abstract 137.
- Bontenbal M, Braun JJ, Creemers GJ, et al. Phase III study comparing AT (adriamycin, docetaxel) to FAC (fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide) as first-line chemotherapy (CT) in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S201.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.
- Martin M, Lluch A, Segui M, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(15s): 16s. Abstract 542.
- Goldhirsh A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-9.

Nuevas líneas de investigación en el tratamiento del cáncer de mama

J. ALBANELL MESTRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar-IMAS. Barcelona

Los extraordinarios avances que han ocurrido en los últimos años en los conocimientos de la biología celular y molecular del cáncer han permitido identificar mecanismos genéticos responsables de que una célula normal adquiriera el fenotipo maligno y nuevas dianas terapéuticas. Actualmente se considera que la formación de un tumor avanzado, potencialmente letal, requiere que las células malignas adquieran hasta seis características diferenciales (proliferación celular autónoma, insensibilidad a señales antiproliferativas, evasión de apoptosis, capacidad de división indefinida, capacidad de invasión y metástasis, inducción de angiogénesis). Cada una de estas características está regulada por una serie de moléculas específicas identificadas mediante experimentos de genética molecular. Estos conocimientos han permitido avanzar en la selección de terapias biológicas frente a moléculas específicas. En los últimos años, este abordaje ha permitido el desarrollo de tratamientos frente a moléculas claves, incluyendo anticuerpos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, nimotuzumab), anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab, VEGF-TRAP), inhibidores del EGFR o duales (gefitinib, erlotinib, lapatinib, etc.), inhibidores de c-kit/BCR-ABL (STI-571), inhibidores multicitinas (sunitinib, sorafenib, etc.) o inhibidores del proteasoma (bortezomib), por citar algunos ejemplos. Dada la mayor selectividad de estos tratamientos frente a las células malignas en comparación con la quimioterapia convencional, las terapias biológicas presentan *a priori* al menos dos ventajas evidentes: menos efectos secundarios y tratamiento del cáncer según las características moleculares del tumor. Sin embargo, deben producirse nuevos avances para ir aumentando la curación del cáncer, y estos pueden venir al menos en parte gracias a los nuevos conocimientos de la amplia gama de mutaciones, o firma mutacional, de los cánceres humanos.

Se abren también nuevos paradigmas en terapia biológica que incluye la combinación de terapias frente a dianas distintas (p. ej. bevacizumab y trastuzumab), o de manera incluso más novedosa, terapias frente a la misma diana pero con mecanismos de acción complementarios. Otra estrategia potencial es combinar anticuerpos con inhibidores de tirosina cinasa (p. ej. lapatinib), una estrategia que puede ser de particular interés en tumores con fragmentos truncados de HER2.

Sin embargo, debemos reconocer que, aparte de la terapia hormonal y de la terapia anti-HER2, no disponemos de tratamientos moleculares específicos en cáncer de mama, es decir, que requieran un test diagnóstico para su uso en poblaciones específicas de pacientes.

A partir del año 2000 se publicaron una serie de estudios que relacionaban la firma genética, a partir del estudio molecular de muestras de cáncer de mama, con el pronóstico de la enfermedad. La finalidad de estos estudios era identificar subtipos moleculares de cáncer de mama, con pronósticos significativamente diferenciados, que nos permitan individualizar más el tratamiento adyuvante. Así podríamos “ahorrar” la administración de quimioterapia adyuvante en aquellos tumores genéticamente de mejor pronóstico. Esto ha llevado al desarrollo de una nueva clasificación taxonómica del cáncer de mama, diferenciando el cáncer de mama en cuatro tipos según su expresión genética, así diferenciamos los tipos luminal (A, B y C), *basal-like*, Her-2 positivo, y normal. Están en curso o planificados diversos ensayos clínicos fundamentados en las firmas genéticas, que esperamos sirvan para optimizar e individualizar las decisiones terapéuticas.

– Uno de los siguientes pasos será la biología de sistemas, en la que se integre la información clínico-patológica, con las nuevas tecnologías de secuenciación masiva y análisis bioinformático. El papel del oncólogo es clave en este proceso, ya que le corresponde formular las preguntas clínicamente relevantes que puedan ser abordadas por las nuevas técnicas.

Colectivamente, hay muchos avances en investigación en cáncer de mama, pero en los últimos años la traducción clínica ha sido limitada. En los años venideros se espera que se pueda avanzar en: factores pronóstico, factores predictivos, identificación de nuevas dianas y fármacos, uso de dosis biológicas óptimas, y clasificación molecular del cáncer de mama. Para acelerar la implicación clínica de los avances en investigación (es decir, la traslacional) es fundamental conocer y combatir las barreras para la investigación traslacional. Estas barreras incluyen: infraestructura que permita trabajo conjunto de clínicos y básicos, tiempo de dedicación de médicos para investigación traslacional, incentivar la investigación, medidas para facilitar e incentivar la colaboración entre básicos y clínicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Lonning PE, Knappskog S, Staalesen V, Chrisanthar R, Lillehaug JR. Breast cancer prognostication and prediction in the postgenomic era. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1293-306.
2. Massague J. Sorting out breast-cancer gene signatures. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 294-7.
3. Minn AJ, Gupta GP, Padua D, Bos P, Nguyen DX, Nuyten D, et al. Lung metastasis genes couple breast tumor size and metastatic spread. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(16): 6740-5.
4. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16): 5678-85.

Incorporación de nuevas drogas en cáncer de mama metastásico. El ejemplo AVADO

J. CORTÉS CASTÁN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

El cáncer de mama metastásico continúa siendo una enfermedad incurable, por lo que el objetivo del tratamiento no deja de ser el control de la enfermedad el máximo tiempo manteniendo en lo posible una buena calidad de vida. Es en este contexto, donde adquiere todo el sentido la combinación de los “clásicos” agentes de quimioterapia con compuestos capaces de interactuar específicamente con distintas rutas necesarias para el crecimiento de los tumores debido a que, generalmente, la toxicidad de este tipo de combinaciones no difiere significativamente con la experimentada con la quimioterapia si se emplea sola. Entre estas, la angiogénesis está siendo objeto de multitud de investigaciones, fruto de las cuales se han desarrollado fármacos capaces de mejorar el pronóstico de las pacientes tratadas con taxanos cuando se emplean en primera línea.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a todas las isoformas del principal de los factores angiogénicos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (1). El estudio E2100 publicado por K. Miller en 2007 ha sido el primer estudio en demostrar cómo el bevacizumab en combinación con paclitaxel ofrece un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a tasa global de respuestas y en tiempo a la progresión (2), confirmado posteriormente por el estudio AVADO (3). Este es un estudio randomizado, fase III, doble ciego, en el que pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo fueron aleatorizados a recibir uno de los siguientes esquemas de tratamiento: docetaxel 100 mg/m² cada tres semanas, docetaxel a las mismas dosis más bevacizumab a dosis de 7,5 mg/kg cada tres semanas (dosis bajas) o docetaxel (igual dosis) más bevacizumab 15 mg/kg cada tres semanas (dosis altas). La quimioterapia se administraba hasta un máximo de 9 ciclos y posteriormente se seguía con bevacizumab/placebo hasta 2 años, en caso de no existir progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de progresión (PFS) y los objetivos secundarios incluyeron la tasa global de respuestas, la duración de la respuesta, el tiempo al fallo de tratamiento, la supervivencia global, la seguridad y la calidad de vida.

Se incluyeron 736 pacientes. Aproximadamente 2/3 de los pacientes habían recibido tratamiento de quimioterapia para enfermedad localizada; más del 50% ha-

bían recibido tratamiento con antraciclinas y el 15% taxanos. La mediana de la PFS fue de 8,0 meses para el grupo control (placebo), de 8,7 meses para el grupo de pacientes tratados con bevacizumab (dosis bajas) y de 8,8 meses para el grupo de pacientes tratados con bevacizumab (dosis altas). Sin embargo, conviene recordar que la mediana no representa más que un punto de toda la curva. Por el contrario, la HR representa el beneficio de toda la población de estudio; esta fue de 0,72 para la PFS en el brazo de bevacizumab a dosis altas *versus* placebo, $p = 0,0099$ y de 0,79 para las dosis bajas, $p = 0,00318$ (Fig. 1).

Pero aún más importante son los resultados obtenidos con el análisis realizado para los objetivos de la FDA, es decir, el análisis estratificado con los datos censurados para el tratamiento no especificado en el protocolo antes de la progresión: las HR fueron de 0,69 para la dosis bajas de bevacizumab y de 0,61 para las dosis altas de bevacizumab (Fig. 1).

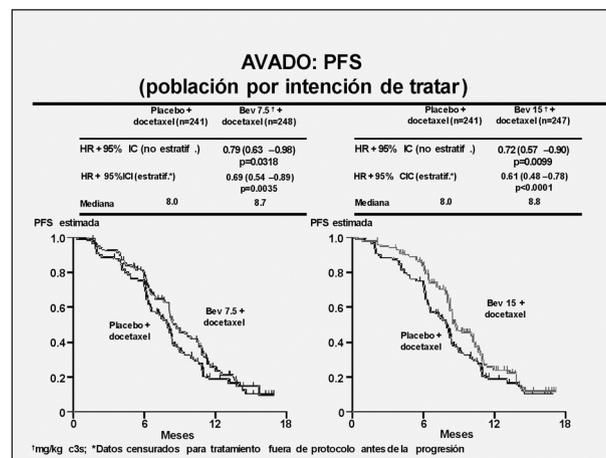


Fig. 1. Análisis de PFS (población por intención de tratar).

Las respuestas se analizaron en el grupo de población por intención de tratar que tuviera enfermedad medible en el *screening*. La tasa de respuestas fue significativamente superior en ambos brazos de bevacizumab frente

al brazo de placebo, con un 44% de respuestas objetivas en el grupo de placebo, 55% en el grupo de bevacizumab a dosis bajas y de 63% en el grupo de dosis altas.

Se objetivó una incidencia mayor (numéricamente hablando) de eventos adversos de grado ≥ 3 en los grupos de pacientes tratados con bevacizumab: 74,8% en el grupo de baja dosis y 74,1% en el grupo de alta dosis, comparado con 67,0% en el grupo de placebo. Atendiendo a los llamados “eventos especiales” del bevacizumab, no hubo diferencias significativas en cuanto a grado ≥ 3 . La HTA, una toxicidad característicamente atribuida al bevacizumab, fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab, aunque sobre todo a expensas de grados 1 y 2, fácilmente tratables con medicación habitual.

En resumen, el beneficio de añadir bevacizumab al docetaxel es, no sólo incuestionable desde el punto de vista estadístico, sino también de una importancia clíni-

ca muy significativa. Además de mejorar casi un 40% la PFS, presenta una clara ventaja logística respecto al paclitaxel, ya que la administración cada tres semanas hace que los pacientes puedan vivir sin una dependencia semanal del hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011-27.
2. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
3. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008: abstract (LBA) 1011.

Tumores cerebrales: quimioterapia

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los gliomas de alto grado son, sin lugar a dudas, uno de los cánceres más mortales y difíciles de tratar; representan el 2,5% de las muertes por cáncer y son la cuarta causa de muerte por cáncer en los jóvenes.

La incidencia anual ronda 6,5 casos por cada 100.000 habitantes, con una distribución por sexos muy similar.

Los dos tipos histológicos más frecuentes son el glioblastoma multiforme (GM) con un 25% y el astrocitoma anaplásico (AA), 10-20%. La edad de aparición oscila entre los 40-50 años para el AA y entre los 50-60 años para el GM.

La supervivencia de estos tumores es escasa; se considera que, sin tratamiento, un paciente diagnosticado de AA puede vivir entre 3 y 6 meses, y si está diagnosticado de GM algo menos. Sin embargo, el máximo esfuerzo terapéutico mejora algo estas cifras, con una supervivencia de 4 años para el AA y de algo menos de 1 año para el GM.

Entre los factores pronósticos que nos pueden ayudar a tomar una decisión sobre el tratamiento a administrar a un paciente, así como aventurar su evolución, se encuentran los siguientes: edad (mejor más jóvenes), *performance status*, función neurológica, grado histológico, resección tumoral lo más amplia posible, la administración de radioterapia postoperatoria, la presencia de convulsiones y, por último, largo tiempo desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico.

Cuando se analiza la evolución del tratamiento de estos pacientes en las últimas décadas se puede objetivar que no ha variado el pronóstico de los mismos. Desde la aparición de las nitrosoureas y la radioterapia fraccionada en 1970, la situación no ha mejorado para los pacientes con gliomas de alto grado.

Entre las causas de esta tórpida evolución caben destacar 2 grandes grupos: por un lado, la pobre eficacia de los tratamientos valorados y, por otro, la utilización de métodos inadecuados de valoración.

Si nos centramos en la primera de las razones podremos observar que, en las últimas décadas, se han estado utilizando fármacos y esquemas que conseguían, en el mejor de los casos, algunas estabilizaciones; esto estaría debido, en parte, a las dificultades para encontrar fármacos que lleguen a las concentraciones adecuadas al

tumor y, por otro, por la presión de pacientes y sociedad en general, para encontrar nuevas vías terapéuticas.

Por lo tanto, el objetivo de los ensayos clínicos en gliomas de alto grado debería ser el desarrollo de agentes más efectivos que aumenten la supervivencia y mejoren la calidad de vida de los pacientes; para ello deberíamos: a) seleccionar agentes realmente interesantes (10-20% de respuestas) y que podamos tener estos datos de manera rápida; b) delimitar bien los criterios de respuesta (¿PET?); c) aumentar el número de pacientes en los ensayos fase II y aumentar el tiempo de seguimiento de los mismos; y d) por último, en los fase III probablemente sería suficiente demostrar un aumento del 10% de la supervivencia en alguna de las ramas en estudio, dada la falta de agentes realmente activos en la actualidad.

Dentro de los avances o novedades que podemos reseñar en este último año sobre el manejo de los gliomas estarían:

1. Factores predictivos de respuesta: en este caso la mayoría de los estudios orientan al análisis de MGMT como posible marcador asistencial de cara a seleccionar qué pacientes tiene más opciones de responder mejor y durante más tiempo a temozolomida.

2. Tratamientos en progresión de la enfermedad: en estos momentos los pacientes con gliomas de alto grado presentan distintas opciones de manejo en función del comportamiento inicial del tumor así como de perfiles genéticos de los mismos. Opciones como el tratamiento con dosis extendidas de temozolomida (que revierte la resistencia a AGT), la utilización de antiangiogénicos (la combinación de bevacizumab e irinotecán) o erlotinib (en pacientes con alteraciones tanto en PTEN como EGFRvIII) abre la vía a ofrecer opciones terapéuticas a nuestros pacientes.

3. *Stem cell*: en este último año se han presentado en ASCO datos muy interesantes sobre el papel de las *stem cells* en la oncogénesis de los gliomas e, incluso, de las posibilidades de terapias dirigidas.

4. Inmunoterapia: estudios con vacunas en pacientes con gliomas de alto grado parecen producir una alta tasa de supervivencia libre de progresión y su combinación con quimioterápicos parece segura.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. David A, Reardon, Merrill J, Egorin, Jennifer A, Quinn, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9359-68.
2. Esteller M, García-Foncillas J, Andión E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343: 1350-54.
3. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-97.
4. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patients data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-18.
5. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 509-18.
6. Nader Sanai MD, Arturo Alvarez-Buylla PhD, Mitchel S, Berger MD. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 2005; 353: 811-22.
7. Prados MD, et al. Malignant glioma. *Semin Oncol* 2000; 27(3) Suppl 6: 1-46.
8. Prados MD, Scott C, Curran WJ, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine/PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 1189-95.
9. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1246-56.
10. Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-96.
11. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25:4722-29.
12. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2572-8.
13. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II trial of temozolamide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83(5): 588-93.

Nuevos avances en los sarcomas de partes blandas: ¿qué aportan los nuevos fármacos?

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Los sarcomas de partes blandas son un conjunto de enfermedades raras de origen mesenquimal que se caracterizan por un amplio rango de comportamientos clínicos. Comprenden en torno al 1% de todos los cánceres (1). Pueden surgir en cualquier parte del organismo, aunque la mayoría se localizan en las extremidades o las cinturas escapular y pelviana. La cirugía puede ser curativa en la enfermedad localizada, si bien la radioterapia mejora el control local de los sarcomas de alto grado o en los casos donde la cirugía fue marginal (2). En algunos casos de sarcomas agresivos, sensibles a quimioterapia, con alta incidencia de metástasis a distancia, el tratamiento local debe acompañarse de quimioterapia, como es el caso de los tumores de la familia Ewing o en el raro caso de los tumores desmoplásicos de células pequeñas y redondas. Sin embargo, a pesar de un tratamiento local adecuado, aproximadamente el 50% de los enfermos diagnosticados con los subtipos más habituales de sarcomas de partes blandas fallecerán por su enfermedad (3).

Aparte de un diagnóstico más temprano, que permitiría diagnosticar estas enfermedades con un tamaño menor (4,5) y el envío del paciente a centros de referencia, que podrían mejorar la evolución y pronóstico de estos enfermos (6,7), es evidente también la necesidad de tratamientos más efectivos. Es conocido que el tratamiento de quimioterapia tiene un papel muy limitado en el tratamiento primario rutinario de los sarcomas de partes blandas. Un metaanálisis sobre quimioterapia adyuvante publicado en 1997 demostró un pequeño beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) pero no en supervivencia global (SG) (8). Un estudio de pequeño tamaño del Grupo Italiano de Sarcomas realizado sobre una selecta población de sarcomas grandes de alto grado de extremidades y cinturas inicialmente demostró un beneficio en supervivencia estadísticamente significativo (9), pero con un mayor seguimiento, la significación estadística desapareció (10). Más recientemente, los resultados del estudio de la EORTC, una de las series más importantes realizadas en este grupo de pacientes (351 enfermos), han sido comunicados, sin poderse objetivar un beneficio en SLP o SG a favor de la quimioterapia adyuvante (11). En ASCO 2008 se presentaron los datos analizados conjuntamente de dos grandes estudios fase III del grupo de sarcomas de la

EORTC, en el que sarcomas de alto grado localizados fueron asignados a observación o a tratamiento con quimioterapia adyuvante (doxorubicina e ifosfamida en el estudio mencionado más arriba con 351 pacientes, o con CYVADIV en una serie más antigua con 468 enfermos), análisis que ha incluido 819 enfermos una mediana de seguimiento de 8,2 años. Contrariamente a hipótesis previas, la quimioterapia adyuvante no se asoció con un mejor resultado en enfermos jóvenes ni con ningún subtipo histopatológico. El tamaño tumoral grande, el grado histológico y la resección marginal fueron factores pronóstico adversos para la SG la SLP. Sin embargo, el tratamiento adyuvante tuvo un valor pronóstico favorable independiente para la SLP. La calidad de la cirugía inicial fue el factor pronóstico más importante y predictivo para la utilidad de la quimioterapia adyuvante en cuanto a SLP y SG. Los enfermos varones, los mayores de 40 años y los enfermos con resecciones marginales (R1) se beneficiaron más de la quimioterapia adyuvante que otros pacientes. El tamaño tumoral y el grado histológico no predijeron el beneficio de la quimioterapia adyuvante. Tampoco influyó la histología de sarcoma sinovial (12).

La situación en GIST podría ser muy diferente con relación a otros sarcomas de partes blandas y el tratamiento médico adyuvante. En ASCO 2007 se presentaron datos preliminares del estudio americano ACOSOG Z9001, en el que los pacientes con GIST mayores a 3 cm de diámetro fueron asignados de manera aleatoria a recibir 400 mg de mesilato de imatinib (Glivec®) como terapia adyuvante durante un año o un placebo. Los resultados fueron muy favorables a la rama de tratamiento con Glivec® en supervivencia libre de progresión (reducción en el riesgo de recurrencia de 17 a un 3% al año, $p = 0,01$), sobre todo en pacientes con tumores mayores de 6 cm, pero no se dispone aún de datos maduros de supervivencia (13,14). La justificación del tratamiento adyuvante vendría dada por la elevada tasa de recaída en enfermos de alto riesgo definido por el tamaño tumoral, el número de mitosis y la localización tumoral, y al hecho de que imatinib presenta un buen perfil de toxicidad y buena tolerancia. Por el momento se desconocen importantes cuestiones como el beneficio en supervivencia global, es decir, la capacidad de imatinib no sólo de retrasar las recurrencias sino de pre-

venirlas, el tiempo óptimo de duración del tratamiento, así como el mejor enfoque terapéutico en los enfermos de riesgo intermedio. En la tabla I se resumen los estudios más importantes sobre el tratamiento adyuvante en GIST.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Una vez que se ha desarrollado enfermedad metastásica, son pocos los enfermos que se pueden curar, aunque se han comunicado supervivencias a largo plazo en una pequeña proporción de pacientes, bien porque el tratamiento quimioterápico ha resultado en una remisión prolongada o como resultado de una cirugía de resección de metástasis pulmonares exitosas o por ambos tratamientos (15). Aunque durante las últimas décadas se han testado diferentes compuestos, hasta hace relativamente poco tiempo se consideraba que sólo la doxorubicina y la ifosfamida poseían una actividad significativa. La dacarbacina, aunque tiene cierta actividad frente a los sarcomas de partes blandas, ha demostrado un valor limitado en estas enfermedades. Además, desde hace tiempo se ha cuestionado el enfoque uniforme que se ha dado al tratamiento de los sarcomas de partes blandas. El grupo de sarcomas de la EORTC, en un análisis de la tasa de supervivencia libre de progresión a seis meses, se observó que este parámetro difería entre diferentes subtipos histológicos. Así, la tasa de supervivencia libre de progresión fue mayor al 50% en enfermos con sarcomas sinoviales y liposarcomas, y fue menor del 40% en enfermos con fibrohistiocitomas malignos (16). El paclitaxel ha sido estudiado en enfermos con sarcomas de partes blandas con y sin exposición previa a fármacos. Ha demostrado una actividad entre el 0 y el 12,5%. Sin embargo, a pesar de la falta de

una actividad significativa para un conjunto de sarcomas, sin embargo, se han observado remisiones en pacientes con angiosarcomas (17,18). En ASCO de 2007, el grupo francés de sarcomas demostró en un estudio prospectivo sobre 30 pacientes con angiosarcoma metastásico, tratado o no previamente, una tasa de RP de un 14% y una enfermedad estable en un 56% de los enfermos con el tratamiento de taxol semanal, a dosis de 80 mg/m², días 1, 8 y 15 cada 28 días (19). También es conocido desde hace tiempo que los leiomiomas de origen uterino son más sensibles a los tratamientos de quimioterapia que otros leiomiomas. La gemcitabina ha mostrado cierta actividad en sarcomas de partes blandas y podría tener una mayor actividad en estas enfermedades cuando se administra a una tasa de infusión fija, a 10 mg/m²/minuto en comparación con el esquema de administración recomendado en infusión de 30 minutos. La combinación de tasas de infusión fijas de gemcitabina con Docetaxel® (taxotere) se ha mostrado efectiva en leiomiomas, sobre todo de origen uterino y otros tipos de sarcomas de partes blandas. Sin embargo, se desconoce si la actividad de la combinación se debe a la infusión prolongada de gemcitabina o a la sinergia entre ambos fármacos. En leiomiomas uterinos se ha descrito con la combinación de gemcitabina y taxotere una tasa de remisiones del 53%, aunque la mediana de duración de la respuesta fue de unos 6 meses (20). En un estudio posterior llevado a cabo por el Dr. R. Maki y cols., con el objeto de determinar si la adición de taxotere a gemcitabina mejoraba los resultados clínicos de pacientes con sarcomas metastásicos, se comparó una tasa de infusión fija de gemcitabina frente a una dosis más baja de gemcitabina con Docetaxel®. En este estudio, la gemcitabina como agente único se administró a una tasa de infusión fija de 10 mg/m²/minuto en una infusión de 120 minutos, a dosis de 1.200 mg/m² días 1 y 8, cada 21 días. En el bra-

TABLA I
GLIVEC® GIST PROGRAMA ADYUVANTE

<i>Estudio</i>	<i>Diseño</i>	<i>n</i>	<i>Duración</i>	<i>Dosis</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Estatus</i>
ACOSOG Z9000	F II abierto tras resección de GIST primarios de alto riesgo	106	1 año	400 mg	SG	Cerrado
ACOSOG Z9001	F III randomizado, doble ciego tras resección completa, GIST mayores 3 cm	800	1 año	400 mg	SLP/SG	Cerrado
EORTC	F III randomizado, int. y alto riesgo	~780	2 años	400 mg	SG	Cerrado
RTOG S0132	F II Neoadyuvante (incluye terapia <i>post-op.</i>)	63	8 semanas pre-op.; 2 años post-op.	600 mg	SLP	Cerrado
Grupo Escandinavo + otros	12 vs. 36 meses imatinib GIST alto riesgo resecados	~350	1 vs. 3 años	400 mg	SLR	Cerrado

zo de tratamiento con gemcitabina-docetaxel, la dosis de gemcitabina se fijó en una tasa de infusión fija de 900 mg/m² vía i.v. en 90 minutos, días 1 y 8, con Docetaxel® 100 mg/m² vía i.v. durante 60 minutos, el día 8, cada 21 días. Se utilizó filgastrim o pegfilgastrim como tratamiento de soporte administrados desde el día 9 ó 10 de cada ciclo. Se reclutaron 122 enfermos en total entre enero de 2003 y diciembre de 2005, que podían haber recibido entre 0 y 3 regímenes de quimioterapia previa. La mediana de tratamientos previos recibidos por los enfermos en ambas ramas del estudio fue de 1,1. El objetivo primario de respuesta parcial o completa o estabilización mayor de 24 semanas fue alcanzado en 13 pacientes (27%) que fueron tratados con gemcitabina y 23 pacientes (32%) que recibieron gemcitabina y docetaxel. Dieciocho pacientes (37%) tratados con gemcitabina experimentaron enfermedad progresiva en la primera reevaluación, mientras que 18 enfermos (25%) que recibieron gemcitabina-docetaxel experimentaron enfermedad progresiva en la primera reevaluación. Las tasas de respuesta parcial según RECIST fueron de un 16% (12 de 73 pacientes) en los enfermos que recibieron gemcitabina y docetaxel en comparación con un 8% (4 de 49 pacientes) obtenido con gemcitabina en monoterapia. Se observaron dos respuestas parciales no confirmadas, cuyas histologías fueron fibrohistiocitoma/sarcoma pleomórfico de alto grado (gemcitabina) y un leiomioma uterino (gemcitabina-taxotere).

Los enfermos tratados con la combinación de gemcitabina y docetaxel presentaron mayor SLP (6,2 meses *versus* 3,0) y SG (mediana de supervivencia global 17,9 frente a 11,5 meses). Con relación a la seguridad y tolerabilidad, el 26% de los enfermos tratados con gemcitabina y el 46% de los tratados con la combinación requirieron al menos una reducción de dosis. La media de intensidades de dosis por ciclo fue de 94% con gemcitabina y de un 90% con la combinación. La toxicidad más común grado 3 ó 4 (CTC) fue la trombocitopenia (46 de 120 pacientes, 38%). La neutropenia febril se observó en 7 de 120 enfermas (6%). La astenia grado 3 y/o las mialgias o debilidad muscular grado 3 se observó en el 25% de los pacientes que recibieron gemcitabina y Docetaxel® frente a un 10% de los que recibieron sólo gemcitabina. También se observó una salida del estudio con más frecuencia en la rama del tratamiento combinado a pesar de las reducciones de dosis previstas (21).

Recientemente (septiembre de 2007), la trabectedina (ET-743, Yondelis®) ha sido aprobada para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas en Europa, después de muchos años de falta de aprobación de licencias de nuevos agentes para el tratamiento de sarcomas de partes blandas, dejando aparte el caso de Glivec® y Sutent® (sunitinib) en GIST. Es un alcaloide de la tetrahidoroquinolona aislada de la *Ecteinascidia turbinata*, un organismo marino. En los ensayos clínicos, el uso de trabectedina como agente único ha demostrado actividad en una variedad de tumores, incluyendo el osteosarcoma, los liposarcomas, leiomiomas, fibrosarcomas, sarcomas sinoviales, cáncer de mama y cáncer de ovario (22-24). Al contrario de

otros agentes antineoplásicos, la trabectedina no se asocia a neurotoxicidad o carditoxicidad y la alopecia es rara. Yondelis® se recomienda en enfermos que han sido tratados con doxorubicina e ifosfamida o que no pueden recibir estos fármacos a dosis de 1.500 microgramos (µg)/m² mediante perfusión intravenosa en infusión de 24 horas, cada 3 semanas. En pacientes muy pretratados, la dosis de comienzo debería ser 1.300 µg/m². Si la toxicidad es importante, las dosis pueden descenderse a 1.100 y 900 µg/m². Este fármaco es particularmente efectivo en liposarcomas mixoides con componente de células redondas, lo que viene a sumarse al concepto de tratamiento progresivamente más específico de los sarcomas de partes blandas. A pesar que el tratamiento con doxorubicina en monoterapia se reitera como el patrón oro en sarcomas de partes blandas, y mientras que la administración de quimioterapia hace unos años parecía independiente del subtipo de sarcoma de partes blandas, se ha iniciado una era en la que la terapia se está haciendo progresivamente más selectiva. Los hallazgos clínicos comentados aquí junto con un mayor conocimiento biológico y molecular de los sarcomas de partes blandas en los últimos años han conducido a un tratamiento más específico de los diferentes subtipos de sarcomas de partes blandas, tendencia que continúa como veremos más adelante.

AGENTES BIOLÓGICOS

Muchos de los sarcomas de partes blandas presentan aberraciones citogenéticas y moleculares, algunas de las cuales son diagnósticas y pueden en potencia ser dianas terapéuticas. En este sentido, se está explorando el papel de los inhibidores de la mTOR, otros inhibidores de tirosina-quinasa, como el sorafenib (Nexavar®), que inhibe la proliferación y la angiogénesis y agentes antiangiogénicos como el pazopanib. Uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es la inhibición de la angiogénesis. Un estudio fase II llevado a cabo por el grupo de sarcomas la EORTC con Pazopanib, un inhibidor de tirosina-quinasa que bloquea los receptores de los VEGF. Este agente ha demostrado un significativo nivel de estabilización de la enfermedad, así como algunas respuestas parciales (25). Actualmente está en marcha un estudio fase III en el que se compara pazopanib frente a placebo en enfermos previamente tratados.

Se ha podido observar que Sorafenib (Nexavar®), un inhibidor de tirosina-quinasa que inhibe las quinasa KIT, VEGFR y PDGFRB, posee una actividad significativa frente a los angiosarcomas a dosis de 400 mg cada 12 horas (13% de remisiones parciales y mediana de tiempo a la progresión superior a antraciclinas y taxanos) (26). En ASCO de 2008, en una actualización de dicho estudio sobre 147 pacientes, la tasa de remisiones en angiosarcomas fue de un 14% y se observó una mínima actividad en leiomiomas (6%). Se observaron tres respuestas menores, dos en tumores malignos de vainas nerviosas periféricas y una en un sarcoma sinovial (27).

En los últimos años se han identificado otros sarcomas que potencialmente pueden beneficiarse de tratamiento con mesilato de imatinib (Glivec®). Es el caso de los raros dermatofibrosarcomas *protuberans* (28), los cordomas (29) o la fibromatosis agresiva (28).

Así mismo, una posible diana terapéutica en los sarcomas de Ewing y en otros sarcomas de partes blandas lo constituyen los inhibidores de los receptores tipo 1 para el factor de crecimiento insulínico, que actualmente se encuentran bajo ensayos clínicos.

En lo que respecta a los GIST, en el momento actual, se están investigando nuevos fármacos en este campo, basados en el conocimiento molecular de las vías de transducción de señales. Así, las áreas de investigación van dirigidas hacia las quinasas Src (inhibidor SU6656 y BMS-354825), la familia de las quinasas lipídicas fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), las quinasas Janus (JAK), las proteínas STAT (*signal transducer and activators of transcription pathway*), la vía Ras/MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) y proteína-quinasa C, entre otras (30).

Un agente potencialmente útil en GIST es el *AMN 107, Nilotinib (Tasigna®*, Novartis), un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación que posee una potencia 30 veces superior frente a BCR-ABL en leucemia mieloide crónica, inhibe la actividad tirosina-quinasa asociada a KIT y PDGFRA, que alcanza unas concentraciones de 7-10 veces más elevadas que Imatinib en líneas celulares. Un estudio fase III en marcha compara nilotinib frente a imatinib o sunitinib en GIST refractario que ha progresado a ambos. En un estudio presentado en ASCO de 2008 sobre 42 pacientes que habían fracasado al tratamiento con Imatinib, incluyendo dosis de 800 mg y sunitinib, recibieron tratamiento con nilotinib a dosis de 400 mg cada 12 horas, pudiéndose reducir la dosis a 400 mg diarios ante toxicidad. En este estudio, la tolerancia fue aceptable, con un 12% de enfermos que interrumpieron la toma del fármaco por toxicidad. Se observaron 4 remisiones parciales (10%) y 15 pacientes con enfermedad estable (36%). El beneficio clínico fue de un 45%. La mediana de SG fue de 211 días (31).

Con *sorafenib (Nexavar®)* recientemente se ha comunicado resultados de un estudio fase II en el que se han incluido pacientes resistentes a imatinib y a imatinib y sunitinib y que han sido tratados con sorafenib, 400 mg cada 12 horas. De 24 pacientes evaluables para respuesta, 3 pacientes (13%) alcanzaron una respuesta parcial y 14 enfermos (58%) presentaron una enfermedad estable, con una tasa de control de la enfermedad del 71%, lo

que sugiere que sorafenib es activo y aparentemente bien tolerado en enfermos con GIST resistente a imatinib y sunitinib (32).

EL AMG 706 es una pequeña molécula inhibidora de tirosina quinasa que ha demostrado ser un potente inhibidor selectivo de los receptores VEGFR 1, 2 y 3, c-Kit y PDGFR y el receptor tirosina quinasa RET. Presenta una buena absorción oral. La seguridad y la farmacocinética de AMG 706 han sido estudiados en enfermos con tumores sólidos avanzados (Amgen protocolo 20030116). El fármaco es seguro y bien tolerado a dosis de 125 mg diarios en una sola toma. Los efectos secundarios más moderados han sido hipertensión, astenia y cefalea, todos ellos moderados y reversibles (33). Se ha podido observar actividad clínica en enfermedad progresiva o en recaída con imatinib. Actualmente, este fármaco está en desarrollo clínico.

BMS-354825 (dasatinib), comercializado para la leucemia mieloide crónica por BMS) es un potente agente oral inhibidor de varias tirosinas quinasas, incluyendo miembros de la familia de las quinasas Src, c-KIT, PDGFR y BCR-ABL. Un estudio fase I, en el que se han tratado 14 enfermos, de los que 9 enfermos son GIST refractarios, se ha observado que este fármaco puede ser administrado con seguridad a dosis de hasta 70 mg 2 veces al día durante 5 días consecutivos y 2 de descanso, en administración semanal, sin haberse alcanzado la dosis máxima tolerable en el momento de la comunicación. No se observaron respuestas objetivas en el momento de la comunicación, pero sí se observaron respuestas mixtas en la PET, resolución de la ascitis tumoral y tratamiento en el estudio prolongado, mayor de 3 meses, en 2 pacientes GIST (34).

IPI-450 (inhibidor de proteína de choque térmico hsp90). Datos de laboratorio en líneas celulares sugieren que un antibiótico benzoquinoido de la ansamicina, la 17-AAG (17-allylamino-17-dimetoxigeldanamicina), el cual se une a la proteína *heat shock protein 90* (hsp90) y causa desestabilización de varias quinasas dependientes de esta proteína, podría ser útil en GIST, ya que causa descenso de la actividad de kit y una disminución en las moléculas de señalización AKT y STAT3 tras la exposición al fármaco (35). Están actualmente en marcha estudios con el inhibidor de la hsp90, el IPI-540, para valorar con precisión su eficacia en GIST tratados con imatinib.

Vatalanib (PTK787/ZK222584, Bayer Schering Pharma AG). Vatalanib a dosis de 1.250 mg una vez al día ha demostrado buena tolerancia en enfermos con GIST resistentes a imatinib (36).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
2. Khanfir K, Alzieru L, Terrier P, et al. Does adjuvant radiation therapy increase locoregional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur J Cancer* 2003; 39: 1872-80.
3. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2719-25.
4. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 57-69.

5. Grimer RJ. Size matters for sarcoma! *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 519-24.
6. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 1998; 317: 93-4.
7. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcoma in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 701-11.
8. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma meta-analysis collaboration. Lancet* 1997; 350: 1647-54.
9. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238-47.
10. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65 (Suppl. 2): 80-4.
11. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, et al. EORTC soft tissue & bone sarcoma group. Adjuvant chemotherapy (AC) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): interim analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2007; 25 (18S): abstract 10008.
12. Le Cesne A, van Glabbeke M, Woll PJ, et al. The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2008; 26 (15S): abstract 10525.
13. Dematteo RP, Owzar K, Maki R, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumours (GIST). *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2007; 25 (18S): abstract 10079.
14. Cassier PA, Dufresne A and Blay JY. Controversies in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib. *ASCO 2008 Educational Book, Alexandria, VA*. p. 524-8.
15. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 64-9.
16. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, et al. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002; 38: 543-9.
17. Balcerzak SB, Benedetti J, Weiss GR, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 1995; 76: 2248-52.
18. Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998; 44:2-6.
19. Penel N, Nguyen BB, Bay JO, et al. Weekly paclitaxel in metastatic angiosarcoma. A FNCLCC French Sarcoma Group (GSF-GETO) phase II trial. *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2007; 25 (18S): abstract 10002.
20. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-31.
21. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-63.
22. García-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5484-92.
23. Schoffski P, Wolter P, Clement P, et al. Trabectedin (ET-743): evaluation of its use in advanced soft-tissue sarcoma. *Future Oncol* 2007; 3(4): 381-92.
24. Carter NJ and Keam SJ. Trabectedin. A review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007; 67(15): 2257-76.
25. Sleijfer S, Papai Z, Le Cesne A, et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas (STS): EORTC 62043. *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2007; 25(18 S): abstract 10031.
26. D'Adamo DR, Keohan M, Schuetz S, et al. Clinical results of a phase II study of sorafenib in patients (pts) with non-GIST sarcomas (CTEP study # 7060). *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2007; 25 (18 S): abstract 10001.
27. Maki RG, Keohan ML, Undevia SD, et al. Updated results of a phase II study of oral multi-kinase inhibitor sorafenib in sarcomas, CTEP study # 7060. *J Clin Oncol ASCO annual meeting Proc* 2008; 26 (15S): abstract 10531.
28. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, et al. Phase II open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2717-25.
29. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004; 101: 2086-97.
30. Sattler M, Salgia R. Targeting c-kit mutations: basic science to novel therapies. *Leukemia Research* 2004; 28S1: S11-S20.
31. Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST): a retrospective analysis of Nilotinib in compassionate use. *Proc ASCO* 2008; 10523 abstract.
32. Wiebe L, Kasza E, Maki RG, et al. Activity of Sorafenib in patients with imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal tumours (GIST): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *Proc ASCO* 2008; 10502 abstract.
33. Rosen L, Kurzrock R, Jackson E, et al. Safety and pharmacokinetics of AMG 706 in patients with advanced solid tumors. *Proc ASCO* 2005; 41: 3013 abstract.
34. Evans TRJ, Morgan JA, van den Abbeele AD, et al. Phase I dose-escalation study of the SRC and multi-kinase inhibitor BMS 354825 in patients (pts) with GIST and other solid tumors. *Proc ASCO* 2005; 41: 200s (abstract 3034).
35. Fumo G, Akin C, Metcalfe DD, et al. 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) is effective in down-regulating mutated, constitutively activated KIT protein in human mast cells. *Blood* 2004; 103(3): 1078-84.
36. Joensuu H, De Braud F, De, Coco P, et al. Phase II, open label study of PTK787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol* 2007; (August 14) doi: 10.1093/annonc/mdm419.

Nuevas dianas terapéuticas. Incorporación de los inhibidores orales de TK: lapatinib

A. LLUCH

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Las tirosín-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) están implicadas en la regulación de la proliferación y supervivencia celular normal y aberrante. Esta subfamilia de receptores está integrada por cuatro receptores de membrana [EGFR/ErbB1, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)/ErbB2, HER3/ErbB3 y HER4/ErbB4] con un dominio extracelular (DEC) y actividad tirosín-quinasa intracelular. La activación de los receptores es promovida por homo- y heterodimerización de los mismos, inducida por ligandos específicos. Este mecanismo de activación tiene sus excepciones, puesto que no se conoce el ligando del HER2 y el HER3 no tiene actividad tirosín-quinasa. La dimerización provoca la autofosforilación del receptor y su interacción en cascada con otros mediadores.

Dado que el HER2 es el único integrante de la familia de receptores HER que no se une a ligandos conocidos, su papel biológico principal como transductor de señales resulta de la formación de heterodímeros con ErbB1, ErbB3 y ErbB4.

Dependiendo del tipo de receptor con el que se asocia en la heterodimerización, el efecto intracelular varía. Los integrantes de la familia Erb están activados en muchas neoplasias de origen epitelial, en las que desempeñan un papel en la regulación del crecimiento tumoral, su supervivencia y resistencia a quimioterapia. Una expresión aumentada o una activación constitutiva de estos receptores tirosín-quinasa se asocia con un peor pronóstico.

La desregulación de la red de señalización mediada por HER ha sido implicada en la patogénesis del cáncer de mama. Probablemente, el mejor ejemplo de esto es la amplificación del gen HER2, que conlleva la sobreexpresión de la proteína HER2. Esta alteración está presente en \approx 20-25% de los carcinomas de mama en humanos y se asocia a una supervivencia libre de enfermedad y global significativamente disminuida.

Se ha señalado que HER2 puede jugar un papel importante en la actividad oncogénica de EGFR porque estudios preclínicos han demostrado que HER2 y EGFR actúan de forma sinérgica para transformar células NIH3T3.

Al ser la pareja de heterodimerización más habitual de EGFR, HER2 potencia la señalización de EGFR al

aumentar la afinidad de este por su ligando EGF, reduciendo su degradación y predisponiendo al receptor a su reciclaje. Es más, se ha demostrado que la estimulación del EGFR inducida por EGF conlleva la activación de HER2 por transducción mediante la heterodimerización, y estudios recientes han demostrado que inhibidores específicos de EGFR pueden reducir la señalización mediada por HER2 e inhibir el crecimiento de células de cáncer de mama que expresan altos niveles de HER2. Así, la inhibición combinada de EGFR y HER2 puede que sea más efectiva que la inhibición de cada uno por separado.

La consecuencia de los datos conocidos sobre la actividad de los receptores tirosín-quinasa en el crecimiento tumoral y supervivencia es la inhibición de la señalización del HER2 sea por bloqueo del DEC mediante anticuerpos o bloqueando su autofosforilación y activación utilizando pequeñas moléculas inhibitoras de tirosín-quinasa. Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal (mAb) humanizado cuya diana molecular es el HER2, induce la detención del ciclo celular en fase G0/G1 en algunos modelos y apoptosis en otros. Sin embargo, un número de pacientes que reciben trastuzumab en monoterapia no presentan respuesta clínica, o tras responder progresan posteriormente. La pregunta que surge es si la combinación de un inhibidor de tirosín-quinasa con anticuerpos anti-erbB2 conlleva un aumento de la apoptosis, puesto que estas dos aproximaciones no presentan una resistencia cruzada y tienen dianas moleculares claramente distintas en el propio receptor HER2.

Lapatinib ditosilato monohidratado es un derivado oral de 4-anilinoquinazolina que inhibe de forma reversible la tirosín-quinasa de HER1, HER2/ErbB2 y EGFR (inhibidor de tirosín-quinasa dual). Al igual que otros inhibidores de tirosín-quinasa, lapatinib compete con el ATP por su lugar de unión en el dominio tirosín-quinasa.

Lapatinib se une a la forma inactiva de EGFR, lo que lo diferencia de otros inhibidores de tirosín-quinasa como erlotinib y gefitinib que se unen a EGFR en su forma activada. Esto explica por qué el lapatinib tiene una tasa de disociación más lenta que otros inhibidores de tirosín-quinasa, lo que conlleva una mayor duración de su efecto en el lugar diana.

La razón del desarrollo de un inhibidor tirosín-quinasa dual, en oposición al desarrollo de un fármaco con una

única diana dentro de la familia HER, se basa en varios puntos. En primer lugar, la inhibición simultánea de EGFR y HER2 puede superar la redundancia de vías de señalización intracelulares, una forma de resistencia farmacológica observada con la inhibición de una sola tirosín-quinasa puesto que se aumenta la actividad/expresión de otros miembros de la familia HER

En segundo lugar, un inhibidor dual de EGFR/HER2 puede resultar útil a un mayor número de pacientes, puesto que se ha descubierto la implicación de los heterodímeros de EGFR y HER2 en la progresión de varios tipos de tumores.

En tercer lugar, la inhibición sinérgica del crecimiento de células tumorales resulta en una mayor inhibición del crecimiento tumoral si se compara con el bloqueo exclusivo de EGFR o HER2.

LAPATINIB EN CÁNCER DE MAMA: ENSAYOS FASE II Y III

Dos ensayos fase II no randomizados se han llevado a cabo para evaluar la seguridad y eficacia de lapatinib en monoterapia en carcinoma de mama metastásico refractario a trastuzumab o antraciclinas, taxanos y capecitabina. Estos estudios indicaron actividad del lapatinib en pacientes pretratadas con trastuzumab, con unos índices de respuesta del 14 al 22%. Las respuestas se dieron exclusivamente en los pacientes que sobreexpresaban HER2

También se realizó un ensayo fase II internacional y multicéntrico, en pacientes con carcinoma de mama inflamatorio refractario/recidivado, y que recibieron lapatinib en monoterapia a 1.500 mg/día. El ensayo reclutó 58 pacientes que fueron divididas en dos cohortes, cohorte A (sobreexpresión de ErbB2: 2/3+ IHC/FISH +) y la cohorte B (no sobreexpresión de erbB1/2). En la cohorte A el 62% alcanzó RP y el 21% EE. En la cohorte B 8% de los pacientes alcanzaron RP y 17% EE. Todos los respondedores sobreexpresaban ErbB2, aumento de p-ErbB2, coexpresaban IGF-1R y expresaban p-ErbB1 activado. Hay que señalar que el 75% de las pacientes en la cohorte A eran refractarios o resistentes a trastuzumab. Este estudio indica la existencia de sensibilidad a lapatinib y da una definición biológica de carcinoma de mama inflamatorio bastante interesante. La sobreexpresión de ErbB2 pero no de ErbB1 y la coexpresión de p-ErbB2 con IGF-1R predicen la sensibilidad de carcinoma de mama inflamatorio a lapatinib.

Gómez y cols. evaluaron la eficacia de lapatinib como tratamiento de primera línea para carcinoma de mama avanzado o metastásico. Fue un estudio fase II randomizado, los pacientes con amplificación de HER2, fueron aleatorizadas para recibir o 1.500 mg dosis o.d. o 500 mg b.i.d. El número de pacientes a reclutar era 130. Tras revisión radiológica centralizada, 35% de los pacientes tenían RP y el 35% alcanzaron EE.

En otro estudio fase II se evalúa el papel de lapatinib en pacientes con metástasis de carcinoma de mama HER2 positiva en sistema nervioso central (SNC) de nueva aparición o en progresión de enfermedad. Las

pacientes recibieron lapatinib a dosis de 750 mg/v.o./día. El objetivo principal era respuesta objetiva. Se incluyeron 39 pacientes. Todos los pacientes desarrollaron metástasis cerebrales mientras estaban recibiendo tratamiento con trastuzumab, 38 pacientes progresaron tras tratamiento con radioterapia. Dos pacientes (5%) alcanzaron RP y continuaron dentro del ensayo durante 158 y 347 días. Ocho pacientes alcanzaron EE en SNC a las 16 semanas. Evaluación tridimensional del tamaño tumoral mostró resultados más prometedores que la evaluación por RECIST. La disminución volumétrica de las lesiones en SNC se correlacionó con mejora de la calidad de vida.

Se han publicado los resultados del primer ensayo fase III que comparaba lapatinib en combinación con capecitabina vs. capecitabina en monoterapia en mujeres con carcinoma de mama HER2 positivo, avanzado en progresión y pretratadas con antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Las pacientes fueron randomizadas a recibir lapatinib oral (1.250 mg o.d. durante 14 días consecutivos con una semana de descanso) en combinación con capecitabina (2.000 mg/m² al día durante 14 días consecutivos con una semana de descanso) o capecitabina en monoterapia (2.500 mg/m² al día durante 14 días con una semana de descanso). Se planificó que ambos tratamientos se administraran hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. El objetivo primario era tiempo a la progresión (TP), y los objetivos secundarios eran supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, tasa de respuestas, beneficio clínico y toxicidad. El estudio se cerró en el primer análisis interno, cuando 321 pacientes habían sido reclutadas. El análisis demostró que la adición de lapatinib a la capecitabina se asociaba a una reducción del riesgo de progresión del 51% (*hazard ratio* 0,51, $p = 0,00016$). La mediana de supervivencia libre de progresión era 37 semanas, comparada con 18 semanas en el grupo de pacientes en tratamiento con capecitabina en monoterapia ($p = 0,000045$). La tasa global de respuestas fue de 23% en la rama del tratamiento en combinación, frente a un 14% en la rama de monoterapia ($p = 0,113$). La rama de tratamiento en combinación experimentó una menor incidencia de progresión a nivel del SNC (11 *versus* 4), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,10$).

Las dos ramas de tratamiento fueron bien toleradas con una tasa de suspensión del tratamiento similar en ambas ramas como consecuencia de efectos adversos (14% en el grupo de tratamiento combinado, 11% en la rama de monoterapia).

En ASCO de 2008 se presentaron los resultados de un subanálisis de calidad de vida de este estudio, y se demostró una mejoría de los parámetros de calidad de vida en relación a la respuesta y la reducción del tamaño tumoral, que se traduce en que una mayor proporción de pacientes del brazo de combinación experimentan mejorías clínicamente importantes en las puntuaciones de los test de calidad de vida.

Se ha realizado una revisión sobre la cardiotoxicidad de lapatinib en 3.558 pacientes, bien tratadas en monoterapia o en combinación. Un total de 1.090 pacientes

tuvieron una exposición a lapatinib > 6 meses. La evaluación de la FEVI se realizó cada 8 semanas mientras las pacientes recibían el fármaco, además se hizo seguimiento de eventos cardiovasculares posteriores. Un análisis preliminar reveló que la incidencia de disminución de FEVI sintomática o asintomática entre las 1.674 pacientes con cáncer de mama fue del 1,3 y de 1,3% entre los 1.453 pacientes con carcinomas de otro origen. La disminución de FEVI asociada a lapatinib fue sintomática en 0,1%, generalmente reversible. La media de duración de la disminución de FEVI fue de 40 días. Todavía continúa el seguimiento de estas pacientes.

Varios ensayos clínicos se encuentran en fase de desarrollo actualmente en cáncer de mama, que exploran la eficacia de lapatinib en combinación con quimioterapia, hormonoterapia y otros tratamientos biológicos. Algunos de estos estudios han presentado resultados preliminares en ASCO 2008 y en el último SABCS en diciembre de 2008.

En ASCO de 2008 se presentó un estudio como comunicación oral, en el que se comparaba en 296 pacientes, tratadas previamente con trastuzumab y en progresión, recibir la combinación de trastuzumab + lapatinib (TL) o cambiar a lapatinib. Como características a tener en cuenta en este estudio es que las pacientes incluidas habían recibido múltiples líneas de tratamiento previo. Las pacientes que recibieron la combinación presentaron una mejor supervivencia libre de progresión (12 vs. 8,1 semanas; HR = 0,77). También obtuvieron más respuestas objetivas, con un beneficio clínico superior estadísticamente significativo y una tendencia a una mejor supervivencia global. No existieron diferencias en el perfil de toxicidad grado III/IV entre ambos brazos de tratamiento como consecuencia de añadir trastuzumab a lapatinib. De manera global ambos brazos fueron bien tolerados, y en cuanto a descenso asintomático en la función cardíaca fue discretamente superior en el brazo de la combinación (2 vs. 5%). Este estudio es un apoyo importante para los estudios que se encuentran en curso en estadios más precoces de la enfermedad como es el ALTTO o el NEO-ALTTO.

Otro estudio también interesante presentado en ASCO del 2008 fue el estudio aleatorizado fase II de lapatinib vs. lapatinib + pazopanib en primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada HER-2 positiva. Se incluyeron 141 pacientes y se comparó la administración de lapatinib frente a lapatinib + pazopanib (antiangiogénico administrado por vía oral con actividad VEGFR, PDGFR y c-kit). El objetivo primario del estudio fue la tasa de progresiones a las 12 semanas de tratamiento. En el análisis presentado no existieron diferencias en el objetivo primario, sin embargo, en lo referido a los objetivos secundarios, la tasa de respuestas y la supervivencia libre de progresión a las 12 semanas favorecieron a la combinación de pazopanib y lapatinib. Existió una mayor proporción de pacientes con toxicidades grado III-IV en el brazo de combinación, especialmente en lo que se refiere a toxicidad hepática, astenia e hipertensión.

También se presentó otro estudio que evaluaba la

combinación de lapatinib y bevacizumab. Este estudio fase II evalúa la combinación de ambos fármacos en 50 pacientes Her2+ previamente tratadas con múltiples líneas de tratamiento y que incluía tratamiento previo con trastuzumab. Se presentaron los datos de las primeras 32 pacientes evaluadas. La supervivencia libre de progresión a las 12 semanas fue del 62,5% con una respuesta global del 13% y con un beneficio clínico del 34%. El estudio confirma la actividad del esquema en una población intensamente tratada.

En relación al tratamiento con lapatinib asociado a capecitabina de pacientes con cáncer de mama HER2+ y metástasis cerebrales tras radioterapia craneal. Se presentaron los datos procedentes del programa de uso expandido de lapatinib que incluye resultados en 138 pacientes con afectación del SNC de las casi 1.200 pacientes incluidas en el programa. Se confirma en este estudio la actividad de la combinación en este subgrupo de pacientes de mal pronóstico objetivándose una RG del 18% con una proporción de mujeres con enfermedad estable > 24 semanas del 47%.

Por último en reciente Simposium de San Antonio en diciembre del 2008 se presentaron los primeros resultados de un estudio fase IIb, que incluyó 1.286 pacientes, en el que se combinaba letrozol + lapatinib vs. letrozol en primera línea de tratamiento de pacientes postmenopáusicas con RH positivos. El objetivo principal era investigar la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes con RH+ y HER2+; 219 pacientes fueron HER2+. Los resultados observados fueron un incremento significativo en cuanto a SLP en las pacientes HER2+ de 3 meses vs. 8,2 meses de la rama de combinación frente a la rama de letrozol solo. La tasa de RG en la población HER2+ fue significativamente superior de 14,8 a 37,9% en el grupo de combinación, y con un beneficio clínico también superior para la combinación de 28,7 a 48,7%. No se observaron diferencias en cuanto a la respuesta en la población HER2-. Este es un importante estudio en el que se demuestra la eficacia clínica de un inhibidor de aromatasa + lapatinib en la población hormonodependiente HER2+.

Lapatinib será un tratamiento potencialmente activo en el entorno adyuvante porque ha mostrado actividad como tratamiento de primera línea y enfermedad refractaria, con escasos efectos tóxicos y disminución de la incidencia de metástasis cerebrales. Actualmente están llevándose a cabo ensayos con lapatinib y/o trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia (ALTO y NEO-ALTO) en pacientes con cáncer de mama que sobreexpresan HER2, para investigar su papel en esta fase precoz de la enfermedad.

El lapatinib, inhibidor dual y oral de tirosín-kinasa, selectivo de EGFR/ErbB1 y HER2/ErbB2, representa una de las terapias dirigidas prometedoras en carcinoma de mama que sobreexpresa HER2. Nuestro mejor conocimiento y comprensión de la biología del cáncer de mama y el uso de biomarcadores para identificar subtipos específicos nos permitiran introducir en la clínica, tratamientos nuevos y específicos para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study; BIG 2-06/N063D. ClinicalTrials.gov [Web site]. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00490139>. Accessed: April 14, 2008.
2. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, et al. Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (suppl 6): 26-30.
3. Boccardo F, et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2+ breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl). Abst 1.094.
4. Burris HA III, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5305-13.
5. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol*; 17, 2008 [e-pub ahead of print].
6. 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*; 11, 2008 [e-pub ahead of print].
7. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 2007; 356:1487]. *N Engl J Med* 2006; 355 :2733-43.
8. Iwata H, Toi M, Fujiwara Y, et al. Phase II clinical study of lapatinib (GW572016) in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (suppl 1): S68 (abstract 1091).
9. Johnston S, Pegram M, Press M, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2008; (suppl 1): (abstract 46).
10. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1066-72.
11. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(suppl): 3s (abstract 503).
12. Moy B, Goss PE. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1047-57.
13. Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. ClinicalTrials.gov [Web site]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553358>. Accessed: May 29, 2008.
14. O'Shaughnessy J, 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 (May 20 suppl). Abst 1.015.
15. Perez EA, Byrne JA, Hammond IW, et al. Cardiac safety experience in 3127 patients (pts) treated with lapatinib. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl 9): 70 (abstract 1420).
16. Reid A, Vidal L, Shaw H, et al. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer* 2007; 43: 481-9.
17. Rugo HS, et al. A phase II evaluation of lapatinib (L) and bevacizumab (B) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl). Abst 1.042.
18. Slamon D, et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2- positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl). Abst 1.015.
19. Spector NL, Xia W, Burris H III, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2502-12.
20. Zhou X, et al. Effect of lapatinib plus capecitabine (L+C) on quality of life (QOL) compared to capecitabine (C) alone in ErbB2+ metastatic breast cancer (MBC): an exploratory analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl). Abst 9.532.

Papel de las antraciclinas liposomales

S. LÓPEZ-TARRUELLA COBO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los regímenes basados en antraciclinas han sido considerados una pieza clave del arsenal terapéutico durante varias décadas demostrando beneficios en términos de tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global en el tratamiento del cáncer de mama (CM). En la enfermedad avanzada, las antraciclinas han demostrado ser uno de los agentes quimioterápicos más eficaces. Consiguen tasas de respuesta en monoterapia en primera línea de en torno al 35-45% (1-3), que disminuyen en segunda al 25-33% (4), y aportan también beneficio en regímenes de poliquimioterapia frente a combinaciones sin antraciclinas (5,6). En el escenario adyuvante, los regímenes basados en antraciclinas han demostrado una reducción del riesgo de recurrencia del 11,2 y del 16% en el riesgo de muerte, comparándolos con regímenes tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), siendo este beneficio del 3% a 5 años y el 4% a 10 años (7).

ANTRACICLINAS Y SU PERFIL DE TOXICIDAD

El índice terapéutico o margen de seguridad de la doxorubicina convencional es bajo, de modo que el empleo de las antraciclinas se ve condicionado notablemente por sus efectos tóxicos entre los que destacan la inmunosupresión, náuseas y vómitos, estomatitis, alopecia, el desarrollo de leucemias y síndromes mielodisplásicos secundarios, y necesariamente la cardiotoxicidad.

El primer trabajo retrospectivo de Von Hoff y cols. (8) señaló cómo el aumento en la dosis acumulada de doxorubicina (A) se asociaba de modo continuo con un aumento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), así con dosis de 400, 550 y 700 mg/m² de A, el porcentaje de pacientes que desarrollaban cardiotoxicidad era del 3, 7 y 18%, respectivamente. Swain y cols. (9), analizando los datos de pacientes participantes en 3 estudios fase III, encontraron, en la misma línea, que reducciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) pueden cursar asintomáticas y que la evidencia de la disfunción cardíaca puede darse a dosis acumuladas menores que el límite

previamente marcado de 300-400 mg/m² de A (5 de ICC a 400 mg/m², 26 a 550 mg/m² y 48% a 700 mg/m²). Se advierte así la idoneidad de proceder a monitorizaciones estrechas de la función cardíaca y de contemplar a un abordaje multidisciplinar del problema.

El daño miocítico se ha atribuido a la producción de radicales libres de oxígeno que causan peroxidación de las membranas y en última instancia a la sustitución del tejido miocárdico por tejido fibroso. Cronológicamente pueden existir toxicidad aguda, precoz (con un pico a los tres meses tras la última dosis) y tardía (hasta una década después del tratamiento, de especial relevancia en los tratamientos adyuvantes), cuyo pronóstico suele ser malo a pesar de la suspensión del fármaco, con una mortalidad de hasta el 40%. Los principales factores de riesgo asociados son la dosis acumulada de antraciclinas, las edades extremas jóvenes o ancianas, la irradiación mediastínica previa, la enfermedad cardíaca preexistente y la hipertensión arterial, el tipo de quimioterapia concomitante en caso de esquemas combinados también es relevante.

Entre las estrategias para minimizar los efectos adversos de las antraciclinas, tratando de seleccionar a aquellas pacientes que obtienen mayor beneficio, se buscan marcadores moleculares predictores de respuesta (topo II α), y se trata de correlacionar esta con los subtipos tumorales de CM (HER2⁺) (10,11).

Por otra parte se investigan también alternativas farmacológicas que mejoren el perfil de seguridad de la doxorubicina convencional. Así, se desarrolló el esteroisómero eprirubicina (E) que a dosis equimolares en CMM no demostró diferencias significativas ni en tasa de respuestas (TR) ni en tiempo a la progresión (TP) pero sí una reducción en la toxicidad cardíaca y la mielosupresión (12). Sin embargo, a dosis acumuladas mayores, las pacientes desarrollan cardiotoxicidad relevante, con lo cual lo que se consigue es desplazar hacia la derecha las curvas de eficacia y toxicidad. También se han intentado las infusiones prolongadas (13) o el uso de agentes cardioprotectores como el dexrazoxano para disminuir la cardiotoxicidad, pero sin evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de éste en el tratamiento inicial basado en doxorubicina a dosis convencionales del CMM ni del CM precoz (sólo se considera su empleo en pacientes que hayan recibido una

dosis acumulada mayor de 300 mg/m² de A y que se beneficien de continuar en tratamiento con ella) (14). Las formulaciones liposomales son una alternativa valiosa que analizaremos a continuación.

ANTRACICLINAS LIPOSOMALES

La encapsulación del fármaco dentro de un liposoma hace que dichas estructuras sean eliminadas principalmente por los fagocitos del sistema retículo endotelial (SRE), y que la extravasación de la sangre a los tejidos sanos con capilares continuos, no fenestrados, sea pequeña, manteniéndose el fármaco en circulación y favoreciendo su acúmulo en las zonas de infección, inflamación o neoplasia debido a la particular vascularización de estas áreas y a las altas presiones intersticiales dentro del tejido tumoral (15). El cambio en la farmacocinética y distribución que implica la formulación liposomal reduce toxicidades graves, como la cardiotoxicidad, mantiene la eficacia (16-18) e incrementa el índice terapéutico de las antraciclina convencionales (15). Disponemos de una formulación de doxorubicina encapsulada en liposomas (NPLD, Myocet®), cuya vida media es de 10-15 minutos.

Puesto que uno de los principales obstáculos de las formulaciones liposomales es el paso por el SRE, se han tratado de obtener fórmulas que eviten la opsonización, prolongando su vida media. Así surgen liposomas de pequeño diámetro y carga neutra que son eliminados de forma retardada por el SRE como es la daunorrubicina liposomal (DaunoXome®), con una vida media de 4 horas. Pero también se avanzó con la adición de una envuelta de polietilenglicol que protege el liposoma de la interacción con otras células y moléculas, disminuyendo la opsonización por las proteínas plasmáticas y la eliminación por el SRE. Con ello se prolonga la vida media además de aportar mayor estabilidad molecular, la doxorubicina liposomal pegilada (PLD, Caelyx® o Doxil®) es un representante de este tipo de liposomas, cuya vida media es de 50-80 horas.

El perfil de toxicidad de las antraciclina liposomales mejora de manera distinta con cada una de las formulaciones convencionales. PLD reduce la mielo- y cardiotoxicidad, la toxicidad gastrointestinal y la alopecia, mientras que la toxicidad cutánea (eritrodisestesia palmo-plantar) y la estomatitis son limitantes de dosis, y la NPLD reduce también la toxicidad gastrointestinal y cardíaca con menor reducción de la alopecia, manteniendo la mielosupresión como principal limitante de dosis.

La indicaciones actualmente aprobadas para estos 3 fármacos son: la primera línea de tratamiento para sarcoma de Kaposi (SK) asociado al VIH avanzado (FDA) para la daunorrubicina liposomal (DaunoXome®); la combinación con ciclofosfamida en el tratamiento de primera línea del CMM (EMEA y AEMPS) para la doxorubicina liposomal (Myocet®) y el tratamiento del cáncer de ovario con enfermedad progresiva o recurrente tras quimioterapia basada en platino y en el SK asociado al VIH con enfermedad progresiva o

intolerancia a una quimioterapia de combinación inicial (FDA), incluyendo la monoterapia para CMM con riesgo cardíaco elevado, el mieloma múltiple y el SK asociado al sida (EMEA y AEMPS) para la doxorubicina liposomal pegilada (Doxil® en EE. UU. y Caelyx® en Europa).

MYOCET® (NPLD, CITRATO DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL) EN CÁNCER DE MAMA

Se ha comparado la NPLD con las antraciclina liposomales en 3 estudios fase III randomizados (16-18) (Tabla I). Los resultados de actividad fueron comparables en los tres (16-18), incluso en dos de ellos, demostró ser significativamente menos cardiotoxico que las antraciclina convencionales tanto en monoterapia (18) como en combinación (16). En el estudio americano que comparó en primera línea de tratamiento para CMM, NPLD como agente único frente a doxorubicina cada 3 semanas (18), se obtuvieron idénticas TR (26%) en ambos brazos, menores en el subgrupo de pacientes que recibieron antraciclina previas, y similares TP (3,8 vs. 4,3 meses, $p = 0,59$), sin demostrarse diferencias significativas en términos de SG (16 vs. 20 meses, $p = 0,09$ respectivamente). También se ha evaluado la combinación de NPLD o A con C cada 3 semanas (16), de modo que NPLD mejora el índice terapéutico de A al reducir la cardiotoxicidad y la neutropenia grado 4 con una eficacia comparable (TR: 43% en ambos brazos; TP: 5,1 vs. 5,5 meses, $p = 0,82$ y SG: 19 vs. 16 meses, $p = 0,79$ para NPLD/C y AC respectivamente). Un tercer ensayo clínico europeo enfrentó la combinación NPLD/C a EC cada 3 semanas y sugirió que NPLD pudiera ser una alternativa razonable a E en primera línea para CMM con perfil de eficacia y seguridad superponibles (17). Se logró una TR mayor pero no significativa en el grupo de NPLD/C (46 vs. 39%, $p = 0,42$), con mejor TP (7,7 vs. 5,6 meses, $p = 0,02$), duración de la respuesta, tiempo al fracaso del tratamiento, pero sin impacto en supervivencia. El análisis retrospectivo realizado por Batist y cols. (19) sobre 68 de las pacientes que participaron en dos de los estudios fase III (16), 18 que habían recibido antraciclina en adyuvancia, indicó que el tratamiento con NPLD reducía la cardiotoxicidad en pacientes que recibieron doxorubicina previa (22 vs. 39% de eventos cardíacos, $p = 0,001$, respectivamente) y que tanto la TR (31 vs. 11%, $p = 0,04$) como el tiempo al fracaso del tratamiento (4,2 vs. 2,1 meses; HR 2,06; $p = 0,01$) mejoraban con respecto a los pacientes que recibieron doxorubicina convencional para CMM, sin diferencias en TP ni en SG.

Hay más de 15 estudios fases I y II publicados, en los que se ha examinado la seguridad y eficacia de la NPLD (50 a 75 mg/m²) combinada con varios agentes. En ellos NPLD ha demostrado una actividad interesante, dependiente de la carga de tratamiento previo en CMM (TR 30-73%) y localmente avanzado e inflamatorio como estrategia neoadyuvante (TR 70-90%), en combinaciones con ciclofosfamida y 5-FU, taxanos (paclitaxel y docetaxel), gemcitabina y trastuzumab.

TABLA I
 TABLA RESUMEN DE LOS ESTUDIOS FASE III REALIZADOS CON ANTRACICLINAS LIPOSOMALES
 EN EL TRATAMIENTO DEL CMM

Estudio	Diseño	Tamaño	Régimen	Eficacia	Cardiotoxicidad
Batist y cols. (16)	Fase III 1ª línea CMM	297 (10% antras adyuvantes)	NPLD+C (60+600 mg/m ²) v AC (60+600 mg/m ²) c3s	TR: 43 v 43% (p = NS) TP: 5,1 v 5,5 m (HR = 1,03, p = 0,82) SG: 19 v 16 m (HR = 1,04, p = 0,79)	6 v 21% (HR = 4,82, p = 0,0001)
Harris y cols. (18)	Fase III 1ª línea CMM	224 (17% antras adyuvantes)	NPLD (75 mg/m ²) v A (75 mg/m ²) c3s	TR: 26 v 26% (p = NS) TP: 3,8 v 4,3 m (HR = 0,92, p = 0,59) SG: 16 v 20 m (HR = 0,76, p = 0,09)	13 v 28% (HR = 3,56, p = 0,0001)
Chan y cols. (17)	Fase III 1ª línea CMM	160 (No antras previas)	NPLD +C (75 + 600 mg/m ²) v EC (75 + 600 mg/m ²) c3s	TR: 46 v 39% (p = 0,42) TP: 7,7 v 5,6 m (HR = 1,52, p = 0,02) SG: 18,3 v 16,0 m (HR = 1,15, p = 0,50)	11 v 10% (descensos FEVI asint)
O'Brien y cols. (20)	Fase III 1ª línea CMM	509 (15% antras adyuvantes)	PLD (50 mg/m ²) c4s v A (60 mg/m ²) c3s	TR: 33 v 38% (p = NS) SLP: 6,9 v 7,8 m (HR = 1, p = NS) SG: 21 v 22 m (HR = 0,94, p = NS)	4 v 19% (HR = 3,16, p < 0,001)
Keller y cols. (21)	Fase III CMM-taxano refract	301 (83% antras previas)	PLD (50 mg/m ²) c4s v VNB (30 mg/m ²) o MC + VB (10 mg/m ² d1 c28d + 5mg/m ² d1, 14, 28 y 42) c6-8s	TR: 10 v 12% (p = NS) SLP: 2,9 v 2,5 m (HR = 1,26, p = 0,11) SG: 10,4 v 9,0 m (HR = 1,05, p = 0,71)	15 % (descensos FEVI en grupo PLD)

CMM, cáncer de mama metastásico; NPLD: doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet®); PLD: doxorubicina liposomal pegilada (Doxil® o Caelyx); C: ciclofosfamida; A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; VNB: vinorelbina; MC: mitomicina C; VB: vinblastina; TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; antras: antraciclina.

CAELYX® (PLD, DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA) EN CÁNCER DE MAMA

El mayor estudio fase III se llevó a cabo en Europa sobre más de 500 pacientes, y en él se comparó la eficacia de PLD con la de la doxorubicina convencional como primera línea de tratamiento en CMM (20). Se demostró que la PLD es tan efectiva como A (SLP: 6,9 vs. 7,8 meses y SG: 21 vs. 22 meses), pero con menores efectos adversos, no sólo a nivel de cardiotoxicidad, sino también en cuanto a mielosupresión, náuseas, vómitos y alopecia (Tabla I). Otro estudio fase III ha pretendido evaluar la eficacia y seguridad de la PLD en CMM taxano-refractario frente a regímenes de rescate como vinorelbina o mitomicina C combinada con vinblastina (21) (Tabla I). Los autores concluyen que la

PLD es una opción útil para pacientes con CMM muy pretratadas y taxano-refractarias con una eficacia comparable (SLP: 2,9 vs. 2,5 meses, p = 0,11 y SG: 10,4 vs. 9,0 meses, p = 0,57) a expensas de toxicidad cutánea pero con menor riesgo de mielosupresión y neuropatía que empleando alcaloides de la vinca. Recientemente, Sparano y cols. (22) han presentado los datos del estudio fase III con más de 700 pacientes que compara la combinación de PLD y docetaxel (D), frente a D en monoterapia en pacientes con CMM tratados con antraciclina en adyuvancia, resultando favorables a la combinación en términos de TR y TP, sin aumento de la toxicidad cardíaca.

En el contexto de las terapias de mantenimiento, son interesantes los resultados del estudio multicéntrico fase III llevado a cabo por el grupo GEICAM23, en el que

tras finalizar tratamiento de inducción durante 6 ciclos con adriamicina y docetaxel administrados secuencialmente, las pacientes se aleatorizaban a recibir tratamiento con PLD (40 mg/m² cada 4 semanas) de mantenimiento durante 6 ciclos u observación. El tratamiento de mantenimiento prolongaba significativamente el TP (8,38 vs. 5,06 meses desde la randomización o desde la inducción inicial 13,22 vs. 10,16 meses) y la toxicidad era poco frecuente y manejable sin comunicarse cardiotoxicidad relevante.

Varios estudios fase I y II realizados con PLD, han demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con ciclofosfamida, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina (TR 33-75%). Se ha estudiado el valor de PLD en CMM y como parte del tratamiento neoadyuvante en CM localmente avanzado (TR 30-73%). Son interesantes los resultados favorables de la combinación de PLD con trastuzumab semanal ensayada en primera línea de tratamiento para CMM24 con una TR del 52%, donde la cardiotoxicidad se limitaba a descensos de la FEVI asintomáticos. Se han comunicado al menos 3 estudios más en este sentido (p. ej. estudio ECOG 3198), con TR mayores del 40%.

PERSPECTIVAS DE FUTURO DE LAS ANTRACICLINAS LIPOSOMALES

El actual perfil de candidata a recibir antraciclina liposomales incluye a aquellas pacientes con factores de riesgo cardiovascular, ancianas y para las que las toxicidades agudas de la doxorubicina (p. ej. alopecia) representen una especial preocupación. Se plantean así como escenarios posibles para el desarrollo de estos fármacos el tratamiento de pacientes con recaída tras tratamiento adyuvante basado en antraciclina con enfermedad clasificada como sensible a antraciclina, el empleo en pacientes muy pretratadas con enfermedad taxano-refractaria bien en monoterapia o en combinación con otros citostáticos, o la terapia de mantenimiento en CMM. En CM localmente avanzado son interesantes las combinaciones con taxanos, y en CM precoz también están en marcha varios estudios que incluyen antraciclina liposomales como parte de regímenes adyuvantes. Otros espacio clave de progreso es su empleo en combinación con agentes anti-HER (trastuzumab o lapatinib) y también con nuevos agentes de diana molecular (bevacizumab o bortezomib).

BIBLIOGRAFÍA

- Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 724-33.
- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, 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(4): 588-92.
- Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2341-54.
- Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7(5): 560-71.
- A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993; 67(4): 801-5.
- Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3439-60.
- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-717.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91(5): 710-7.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97(11): 2869-79.
- Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(1): 14-20.
- Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 736-44.
- Findlay BP, Walker-Dilks C. Epirubicin, alone or in combination chemotherapy, for metastatic breast cancer. Provincial Breast Cancer Disease Site Group and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998; 2(3):140-6.
- Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Adriamycin therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1982; 49(9): 1762-6.
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2008.
- Allen TM, Martin FJ. Advantages of liposomal delivery systems for anthracyclines. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 13): 5-15.
- Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1444-54.
- Chan S, Davidson N, Juozaityte E, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1527-34.
- Harris L, Batist G, Belt R, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94(1): 25-36.
- Batist G, Harris L, Azarnia N, Lee LW, Daza-Ramirez P. Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of non-pegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin: results of a retrospective analysis. *Anticancer Drugs* 2006; 17(5): 587-95.
- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 440-9.

21. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3893-901.
22. Sparano J, Makhson A, Semiglazov V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus docetaxel significantly improves time to progression (TTP) compared with docetaxel (D) monotherapy in patients with advanced breast cancer (ABC) treated with adjuvant anthracycline: results from a randomized phase 3 study. In: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2008; San Antonio, TX; 2008. p. Abst. 80.
23. Alba E, Ruiz-Borrego M, Martín M, et al. Prolongation of TTP by maintenance therapy with PLD in a multicenter phase III randomized trial following standard chemotherapy for MBC: GEICAM 2001-01 study. *J Clin Oncol* 2007; 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25 (18S): Abst. 1007.
24. Chia S, Clemons M, Martin LA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2773-8.

Quimioterapia oral con vinorelbina en el cáncer de mama y pulmón

A. GARCÍA-PALOMO

Sección de Oncología Médica. Hospital de León

INTRODUCCIÓN

Vinorelbina (VNR) es un alcaloide de la vinca cuya diana terapéutica es la subunidad β de la tubulina a la que induce cambios conformacionales que conducen al bloqueo de la progresión de la mitosis y a la apoptosis (1). Aunque todos los alcaloides de la vinca comparten un mecanismo de acción similar, existen algunas diferencias entre ellos que comportan disparidades en las potencias terapéuticas, en sus indicaciones y en los efectos secundarios que ocasionan.

Se administran por vía intravenosa (i.v.), en infusión breve, con amplia distribución y eliminación fundamentalmente por vía hepática y menos por vía renal. La toxicidad del grupo, aunque parecida, difiere entre sus miembros. Siendo la neuropatía sensitivo-motora y autonómica, la clásica complicación de vincristina, VNR sólo la ocasiona levemente y es rara la neuropatía autonómica grave. La principal toxicidad dosis limitante de VNR es la neutropenia. La náusea, los vómitos y la diarrea, son otros efectos secundarios descritos, generalmente leves, por lo que VNR i.v. no precisa profilaxis con anti-HT3 (2).

Por contra, todos comparten una característica común: el ser irritantes venosos y tener alto poder vesicante en una hipotética extravasación. La flebitis y la esclerosis en la zona de venopunción son habituales en tratamientos prolongados (3).

VNR ha sido desarrollada fundamentalmente en el cáncer de mama y en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNCP). Existe experiencia con el agente en el cáncer de ovario avanzado, en la enfermedad de Hodgkin, en los sarcomas de partes blandas y en cáncer de cérvix uterino.

LA QUIMIOTERAPIA ORAL

La quimioterapia oral (v.o.) tenía escasa aceptación tanto por los clínicos como por los pacientes, al entender estos, y probablemente también aquellos, que podría representar el "último recurso", "una opción menos eficaz" o la "única elección viable en enfermos deteriorados".

Dos estudios (4,5), han analizado la visión del paciente acerca de la v.o., comprobando que no es tan

negativa como se pensaba, y que la mayoría la prefieren si es equivalente en eficacia a la i.v. Es más, la v.o. puede eliminar muchos problemas que el paciente percibe como más negativos acerca del uso de quimioterapia i.v. (6) (Tabla I).

TABLA I

PRINCIPALES PROBLEMAS QUE EL PACIENTE PERCIBE
CON RESPECTO AL USO DE QUIMIOTERAPIA

Alopecia
Disnea y poliuria
Astenia
Impacto en la familia y el trabajo
Insomnio, depresión y ansiedad
Náusea y vómito
Venopunción
Tiempo de hospitalización

La aceptación del clínico de una alternativa v.o. es fundamental para que esta pueda desarrollarse. Es posible que los pasos que llevan a su acogida, pasen por comprobar que la farmacocinética es similar y adecuada a la nueva vía de administración, que el coste-eficacia del cambio sea favorable y que la actividad terapéutica sea similar a su homólogo intravenoso y no comporte mas efectos tóxicos.

FARMACOCINÉTICA DE VINORELBINA V.O.

La biodisponibilidad de VNR v.o. es del 40% con respecto a la i.v., lo que obliga a aumentar la dosis. Así, 25 y 30 mg/m² i.v. equivalen a 60 y 80 mg/m² v.o. respectivamente. El resto de los parámetros son equivalentes (7). Además, la absorción de VNR v.o. es lo suficientemente rápida (menos de 20 mn) para que no se vea afectada por posibles vómitos agudos inducidos por el agente. Tampoco la ingesta ligera de alimentos afecta a dicha absorción (8).

ACTIVIDAD: CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNCP)

ACTIVIDAD Y SEGURIDAD EN MONOTERAPIA

VNR v.o. (60 mg/m²) es equivalente en tasa de respuestas y SG a la i.v. (25 mg/m²), como lo demuestra un fase II randomizado realizado en 115 pacientes con CPNCP estadios IIIB y i.v. y vírgenes de tratamiento (9). Sin embargo, hay diferencias en la toxicidad, de tal manera que la v.o. tiene menor incidencia de neutropenia grave (25 vs. 7%), pero produce mayor incidencia de diarrea grave (3 vs. 0%). Aunque VNR i.v. no requiere antiHT3, si es necesario en el caso de la v.o.. Sin ellos, la incidencia de náuseas (0 vs. 11%) y vómitos (3 vs. 8%) es mayor que la i.v.

VNR v.o. es segura y eficaz (12,6%) también en ancianos (10), incluso a dosis de 80 mg/m², como lo corrobora un fase II, mostrando mayor incidencia de neutropenia grave (30%).

ACTIVIDAD Y SEGURIDAD EN COMBINACIÓN

La combinación de cisplatino (CDDP) con otros agentes es, para muchos, el tratamiento estándar del CPNCP avanzado. CDDP con VNR i.v. parece representar el doblete con mejor ratio eficacia:tolerancia (11), sobre todo en esquemas de administración trisemanal (12). Dos estudios no randomizados (13,14), (Tabla II), muestran que es posible sustituir parcial o totalmente la VNR i.v. por la v.o., aportando incluso mejor control de síntomas (15).

Carboplatino puede sustituir a CDDP en estos dobletes. Por ello, O'Brien y cols. (15), en un fase II con 44 enfermos portadores de CPNCP IIIB y i.v., sustituyó parcialmente la VNR i.v. por la v.o., consiguiendo RO del 18% y SG de 9,3 meses, aunque a costa de neutropenias graves (40%) y trombopenias (30%), pero sin empeorar la QoL.

La quimio-radioterapia representa el tratamiento estándar del CPNCP localmente avanzando, reduciendo el riesgo de muerte un 13% cuando se usa CDDP. Exis-

ten varias formas de combinar las dos modalidades de tratamiento, siendo la quimioterapia de inducción seguida de quimio-radioterapia la opción más considerada y el doblete CDDP-VNR el más seguro (16). La sustitución parcial de VNR i.v. por v.o., también es posible en este contexto (17). Aprovechando la eficacia de VNR i.v. como radiosensibilizante, el mismo autor ha publicado los datos de un fase I con VNR v.o. en este contexto, demostrando que la dosis adecuada es la de 150 mg semanal (50 mg D1, D3 y D5) durante la radioterapia, siendo la toxicidad dosis limitante la esofagitis.

Finalmente, el doblete CDDP con VNR i.v.-v.o., ha sido comparado con el doblete CDDP-docetaxel en un fase III (GLOB-3) en pacientes con CNMP IIIB y i.v., con resultados comparables en eficacia, toxicidad y QoL.

ACTIVIDAD: CÁNCER DE MAMA AVANZADO (CMM1)

MONOTERAPIA

Dos estudios fase II (18,19), incluyendo más de 130 pacientes muchos de ellos con tratamiento previo en adyuvancia y con múltiples localizaciones viscerales, fueron tratados con VNR v.o. (60 mg/m² semanal C1, seguido de 80 mg/m²) con eficacia cercana al 30%. La neutropenia es la principal toxicidad, siendo grave en el 30-40% de los pacientes. La náusea-vómito y la diarrea, fueron las otras más relevantes. La escalada de dosis fue posible en casi todos los pacientes, alcanzado intensidades de dosis cercanas al 90%. El uso de profilaxis con anti-HT3 es capaz de reducir la emesis a menos del 5% de los pacientes.

VNR v.o. también es segura en ancianas usando una dosis de 60 mg/m² semanal con escalada a 70 (20). Sin embargo, la eficacia fue baja (4%) debido a que la población tenía altas cargas tumorales, y había sido previamente tratada.

La baja toxicidad y excelente aceptación por parte de los pacientes, convierte a VNR v.o. en una opción atractiva como quimioterapia de mantenimiento.

COMBINACIÓN

Capecitabina es un agente oral aprobado para el tratamiento del CMM1, con toxicidades y mecanismo de acción no solapado con VNR v.o., lo que la convierte en el agente ideal para combinar, sobre todo porque el doblete capecitabina-VNR i.v. aporta RO entre el 33 y 68%.

Existen varios esquemas. Nole y cols., asegura que el más adecuado es VNR v.o. (60 mg/m² semanal) y capecitabina 1000 mg/m²/12H D1-14 de un ciclo de 21 días (21). Investigadores españoles corroboran la dosis de capecitabina de Nole, pero creen que es más conveniente administrar VNR v.o. a 60 mg/m² sólo el D1 y el 8 del ciclo de 21 días. Tubiana-Mathieu con un esquema de VNR v.o. (80 mg/m² D1 y D8) y capecitabina (1.000 mg/m²/12 h D1-14) cada 3 semanas, en mujeres con CMM1, alcanza RO

TABLA II
ESTUDIOS FASE II CON EL DOBLETE
CDDP-VINORELBINA v.o.

	<i>Estudio 1</i>	<i>Estudio 2</i>
Cisplatino	100 mg/m ² D1	80 mg/m ² D1
Vinorelbina	25 mg/m ² i.v. D1 60 mg/m ² v.o. D8-15-22	60 mg/m ² C1 y luego 80 mg/m ² D1-8 C2-6
Ciclo	c/4s	c/3s
RO	33%	26,5%
Mediana SG	8,9 m	10 m
Neutrop. G3-4	73%	30%

del 54%. La toxicidad más relevante fue la neutropenia (50% G3-4) con un 5,7% de neutropenia febril. Delcambre y cols. utilizan la misma dosis de VNR v.o. pero escala capecitabina a 1.250 mg/m²/12 h D1-14, con tasas de respuesta semejantes. Están en marcha numerosos estudios fase II con la combinación.

La introducción del Ac monoclonal trastuzumab, ha mejorado la supervivencia de las pacientes con tumores HER-2. *In vitro* vinorelbina muestra sinergismo con trastuzumab (22), por lo que la combinación ha sido estudiada en el marco de la enfermedad avanzada. Cuando se utiliza con VNR i.v., la eficacia alcanza un 68-78% y la toxicidad es totalmente manejable. La sustitución por la v.o. (60 mg/m² semanal) con trastuzumab cada 21 días, alcanza eficacia cercana al 55%, aunque la muestra es escasa (21 pacientes) (23). Con 42 pacientes y trastuzumab cada 21 días, Laessig y cols., utilizan VNR i.v. el D1 (25 mg/m² i.v.) y después v.o. el D8 y 15 (60 mg/m²). Las tasas de RO alcanzan el 60% (RCC del 17%), con toxicidad manejable (neutropenia grave del 17%) y sin cardiotoxicidad. Siguiendo en esta línea, la combinación capecitabina-VNR v.o. con trastuzumab es otra razonable alternativa investigada en 50 pacientes, en un fase II reciente. Con VNR v.o. (60 mg/m² escalada a 80 semanal), capecitabina (750 mg/m² cada 12 h D1-14), y trastuzumab semanal, la eficacia alcanza el 77%, pero con toxicidad hematológica (77% de neutropenia grave) y no hematológica importante.

CONCLUSIONES

Vinorelbina es uno de los agentes más usados en el CPNCP y en el CMM1. Tanto en combinación como en monoterapia, proporciona excelente eficacia y pocos efectos secundarios. Su administración i.v. no está exenta de riesgos y de molestias para el paciente. La formulación v.o. es farmacocinéticamente equivalente a condición de que se respeten las dosis equipotenciales. Desde el punto de vista de la eficacia, VNR v.o. es semejante a i.v., aunque presenta un perfil de toxicidad diferente, favorable en algunos aspectos como en la neutropenia, pero desfavorable en otros, como la diarrea. Aunque en los primeros estudios VNR v.o. inducía más emesis, una adecuada profilaxis antiemética con antiHT3 oral, permite eliminar este problema.

En CPNCP es eficaz en monoterapia, pero sobre todo en combinación con sales de platino, donde ha demostrado en un fase III ser equivalente a la combinación CDDP-docetaxel. Es útil además como radiosensibilizante. En CMM1, los estudios son mas preliminares, todos fase II, pero los perfiles de tolerancia y eficacia son muy adecuados, tanto en monoterapia, como en combinación con capecitabina, uno de los dobles mas cómodos y recomendables. Es una opción muy a tener en cuenta en el contexto del CMM1 que expresa HER-2, tanto en monoterapia como combinada con capecitabina, esta última con datos muy preliminares aún.

BIBLIOGRAFÍA

- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 253-65.
- Budman DR. Vinorelbine (Navelbine): a third-generation vinca alkaloid. *Cancer Invest* 1997; 15(5): 475-90.
- Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14(Supl. 3): 26.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral norelbine versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 110-5.
- Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(3): 349-58.
- Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end V: patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7(2): 189-95.
- Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12 (11): 1643-9.
- Bugat R, Variol P, Roche H, et al. The effects of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50(4): 285-90.
- Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Mlodkowska H, et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients [published erratum appears in *Ann Oncol* 2002 Mar; 13(3): 493]. *Ann Oncol* 2001; 12(10): 1375-81.
- Gridelli C, Manegold C, Mali P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004; 40 (16): 2424-31.
- Socinski MA. Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of standard treatment paradigms. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (12 Pt 2): 4210-14s.
- Gebbia V. Prospective randomized study of cisplatin plus weekly vinorelbine versus CDDP plus day 1 + 8 vinorelbine in advanced non small cell lung cancer. *Proceedings of the 15th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT); 2004 Feb 9-12; Paris.*
- Jassem J, Kosmidis P, Ramlau R, et al. Oral vinorelbine in combination with cisplatin: a novel active regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 (11): 1634-9.
- De Lena MD, Ramlau R, Hansen O. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48(1): 129-35.
- O'Brien ME, Szczesna A, Karnicka H, et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicentre phase II study. *Cancer* 2005; 49(3): 289-98. *Ann Oncol* 2004; 15(6): 921-7.
- Vokes EE, Herndon JE II, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20 (20): 4191-8.
- Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. A new option for the treatment of stage III non-small lung cancer (NSCLC) [abstract no. P-520]. *Poster presented at World Conference on Lung Cancer; 2005 Jul 3-6; Barcelona.*
- Freyer G, Delozier T, Lichinister M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35-40.
- Amadori D, Koralewski P, Tekiel A, et al. Efficacy and safety of navelbine oral (NVBO) in first line metastatic breast cancer metastatic breast cancer (MBC) [abstract no. 1939]. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl. 6: 195.

20. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, et al. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients > 65 years of age: an NCCTG study. *Ann Oncol* 2006; 17: 623-9.
21. Nole F, Catania C, Sanna G, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of an all-oral combination regimen of oral vinorelbine and capecitabine for patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 322-9.
22. Jahanzeb M. Trastuzumab-based combinations in metastatic breast cancer: how to make a choice. *Clin Breast Cancer* 2003; 1: 28-38.
23. Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, et al. Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast cancer: results from a pilot trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 554-8.

Cáncer de próstata hormono-refractario (CPHR) en pacientes mínimamente sintomáticos de alto riesgo, ¿cómo identificarlos y cómo tratarlos?

A. GONZÁLEZ MARTÍN

Servicio de Oncología Médica. Centro Oncológico MD Anderson International España. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar inicial para el cáncer de próstata metastásico consiste en la supresión androgénica mediante la castración quirúrgica o química con análogos de LHRH. Con este tratamiento se consigue controlar inicialmente la enfermedad hasta en el 85% de los pacientes, obteniendo una disminución de los síntomas y mejoría en las lesiones evaluables de la enfermedad. Sin embargo, este control es temporal y los pacientes terminan alcanzando una situación de hormono-independencia tras una mediana de supervivencia libre de progresión de 18 meses. Tras dicho periodo de control la mayoría de los pacientes experimentan un aumento del PSA y del tamaño de las lesiones que se asocia a un deterioro clínico del enfermo debido principalmente a la aparición de dolor óseo progresivo. Las opciones de tratamiento en pacientes hormono-resistentes se limitan a quimioterapia, tratamientos experimentales y cuidados de soporte incluyendo radioterapia paliativa.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CPHR

En 2004 se comunicaron dos grandes estudios fase III en los que se demostró que el tratamiento con docetaxel en pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente aumentaba de forma significativa la supervivencia global frente a un esquema de mitoxantrone. Desde entonces docetaxel pasó a ser el nuevo estándar de tratamiento en primera línea para pacientes hormono-resistentes.

El *Southwest Oncology Group* (SWOG) comparó en su ensayo 9916 docetaxel-estramustine con mitoxantrone y prednisona en pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente. Se incluyeron 770 pacientes que fueron aleatorizados a mitoxantrone 12 mg/m² y prednisona 5 mg dos veces al día frente a docetaxel 60 mg/m² el día 2º y estramustine 280 mg/m² en 3 tomas diarias los días 1º al 5º, ambos esquemas repetidos cada 21 días. El objetivo principal era la supervivencia global y los objetivos secundarios eran supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de respuesta de PSA. Los pacientes fueron estratificados según el

tipo de progresión (sólo PSA o enfermedad evaluable), la intensidad del dolor y el *performance status*. La mediana de supervivencia fue significativamente superior en la rama de docetaxel con una reducción del riesgo de muerte del 20% (HR 0,8, IC95%: 0,67-0,97) y un aumento de la mediana de supervivencia (17,5 meses vs. 15,6 meses, p 0,01). También fueron significativamente mejor la tasa de respuesta de PSA (50 vs. 27%) y la mediana de tiempo a progresión (6 meses vs. 3 meses). La rama de docetaxel-estramustine presentó mayor incidencia de fiebre neutropénica, eventos cardiovasculares grado 3-4 (14,5 vs. 6,7%, p 0,001), náusea y vómitos grado 3-4 (20 vs. 5,1%, p 0,001), trastornos metabólicos y toxicidad neurológica. La conclusión de los autores fue que docetaxel-estramustine debería ser considerado un tratamiento estándar para pacientes hormono-resistentes (1).

El segundo estudio multicéntrico, TAX 327, comparó mitoxantrone 12 mg/m² cada 3 semanas asociado a prednisona 5 mg dos veces al día, con docetaxel 30 mg/m² semanal por 5 semanas cada 6 semanas o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas y prednisona 5 mg dos veces al día con ambos esquemas. Se incluyeron 1.006 pacientes que fueron estratificados por el nivel de dolor y el estado general (*performance status*). El objetivo principal de este estudio fue la supervivencia global. El esquema semanal demostró una tendencia a aumentar la supervivencia global que no alcanzó significación estadística (mediana de supervivencia 17,3 meses, p = 0,3). Sin embargo, el esquema de docetaxel cada 3 semanas demostró una ventaja estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia (19,2 vs. 16,3 meses, p = 0,004, HR 0,79). Además el esquema trisemanal obtuvo una mejoría significativa en el control de dolor (35 vs. 22%, p 0,01), la tasa de respuesta de PSA (45 vs. 32%, p 0,0005) y de la calidad de vida (22% vs. 13%, p 0,009). La tasa de neutropenia grado 3-4 fue superior en la rama de docetaxel cada 3 semanas frente a mitoxantrone (32 vs. 22%) aunque no aumentó la tasa de fiebre neutropénica. Por otra parte, no se detectaron diferencias significativas en la toxicidad no hematológica grado 3-4 (2,3).

En otro análisis reciente del estudio TAX-327 los investigadores concluyeron lo siguiente (4):

– Los pacientes que presentan escasos síntomas tienen mayor supervivencia global (mediana 25,6 meses) que los pacientes sintomáticos al inicio (mediana 17,1 meses; $p = 0,009$).

– La respuesta de PSA y del dolor se asociaron a un incremento en la supervivencia.

– Algunos pacientes presentan un incremento inicial de PSA (primeras 12 semanas) y posteriormente un descenso, por lo que no se debe parar el tratamiento exclusivamente por ascenso de PSA. La mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta de PSA es 44 días.

Ambos estudios demostraron definitivamente que docetaxel era el primer fármaco de quimioterapia que conseguía incrementar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente (CPHR), y por tanto que era el primero que potencialmente podía cambiar la historia natural de la enfermedad. El esquema de administración trisemanal en asociación con prednisona fue adoptado como el tratamiento estándar debido a su menor toxicidad.

CUESTIONES ABIERTAS

Aunque actualmente se ha extendido el empleo de docetaxel en la primera línea del CPHR aún quedan abiertos interrogantes en la práctica clínica, como por ejemplo cuándo comenzar el tratamiento o durante cuánto tiempo mantenerlo.

Ambos ensayos incluyeron un amplio espectro de pacientes con CPHR que no habían recibido quimioterapia previamente. Desde pacientes que sólo presentaban progresión de PSA, pasando por pacientes con progresión radiológica en la gammagrafía ósea, hasta pacientes con progresión de enfermedad muy sintomática. Por ejemplo, en el estudio TAX 327 el 21% de pacientes se incluyeron con el único criterio del ascenso de PSA y el 55% de los pacientes estaban libres de dolor.

Aunque el análisis de subgrupos demostró que la adición de docetaxel beneficiaba tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos, aún persiste abierto el debate sobre si todos los pacientes con cáncer de próstata hormono-resistentes deben comenzar inmediatamente un tratamiento con docetaxel, o bien si es posible identificar aquellos pacientes asintomáticos pero que la enfermedad tendrá una rápida progresión y por tanto se pueden beneficiar de iniciar un tratamiento inmediato con docetaxel. Desafortunadamente, no disponemos (ni probablemente dispondremos) de evidencia directa procedente de ningún ensayo clínico que haya comparado iniciar docetaxel de forma inmediata en el paciente asintomático frente a iniciarlo una vez que comienza a tener síntomas. Por tanto, debemos apoyarnos en análisis de los estudios sobre factores predictivos realizados.

FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA: NOMOGRAMAS EN LA ERA PRE-DOCETAXEL

Antes de la incorporación de docetaxel a la primera

línea de cáncer próstata hormono-resistente varios autores desarrollaron modelos predictivos de supervivencia basados en factores pronóstico derivados de estudios multivariantes.

El grupo CALGB (*Cancer and Leucemia Group B*) publicó en 2003 un nomograma basado en el análisis multivariantes de los factores pronóstico de 1.101 pacientes incluidos en ensayos clínicos de los cuales el 19% recibieron quimioterapia. Los factores identificados y que pasaron a formar parte del nomograma fueron: la presencia de enfermedad visceral, el grado de Gleason, el estado general medido por la escala ECOG, el nivel de PSA basal, y las cifras de fosfatasa alcalina, LDH y hemoglobina. Basándose en estos factores el modelo permite clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo cuyas medianas de supervivencia son 8,8, 13,4, 17,4 y 22,8 meses (5).

Otro estudio de la Universidad de Texas en una cohorte de paciente con CPHR que nunca recibió quimioterapia identificó que el nadir de PSA tras la supresión androgénica, el tiempo a la progresión de PSA y el PSA *doubling-time* eran los principales factores pronóstico asociados a la supervivencia. Integrando estos tres factores y el nivel de PSA antes de la deprivación androgénica contruyeron otro nomograma, que según los autores resultaba un 13% más seguro que el Halabi.

Aunque resulta indudable que estos nomogramas pueden resultar útiles en la predicción de la supervivencia de un paciente determinado, e incluso pueden ser herramientas útiles en la estratificación de pacientes en un ensayo clínico, no nos permiten sin embargo predecir un beneficio derivado de un tratamiento con docetaxel (6).

NOMOGRAMA BASADO EN EL ESTUDIO TAX 327

En el análisis de subgrupos del estudio TAX 327 se demostró que docetaxel beneficiaba a todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad (superior o inferior a 68 años), la cifra de PSA basal (superior o inferior a 115 ng/ml) o la presencia o no de dolor.

No obstante, el conocimiento de la heterogeneidad del CPHR llevó a los investigadores a realizar un análisis multivariante y construir un nomograma que permitiera predecir la evolución de un paciente determinado con docetaxel (7). Los factores que resultaron predictivos de una peor supervivencia en el análisis multivariante y posteriormente fueron incorporados al nomograma fueron:

- Presencia de metástasis hepáticas.
- Número de localizaciones metastásicas (< 2 vs. > 2).
- Presencia de dolor al inicio del tratamiento.
- Karnofsky (< 80 vs. > 80).
- Progresión basada en enfermedad medible.
- Progresión de enfermedad basada en empeoramiento de la gammagrafía ósea.
- Grado tumoral medido por escala Gleason (< 8 vs. > 8).

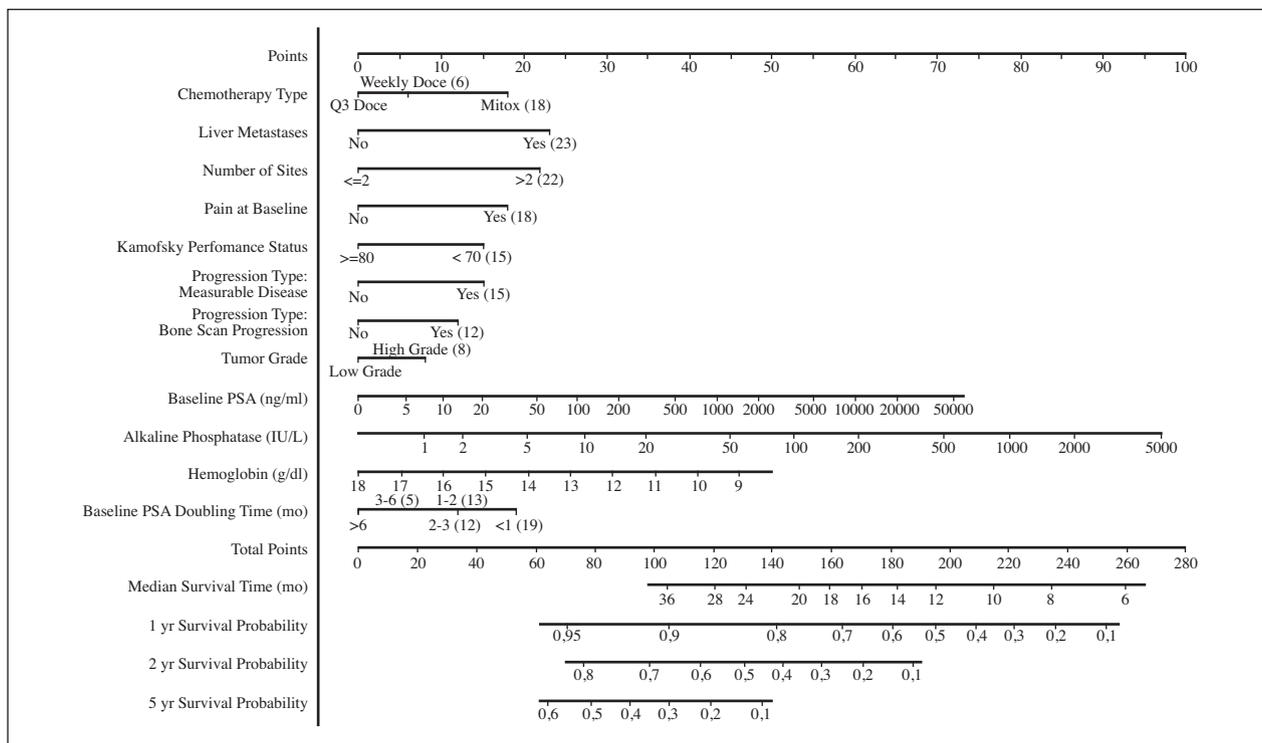


Fig. 1. Nomograma basado en estudio TAX-327.

- PSA doubling time (< 1 mes, 2-3 meses, 3-6 meses, > 6 meses).
- Cifra elevada de PSA basal.
- Hemoglobina baja.
- Fosfatasa alcalina elevada.

La asignación de una puntuación a cada uno de estos parámetros en función de su peso como factor pronóstico y su posterior suma nos da una puntuación global que nos permite estimar la supervivencia al año, a los 2 años y a los 5 años del paciente tratado con docetaxel (Fig. 1). Es por ello que algunos autores consideran esta una herramienta que tiene un carácter más predictivo de evolución con docetaxel que pronóstico.

TOMA DE DECISIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la práctica clínica asistencial nos encontramos a diario con el dilema de cuándo iniciar un tratamiento de quimioterapia con docetaxel en un paciente con cáncer de próstata hormono-resistente. Basándonos en la evidencia disponible no podemos descartar ningún subgrupo de pacientes que no se beneficie del tratamiento atendiendo, por ejemplo, a la presencia o no de síntomas, o a la edad del paciente.

El empleo de nomogramas en esta situación puede

ser útil para estimar el beneficio esperado de un tratamiento con docetaxel y así poder informar al paciente y hacerlo partícipe de la decisión.

No existen dudas de que los pacientes sintomáticos o asintomáticos en los que concurren factores de mal pronóstico deben comenzar el tratamiento precozmente, pues en estos casos la progresión de la enfermedad es evidente y a veces inminente. Los criterios de mal pronóstico en los pacientes asintomáticos vienen definidos por los factores identificados en el meta-análisis del estudio TAX-327 (principalmente la presencia de enfermedad visceral, elevado número de localizaciones metastásicas o progresión de enfermedad medible o en la gammagrafía ósea).

Los pacientes asintomático que presentan exclusivamente progresión de PSA y en los que no concurren ninguno de los factores anteriores, continúan siendo el grupo de mayor debate. En estos pacientes la determinación del PSA doubling-time puede ser un factor útil para la toma de decisiones (7,8). En aquellos pacientes con PSA bajo y un PSA doubling-time largo, se puede considerar retrasar el tratamiento. Sin embargo, la presencia de un PSA doubling-time corto acompañado de un PSA basal elevado son indicadores de una progresión más o menos inminente de la enfermedad y deben motivar el inicio de docetaxel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
3. Berthold D, Pond G, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-5.
4. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 Study. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2763-7.
5. Halabi S, Small S, Kantoff P, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232-7.
6. Svatek R, Karakiewicz P, Shulmn M, et al. Pre-treatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naive androgen independent prostate cancer. *European Urology* 2006; 49: 666-74.
7. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, et al. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007; 13(21): 6396-403.
8. Oudard S, banu E, Scotte F, et al. Prostate specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Annal Oncol* 2007 (doi:10.1093/annonc/mdm332).

Cáncer de cabeza y cuello: una nueva visión del tratamiento de inducción del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado

R. VERA, V. ARRAZUBI

Servicio Oncología Médica. Hospital de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) representa el 5-10% de todos los procesos malignos (1). En España origina aproximadamente el 5% de las muertes por cáncer. Las posibilidades de curación de los tumores de CCC son altas cuando se diagnostican en estadios precoces, sin embargo, 2/3 de los tumores se diagnostican en estadio III-IVb, siendo un 22% de ellos irsecables, con una mediana de supervivencia de 20 a 24 meses.

Habitualmente, el tratamiento de los pacientes con CCC localmente avanzado es quimiorradioterapia (QRT) concomitante basada en platino con intención radical o cirugía seguida de radioterapia (RT) o QRT adyuvante. Con estos tratamientos, la supervivencia a los 5 años es de 20-25%, con mediana de supervivencia menor a un año, presentando más de la mitad de los pacientes recurrencia local o a distancia (2).

QUIMIORRADIOTERAPIA

Hasta épocas recientes, el tratamiento con QRT concomitante era el tratamiento estándar en los pacientes con CCC localmente avanzado irsecables o en los que se intenta la conservación de órganos, siempre que las condiciones médicas del paciente lo permitan. El metaanálisis realizado por Pignon, publicado en el año 2000 (MACH-NC: *Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer*) y actualizado en el año 2004 (3,4) mostró un incremento en la supervivencia en los pacientes con CCC localmente avanzado que recibieron tratamiento con QRT del 8% a los 5 años, con respecto a los pacientes que recibieron RT sola. De igual forma, en el metaanálisis publicado por Budach (5) en el que se analizaron 32 estudios randomizados en pacientes con CCC localmente avanzado tratados con intención curativa, en los que se comparaba el tratamiento concomitante con quimiorradioterapia frente a radioterapia sola, se obtuvo un beneficio en supervivencia de 12 meses para los pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia.

El tratamiento con QRT tiene, como ya hemos visto, beneficio en el control locorregional y también en supervivencia en pacientes con CCC localmente avanzado frente a la RT como tratamiento exclusivo. A pesar

de esto es un tratamiento muy tóxico y que no tiene efecto sobre la enfermedad a distancia.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

A pesar de la constatación de la quimiosensibilidad de estos tumores en enfermedad metastásica y recidivada, la falta de beneficio en supervivencia en estudios randomizados y en el metaanálisis publicado por Pignon ha frenado el establecimiento de la QT de inducción en el CCC localmente avanzado.

Son varios los hechos que han modificado más recientemente esta situación: por un lado, un estudio pormenorizado del estudio de Pignon revela que si se analiza el subgrupo de estudios en los que la QT de inducción se realizó en base a la administración de 5-fluorouracilo y cisplatino (PF), se obtiene un beneficio significativo en la supervivencia a los 5 años, y se observa también que, en los pacientes que se realizó QT de inducción, la incidencia de metástasis a distancia como primer lugar de recidiva es menor. Por otro lado, el mayor interés en los tratamientos con preservación de órganos, la importante toxicidad de los tratamientos con QRT, la actividad de los taxanos frente a estos tumores y la posibilidad de predecir la respuesta al tratamiento tras la QT de inducción son otros factores que han reactivado en interés por la QT de inducción.

Un aspecto crucial era la elección del tratamiento quimioterápico a estudio. La actividad de los taxanos (docetaxel o paclitaxel), que no presentaban además resistencia cruzada con el cisplatino y con un perfil de toxicidad que se solapaba de forma mínima con el PF, permitió diseñar regímenes de poliquimioterapia con 3 fármacos (PF + paclitaxel, PF + docetaxel). Estas combinaciones demostraron ser activas en estudios fase I-II, demostrando tasas de respuestas de hasta un 90% y un importante porcentaje de respuestas completas. En base a estos resultados, tanto en tasa de respuestas como en toxicidad, impulsaron la realización de estudios fase III en los que se comparaba estos nuevos regímenes frente al "clásico" PF. Recientemente se han presentado los resultados de 4 estudios fase III, que han establecido de forma definitiva la eficacia del TPF de inducción en los CCC localmente avanzados.

Un estudio fase III europeo, diseñado por la EORTC (TAX 323) que incluyó a 358 pacientes con CCC localmente avanzado irresecable ha demostrado que la administración de 4 ciclos de TPF (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracilo) de inducción seguido de RT radical proporciona una mejoría significativa en la supervivencia comparado con la secuencia PF de inducción seguido de RT radical (18,6 meses *versus* 14,2 meses; HR: 0,73 [0,56-0,90]; p: 0,0052). Muestra también que el régimen TPF fue mejor tolerado y proporcionó una mejor calidad de vida en todos los parámetros estudiados que el PF (6).

Otro estudio americano (TAX 324) investigó el mismo régimen de QT. Incluyó a 501 pacientes con CCC localmente avanzado (36% no resecables) y comparó la administración de TPF seguida de QRT (radioterapia normofraccionada con carboplatino 1,5 AUC/semanal) con PF seguido de la misma pauta de QRT. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la mediana de supervivencia fue superior en el brazo de TPF (70,6 meses *versus* 30,1 meses), así como la supervivencia global a los 3 años (62 vs. 48%, HR: 0,70 [0,54-0,90], p: 0,0058) (7).

Hitt y cols. han publicado los resultados de un estudio fase III con 382 pacientes con CCC localmente avanzado –resecable e irresecable–, en el que se compara la combinación de PF con paclitaxel seguida de QRT con cisplatino frente PF seguida de similar QRT. Encuentran una tasa de respuesta patológicas completas del 33% frente al 14% a favor del brazo con paclitaxel (p < 0,001), y una mayor supervivencia, casi estadísticamente significativa (43 meses vs. 37 meses p = 0,06) a favor del mismo grupo. Sí que hubo beneficio de supervivencia estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con enfermedad no resecable (36 meses vs. 26 meses; p = 0,04). En contraste con lo esperado, la combinación de PF con paclitaxel fue menos tóxica que con PF (8).

En otro estudio fase III se investigó la posibilidad de preservar la laringe en función de la QT de inducción. Se compararon a 205 pacientes con carcinoma de laringe o hipofaringe que requerían laringectomía mediante la administración de TPF vs. PF seguido de RT radical cuando se objetivaba una respuesta objetiva, o cirugía radical si no se objetivaba una respuesta. El brazo de TPF proporcionó una mayor tasa de respuestas objetivas y respuestas completas (81 y 61%) que el brazo de PF (67 y 47%), lo que se tradujo en una mayor tasa de preservación de laringe a los 3 años (73 vs. 63%) y una mayor proporción de laringe funcional (63 vs. 41%), así como una tendencia a mejor la supervivencia libre de enfermedad (9).

CONCLUSIONES

La combinación de QT y RT permite aumentar la intensidad de dosis administrada y mejorar el control local, sin embargo la toxicidad aguda y tardía penaliza esta modalidad de tratamiento. Por otra parte también existe un alto número de pacientes con recaída a distancia.

La quimioterapia de inducción ha mostrado la capacidad de producir disminución del tamaño tumoral, mejorar la tasa de preservación de órganos y aumentar la supervivencia. La combinación más efectiva es el TPF, con toxicidad aceptable si la quimioterapia se administra en primer lugar.

La administración de quimioterapia de inducción, basada en esquemas que contengan taxanos, seguida de QRT podría ser un nuevo “*standar of care*” en pacientes con CCC localmente avanzados irresecables o en aquellos resecables de mal pronóstico. Todavía no tenemos los datos de estudios randomizados en los que se compare QT de inducción con TPF seguido de QRT vs. QRT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-6.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams G, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
3. Pignon JP, Bourhis J, Dromeu C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
4. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 489s (abstract 5505).
5. Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC* 2006; 6: 28.
6. Vermoken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N England J Med* 2007; 357: 1695-704.
7. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N England J Med* 2007; 357: 1505-15.
8. Hitt R, Lopez Pousa A, Martinez Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636-45.
9. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *J Clin Oncol* 2006; 24: 281s.

Biosimilares en oncología: una nueva opción

A. CARRATO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Durante los últimos años, existe una tendencia creciente al aumento de los fármacos biotecnológicos y decreciente a los de síntesis química (Fig. 1). Los anticuerpos monoclonales, agentes dirigidos a dianas específicas, citoquinas, factores de crecimiento hematopoyéticos, etc. se han incorporado al arsenal terapéutico existente para mejorar la eficacia de los tratamientos contra el cáncer. Pero también se han incrementado los costes del tratamiento y los biosimilares pueden ofrecer una oportunidad para reducirlos. Recientemente, el comité de productos medicinales para uso humano (CHMP) de la EMEA, ha valorado positivamente la utilización de biosimilares de la eritropoyetina alfa y de filgrastim, factor estimulante de colonias de granulocitos.

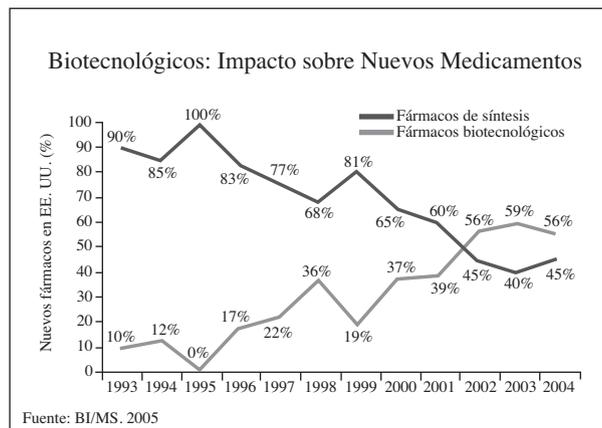


Fig. 1. Tendencia de los fármacos biotecnológicos y de síntesis química.

Un fármaco biosimilar es un fármaco muy parecido, pero no idéntico a la molécula original. Su desarrollo ha sido propiciado por la extinción de las patentes de ciertos medicamentos biológicos (hormona del crecimiento, interferones, eritropoyetinas, factores de crecimiento de los granulocitos, etc.) y por el progresivo perfeccionamiento de la biotecnología. Por otra parte, también los fabricantes de los medicamentos originales han modernizado su proceso de producción acorde con la tecnología disponible.

No tienen ninguna similitud con los denominados genéricos, que son moléculas mucho más pequeñas, parecidas al fármaco original, y obtenidas por síntesis química. Los biosimilares son proteínas de alto peso molecular con estructura compleja e inestable y riesgo de inmunogenicidad. Su tiempo de desarrollo y costes de producción por fármaco, son muy distintos: los genéricos requieren unos 3 años y de 1-1,5 millones de euros, y los biosimilares precisan de 6 a 9 años y de un presupuesto de 50-100 millones de euros.

Al contrario que con los genéricos, los biosimilares precisan de una autorización centralizada por las agencias regulatorias europeas (EMA) y norteamericanas (FDA), que exigen un programa de ensayos clínicos fase I y III, controlado y adecuadamente dimensionado, en el que se demuestre la seguridad y la equivalencia terapéutica del biosimilar con el fármaco de referencia, para cada una de las indicaciones del mismo. Una vez demostrada la equivalencia en la principal indicación, se puede hacer una extrapolación al resto de indicaciones. Es un aspecto que inquieta a los clínicos cuando existan dudas fundamentadas de que el mecanismo de acción sea el mismo para las diferentes indicaciones. La eficacia en cada indicación debe demostrarse fehacientemente. Es deseable que los resultados de dichos ensayos clínicos sean publicados en revistas biomédicas de prestigio que utilicen la revisión por pares. Y que el laboratorio farmacéutico que lo elabore esté sometido a auditorías por las autoridades competentes que certifiquen la calidad del proceso, así como la eficacia y la seguridad del biosimilar.

La Orden SCO/2874/2007 de 28 de septiembre del MSC, establece los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico. Hace expresa referencia a los medicamentos biológicos, entre los que se encuentran los biotecnológicos. Valorar si son intercambiables los biosimilares por las moléculas originales, es un debate que puede tener lugar en las Comisiones de Farmacia de los hospitales, donde tienen que estar plenamente representadas todas las partes implicadas, médicos, farmacéuticos y administración. El parámetro coste/eficacia tendrá indudablemente un peso específico relevante pero no único. Intervienen también el conocimiento del paciente y su historia, su patología, la indicación, la dosis y la complejidad del producto.

Los programas de farmacovigilancia son necesarios e importantes para registrar, una vez comercializado el biosimilar, al igual que con cualquier fármaco biológico, los efectos no identificados en el programa de desarrollo clínico, que pueden suceder en pacientes con diferentes características genéticas y metabólicas, aspectos relacionados con la inmunogenicidad, efectos adversos locales y sistémicos, etc. Entre 1995 y 2007 se aprobaron un total de 174 fármacos biológicos, excluyendo vacunas, productos alérgicos y transfusionales (1.356 en EE. UU. y 105 en Europa). En 41 de ellos (23,6%) se tomaron medidas regulatorias por seguridad (1). Por ello, a pesar que la OMS decidió que los biosimilares no precisaban de una nomenclatura especial, en relación

con el medicamento biotecnológico original y basta con el nombre técnico del principio activo o denominación común internacional (DCI), desde la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) se ha cursado un plan de farmacovigilancia en el que cuando se recibe una nota con posibles reacciones adversas, se debe identificar el fármaco por el nombre completo, junto con su marca comercial, número de lote y nombre del laboratorio titular.

Desde el punto de vista clínico, es necesario garantizar la calidad, la eficacia y la seguridad de los biosimilares para que puedan ser utilizados en las mismas indicaciones de las moléculas originales, en beneficio de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and in the European Union. *JAMA* 2008; 300: 1887-96.

