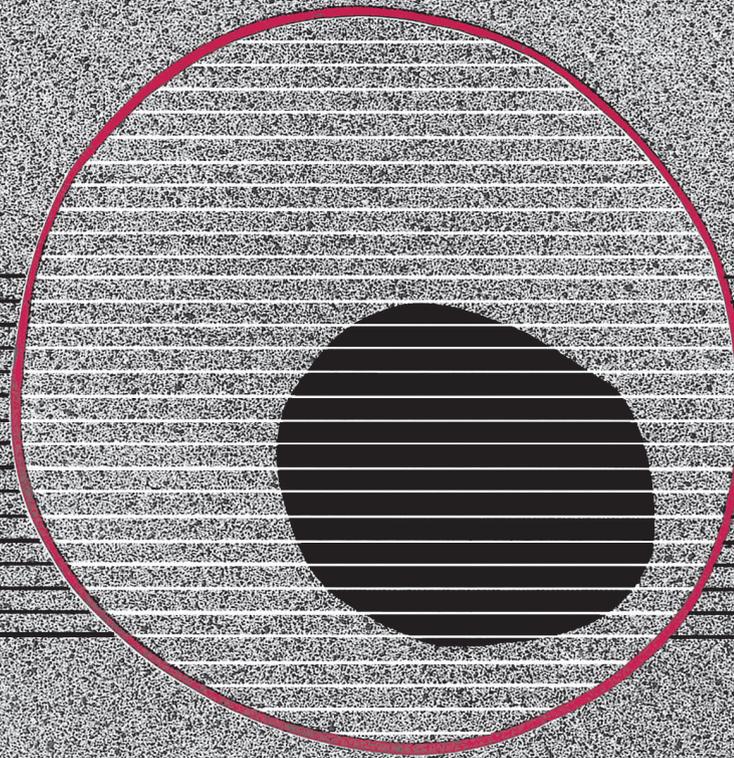


revisiones en

CANCER

VINOELBINA ORAL EN CÁNCER DE PULMÓN

VOL. 22, SUPL. 2, 2008



ARAN

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 2008. 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

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 22

SUPL. 2

Editorial J. L. González Larriba	1
Mecanismo de acción de la vinorelbina J. Remon, P. Lianes, S. Martínez	3
Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón de célula no pequeña. Papel de la vinorelbina intravenosa J. M. Sánchez Torres, L. Iglesias Docampo, H. Cortés-Funes	10
Papel de la vinorelbina intravenosa en el tratamiento del CPCNP avanzado G. López Vivanco, A. Moreno, S. Carrera, I. Rubio, X. Mielgo, A. Muñoz	18
Vinorelbina oral: un tratamiento útil y eficaz del CPCNP V. Alberola, J. M. Gasent	24

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 22

SUPL. 2

Editorial J. L. González Larriba	1
Vinorelbine, mechanism of action J. Remon, P. Lianes, S. Martínez	3
Adjuvant treatment for non-small cell lung cancer. Role of intravenous vinorelbine J. M. Sánchez Torres, L. Iglesias Docampo, H. Cortés-Funes	10
The role of intravenous vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) G. López Vivanco, A. Moreno, S. Carrera, I. Rubio, X. Mielgo, A. Muñoz	18
Oral vinorelbine: a useful and efficient treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) V. Alberola, J. M. Gasent	24

Editorial

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

A pesar de las medidas antitabaco tomadas en los últimos años, la neoplasia de pulmón supone aún la primera causa de muerte por cáncer en el mundo occidental. Podemos decir que anualmente fallecen alrededor de 1.000.000 de personas como consecuencia de este tumor. Entre las distintas variedades existentes, las histologías no microcíticas (CPCNP) suponen en la actualidad el 80-85% de todas ellas.

Desafortunadamente, cerca de las dos terceras partes del CPCNP se diagnostican en pacientes que, por su morbilidad asociada, patologías previas, edad, extensión de la neoplasia, etc., los hacen irsecables y/o inoperables. No hace falta recordar que, salvo un número limitado de estadios precoces y largas supervivencias con radioterapia externa, la cirugía supone un tratamiento estrictamente necesario para lograr la curación de aquellos.

Por tanto la “plaga” de CPCNP no quirúrgicos es tremenda y van a ser subsidiarios de un tratamiento sistémico. A pesar de la inicial resistencia de este tumor a los agentes citostáticos que existían en los años sesenta o setenta (mitomicina, vinblastina, vincristina, etc.), el desarrollo del cisplatino y sus primeras combinaciones en los iniciales años ochenta, permitió observar que el tratamiento quimioterápico en estos pacientes no sólo incrementaba de una forma significativa la supervivencia y la tasa de respuestas de nuestros pacientes, sino que producía un claro beneficio clínico e, incluso, una reducción de costes si lo comparáramos al tratamiento de soporte. Estas realidades han sido difíciles de propagar y transmitir a otros especialistas más nihilistas, aunque la “machacona” realidad y un sinfín de estudios comparativos llevados a cabo, no ha dejado duda de la indicación de estas terapias en el CPCNP no quirúrgico.

Desde hace muchas décadas conocemos las características y utilidad de los alcaloides de la vinca. La vincristina y vinblastina se utilizaron como unos de los pri-

meros fármacos útiles en el tratamiento de leucemias agudas, sarcomas de Ewing, tumores infantiles, etc. Posteriormente salió a la luz la vindesina, que también demostró su actividad en el tratamiento del CPCNP. Sabíamos que su mecanismo de acción se basaba en bloquear la formación del huso mitótico y, por tanto, la división celular.

La síntesis a finales de los años setenta, por Potier, de la vinorelbina i.v. ayudó a optimizar el tratamiento del CPCNP y se pudo confirmar en las décadas siguientes la evidencia de su actividad al combinarla con cisplatino en un estudio que permitió su comercialización en Europa y EE. UU. Le Chevalier y cols. demostraron la superioridad de la combinación de cisplatino y vinorelbina frente a cisplatino + vindesina, estándar en aquellos años.

Precisamente las características estructurales de la vinorelbina que la diferencian de otros alcaloides de la vinca, fundamentalmente la modificación de tener ocho anillos catarantánicos en lugar de nueve como las vincas naturales, permite que sea más lipofílica y, por tanto, una mayor capacidad de penetración en los tejidos tumorales, así como, sí otra severidad en los efectos secundarios que acompañan a estos agentes (neutropenia, neurotoxicidad).

En el tratamiento del CPCNP avanzado la vinorelbina, habitualmente en combinación con el cisplatino, ha demostrado su superioridad a las combinaciones clásicas y su similitud a otras más modernas (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, etc.), con un espectro de toxicidad distinto a estos nuevos agentes.

Los pacientes frágiles y ancianos también han sido tratados con este fármaco en monoterapia, demostrándose su eficacia y beneficio clínico en estudios randomizados.

A partir de que en los primeros años dos mil se demostró el beneficio de la quimioterapia adyuvante en

el tratamiento postquirúrgico de los estadios iniciales, la vinorelbina ha jugado un papel muy importante y consolidado. Así, tanto el estudio de JBR. 10 como el ANITA permitieron ver el beneficio de la asociación cisplatino-vinorelbina adyuvante en los estadios IB, II y IIIA del CPCNP quirúrgicos, aunque una reciente revisión del primero y un análisis retrospectivo del segundo pone en duda el valor de su eficacia, con un mayor seguimiento, en los estadios IB. No hay que olvidar tampoco que otros estudios de tratamiento adyuvante positivos, como el IALT, también incluían pacientes que recibían la pauta cisplatino-vinorelbina. Varios metaanálisis han confirmado estos datos. Por tanto, este fármaco es el que en mayor número de ensayos clínicos ha demostrado su eficacia como adyuvante en combinación con platinos.

Con la llegada de los fármacos dirigidos frente a objetivos moleculares en el tratamiento del CPCNP, tras la demostración del beneficio de la adición de bevacizumab a otros esquemas citostáticos, el estudio FLEX, recientemente ha demostrado, por primera vez, el incremento significativo de la supervivencia al añadir cetuximab, anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra EGFR, a la combinación cisplatino-vinorelbina, demostrando su sinergia con esta pauta.

Durante los últimos años, también, se han incorporado al arsenal terapéutico del CPCNP avanzado diversos agentes con distintos mecanismos de acción, con la peculiaridad de su administración oral. Esto, independientemente de su probada actividad, supone una comodidad para el paciente, reducción de estancias y costes del hospital de día, visitas hospitalarias, etc. La formulación oral de vinorelbina, de reciente disposición, tiene todas las ventajas anteriores, habiéndose demostrado en estudios randomizados su similar eficacia que la forma intravenosa, tanto en monoterapia como formando parte

de combinaciones con cisplatino o carboplatino. Una de las peculiaridades de la forma oral es que la administración de forma simultánea con los alimentos no interfiere en su farmacocinética y que su tolerancia es mejor que la forma i.v. en lo que respecta a la toxicidad hematológica, aunque la emesis es superior.

En este número monográfico, hemos intentado hacer una amplia y actualizada revisión de los nuevos mecanismos de acción de la vinorelbina y el porqué de los mismos, cuál es la realidad de este agente y su papel al compararlo con el resto de los nuevos fármacos en el tratamiento de la enfermedad avanzada, revisar su papel protagonista, en estos momentos, en la terapia adyuvante postcirugía de los estadios operables, así como, una puesta al día de la utilidad y lugar de la vinorelbina oral. Tengo que agradecer a los autores su esfuerzo y capacidad de síntesis de todos sus conocimientos sobre el tema, al tratarse de personas que han contribuido al desarrollo clínico e investigador de la vinorelbina desde sus primeras fases de estudio, así como, la claridad con que han presentado sus opiniones y comentarios.

Pero aún quedan muchos retos por alcanzar y se abre un futuro atractivo para la vinorelbina i.v. y oral. Debemos conocer cuál es su eficacia en la pautas de quimioradioterapia simultánea en los estadios localmente avanzados, confirmar la actividad de la vinorelbina oral en el tratamiento adyuvante, definir el verdadero papel de la pauta de cisplatino-vinorelbina y otras en los pacientes con sobreexpresión de ERCC-1 u otros genes que nos permitan individualizar tratamientos, tanto en el campo de la enfermedad avanzada como en la adyuvancia. Por otra parte, será necesario testar la administración conjunta de vinorelbina oral con los nuevos fármacos biológicos, como erlotinib, bevacizumab, cetuximab, etc.

Mecanismo de acción de la vinorelbina

J. REMON, P. LIANES, S. MARTÍNEZ

Servicio de Oncología. Hospital de Mataró. Barcelona

RESUMEN

Los alcaloides de la vinca son agentes antimitóticos utilizados en el tratamiento del cáncer. Actúan inhibiendo a los microtúbulos. Es un grupo amplio que incluye productos naturales y derivados semisintéticos. Los productos naturales son vincristina y vinblastina, ampliamente usados en diferentes regímenes de tratamientos citostáticos. La investigación de nuevos derivados semisintéticos con mayor efectividad y menor toxicidad, ha permitido el desarrollo de la vindesina y posteriormente la vinorelbina (más efectiva y menos tóxica que las vincas naturales). Finalmente tenemos la vinflunina, vinca semisintética bifluorada derivada de la vinorelbina, con mayor actividad antitumoral que vinorelbina, vinblastina o vincristina (1).

A continuación revisaremos la estructura química de la vinorelbina, su acción en los microtúbulos, el mecanismo de acción de la vinorelbina, factores que modulan la actividad de los alcaloides de la vinca, y finalmente describiremos ciertos aspectos particulares.

PALABRAS CLAVE: Vinorelbina. Microtúbulos. Acción.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA VINOELBINA

Vinorelbina (5'-noranhydrovinblastina) es un fármaco anticancerígeno semisintético que pertenece a la familia de las vincas *Catharanthus*. La vinorelbina fue sintetizada por primera vez por el equipo del profesor Potier a finales de 1970 (2).

Los alcaloides son uno de los grupos de metabolitos secundarios más diversos hallados en los organismos vivos. Este grupo incluye alrededor de 12.000 productos, entre los cuales se encuentran alcaloides indólicos y alcaloides derivados del triptófano, que conforman alrededor de la cuarta parte de todos ellos. Se han aislado alcaloides en varias familias vegetales, pero principal-

ABSTRACT

Vinca alkaloids are antimitotic drugs widely used in cancer treatment. Their antitumor activity is interfering with microtubule assembly and block mitosis. Is a great group that includes natural products and semisynthetic derivatives. Natural products are vincristine and vinblastine, included in combination chemotherapy regimens for the treatment of many common malignancies. Research to develop semisynthetic derivatives of vinca alkaloids with improved efficacy and reduced toxicity has led to several novel agents as vindesine and vinorelbine (more effective and less toxic than natural vincas). Finally, vinflunine is a new semisynthetic bifluorinated derivative of vinorelbine, more effective than vinorelbine, vinblastine or vincristine.

We review vinorelbine's chemistry, microtubules, vinorelbine mechanism of action, and factors which may modulate anticancer activity of vinca alkaloids, and finally oral vinorelbine.

KEY WORDS: Vinorelbine. Microtubules. Action.

mente en las *Apocinaceae*, *Loganiaceae* y *Rubiaceae*. Entre los alcaloides más importantes están los bisindólicos como la vinblastina y la vincristina (3).

Los alcaloides de la vinca tienen una estructura dimérica asimétrica con un núcleo dihidroindol (vindolina) y un núcleo indol (catarantina), unidos por una unión carbono-carbono. En el núcleo de la catarantina existen tres puntos de unión para cadenas laterales (R1, R2, R3) y en función de qué estructuras químicas se unan al anillo catarantínico, obtendremos la vinblastina, vincristina y vindesine (Tabla I).

La vinorelbina (3',4'-dihidro-4'-deoxy-C'-norvincalucoblastina) es un derivado semisintético de la vinblastina. La vinorelbina tiene variaciones a nivel del

núcleo catarantina, al tener 8 anillos catarantinos en vez de 9 como las vincas naturales, permitiendo que sea más lipofílica que otros alcaloides de la vinca (Fig. 1) (4).

TABLA I
CADENAS LATERALES QUE SE UNEN AL ANILLO
CATARANTÍNICO PARA DAR LUGAR A DIFERENTES
VINCAS

Compuesto	R1	R2	R3
Vinblastina	CH3	OCH3	Ac
Vincristina	CHO	OCH3	Ac
Vindesina	CH3	NH2	H

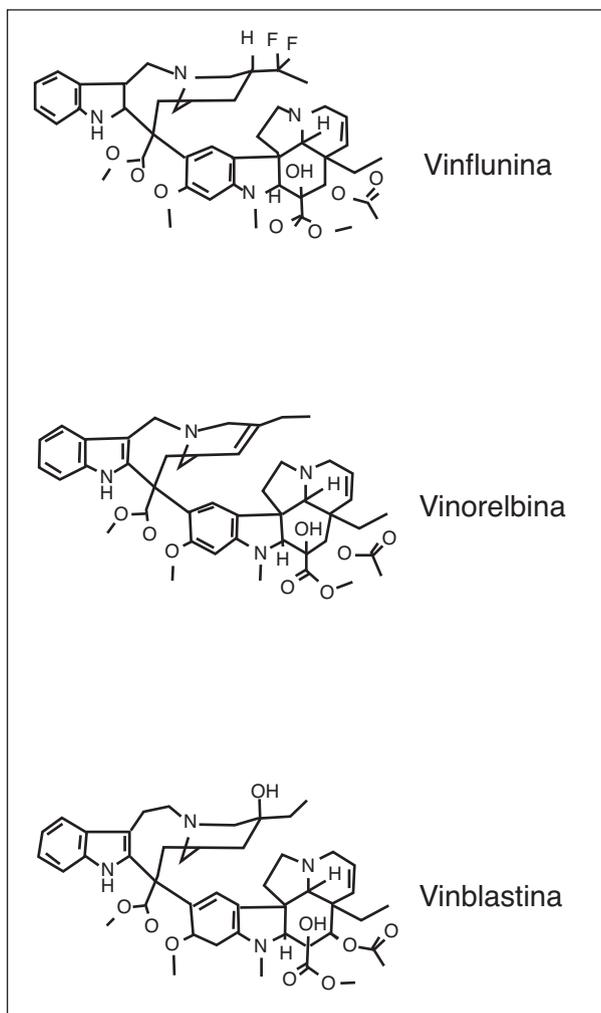


Fig. 1. Estructura química de vinflunina, vinorelbina y vinblastina.

LOS MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son estructuras proteicas cilíndricas que se hallan en todas las células eucariotas. Los microtúbulos se observaron por primera vez en el microscopio electrónico en 1963. Constituyen uno de

los elementos principales del citoesqueleto de las células eucariotas, participando en la organización de diferentes procesos celulares como la forma celular, polaridad de la célula, motilidad celular, transducción de señales, división celular, transporte intracelular y contracción muscular (5).

Los microtúbulos se forman a partir de la unión de dímeros de alfa-tubulina y de beta-tubulina. La unión de dímeros da lugar a la formación de protofilamentos y la unión de 13 protofilamentos forma los microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras tubulares de 25 nm de diámetro exterior y unos 14 nm de diámetro interior con longitudes que varían de pocos nanómetros a micrómetros (6), y además son estructuras dinámicas, pues se forman y desaparecen constantemente. El extremo por el que se van uniendo nuevos dímeros de tubulina al protofilamento, formando así nuevos microtúbulos, se denomina "extremo positivo", y el opuesto, "extremo negativo". El crecimiento sólo se realiza hacia el lado positivo. La unión de las tubulinas requiere de GTP. Las 2 subunidades de tubulina tienen GTP, pero sólo la subunidad beta tiene GTPasa, que permite hidrolizar el GTP a GDP. Cuando un dímero de tubulina se une al protofilamento, el GTP se hidroliza a GDP en la subunidad beta, así pues, en el extremo positivo habrá más GTP (lugar donde se van uniendo los dímeros) y en el extremo negativo más GDP beta (tubulina ya unida al protofilamento) (7).

Como se ha mencionado, los microtúbulos son estructuras dinámicas con continuas polimerizaciones (unión de dímeros) y despolimerizaciones (eliminación de dímeros) mediante un proceso denominado "dinámica microtubular". Cuando en el interior de la célula disminuye la concentración de GTP, el extremo positivo inicia una despolimerización rápida para liberar GTP (Fig. 2) (8).

La dinámica de los microtúbulos se subdivide en 2 procesos: el primero denominado *treadmilling* consiste en el crecimiento neto del microtúbulo por un lado y el acortamiento por el lado opuesto. El *treadmilling* participa en funciones de los microtúbulos como el movimiento polar de los cromosomas durante la anafase. El segundo proceso de la dinámica de los microtúbulos se denomina: "inestabilidad dinámica" y es un proceso en el que el microtúbulo cambia espontáneamente de un proceso de lento crecimiento y rápido acortamiento, y este proceso está regulado por la presencia o ausencia de GTP-tubulina en la parte distal del microtúbulo (9).

Los microtúbulos crecen desde una estructura denominada "centrosoma", desde la cual se extienden hacia la periferia celular, creando un sistema de vías para que las organelas se muevan por la célula. Cuando se va a producir la mitosis se duplican los centrosomas, y estos se desplazan hacia la periferia y los microtúbulos crecen hacia el ecuador de la célula. El centrosoma (centro organizador de los microtúbulos) contiene cientos de proteínas con forma de anillo denominadas "gamma tubulina", que sirve como centro de anclaje para la formación del microtúbulo. El extremo que se une a la gamma tubulina es el extremo negativo (10).

Los microtúbulos forman andamios repartidos por la célula y van creciendo hasta que unas proteínas denominadas "MAP" (*micro-tubulin associated proteins*)

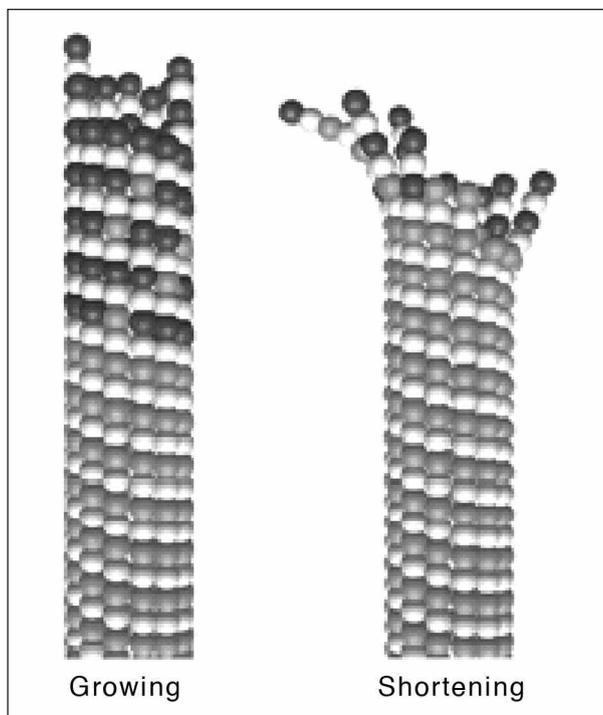


Fig. 2. Estructura tubular del microtúbulo. Cada una de las hileras se denomina "protofilamento" y la unión de 13 de estos da lugar al microtúbulo. Se muestra los dímeros de alfa-beta-tubulina-GDP en gris y blanco, y los dímeros con GTP en blanco y negro. La despolimerización expone las unidades de GDP y se hidrolizan.

anclan estos microtúbulos, evitando así su despolimerización y conectándolos con otras estructuras celulares y otros microtúbulos, dándoles estabilidad (11).

Los microtúbulos son unas organelas celulares dinámicas, cuya función se puede ver interrumpida por una amplia variedad de agentes citostáticos, la mayoría derivados de productos naturales, entre ellos las vincas y los taxanos. Aunque la acción antiproliferativa de estos fármacos es debida al cese de la función de los microtúbulos que constituyen el eje mitótico, impidiendo la división y proliferación celular, los microtúbulos están implicados en otras funciones no relacionadas con la mitosis, como la quimiotaxis, transporte, secreción, locomoción, señales mitogénicas, adhesión, por lo que todos estos fármacos influyen en alterar estas funciones.

MECANISMO DE ACCIÓN

El estudio de los alcaloides extraídos de la *Catharanthus roseus* se inició cuando la planta empezó a usarse en diferentes lugares del mundo como tratamiento para la diabetes, y se apreció granulocitopenia en ratas tratadas con fracciones de esta planta, lo que motivó su estudio como fármaco antineoplásico (12).

El ciclo celular es una serie ordenada de acontecimientos que conducen a la replicación de las células. Se

divide en 4 fases: a) G1 (se producen las enzimas necesarias para la síntesis de ADN y ARN); b) S (se replica en ADN cromosómico); c) G2 (periodo premitótico, en el que se sintetiza el ARN y proteínas); y d) M (se segregan los cromosomas y se produce la división celular. Esta fase puede durar una hora) (13). Las dos fases más importantes del ciclo celular son la fase S y la M. La fase M se puede subdividir en profase, metafase, anafase y telofase. El periodo que hay entre diferentes fases M se denomina "interfase" (periodo de no división celular) (Fig. 3).

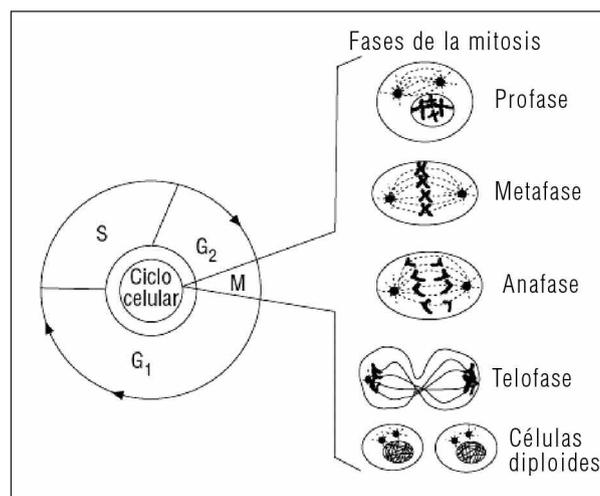


Fig. 3. Fases del ciclo celular.

Los microtúbulos forman parte del entramado mitótico, y están involucrados en la proliferación celular. Durante la interfase los microtúbulos desaparecen hasta que la célula entra en la fase M, momento en el que reaparecen formando el entramado mitótico que une los centrosomas con los cromosomas, que se encuentran alineados en el ecuador celular. Durante la anafase, se separan las cromátidas y migran a polos opuestos dentro de la célula. Finalmente en la telofase, las células se elongan y separan, formando dos células idénticas (Fig. 4) (14).

Durante la interfase, el entramado mitótico desaparece por despolimerización de los microtúbulos y son reemplazados por nuevos microtúbulos. Este recambio dinámico de los microtúbulos es el punto diana para la mayoría de los fármacos con actividad antimitótica. Hay 2 clases de estos medicamentos: agentes estabilizadores de los microtúbulos, que incluye los taxanos y epitolonas, e inhibidores de la polimerización de los microtúbulos como los alcaloides de la vinca (15).

La actividad antiproliferativa de los alcaloides *Catharanthus* es debida a la acción de la inhibición de la mitosis y al acúmulo de las células en metafase. Este fenómeno se produce debido a la disminución de la tensión en el centrómero, ya que los microtúbulos no pueden ejercer fuerzas de tensión sobre los pares de cromátidas a través de los quinetocoros –puntos de anclaje de los microtúbulos en el centrómero– al producirse una

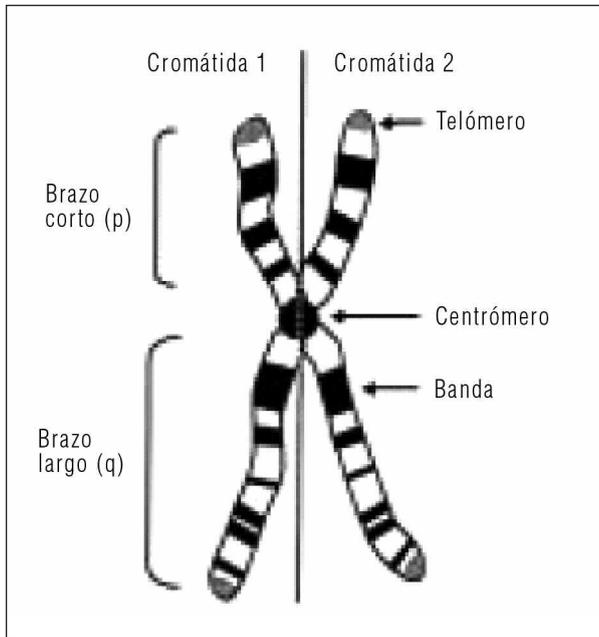


Fig. 4. Estructura de las cromátidas.

alteración en la dinámica de los microtúbulos, favoreciendo su despolimerización por los alcaloides de la vinca. Al perderse esta capacidad de tensión, las células no pueden pasar de la fase metafase a la de anafase interrumpiéndose el ciclo celular (16).

Para ejercer su función los alcaloides de la vinca se unen a la tubulina en una región específica denominada "dominio vinca". Los alcaloides de la vinca se pueden unir con alta afinidad al microtúbulo en la parte distal provocando su despolimerización, y con menor afinidad se pueden unir a la tubulina de la superficie del microtúbulo. Cuando se unen a la zona de baja afinidad a altas concentraciones provocan cambios conformacionales, que dan lugar a la formación de espirales de protofilamentos (17,18). Otras vincas como la vinblastina se unen tanto a la tubulina soluble como directamente al microtúbulo (19). Por el contrario el paclitaxel (fármaco estabilizador de los microtúbulos, ya que ejerce su acción antiproliferativa evitando la despolimerización, y por tanto el acúmulo de los microtúbulos en el interior de la célula), se une en otro dominio de la beta-tubulina dentro de la luz del microtúbulo. En ambos casos lo que sucede es que el ciclo celular se detiene durante la metafase, ya que tanto los inhibidores de la polimerización como los inhibidores de la despolimerización causan alteraciones en la concentración dinámica de microtúbulos en el interior de la célula provocando apoptosis celular (20).

Como se ha comentado, durante mucho tiempo se consideró que la actividad antiproliferativa de las vincas era debida a la despolimerización de los microtúbulos mitóticos. Posteriormente se demostró en estudios *in vitro*, que vincristina y vinblastina tenían actividad antiproliferativa a bajas dosis (< 6 nmol/l) sin variar la cantidad de microtúbulos (21). Es decir, a bajas concentra-

ciones, tanto los fármacos antipolimerización como los estabilizadores de la tubulina tienen un mecanismo de acción común, tienen capacidad antiproliferativa, sin variar la concentración de tubulina en el interior celular, es decir, inhiben a bajas concentraciones el proceso de *treadmilling* de la dinámica de los microtúbulos, evitando que se despolimericen sin que haya un cambio en la masa de microtúbulos intracelulares, al provocar el aumento de tiempo que precisa el microtúbulo para crecer y acortarse evitando la progresión en las fases de mitosis. A altas concentraciones sí que provocan la despolimerización de los microtúbulos.

Los agentes antimitóticos no son realmente agentes antitumorales selectivos, ya que la alteración en el entramado mitótico se dará en todas aquellas células que se estén dividiendo en ese momento, pero dado que el crecimiento de las células tumorales es mucho más rápido que el de las células normales, los agentes antimitóticos se espera que destruyan en mayor proporción a las células cancerígenas (22).

In vitro, vinorelbina ha demostrado ser tan eficaz como vincristina y vinblastina en inhibir los microtúbulos mitóticos (23). Además, la vinorelbina a concentraciones de 2 micromol/l produce la parada de las células en metafase, y a mayores concentraciones (25 micromol/l) despolimerización de los microtúbulos que transportan los cromosomas. Por el contrario, la despolimerización de los microtúbulos axonales ocurre a mayores concentraciones (40 micromol/l), que con vinblastina (30 micromol/l) o vincristina (5 micromol/l), lo que podría explicar la menor neurotoxicidad de la vinorelbina (24). Se desconoce el mecanismo causante de la neurotoxicidad, pero es un proceso que parece depender de los microtúbulos. Además la alta cantidad de tubulina en las neuronas, y el papel de los microtúbulos en el transporte axonal parecen justificar el papel de los microtúbulos en la neurotoxicidad. Conocer el mecanismo exacto permitiría identificar nuevos derivados con menor neurotoxicidad (25).

Otra acción de los agentes antimicrotúbulos es la antiangiogénica. No se conoce con exactitud el mecanismo por el que tienen una acción antivascular, pero se cree que es debida a la capacidad para debilitar el citoesqueleto de las células endoteliales (26). La acción antivascular de las vincas se ha identificado en estudios *in vivo* con vincristina y vinblastina, aunque este efecto se conseguía sólo a dosis próximas a la máxima dosis tolerable. Estudios posteriores *in vitro*, han demostrado el efecto de la vinblastina como antiangiogénico a dosis no citotóxicas y en concentraciones dosis-dependientes, al inhibir la proliferación endotelial celular (27). El efecto antiangiogénico también se ha demostrado en estudios *in vivo* con vinorelbina (28). Los nuevos alcaloides de la vinca con actividad para destruir la vasculatura (como vinflunina, con actividad antivascular demostrada en modelos con células de adenocarcinoma de colon), se distinguen de los fármacos antiangiogénicos en que los alcaloides de la vinca destruyen los nuevos vasos de una forma directa, mientras que los antiangiogénicos previenen la formación de la neovascularización (29).

Una de las principales indicaciones de la vinorelbina es en tumores pulmonares. En un estudio con 13 pacien-

tes con tumores pulmonares les administró vinorelbina 20 mg/m² entre 1 y 3 horas antes de la intervención. Las concentraciones de vinorelbina en el tejido pulmonar fueron 300 veces mayores que las concentraciones sanguíneas a las 3 horas postinfusión (30), este hecho podría explicar la actividad de este fármaco en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

FACTORES QUE PUEDEN MODULAR LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LOS ALCALOIDES DE LA VINCA

Existen diferentes mecanismos por los que se puede crear resistencia a la acción de los alcaloides de la vinca: alteraciones del nivel de la composición de los isotipos de tubulina, proteínas que expulsan el fármaco del interior de la célula, mutaciones somáticas o sobreexpresión de determinados tipos de tubulina.

1. Los microtúbulos se forman a partir de la unión de dímeros de moléculas de alfa-tubulina y de beta-tubulina. Se han descrito 6 isotipos de alfa-tubulina y siete isotipos de beta-tubulina (31). La expresión de estos subtipos puede variar en función del tejido, fase del ciclo celular y estructura de los microtúbulos. Diferentes estudios *in vitro* han mostrado que la composición de los isotipos de beta-tubulina puede influir en la dinámica y estabilidad de los microtúbulos y sensibilidad a los alcaloides de la vinca (32). Algunos autores postulan que la composición de los isotipos de tubulina en tejidos y tumores pueden determinar la toxicidad observada con los fármacos (33). Por todo ello quizás parece razonable investigar nuevos alcaloides de la vinca dirigidos a diferentes isotipos de tubulina (34).

Los microtúbulos están formados por heterodímeros de proteínas, y proteínas asociadoras de microtúbulos, denominadas "MAP". Las MAP constituyen una familia de proteínas que incluyen las MAP2, MAP4, tau y Op18. Las tres primeras participan en la formación de los microtúbulos, mientras que Op18 favorece la despolimerización de los microtúbulos y, por ello, pueden modular la actividad de los agentes que actúan con los microtúbulos como los alcaloides de la vinca. Las MAP interfieren predominantemente con el dominio C-terminal de la beta-tubulina (35).

2. Sobreexpresión de la proteína transmembrana de la p-glicoproteína. Esta está codificada por el gen MDR-1, actúa como una bomba-ATP dependiente que expelle la droga desde la célula, disminuyendo su concentración y su actividad (36). Dado que este es uno de los principales mecanismos de resistencia a las vincas y otros fármacos, puede explicar la falta de actividad de las vincas en aquellos pacientes con resistencia a otros citostáticos por sobreexpresión de MDR.

3. Las mutaciones somáticas en la clase I de las beta-tubulina se han observado en un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña antes del tratamiento, y pueden predecir la sensibilidad a paclitaxel (37). La beta-tubulina III reduce la polimerización de los microtúbulos. Se expresa en tumores neuronales y se asocia a un mayor grado histológico. Así mismo, la sobreexpresión de beta-tubulina III se asocia en diferentes estu-

dios a resistencia a agentes antimicrotúbulos, al producir menos respuestas y con menor supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (38), pero no en adyuvancia, ya que, el subestudio de Winton, en el que se evaluó el papel de la beta-tubulina III en la muestra de 265 de los 482 pacientes del estudio (55%), demostró que los niveles altos de beta-tubulina III implicaban una peor supervivencia y supervivencia libre de progresión en los pacientes que no recibían tratamiento adyuvante con cisplatino y vinorelbina, indicando en este caso que beta-tubulina III podría ser un factor pronóstico en adyuvancia y predictivo en enfermedad avanzada. Esto indica que no todos los factores tienen la misma utilidad en cualquier estadio de la enfermedad. En adyuvancia la supervivencia y supervivencia libre de progresión fue mayor en los pacientes que recibieron cisplatino-vinorelbina y con altos niveles de beta-tubulina III que aquellos que los tenían bajos, aunque en el estudio multivariante los niveles de beta-tubulina III no demostraron ser estadísticamente significativos (39). Diferentes estudios preclínicos han demostrado que la sobreexpresión de beta-tubulina III se asocia a resistencia a paclitaxel en líneas celulares de cáncer de pulmón, ovario, próstata y mama. El mecanismo para esta alteración continúa abierto, pero se supone que puede ser debido a cambios en el punto de unión en la tubulina, o a cambios en las propiedades dinámicas intrínsecas del microtúbulo que los hace menos sensibles a la acción de los agentes antimicrotúbulos. No se sabe si la expresión de beta-tubulina III está relacionado con parámetros concretos, pero en el estudio de Winton se demostró que la sobreexpresión de beta-tubulina III era mayor en mujeres, menores de 60 años, *performance status* 1, y adenocarcinomas, sin que el nivel de expresión tuviera relación con la T ni la N, indicando de nuevo que la beta-tubulina III puede jugar un papel como factor pronóstico (parámetro que impacta en el resultado del paciente independientemente del tratamiento) y predictivo (parámetro que se utiliza para hacer decisiones terapéuticas).

VINORELBINA ORAL

La mayoría de los citostáticos se administran por vía intravenosa. La aparición de nuevos citostáticos orales plantea un reto para el tratamiento del cáncer tanto a los médicos como a los pacientes. En un estudio con más de 100 pacientes en el que se planteaba la preferencia de los pacientes respecto a quimioterapia oral o intravenosa, el 89% expresó su preferencia por la formulación oral a igual efectividad (40).

La vinorelbina oral se absorbe rápidamente (1,5-3 horas) con una vida media de eliminación de 40 horas. Tiene un menor grado de unión a las proteínas plasmáticas (13%), alto grado de unión a las plaquetas (78%) y tiene un metabolismo hepaticobiliar. Los alimentos no influyen en su farmacocinética, y provoca menos náuseas y vómitos si se administra después de haber realizado una comida ligera (41).

Estudios farmacocinéticos indican que la máxima concentración obtenida con la vinorelbina oral es menor

que la obtenida con la vinorelbina intravenosa, pero la exposición total del paciente, expresada por el área bajo la curva (AUC) es comparable (42). Las dosis orales de vinorelbina de 60 ó 80 mg/m² mostraron equivalencia con las dosis endovenosas de 25 y 30 mg/m² (43). Además la ingesta de comida no afecta en la farmacocinética del producto en un estudio con pacientes postingesta (n = 6) vs. no ingesta (n = 6) de tumores sólidos y linfomas (44).

Un problema con la quimioterapia oral, pero no con la quimioterapia endovenosa, es el del vómito dentro de las 2-3 horas después de la administración del fármaco; si es necesario, se ha de repetir la dosis. Un estudio farmacocinético que investigó esta cuestión, mostró que el vómito precoz después de la administración de vinorelbina oral no afectaba en la biodisponibilidad absoluta de la vinorelbina. Este estudio demostró que la absorción de la vinorelbina oral es muy rápida (unos 20 minutos o menos) y completa, antes de que se produzca la emesis por citostáticos, que normalmente ocurre a 1 o 2 horas postadministración. Por este motivo se recomienda la

administración de un antiserotoninérgico previo a la administración de vinorelbina y, en caso de producirse el vómito, no es necesario repetir la dosis. La edad no influye en el aclaramiento de vinorelbina oral (45) y la vinorelbina no tiene interacciones con cisplatino, docetaxel, paclitaxel capecitabina, gemcitabina o ciclofosfamida (46,47). Estos resultados farmacocinéticos establecen las vías para aceptar la equivalencia clínica de la vinorelbina oral respecto a la formulación endovenosa y con igual mecanismo de acción.

CORRESPONDENCIA:

Jordi Remon
Servicio de Oncología
Hospital de Mataró
Ctra. de la Cirera, s/n
08304 Mataró (Barcelona)
3-mail: jremon@cscdm.cat

BIBLIOGRAFÍA

- Ngan V, Bellman K, Hill B, et al. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by semisynthetic vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 225-32.
- Mangeny P, Andriamialisoa RZ, Lallemand JY, et al. 5'-noranhydrovinblastine prototype of a new class of vinblastine derivatives. *Tetrahedron* 1979; 35: 2175-9.
- Loyola-Vargas V, Sánchez-Iturbe P, Canto-Caché B, et al. Biosíntesis de los alcaloides indólicos. Una revisión crítica. *Rev Soc Quim Mex* 2004; 48: 67-94.
- Toso C, Lindley C. Vinorelbine: a novel vinka alkaloid. *Clinical Review. Am J health-Syst Pharm* 1995; 52: 1287-304.
- Wade R. Microtubule: an overview. *Methods Mol Med* 2007; 137: 1-16.
- Downing K, Nogales E. Tubulin and microtubule structure. *Curr Opin Cell Biology* 1998; 10: 16-22.
- Gardner M, Hunt A, Goodson H, Odde D. Microtubule assembly dynamics: new insights at the nanoscale. *Current Opinion Cell Biology* 2008; 20: 64-70.
- Kruczynski J, Carpenter E, Torin J, et al. The evolution of the structure of tubulin and its potential consequences for the role and function of microtubules in cells and embryos. *Int J Dev Biol* 2006; 50: 341-58.
- Mitchison T, Kirchner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* 1984; 312: 237.
- Li O, Sham HL. Discovery and development of antimetabolic agents that inhibit tubulin polymerisation for the treatment of cancer. *Expert Opin Ther Patents* 2002; 12: 1663-1702.
- Chang W, Gruber D, Chari S, et al. Phosphorylation of MAP4 affects microtubule properties and cell cycle progression. *J Cell Sci* 2001; 114 (Pt 15): 2879-87.
- Svoboda GH, Johnson IS, Gorman M, Neuss N. Current status of research on the alkaloids of the vinka rosea Lim (Cathartus roseus G. Don). *J Pharm Sci* 1962; 51: 707-20.
- Ford HJ, Paredes AB. Cancer and cell cycle. *J Cell Biochem* 1999; 32/33 suppl: 166-72.
- Rojas A, Ortiz R, Delgado I. Genética y medicina molecular en cardiología. *Rev Esp Card* 2001; 54: 91-108.
- Jordan M, Kamath K. How do microtubule-targeted drug work? An Overview. *Current Cancer Drug Targets* 2007; 7: 325-34.
- Okouneva T, Hill B, Wilson L, Jordan MA. The effects of vinflunine, vinorelbine, and vinblastine on centromere dynamics. *Mol Cell Therap* 2003; 2: 427-36.
- Jordan MA, Wilson L. Use of drugs to study role of microtubule assembly dynamics in living cells. *Methods in Enzymology*. Vallee R (ed.) Academic Press. London 1998; 298: 252-76.
- Loberts S, Correia JJ. Energetics of vinca alkaloid interactions with tubulin. *Methods Enzymol* 2000; 323: 77-103.
- Nogales E, Whittaker M, Milligan Ra, Downing KH. High-resolution model of microtubule. *Cell* 1998; 96: 79-88.
- Zhou XJ, Rahmani R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. *Drugs* 1992; 44 (Suppl 4): 1-16.
- Jordan MA, Thrower D, Wilson J. Effects of vinblastine podophyllotoxin and nocodazole on mitotic spindles. Implications for the role of microtubule dynamics in mitosis. *J Cell Sci* 1992; 102: 401-6.
- Jordan M. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Curr Med Chem. Anti-Cancer Agents* 2002; 2: 1-17.
- Binet S, Chaineau E, Fellous E et al. Immunofluorescence study of action of navelbine, vincristine and vinblastine on mitotic and axonal microtubules. *Int J Cancer* 1990; 46: 262-6.
- Leveque D, Jehl F. Clinical Pharmacokinetics of vinorelbina. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 184-97.
- Macfarlane BV, Wright A, Benson HA. Reversible blockade of retrograde axonal transport in the rat sciatic nerve by vincristine. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 97-101.
- Nihei Y, Suzuki M, Okano A, et al. Evaluation of antivascular and antimetabolic effects of tubulin binding agents in solid tumor therapy. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 1387-95.
- Cicirello M, Mangiacasale R, Casenghi M. P53 displacement from the centrosomes and p53-mediated G1 arrest following transient inhibition of the mitotic spindle. *J Biol Chem* 2001; 59: 1165.

28. Holwell SE, Hill BT, Bibby. Anti-vascular of vinflunin in the MAC 15A transplantable adenocarcinoma model. *Br J Cancer* 2001; 84: 290.
29. Carlson R. New tubulin targeting agents currently in clinical development. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17: 707-22.
30. Leveque D, Quoix E, Dumont P, et al. Pulmonary distribution of vinorelbina in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33: 176-8.
31. Luduena RF. Multiple forms of tubulin different gene products and covalent modifications. *Int Rev Cytol* 1998; 178: 207-75.
32. Sirotak FM, Danenberg KD, Chen J. Markedly decreased binding of vincristine to tubulin in vinca-alkaloid resistant. Chinese hamster cells is associated with selective overexpression of alpha and beta tubulin isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 21-4.
33. Lobert S, Frankfurter A, Coreia J. Energetics of vinca alkaloids interactions with tubulin isotypes: implications for drug efficacy and toxicity. *Cell Motil Cytoskeleton* 1998; 39: 107-21.
34. Cabral F, Barlow SB. Resistance to antimetabolic agent as genetic probes of microtubule structure and function. *Pharmacol Ther* 1991; 52: 159-71.
35. Walczak CE. Microtubule dynamics and tubulin interacting proteins. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 52-6.
36. Ling V. P-glycoprotein; its role in drug resistance. *Am J Med* 1995; 99 suppl 6A: 31-4.
37. Monzo M, Sánchez JJ, Lee JS, et al. Paclitaxel resistance in non-small cell-lung cancer associated to beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1786-93.
38. Shepherd FA, Rosell R. Weighing tumor biology in treatment decisions for patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007 (Supl. 2): 68-76.
39. Sève P, Dumontet Ch. Is class beta-tubulin III a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol* 2008; 9: 168-75.
40. Liu g, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
41. Gebbia, Puzozzi Ch. Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 915-28.
42. Variol P, Nguyen L, Tranchand B, et al. A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 58: 467-76.
43. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1643-9.
44. Bugat R, Variol P, Roche H, et al. The effects of the food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 40: 285-90.
45. Puzozzi C, Gridelli C. Non-small-cell lung cancer in elderly patients: influence of age on vinorelbine oral pharmacokinetics. *Clin Lung Cancer* 2004; 5: 37-42.
46. Goa KL, Faulds D. vinorelbine: a review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy. *Drugs Anging* 1994; 5: 200-34.
47. Aapro MS, Harper P, Johnson S, et al. Developments in cytotoxic chemotherapy: advances in treatment utilising vinorelbine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 251-63.

Tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón de célula no pequeña. Papel de la vinorelbina intravenosa

J. M. SÁNCHEZ TORRES, L. IGLESIAS DOCAMPO, H. CORTÉS-FUNES

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

RESUMEN

La resección quirúrgica es el tratamiento más efectivo en los estadios iniciales de cáncer de pulmón de célula no pequeña, pero alrededor de la mitad de los pacientes recidivarán en los 5 años posteriores. El metaanálisis del año 1995 concluyó que el tratamiento adyuvante basado en cisplatino induce un modesto incremento del 5% en la supervivencia a 5 años. El estudio aleatorizado IALT (el 27% de los incluidos recibió vinorelbina) corroboró sus resultados. Posteriormente dos ensayos fase III han evidenciado una diferencia absoluta en la supervivencia a los 5 años del 15% en el estudio JBR.10, y del 8,6% en el estudio ANITA, a favor de vinorelbina más cisplatino frente a observación. En ninguno de los ensayos se objetivó beneficio de la adyuvancia en pacientes con estadio I. Vinorelbina como terapia adyuvante es el fármaco de tercera generación que ha establecido en ensayos fase III un incremento significativo de la supervivencia en pacientes con estadios II y III. La utilización de marcadores predictivos de respuesta podría aumentar aún más este beneficio.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón de célula no pequeña. Quimioterapia adyuvante. Vinorelbina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. La incidencia estimada en Europa durante el año 2006 fue de 386.300 casos, siendo sustancialmente más alta en hombres que en mujeres (1). De ellos, 334.800 fallecieron, es decir, el 86,6%. En Estados Unidos, la incidencia estimada para el año 2008 es de 215.000 casos nuevos, y la mortalidad se estima en cerca de 162.000, que supone el 28,6% del total de muertes

ABSTRACT

Complete surgical resection is the most effective treatment for non-small cell lung cancer, yet approximately 50% of patients will relapse at 5 years. The 1995 meta-analysis suggested that cisplatin-based adjuvant chemotherapy could yield a non-significant absolute overall survival advantage of 5% at five years. The randomized IALT study, in which 27% of patients were treated with vinorelbine, confirmed that survival advantage. Later on, two phase III trials showed significant differences in both overall survival and disease-free survival favouring vinorelbine plus cisplatin as postoperative treatment compared with observation. Absolute 5-year survival benefit was 15% in the JBR.10 study and 8.6% in the ANITA trial. None of the trials showed a survival advantage in stage I. Vinorelbine as adjuvant therapy is the third generation agent that has demonstrated an increase in survival in phase III trials for patients with stages II and III disease. The use of predictive markers of response could improve survival even further.

KEY WORDS: Non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy. Vinorelbine.

por cáncer (2). Alrededor del 85% de los casos diagnosticados pertenecen a la variedad histológica de cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP). De ellos, aproximadamente un tercio son resecables y operables en el momento del diagnóstico.

La resección quirúrgica como única terapia ha sido el tratamiento estándar en los estadios iniciales de la enfermedad, y la más efectiva cuando es factible. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo, incluso después de la resección quirúrgica, es muy insatisfactoria. Globalmente, sólo el 50% de ellos estará curado a

los 5 años a pesar de la resección completa de la enfermedad.

La supervivencia en estos estadios precoces disminuye en relación directa a la afectación ganglionar, reflejando su implicación pronóstica. La supervivencia a los 5 años después de la resección completa de la enfermedad es del 67% en estadio IA (pT1N0), del 57% en estadio IB (pT2N0), del 55% en estadio pIIA (pT1 N1), del 39% en estadio pIIB (pT2 N1), y sólo del 23% en estadio pIIIA (pT1-2-3 N2, pT3N1) (3).

Durante muchos años, se ha estado investigando el efecto de la quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante y de la postoperatoria o adyuvante, así como el de la radioterapia torácica complementaria, con el objetivo de mejorar el infausto pronóstico de esta enfermedad.

A pesar de ello, el papel de la terapia adyuvante era controvertido hasta hace pocos años, probablemente debido a que la mayor parte de los estudios no se planificaron con una cohorte suficientemente numerosa de pacientes, y por tanto el poder estadístico para detectar diferencias en la supervivencia era muy bajo. La radioterapia postoperatoria en los estadios precoces incluso ejerce un efecto deletéreo sobre la supervivencia, tal como se ha comprobado en estudios que la han evaluado en distintos estadios de la enfermedad.

El metaanálisis del año 1995 concluyó que el tratamiento adyuvante con combinaciones basadas en platinos producía un incremento de la supervivencia a 5 años un 5% y una reducción del riesgo de muerte de un 13% frente a la resección quirúrgica sola, aunque esta diferencia no alcanzaba la significación estadística (HR 0,87; P = 0,08) (4).

ESTUDIOS ALEATORIZADOS

INTERNATIONAL ADJUVANT LUNG CANCER TRIAL (IALT)

Tomando como base las conclusiones del metaanálisis de 1995, se diseñó el *International Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT), para evaluar el efecto de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino sobre la supervivencia comparado con el grupo control sólo en seguimiento después de la resección completa (5). Entre marzo de 1995 y diciembre de 2000, un total de 1.867 pacientes se aleatorizaron a recibir 3 o 4 ciclos de quimioterapia o a observación. Previamente se llegó al acuerdo de que cada centro participante establecería los estadios patológicos a incluir, la dosis de cisplatino y la droga para combinar con cisplatino, así como la decisión de aplicar radioterapia postoperatoria. Estas condiciones facilitarían el reclutamiento y la generalización de los resultados.

La distribución por estadios fue: estadio I: 36,5%; estadio II: 24,2%; y estadio III: 39,3%. Eran carcinomas epidermoides el 46%, y adenocarcinomas alrededor del 40%. Los fármacos seleccionados para acompañar a cisplatino fueron: etopósido en el 56,5% de los pacientes, vinorelbina en el 26,8%, vinblastina en el 11,0%, y vindesina en el 5,8%. Vinorelbina se administró a dosis de 30 mg/m² semanal. De los 932 pacientes asignados a

quimioterapia, el 73,8% recibieron al menos 240 mg de cisplatino por metro cuadrado de superficie corporal.

Una cuarta parte de los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria, 22,9% en el grupo adyuvante y 27,7% en el control. La mayoría de ellos con invasión ganglionar N2, sólo el 9,9% con estadio N0 o N1. La mediana de la dosis total de radioterapia fue 50 Gy.

El tratamiento fue bien tolerado. La mayor parte de los efectos tóxicos grado 4 se relacionaron con dosis de cisplatino iguales o superiores a 100 mg/m² (neutropenia 17,5%, trombocitopenia 2,6%, emesis 3,3%). La tasa de muertes tóxicas como consecuencia del tratamiento fue del 0,8%.

Con una mediana de seguimiento de 56 meses (4,7 años), la quimioterapia adyuvante alargó la supervivencia a 5 años en un 4,1% en comparación con los pacientes tratados únicamente con resección quirúrgica: 44,5 *versus* 40,4%, con un *hazard ratio* (HR) para muerte de 0,86 (p < 0,03) (Tabla I). De la misma forma, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue superior en el grupo asignado a quimioterapia: 39,4 *versus* 34,3% (p < 0,003). En un análisis por subgrupos, el beneficio fue directamente proporcional al estadio y al tamaño del tumor, es decir, mayor en estadio III y en tumor igual o superior a 3 centímetros.

El incremento en la supervivencia confirma los resultados del metaanálisis y está en línea con el beneficio que aporta el tratamiento adyuvante en otros tumores malignos.

De forma retrospectiva, se analizó por inmunohistoquímica la expresión de la proteína ERCC1 (*Excision Repair Cross-Complementation group 1*) en el tejido tumoral de la pieza quirúrgica de 761 pacientes incluidos en el ensayo (6). El mecanismo de acción del cisplatino está causado por la formación de puentes o aductos en las cadenas de ADN. Dentro de las vías de reparación del ADN, la vía NER (*Nucleotide Excision Repair*) juega un papel fundamental en la eliminación de estos aductos para la posterior reparación de la cadena de ADN. ERCC1 es un gen con una importancia crítica en la vía NER. Niveles elevados en la expresión de ERCC1 se han asociado a resistencia a cisplatino, y niveles bajos, con mayor tasa de respuestas y supervivencia en pacientes tratados con combinaciones basadas en cisplatino (7,8). En el estudio IALT, en los pacientes con ERCC1 negativo, la supervivencia resultó significativamente más larga en el grupo de quimioterapia que en el control (p = 0,002), mientras que no hubo diferencia entre ambos grupos cuando ERCC1 era positivo. Teniendo en cuenta el diferente mecanismo de acción entre etopósido y los alcaloides de la vinca, sería interesante un análisis diferencial según el tratamiento administrado.

En el año 2004 se publicaron dos metaanálisis en los cuales se añadían los datos de los ensayos aleatorizados publicados hasta ese momento, incluyendo el estudio IALT. En el primero (9), se atribuye una ventaja significativa de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino frente a la cirugía sola con un HR de 0,891 (p = 0,012). En el segundo (10), el tratamiento postoperatorio con combinaciones de cisplatino se asoció a una

reducción relativa de la mortalidad del 11% (HR 0,89; $p = 0,004$), que se traduce en un aumento de la supervivencia a 5 años del 4%, es decir, sería necesario tratar a 25 pacientes para prevenir una muerte en esos 5 años.

En el Congreso de ASCO de 2008 (11) se presentó una actualización de los datos del estudio IALT, con un seguimiento de 7,5 años. Se mantiene un modesto incremento absoluto de 3,9% en la supervivencia a los 5 años (HR 0,86; $p = 0,01$), mientras que calculada a 8 años de seguimiento resulta no significativa, con un HR de 0,91 ($p = 0,10$). La ventaja en la supervivencia libre de enfermedad continua siendo significativa (HR 0,88; $p = 0,02$). La mortalidad por causas distintas al cáncer es superior en el grupo adyuvante (HR 1,34; $p = 0,06$). Por el contrario, la tasa de recidivas locales y a distancia es mayor en el grupo control ($p = 0,002$ y $p = 0,02$; respectivamente). No hay diferencias en lo referente a la aparición de segundos tumores malignos. El marcador ERCC1 se mantiene como predictivo del efecto sobre la supervivencia derivada de la quimioterapia postoperatoria. En conclusión, la terapia adyuvante continúa protegiendo contra la recurrencia de la enfermedad después de 5 años, pero se detecta un inesperado exceso de muertes a partir de ese momento en el grupo que recibió quimioterapia, cuyas causas no están claras. Es, por tanto, imprescindible mantener un seguimiento prolongado en todos los estudios de adyuvancia, que nos ayude a entender los aspectos positivos y negativos de la quimioterapia postoperatoria, y que nos permita ofrecer el mejor tratamiento a nuestros pacientes.

ENSAYO CANADIENSE JBR.10

Los nuevos agentes quimioterápicos que, combinados con platinos, comenzaron a utilizarse en el tratamiento del CPCNP avanzado en los años noventa (taxanos, gemcitabina, vinorelbina y camptotecinas), exhibieron una superioridad significativa en la tasa de respuestas y en la supervivencia frente a los esquemas tradicionales. Vinorelbina en conjunción con cisplatino fue el primer régimen con un agente nuevo que consiguió un beneficio estadísticamente significativo sobre un régimen antiguo (12). El Southwest Oncology Group (SWOG) confirmó la eficacia de vinorelbina más cisplatino en pacientes con CPCNP metastático en un ensayo fase III (13). Esta combinación se estableció así en el estándar del SWOG. Posteriormente, un estudio fase III en pacientes con enfermedad avanzada comparando vinorelbina más cisplatino y paclitaxel más carboplatino concluyó que la eficacia en cuanto a tasa de respuestas (28 vs. 25%), supervivencia al año (36 vs. 38%), y supervivencia mediana (8 meses en ambos grupos), era idéntica, pero con una toxicidad hematológica y emetógena superior en aquellos que recibieron vinorelbina más cisplatino (14). Es de destacar que en todos estos estudios la vinorelbina se administró semanalmente de forma ininterrumpida. Estudios más recientes han demostrado una eficacia equiparable con una menor toxicidad cuando la vinorelbina se administra los días 1 y 8 cada 21 días.

Por esta razón, cuando en 1994 el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) diseñó el ensayo JBR.10 en pacientes con estadios IB y II, seleccionó este esquema como tratamiento adyuvante.

El estudio JBR.10 (15) es un ensayo fase III en el que, entre julio de 1994 y abril de 2001, 482 pacientes fueron aleatorizados a quimioterapia (242 pacientes) o a observación (240 pacientes), con estratificación por el estado ganglionar (N0 versus N1) y la presencia o ausencia de mutación ras. El objetivo principal era la supervivencia global.

Se incluyeron pacientes con estadios patológicos T2N0, T1N1 y T2N1. La dosis de cisplatino fue 50 mg/m² los días 1 y 8 cada 4 semanas por un total de 4 ciclos, y la de vinorelbina, 30 mg/m² semanal durante 16 semanas. Debido a una elevada toxicidad hematológica, en 1995 se procedió a una enmienda en la dosis de vinorelbina, que se redujo a 25 mg/m² semanal.

La edad mediana fue 61 años, y el 53% eran adenocarcinomas. El porcentaje de distribución por estadios en ambos grupos (quimioterapia/observación) fue: IB: 46/45, IIA: 16/13, IIB: 38/42.

La mediana del número de ciclos administrados fue 3. El 48% recibió los 4 ciclos estipulados. El 77% tuvo al menos una reducción o una omisión de dosis, y el 55%, uno o más retrasos, la mayor parte por neutropenia el día 15 del ciclo, en que estaba previsto administrar vinorelbina. La neutropenia fue el efecto secundario severo más frecuente. La toxicidad hematológica grado 3 ó 4 presente fue: neutropenia en el 73%, anemia en el 7%, y trombocitopenia en el 1%. Sufrió neutropenia febril el 7%. Otras toxicidades no hematológicas grado 3 ó 4 se observaron en un porcentaje igual o menor al 10%. La tasa de muertes relacionadas con el tratamiento fue del 0,8%, equiparable a la documentada en otros estudios similares.

La quimioterapia prolongó significativamente la SLE en comparación con la observación (HR 0,60; $P < 0,001$), con una mediana que no se había alcanzado en el grupo adyuvante y era de 46,7 meses en el grupo control. La SLE a los 5 años fue del 61 y del 49%, respectivamente ($P = 0,08$) (Tabla I).

TABLA I

ENSAYOS IALT, JBR.10 Y ANITA: ESTADIOS INCLUIDOS, SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) Y SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

	IALT (n = 1.867)	JBR.10 (n = 482)	ANITA (n = 840)
Estadios (%)	I: 36,5 II: 24,2 III:	IB: 45 II: 55 —	IB: 36 II: 24 IIIA: 39
SLE a 5 años (%)	39,4 vs. 34,3	61 vs. 49	—
Mediana SLE (meses)	—	N.A. vs. 46,7	36,3 vs. 20,7
SG a 5 años (%)	44,5 vs. 40,4	69 vs. 54	51,2 vs. 42,6
Mediana SG (meses)	—	94 vs. 73	65,7 vs. 43,7

La supervivencia mediana con adyuvancia fue de 94 meses, y de 73 meses con observación (HR 0,69; $p = 0,04$). Se consiguió un incremento absoluto con vinorelbina más cisplatino del 15% a los 5 años: 69 frente a 54% ($p = 0,03$) (Fig. 1).

El análisis por subgrupos no mostró diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con estadio IB en ambos grupos ($p = 0,79$), con un beneficio de la quimioterapia de solo el 7% a los 5 años, que desaparecía a los 6 años, en que la supervivencia era mayor en el grupo control. Por el contrario, sí halló diferencias en aquellos con estadio II, con una supervivencia mediana de 80 y 41 meses, respectivamente (HR 0,59; $p = 0,004$), y un incremento en la supervivencia a los 5 años del 20% (Fig. 1).

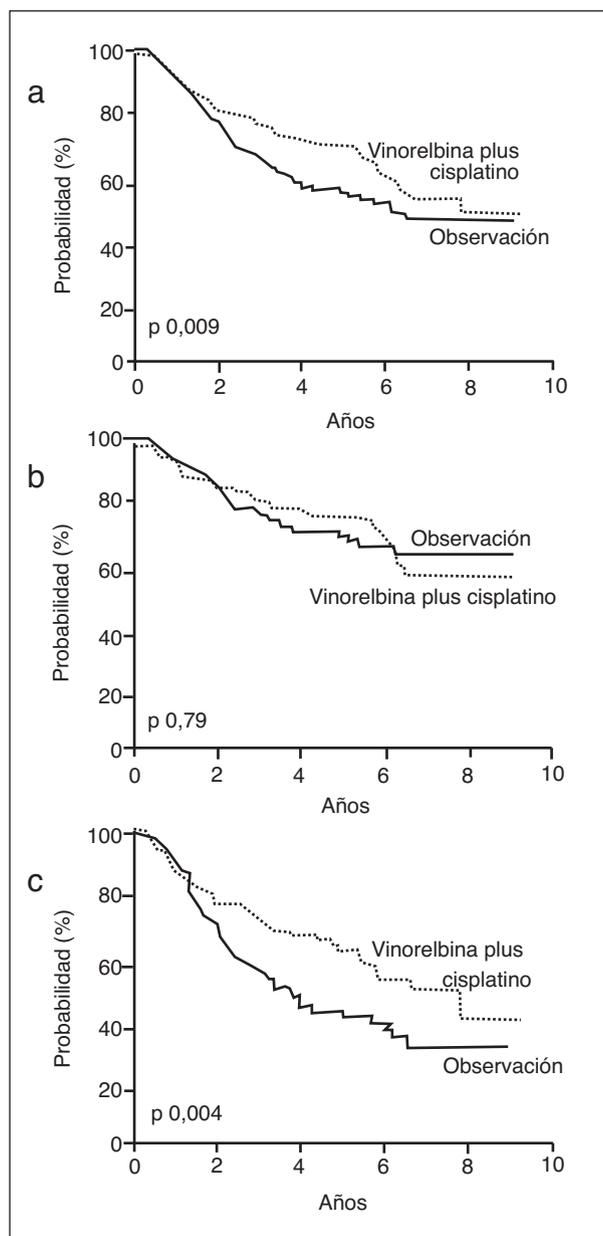


Fig. 1. Ensayo JBR.10. a) Supervivencia global. b) Supervivencia en estadio IB. c) Supervivencia en estadio II.

En 450 pacientes (93%) se obtuvo información relativa a las mutaciones de *ras*. La supervivencia mediana en pacientes sin mutación fue de 74 meses en el grupo control y no se había alcanzado en los que recibieron quimioterapia ($p = 0,03$). Por el contrario, la quimioterapia postoperatoria no parece aportar beneficio en la supervivencia en pacientes portadores de mutación de *ras* ($p = 0,87$). Sin embargo, el análisis de interacción de las mutaciones de *ras* sobre el efecto del tratamiento no fue estadísticamente significativo ($p = 0,29$), es decir, la mutación de *ras* no fue un predictor de supervivencia.

En el análisis de regresión de Cox, la administración de quimioterapia ($p = 0,006$), y la histología epidermoide comparada con adenocarcinoma ($p = 0,005$) se asociaron a una mejor supervivencia. De la misma forma, la edad avanzada ($p = 0,001$), el género masculino ($p = 0,03$), y la neumonectomía comparada con una resección menor ($p = 0,02$), se asociaron con una supervivencia más corta.

Este estudio evidencia el beneficio significativo en la supervivencia obtenida con la administración postoperatoria de la combinación de vinorelbina más cisplatino en pacientes con estadio patológico II, en comparación con la observación, con una toxicidad hematológica tolerable.

Más del 50% de los diagnósticos de cáncer de pulmón ocurren en pacientes mayores de 65 años, y alrededor del 30-40% en mayores de 70 años (16). Un estudio retrospectivo (17) no encontró diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia específica de enfermedad entre ≤ 65 y > 65 años incluidos en el ensayo JBR.10. Los pacientes de edad avanzada recibieron menores dosis de cisplatino y vinorelbina que los más jóvenes, aunque la toxicidad fue semejante en ambos grupos de edad. Y, a pesar de una intensidad de dosis menor, la población de edad más avanzada obtuvo similares efectos positivos, estadísticamente significativos, de la quimioterapia postoperatoria (HR 0,61; $p = 0,04$). También se obtuvo un resultado similar en la supervivencia específica de enfermedad. Cuando se analiza el subgrupo de mayores de 75 años, encontramos que, mientras que la supervivencia específica por cáncer de pulmón es similar a los otros subgrupos de edad, la supervivencia global es menor. La explicación es que las muertes no relacionadas con cáncer de pulmón son proporcionalmente más frecuentes en estos pacientes que en los otros subgrupos.

ENSAYO ANITA

En 1994 comenzó un ensayo internacional fase III en pacientes con resección completa en estadios IB, II, y IIIA para determinar el efecto sobre la supervivencia de la adyuvancia con vinorelbina y cisplatino frente a control: *Adjuvant Navelbine International Trialist Association* (ANITA) (18).

Entre diciembre de 1994 y diciembre de 2000, se aleatorizaron 840 pacientes, 407 a quimioterapia y 433 a observación. Investigadores españoles reclutaron la cuarta parte del total de pacientes.

El tratamiento consistió en vinorelbina 30 mg/m² los días 1, 8, 15, y 22, y cisplatino 100 mg/m² el día 1 de cada ciclo, en ciclos cada 4 semanas, por un total de 4 ciclos.

Se recomendó radioterapia postoperatoria en los pacientes con enfermedad ganglionar positiva.

La intervención quirúrgica fue lobectomía en el 58% y neumonectomía en el 37%. El estadio patológico fue IIIA en el 39%, estadio II en el 24%, y estadio IB en el 36%.

En el 50% de los pacientes asignados al grupo de quimioterapia se administraron los 4 ciclos previstos. El 38% recibió más del 66% de la dosis total planeada de vinorelbina, y el 63%, más del 66% de la dosis total planeada de cisplatino.

La toxicidades hematológicas más frecuentemente reportadas fueron: neutropenia en el 92% (grado 3-4, 85%), anemia en el 78% (grado 3-4, 14%), trombocitopenia en el 14% (grado 3-4, 3%), y neutropenia febril en el 9%. Otros efectos secundarios fueron náuseas y vómitos en el 80% (grado 3-4, 27%), astenia en el 82% (grado 3-4, 28%) o neuropatía periférica en el 28% (grado 3-4, 3%). Siete muertes (2%) se consideraron relacionadas con el tratamiento.

En el momento del análisis, con un seguimiento mediano de 76 meses en el grupo adyuvante, y de 77 meses en el grupo control, estaban vivos el 49 y el 42%, respectivamente. La supervivencia mediana fue 65,7 meses en el grupo de quimioterapia y 43,7 meses en el grupo en observación (HR 0,80; $p = 0,017$), con un aumento absoluto a los 5 años de 8,6% (Fig. 2). En el modelo proporcional de Cox, el tratamiento adyuvante, la edad menor de 55 años, el estadio I y II, y la ausencia

de invasión ganglionar, se identificaron como factores pronósticos independientes de supervivencia.

La mediana en la SLE fue 36,3 meses en el grupo adyuvante y 20,7 meses en el grupo control (HR 0,76; $p = 0,002$), con una diferencia absoluta de 8,7% a los 5 años (Tabla I).

Pero, de nuevo, no se demostró beneficio en la supervivencia en estadio IB. La supervivencia a 5 años en los pacientes con estadio IB fue 62% en el grupo de quimioterapia y 64% en el grupo control (HR 1,10), mientras que fue 52 y 39% en pacientes con estadio II (HR 0,71), y 42 y 26% en estadio IIIA (HR 0,69) (Fig. 2).

De acuerdo a la invasión ganglionar, la supervivencia a 5 años cotejada entre los pacientes tratados y aquellos en observación fue: N0: 58 versus 61% (HR 1,14), N1: 52 versus 36% (HR 0,67), y N2: 40 versus 19% (HR 0,60).

Se aplicó radioterapia postoperatoria al 28% (232 pacientes), predominantemente en pacientes del grupo control (22 versus 33%, $p = 0,0002$). El 50% con enfermedad N2, el 29% con N1, y el 13% con N0. Se utilizó acelerador lineal de alta energía, con una dosis total entre 45 y 60 Gy. En pacientes con estatus N1 la mayor supervivencia se observó en aquellos que recibieron quimioterapia pero no radioterapia. En pacientes con estatus N2 la mayor supervivencia la alcanzaron aquellos tratados con quimioterapia y posterior radioterapia torácica (Tabla II) (19). Este análisis sugiere un efecto negativo de la radioterapia en enfermedad N1 y positivo en N2. Pero, puesto que la radioterapia torácica en aquellos pacientes con estadificación patológica N2 continua siendo controvertida, están en marcha estu-

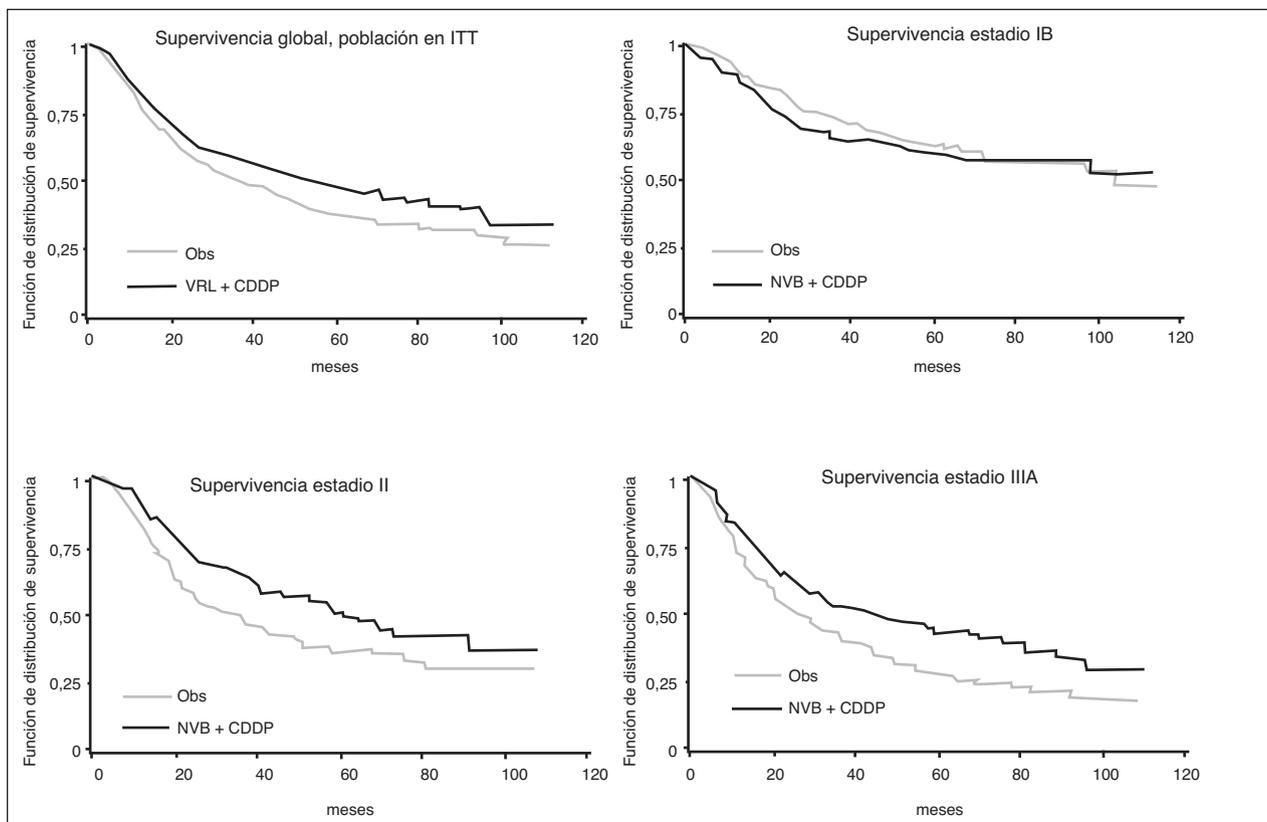


Fig. 2. Ensayo ANITA. Supervivencia global y de acuerdo al estadio de la enfermedad.

TABLA II

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%) Y SUPERVIVENCIA MEDIANA DE ACUERDO A LA ADMINISTRACIÓN O NO DE RADIOTERAPIA (RT) POSTOPERATORIA EN EL ENSAYO ANITA		
	N1	N2
Observación	31,4% (25,9 meses)	16,6% (12,7 meses)
RT postoperatoria	42,6% (50,2 meses)	21,3% (22,7 meses)
Quimioterapia	56,3% (93,6 meses)	34% (23,8 meses)
Quimioterapia + RT postoperatoria	40,0% (46,6 meses)	47,4% (47,4 meses)

dios prospectivos aleatorizados para establecer su papel definitivo.

El estudio ANITA consolida la utilización del tratamiento quimioterápico adyuvante en pacientes con estatus patológico N1 y N2, al conseguir un significativo incremento en la supervivencia global y libre de recaída. Y es el segundo ensayo en demostrar la eficacia de la combinación de vinorelbina y cisplatino como terapia postoperatoria después de la resección completa.

La toxicidad observada muy probablemente sea consecuencia de las elevadas dosis de cisplatino (100 mg/m²) y de vinorelbina (30 mg/m² semanal). En el estudio JBR.10 la reducción a 25 mg/m² y la administración de cisplatino dividida en los días 1 y 8 del ciclo supuso una atenuación de los efectos indeseables, hematológicos y no hematológicos. Mejor aún sería la utilización del esquema de cisplatino 70-80 mg/m² el día 1, y vinorelbina 30 mg/m² los días 1 y 8, en ciclos cada 21 días. Desde hace años se sabe que dosis menores a 100 mg/m² de cisplatino son igualmente activas y, obviamente, menos tóxicas. Recordemos que es uno de los agentes más emetógenos, neurotóxicos y nefrotóxicos. Recientemente Gebbia y cols. (20) han publicado un trabajo en el que demuestran que el esquema de administración en días 1 y 8 cada 21 días induce una eficacia similar al esquema de 4 semanas (cisplatino 100 mg/m² día 1 y vinorelbina 30 mg/m² días 1, 8 y 15) en términos de tasa de respuestas (32 versus 34%), mediana de tiempo a la progresión (4,6 versus 4,5 meses), supervivencia mediana (10 versus 9,45 meses) y supervivencia a 1 año (36 versus 31%). La toxicidad, sin embargo, se vio significativamente reducida con el régimen trisemanal: leucopenia grados 3-4 (22 versus 47%, p = 0,0009), neutropenia grados 3-4 (34 versus 68%, p = 0,0001), y fiebre neutropénica (5 versus 12%, p = 0,026). De la misma forma, se demostraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a la toxicidad (3 versus 16%, p = 0,0009), en la omisión de terapia (10 versus 24%, p = 0,0037) y en la reducción de la intensidad de dosis (9 versus 22%, p = 0,0001). En definitiva, el esquema de tratamiento días 1 y 8 favorece el cumplimiento del tratamiento con una mayor intensidad de dosis por una menor toxicidad, manteniendo la eficacia terapéutica.

METAANÁLISIS LACE Y LACE-VINORELBINA

El metaanálisis LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) (21) ha estudiado los datos de ensayos posteriores al metaanálisis de 1995 que comparaban quimioterapia basada en cisplatino versus no quimioterapia, o quimioterapia basada en cisplatino y radioterapia secuencial versus radioterapia postoperatoria en pacientes completamente resecados. Para ello, toma en consideración el análisis agrupado de datos individuales de pacientes incluidos en grandes ensayos aleatorizados. Está dirigido a identificar las opciones de tratamiento o los subgrupos asociados con un mayor beneficio de la terapia adyuvante. Fueron elegibles 5 ensayos aleatorizados, con un total de 4.584 pacientes: IALT (5), JBR.10 (15), ANITA (18), ALPI (22), y *Big Lung Trial* (23).

El estudio LACE constata un incremento significativo en la supervivencia de la quimioterapia postoperatoria (HR 0,89; p = 0,004), frente a no quimioterapia, que corresponde a una reducción en el riesgo de muerte del 11%, y un beneficio absoluto del 5,4% a los 5 años (Fig. 3). El efecto sobre la SLE también favorece a la quimioterapia (HR 0,84; p < 0,001), con un aumento absoluto de 5,8% a los 5 años. El análisis específico de las muertes por cáncer de pulmón revela una mejoría absoluta del 6,9% a los 5 años (HR 0,83; p < 0,001). Sin embargo, la proporción de muertes por otras causas distintas de cáncer de pulmón es superior en el grupo adyuvante (HR 1,36; p = 0,004). Este incremento ocurrió sobre todo en los primeros 6 meses de seguimiento.

El efecto positivo de la quimioterapia fue independiente del género, la edad, la histología, el tipo de cirugía, la radioterapia o la dosis total de cisplatino planeada.

Excluyendo el pequeño número de pacientes con estadio IA, no se observó una variación significativa en el efecto de la quimioterapia según el estadio de la enfermedad, aunque el beneficio es superior en estadios II y III: IB (HR 0,93; IC95%; 0,78-1,10), II (HR 0,83; IC95%; 0,73-0,95) y III (HR 0,83; IC95%; 0,72-0,94).

El efecto de la quimioterapia resultó significativamente mayor en los pacientes con un mejor *performance status* (PS), lo que sugiere que combinaciones con cisplatino no se debieran recomendar en pacientes con PS 2, por su probable efecto deletéreo.

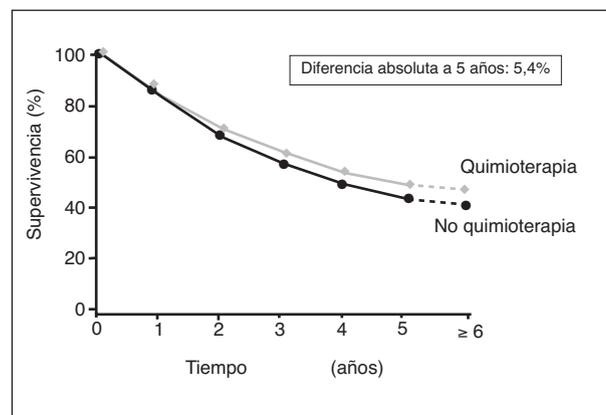


Fig. 3.

El efecto de la combinación de cisplatino más vinorelbina obtuvo un efecto marginalmente mejor que las otras combinaciones: $p = 0,11$ para la supervivencia global y $p = 0,07$ para la SLE. La diferencia fue significativa cuando las otras dos combinaciones se agruparon: $p = 0,04$ para la supervivencia global y $p = 0,02$ para la SLE. En lo relativo a la dosis planeada de cisplatino, cuando se contemplan solo dos categorías, ≤ 300 mg/m^2 y > 300 mg/m^2 , había una tendencia a favor de la dosis alta de cisplatino: $p = 0,10$ para la supervivencia global y $p = 0,09$ para la SLE. No obstante, el mayor efecto sobre la supervivencia observado con el esquema vinorelbina más cisplatino debe ser interpretado con cautela, ya que la dosis total de cisplatino recibida fue significativamente más elevada en pacientes tratados con vinorelbina, por lo cual es imposible separar el efecto de la dosis de cisplatino del producido por la droga acompañante.

Teniendo en cuenta que el esquema vinorelbina-cisplatino es el más utilizado en los ensayos examinados en el metaanálisis LACE, el objetivo del proyecto LACE-vinorelbina (24) es estimar el beneficio del tratamiento con esta combinación, e identificar las características asociadas al mismo. Se confrontaron los datos de 1.888 pacientes aleatorizados en los ensayos IALT, BLT, JBR.10 y ANITA. El 26% tenían enfermedad estadio III; el 38%, estadio II; el 34%, estadio IB; y sólo el 2%, estadio IA. Los resultados ratifican la superioridad de vinorelbina más cisplatino frente a observación en la supervivencia ($p = 0,0007$), con una diferencia absoluta a los 5 años del 8,9% (Fig. 4). Una vez más, el efecto de la combinación se observa en estadios II y III pero no en estadio I. La acción de la quimioterapia no se ve afectada por otros factores, excepto el buen PS. Vinorelbina más cisplatino aparece como la combinación más prometedora, aunque es necesario conocer el papel de cada una de las drogas, así como las dosis óptimas y la duración del tratamiento.

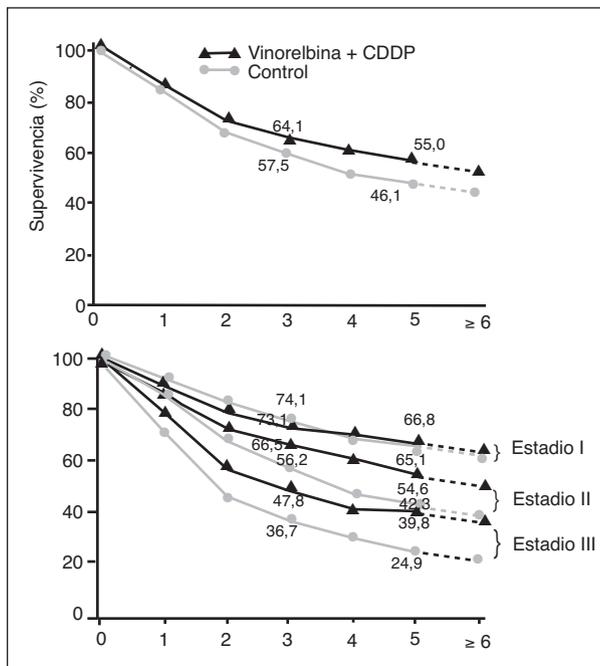


Fig. 4.

CONCLUSIONES

Muchas de las preguntas que permanecen sin contestar serán probablemente aclaradas con la actualización del metaanálisis con los datos de 37 ensayos aleatorizados que se está llevando a cabo. Es obligatorio confirmar que las muertes debidas a causas distintas al cáncer son más numerosas en los pacientes tratados con quimioterapia postoperatoria, y determinar si están relacionadas con el tratamiento. Por estas y otras razones, es necesario facilitar estudios con marcadores pronósticos de recidiva que nos definan los subgrupos de pacientes más susceptibles de esta y, en ese caso, candidatos a la terapia adyuvante, y también estudios con marcadores predictivos de respuesta a los agentes, quimioterápicos o dirigidos a dianas moleculares, que nos ayuden a seleccionar el tratamiento idóneo para cada paciente.

En esta línea, BRCA1 se ha identificado como marcador pronóstico en pacientes completamente resecaos (25). BRCA1 es un componente de varias vías en la reparación de ADN, que regula la apoptosis inducida por la quimioterapia (26,27). Baja expresión de BRCA1 induce a una mayor sensibilidad a cisplatino y etopósido, y resistencia a agentes que interfieren con los microtúbulos, como paclitaxel y vincristina (28). La reconstitución de BRCA1 en células carentes del mismo da lugar a un incremento en la resistencia a cisplatino y, a la vez, en la sensibilidad a agentes antimicrotúbulo, como paclitaxel y vinorelbina (26,29). En pacientes con cáncer de pulmón resecao que habían recibido cisplatino-gemcitabina como tratamiento neoadyuvante, los niveles bajos de expresión de BRCA1 en el tejido tumoral se asociaron a una supervivencia más larga en comparación con aquellos con niveles elevados ($p = 0,01$) (30). Niveles de expresión de BRCA1 podrían ser útiles como predictivos de respuesta a vinorelbina.

Podemos concluir afirmando que el tratamiento adyuvante con combinaciones basadas en cisplatino mejora la supervivencia de los pacientes después de la resección completa. Y que vinorelbina en combinación con cisplatino es el fármaco de tercera generación que ha establecido su eficacia como terapia postoperatoria en ensayos aleatorizados, y el más prometedora frente a otras combinaciones evaluadas. Su tolerancia se incrementa cuando se utiliza en esquemas de día 1 y 8, con dosis de cisplatino de 70-80 mg/m^2 . La selección de vinorelbina como tratamiento más indicado según los marcadores moleculares predictores de respuesta, potenciaría aún más su eficacia antitumoral y su efecto positivo sobre la supervivencia en los pacientes después de la resección quirúrgica.

CORRESPONDENCIA:

José M. Sánchez Torres
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital 12 de Octubre
 Ctra. Andalucía km 5,4
 28041 Madrid
 e-mail: jmsanchez@hdocesalud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-92.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
3. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
5. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected NSCLC. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
6. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-91.
7. Lord RV, Bravender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
8. Cobo M, Isla D, Massuti B, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747-54.
9. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-7.
10. Sedrakyan A, van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414-9.
11. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, Bergman B, Chabowski M, LePechoux C, Kozlowski M, Tarayre M, Pignon JP, IALT Collaborative Group. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 26, No 15S (May 20 Suppl), 2008: 7507.*
12. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
13. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459-65.
14. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
15. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
16. Bunn PA Jr, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 341-3.
17. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1553-61.
18. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 711-27.
19. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics* 2008. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044
20. Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, et al; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *Lung Cancer* 2008; 61: 369-77.
21. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 (in press).
22. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
23. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-182.
24. Douillard JY, Tribodet H, His P, Shepherd FA, Ding K, Winton T, Stephens RJ, Le Chevalier T, Spiro SG, Stephens R, Pignon JP on behalf of the LACE Collaborative Group. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE vinorelbine project): a pooled analysis of adjuvant vinorelbine-cisplatin trials for completely resected non-small lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 9): 213 (abstr 7100).
25. Rosell R, Skrzypski m, Jassen E, et al. BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. *PLoS ONE* 2007; 2 (11): e1129.
26. Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al. BRCA functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 6221-8.
27. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *BJC* 2003; 88: 1285-91.
28. Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, et al. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001; 20: 6597-606.
29. Mullan PB, Quinn JE, Gilmore PM, et al. BRCA1 and GADD45 mediated G2/M cell cycle arrest in response to antimicrotubule agents. *Oncogene* 2001; 20: 6123-31.
30. Taron M, Rosell R, Felip E, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2443-9.

Papel de la vinorelbina intravenosa en el tratamiento del CPCNP avanzado

G. LÓPEZ VIVANCO, A. MORENO, S. CARRERA, I. RUBIO, X. MIELGO, A. MUÑOZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza/SVS. Barakaldo, Bizkaia

RESUMEN

El cáncer de pulmón representa la principal causa de muerte por cáncer en el mundo desarrollado. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye el 80% del total. La quimioterapia en la enfermedad metastásica ha demostrado un beneficio en la supervivencia frente a los mejores cuidados de soporte. La combinación de platino con los denominados "fármacos de tercera generación" constituye el tratamiento de elección en aquellos pacientes con una buena situación funcional (PS: 0-1). Entre los fármacos de tercera generación se encuentra la vinorelbina, un alcaloide de la vinca que actúa sobre los microtúbulos de la célula comprometiendo el mecanismo de la mitosis celular. Además de su papel en combinación con platino, la vinorelbina tiene un papel destacado en combinación con dobles sin platino y en la monoterapia para pacientes con enfermedad metastásica y situación frágil (PS: 2), constituyendo una buena opción terapéutica con un adecuado perfil de toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Vinorelbina. Fármacos de tercera generación. Cáncer de pulmón. CPCNP.

INTRODUCCIÓN

Todavía el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo desarrollado y en vías de desarrollo, a pesar de que numerosos países han puesto en marcha campañas contra el tabaco. En EE. UU., la mortalidad por este tumor en hombres está en descenso, en tanto que en la mujer continua en un aumento del 0,2% por año (1,2).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la variedad más frecuente, representa el 80% de los casos. La mayoría de ellos se diagnostican en

ABSTRACT

Lung cancer represents the leading cause of cancer related deaths in developed countries. Non small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 80% of lung cancer cases. Chemotherapy has demonstrated to improve global survival in metastatic setting compared with best supportive care. A platinum-based doublet with third generation drugs remains the gold standard treatment for those patients with good performance status (PS: 0-1). Vinorelbine, a vinca alkaloid, is found among these third generation drugs which interacts with tubuline and disrupt microtubule function, compromising the cellular mitosis. In addition to this, vinorelbine has a significant role in combination with other non-platinum agents and as single-agent therapy in metastatic disease in those patients with a worse performance status (PS2), remaining an alternative of treatment with a good toxicity profile.

KEY WORDS: Vinorelbine. Third generation drugs. Lung cancer. NSCLC.

estadios avanzados, el 40% presentan enfermedad metastásica al diagnóstico con una supervivencia a los 5 años inferior al 3%, y el 35% son localmente avanzados con una supervivencia para el mismo periodo del 15%.

La supervivencia global a los 5 años para todos los estadios y situaciones clínicas ronda el 15%, no habiéndose modificado significativamente en las últimas décadas, a pesar del desarrollo de nuevos quimioterápicos y nuevas combinaciones (2). Cabe esperar que los fármacos frente a dianas específicas y los tratamientos individualizados aporten una mejoría significativa en el pronóstico de esta enfermedad en los próximos años (3,4).

El tratamiento del CPCNP viene determinado por el estadio de la enfermedad. En los tumores localmente avanzados el tratamiento es multimodal, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia, mientras que los pacientes con enfermedad metastásica son candidatos a quimioterapia con intención paliativa.

En el metaanálisis realizado por el *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group*, donde se incluyeron 8 ensayos en los que se comparó la quimioterapia basada en platino frente a los mejores cuidados de soporte, se demostró un beneficio de la quimioterapia con una mejoría absoluta de la supervivencia a un año del 10% y un incremento de la mediana de supervivencia de 1,5 meses. En la actualidad se considera que el tratamiento estándar del CPCNP, en estadios avanzados, es la quimioterapia de combinación de dos fármacos, siendo los esquemas más frecuentes los que contienen platino, asociando radioterapia en los estadios III irresecables (5-9).

QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

En el tratamiento con quimioterapia de la enfermedad avanzada o metastásica del CPCNP podemos distinguir tres generaciones de fármacos: la primera, previa al cisplatino en la que se cuestionaba la eficacia de este tratamiento; la segunda en la que las combinaciones con cisplatino demostraron ser más eficaces que el mejor tratamiento de soporte en cuanto a calidad de vida y supervivencia; y por último, la tercera, con la aparición de nuevas sustancias como gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel, entre otras. Estos nuevos fármacos combinados con derivados del platino proporcionan un porcentaje de respuesta del 25-50%, una mediana de supervivencia de 8-10 meses y una supervivencia al año de hasta el 40% (6-8).

En un metaanálisis que incluyó 8 estudios randomizados, 7 fase III y 1 fase II, con 2.374 pacientes en los que se comparaba un doblete de platino y un nuevo fármaco frente al nuevo fármaco, se demostró una ventaja a favor de la combinación de platino, con el doble de tasa de respuestas y una mejoría significativa de la supervivencia del 13% a favor de la combinación (10).

Uno de los llamados "nuevos fármacos" más comúnmente utilizados es la vinorelbina, que fue aprobada en España para el tratamiento del CPCNP en julio de 1993. La vinorelbina actúa en el complejo tubulina/microtúbulo, inhibiendo la polimerización de la tubulina y bloqueando el ciclo celular en G2 y M.

Cuatro estudios de fase III estudiaron el doblete vinorelbina semanal, a dosis de 30 mg/m², y cisplatino, a dosis de 80-120 mg/m² cada 3-4 semanas (11-14). Se incluyeron un total de 531 pacientes en estas ramas, la tasa de respuestas fue del 25-43%, con una mediana de supervivencia global de 33-41 semanas. Las toxicidades más comunes fueron la neutropenia y las náuseas y vómitos. Debido a la toxicidad hematológica, la intensidad de dosis para la vinorelbina fue inferior al 65% de la planeada, dado que hubo que suspender su administración o reducir la dosis, fundamentalmente en la última semana de cada ciclo.

Debido a la baja intensidad de dosis alcanzada para la vinorelbina y a la toxicidad fundamentalmente de náuseas y vómitos del cisplatino, en cuatro estudios de fase III se modificaron las dosis: vinorelbina 25 mg/m² semanal y cisplatino 100 mg/m² cada 4 semanas (15-18). Se incluyeron en este brazo 1.015 pacientes, la tasa de respuestas fue de 24,5-30,5%, con una mediana de supervivencia global de 32-41 semanas. Nuevamente las toxicidades más frecuentes fueron neutropenia y náusea y vómito. La intensidad de dosis para la vinorelbina fue inferior al 78%.

En los ensayos de fase III realizados con posterioridad se modificó la rama de cisplatino y vinorelbina con un descenso en la intensidad de dosis, debido al incumplimiento de la dosis planeada en los estudios previos. En ocho ensayos de fase III se administró cisplatino 60-100 mg/m² día 1 u 8 y vinorelbina 25-30 mg/m² días 1 y 8, ciclos cada 3-4 semanas (19-26). En la rama de cisplatino y vinorelbina se reclutaron 1.037 pacientes, la tasa de respuestas fue de 25-47%, con una mediana de supervivencia global de 29-49 semanas. La toxicidad hematológica más frecuente fue la neutropenia, y la no-hematológica la náusea y vómito. Por último, en un estudio del Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM) recientemente publicado (27), se aleatorizaron 278 pacientes a recibir vinorelbina 25 mg/m² días 1, 8 y 15, y cisplatino 100 mg/m² día 1 cada 4 semanas o vinorelbina 30 mg/m² días 1 y 8, y cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas. Los pacientes pertenecían a estadios IIIB (húmedo o/y supraclavicular) y IV, con un estado funcional según la escala de ECOG, PS: 0-1. Los resultados muestran que no hay diferencias en tasa de respuestas (34 vs. 32%), tiempo a la progresión (4,5 vs. 4,6 meses), supervivencia global (9,45 vs. 10 meses) y supervivencia a 1 (31 vs. 36%) y 2 años (10 vs. 11%). Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en la toxicidad hematológica: neutropenia, y en la toxicidad infecciosa: neutropenia febril a favor del esquema trisemanal. También la intensidad de dosis fue significativamente superior en el esquema trisemanal, con una tendencia favorable en relación a la calidad de vida. Los autores concluyen que el esquema trisemanal debe ser considerado como el estándar para este doblete en pacientes con CPCNP localmente avanzado no quirúrgico o metastático.

La combinación de cisplatino a dosis de 60-100 mg/m², un día, y vinorelbina a 25-30 mg/m², días 1 y 8, cada 3-4 semanas, ha quedado como estándar, ya que ha mostrado una actividad antitumoral similar con una toxicidad más reducida que otros esquemas con dosis más elevadas (Tabla I).

Los dobletes de cisplatino y uno de los denominados "nuevos fármacos", son más eficaces en cuanto a tasa de respuestas y supervivencia, sin incremento de toxicidad severa, que los dobletes de carboplatino, si bien estos últimos son una opción aceptable, cuando la administración de cisplatino está comprometida por diversas circunstancias del paciente, generalmente comorbilidad. Esta conclusión se deduce de los tres metaanálisis realizados, en que se comparan la eficacia entre los platinos y en los que se han incluido más de 6.900 pacientes (27-29).

TABLA I
ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE CISPLATINO+VINORELBINA

<i>Autores</i>	<i>Esquema</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Intensidad de dosis (%)</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP</i>	<i>SM</i>	<i>Neutropenia</i>	<i>N/V</i>
Depierre, 1994	P+VNB	116	NC	43%	20 s	33 s	65	23
	VNB	115	NC	16%	10 s	32 s	34	5
Le Chevalier,1996	P+VNB	206	71 (VNB)	30%	NC	40 s	9,4	58
	P+VDS	200	98 (VDS)	19%	NC	32 s	18	59
	VNB	206	83 (VNB)	14%	NC	31 s	9	12
Comella, 2000	P+VNB+GZ	60	84	47%	NC	51 s	45%	15%
	P+GZ	60	76 (GZ)	30%	NC	42 s	40%	30%
	P+VNB	60	65 (VNB)	25%	NC	35 s	75%	50%
Pujol, 2005	P+VNB	156	95 (P)/65 (VNR)	35,9%	4 m	9,6 m	83,3%	NC
	GZ+D	155	96 (GZ)/91 (D)	31%	4,2 m	11,1 m	52,3%	NC
Wozniak, 1998	P+VNB	206	48 (VNB)	26%	4 m	8 m	81%	20
	P	209	50 (P)	12%	2 m	6 m	5%	20
Kelly, 2001	P+VNB	202	65 (VNB)	28%	4 m	8,1 m	76	18/12
	CaP+Pac	206	97 (Pac)	25%	4 m	8,6 m	57	7/4
Scagliotti, 2002	P+VNB	203	77,4 (VNB)	30%	4,6 m	9,5 m	64,6%	12,6%
	P+GZ	205	90,6 (GZ)	30%	5,3 m	9,8 m	38,1%	6,6%
	CaP+Pac	204	94,7 (Pac)	32%	5,5 m	10 m	50,3%	0,5%
Fossella, 2003	P+VNB	404	78	24,5%		10,1 m	79%	16,2%
	P+D	408	94	31,6%		11,3 m	74,8%	7,9%
	CaP+D	406	93	23,9%		9,4 m	74,4%	4,2%
Colucci, 1997	P+VNB	53	NC	47%	6 m	9 m	NC	10%
	IFO+EPI	47	NC	21%	4 m	7 m	NC	15%
Martoni,1998	P+VNB	110	68 (VNB)	27%	NC	9,6 m	21%	4%
	P+EPI	102	68 (EPI)	32%	NC	10,5 m	38%	8%
Gebbia, 2002	P+VNB	122	89 (VNB)	39%	4,2 m	7 m	21%	13%
	P+VDS+Mit	125	85 (VDS)	42%	4,5 m	8 m	28%	13%
Gebbia, 2003	P+VNB	140	91 (VNB)	44%	5,2 m	9 m	26%	21%
	P+GZ	138	84 (GZ)	34%	4,9 m	8,2 m	21%	23%
Gridelli, 2003	P+VNB	126	NC	30%*	23 s*	38 s*	32%*	13%*
	P+GZ	126	NC					
	GZ+VNB	251	NC	25%	17 s	32 s	14%	1%
Martoni, 2005	P+VNB	137	87 (VNB)	32%	5 m	11 m	31%	3%
	P+GZ	135	89 (GZ)	27%	5 m	11 m	18%	4%
Georgoulas, 2005	P+VNB	204	93 (GZ)	39,2%	NC	9,7 m	37%	15%
	GZ+D	209	90 (VNB)	30%	NC	9,0 m	16%	2%
Gebbia, 2008	P+VNB 4 semanas	140	78	34%	4,5 m	9,45 m	68%	15%
	P+VNB 3 semanas	138	91	32%	4,6 m	10 m	34%	12%

P: cisplatino; VNB: vinorelbina; GZ: gemcitabina; D: docetaxel; Pac: paclitaxel; IFO: ifosfamida; EPI: epirrubicina; CaP: carboplatino; VDS: vindesina; CPT: irinotecan; Mit: mitomicina C; TR: tasa de respuestas; SLP: supervivencia libre de progresión; SM: mediana de supervivencia; N/V: náuseas y vómitos; NC: no consta; *: datos de ambos dobletes de cisplatino en conjunto; NC: no consta.

PACIENTES AÑOSOS

Aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tienen más de 70 años (30,31). Sin embargo, este 40% no es el porcentaje de participación de estos pacientes en los ensayos clínicos, lo que hace que los resultados obtenidos de estos no puedan ser aplicables a esta población de edad. Además, los pacientes añosos reclutados en estos estudios no son en absoluto representativos del resto de pacientes de esa edad.

Aunque la edad por sí misma no es un factor predictivo de tolerabilidad y eficacia de los tratamientos, no es menos cierto que, paralelamente a la longevidad, se añaden alteraciones en la función de órganos y cambios psicológicos que pueden influir en los efectos del tratamiento. Además, de enfermedades asociadas, comorbilidad, conocidas o no, y los tratamientos respectivos, que también pueden influir en el mismo sentido (33).

Por ello, se hace necesaria una valoración geriátrica, que limite la indicación de los tratamientos estándar plenos a las situaciones más favorables, en cuanto a tolerabilidad principalmente (34,35). Con esto se facilitaría el adecuado tratamiento de pacientes añosos con combinaciones basadas en platino que proporcionarían una tasa de respuestas y una supervivencia similares a pacientes más jóvenes con una toxicidad parecida (36,37). Por supuesto que una mayor información de la eficacia y tolerabilidad de los dobletes de platino se obtendrá de estudios diseñados para esta cohorte tan especial y frecuente de pacientes.

Los dobletes sin platino son una opción para aquellas situaciones en las que se desaconseja la utilización de estos fármacos (8). Estos dobletes se han desarrollado a raíz de la aparición de la tercera generación de fármacos, siendo uno de los más utilizados vinorelbina 25-30 mg/m² semanal y gemcitabina 1.000 mg/m² días 1 y 8, ciclos cada 3 semanas.

Un ensayo Italiano de fase III comparó la combinación de vinorelbina y gemcitabina con cada uno de ellos en monoterapia en pacientes mayores de 70 años (33). Se analizaron 698 pacientes, no encontrando diferencias significativas en la mediana de supervivencia, VG: 30, V: 36 y G: 28 semanas, ni en la calidad de vida. Sin embargo, cuando se analizó la mediana de supervivencia en relación al estado funcional, los pacientes con PS < 2 tuvieron 33, 44 y 32 semanas respectivamente. Lógicamente, aunque manejable, la toxicidad fue mayor en el doblete.

En un metaanálisis en el que se han incluido 11 ensayos de fase III, con 4.602 pacientes, en los que se compara las combinaciones basadas en platino frente a combinaciones sin platino se concluye que las combinaciones sin platino tienen una menor eficacia, del 2,94% al año en cuanto a la reducción del riesgo de muerte (38). A pesar de la menor eficacia de las combinaciones sin platino, no cabe duda de que son una opción terapéutica para un determinado grupo de pacientes.

El tratamiento con un solo fármaco es una de las posibles opciones terapéuticas más utilizadas en estos pacientes. Entre los fármacos de tercera generación, la vinorelbina en monoterapia ha sido ampliamente usada,

desde los resultados de un estudio de fase III donde se comparó con los mejores cuidados de soporte (39). La vinorelbina se administró a una dosis de 25 mg/m² días 1 y 8 cada 3 semanas, hasta 6 ciclos. Se reclutaron 246 pacientes con una mediana de edad de 74 años, de los que se analizaron 149; 74 en la rama de vinorelbina y 75 en la de cuidados de soporte. Se obtuvo una mediana de supervivencia significativamente mayor para el brazo de la quimioterapia, 28 vs. 21 semanas, y una mejor calidad de vida. La tasa de control de enfermedad fue del 50%, con un 19,7% de repuestas y un 30,3% de estabilizaciones.

ESTADO FUNCIONAL PS: 2

El estado funcional es un factor pronóstico independiente en el CPCNP, así como en otros tumores (40). Su causa es multifactorial, obedeciendo a la edad, a otras enfermedades y sus tratamientos, o al propio tumor.

Como ocurre en los pacientes añosos, la mayor parte de evidencia disponible en pacientes con PS: 2, se obtiene de estudios donde se acepta su inclusión, pero no representan más allá del 20%. Además, estos pacientes son más jóvenes, deben tener en general una buena reserva hematológica y una buena función renal, hepática y cardíaca. Esto hace que esta población sea muy seleccionada y poco representativa de los pacientes con PS: 2 habituales. El análisis de subpoblaciones de pacientes con PS: 2 incluidos en estos estudios pone de manifiesto una peor supervivencia, generalmente inferior a 6 meses, una menor tasa de repuestas, y una mayor toxicidad que los pacientes PS: 0-1 (39,40).

Por ello debemos ser cuidadosos a la hora de elegir el tratamiento más adecuado, buscando un índice terapéutico favorable, ya que de otro modo la toxicidad podría hacer que se perdiera el limitado beneficio esperado.

La quimioterapia basada en platino continúa siendo un tema de debate en este grupo de pacientes. En el metaanálisis del *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* el beneficio obtenido por el tratamiento con quimioterapia afectaba, tanto a pacientes con buen estado funcional, como a aquellos con mal estado funcional (6). De igual manera, en el estudio de *Cancer and Leukemia Group B*, en el que se comparó un doblete de platino frente a monoterapia en pacientes con PS: 2, se obtuvo un beneficio en la tasa de respuestas, mediana de supervivencia y supervivencia a 1 y 2 años para los pacientes tratados con el doblete (41). Sin embargo, en un estudio del *Eastern Cooperative Oncology Group* (42), en el que se comparaban 4 esquemas basados en platino, se suspendió el reclutamiento de pacientes con PS: 2 debido a la alta frecuencia de efectos adversos severos. El análisis de las muertes tóxicas puso de manifiesto que sólo una parte estaban relacionadas con el tratamiento, siendo las demás debidas principalmente a enfermedades asociadas.

Los dobletes sin platino, como ocurre en los pacientes añosos, son una opción válida, si bien tienen una menor eficacia en cuanto a supervivencia (8,38). Pero por otro lado, son menos tóxicos, proporcionando aquellos un

mejor índice terapéutico, que es uno de los objetivos fundamentales a la hora de tratar a este tipo de pacientes.

El tratamiento con monoterapia, probablemente es más utilizado en estos pacientes y proporciona una mediana de supervivencia de 2,4 meses para el paclitaxel, 4,8 meses para la gemcitabina y 3,5 meses para la vinorelbina (41,43).

En un estudio de fase III (43), recientemente publicado, se ha comparado el paclitaxel poliglumex 175 mg/m² día 1 cada 3 semanas frente a gemcitabina 1.000 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o vinorelbina 30 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 3 semanas, en pacientes con PS: 2. No se encontraron diferencias en tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia. Los pacientes en la rama del paclitaxel poliglumex precisaron de menos tratamientos de soporte que los de las otras ramas.

Los tratamientos con monoterapia de tercera generación podrían ser la opción más favorable para los pacientes con estado funcional PS: 2, quedando los dobletes con o sin platino como alternativas válidas.

FÁRMACOS FRENTE A DIANAS

Como sucedió con la quimioterapia a partir de la cuarta década de pasado siglo, ahora acudimos al desarrollo de fármacos frente a dianas, tanto anticuerpos como pequeñas moléculas.

Los primeros resultados ya están a la puerta de nuestras consultas, pero no cabe duda de que esto es sólo el principio de un largo camino que permitirá, no sólo una mejor calidad de vida de nuestros pacientes, sino también una mayor supervivencia y más curaciones.

Uno de los retos en los que se encuentra inmersa la oncología actual es buscar la mejor integración de estas sustancias y la quimioterapia para lograr una mayor eficacia.

En este sentido, y desde la perspectiva de esta revisión, merece la pena mencionar el estudio de fase II randomizado que compara el doblete de cisplatino 80 mg/m² día 1 y vinorelbina 25 mg/m² días 1 y 8, cada 3 semanas con la misma combinación más cetuximab 400 mg/m² la primera dosis, seguido por 250 mg/m² semanal (45). Se randomizaron 86 pacientes, 43 por cada brazo, mostrando el triplete una tendencia más favorable en cuanto a tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, con una toxicidad aceptable.

El ensayo de fase III randomizado que ha sido presentado en el último Congreso de la ASCO en Chicago (Illinois), denominado "FLEX" (46), compara los mismos esquemas que el fase II previo. Se reclutaron 1.125 pacientes, 568 en el doblete y 557 en el triplete. Se obtuvo una significativa mayor tasa de respuestas, tiempo al fallo del tratamiento y supervivencia global en el triplete. La toxicidad de ambas ramas de tratamiento fue similar, excepto para el *rash* cutáneo, la diarrea y la reacción infusional que significativamente fue mayor en el brazo del cetuximab.

Dada la frecuencia no desdeñable de mutaciones de K-ras en CPCNP (47) y los datos de la eficacia del cetuximab en cáncer colorrectal en presencia de estas mutaciones, se hace necesario conocer si este comportamiento también se cumple en CPCNP.

CORRESPONDENCIA:

Guillermo López Vivanco
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces, s/n
48903 Barakaldo (Bizkaia)
e-mail: guillermo.lopezvivanco@osakidetza.net

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- Shepherd FA, Rodríguez J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 123-32.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 2542-50.
- Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trials. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-41.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
- American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
- American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KL, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 1990; 323: 940-5.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1782-9.
- Depierre A, Chastang C, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 1994; 5: 37-42.
- Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1996; 12: 360-7.
- Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1451-7.

14. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *J Clin Oncol* 2005; 16: 602-10.
15. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459-65.
16. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
17. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
18. Fossella F, Pereira JR, von Pawel, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-24.
19. Colucci G, Gebbia V, Galetta D, Riccardi F, Cariello S, Gebbia N. Cisplatin and vinorelbine followed by ifosfamide plus epirubicin vs the opposite sequence in advanced unresectable stage III and metastatic stage IV non-small-cell lung cancer: a prospective randomized study of the Southern Italy Oncology Group (GOIM). *Br J Cancer* 1997; 76: 1509-17.
20. Martoni A, Guaraldi M, Piana E, et al. Multicenter randomized clinical trial on high-dose epirubicin plus cis-platinum versus vinorelbine plus cis-platinum in advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 22: 31-8.
21. Gebbia V, Galetta D, Riccardi F, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus cisplatin plus videsine and mitomycin C in stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2002; 37: 179-87.
22. Gebbia V, Galetta D, Caruso M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide+gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003; 39: 179-89.
23. Gridelli C, Gallo C, Frances A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3025-34.
24. Martoni A, Marino A, Sperandi F, et al. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 81-92.
25. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2937-45.
26. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-23.
27. Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, et al. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *Lung Cancer* 2008; 61: 369-77.
28. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1-8.
29. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
30. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 348-58.
31. Bunn PA, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 341-3.
32. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2313-4.
33. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362-72.
34. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494-502.
35. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6865-72.
36. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
37. Jorge Costa G, Godoy Fernandes AL, Rodrigues Pereira J, Randall Curtis J, Lopes Santoro I. Survival rates and tolerability of platinum-based regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2006; 53: 171-6.
38. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335-45.
39. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
40. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-57.
41. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-6.
42. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a phase II trial in patients with metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2639-47.
43. Perrone F, Di Maio M, Gallo C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in the multicenter italian lung cancer in the elderly study (MILES). *J Clin Oncol* 2004; 22: 5018-20.
44. O'Brien MER, Socinski MA, Popovich AY, et al. Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 728-34.
45. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, 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 Oncol* 2008; 19: 362-9.
46. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: a randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: 18S part II (abstr 3).
47. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.

Vinorelbina oral: un tratamiento útil y eficaz del CPCNP

V. ALBEROLA, J. M. GASENT¹

Servicio de Oncología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ¹Hospital de la Marina. Denia, Alicante

RESUMEN

La vinorelbina intravenosa es un fármaco indicado en el tratamiento del carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP) avanzado, ya sea como fármaco único o en combinación de quimioterapia. Diferentes estudios de investigación farmacocinética han demostrado la biodisponibilidad y seguridad de la formulación oral estableciendo la equivalencia de dosis con la administración intravenosa. Se ha demostrado que la ingesta de alimentos no influye en la absorción de vinorelbina, siendo segura la toma postprandial. Los ensayos que introducen una valoración de la aceptación por el paciente demuestran una clara preferencia por la forma oral. La evaluación farmacoeconómica demuestra que la vinorelbina PO es más coste/efectiva que otros fármacos habitualmente utilizados en monoterapia en el CPCNP.

La vinorelbina oral se ha investigado como agente único o en combinación con cisplatino o carboplatino en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastático. Del resultado de diferentes ensayos fase II puede concluirse que la respuesta al tratamiento y la supervivencia es equiparable a la de la vinorelbina i.v. El perfil de toxicidad es equiparable en ambas formulaciones a excepción de una mayor incidencia de náuseas y vómitos con la forma oral cuando no se hace tratamiento profiláctico del vómito.

PALABRAS CLAVE: Vinorelbina oral. CPCNP. Farmacocinética.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de fármacos citotóxicos se administran por vía endovenosa y sólo en los últimos años, con la introducción de las nuevas dianas terapéuticas, el tratamiento oral va tomando relevancia. Las dudas sobre la aceptación por los pacientes de la vía oral quedaron disipadas en estudios que plantearon como premisa de

ABSTRACT

Vinorelbine is an established treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), both as a single agent or in combination chemotherapy. A rigorous pharmacokinetics investigation has established the bioavailability of oral vinorelbine, as well as safety and preservation of efficacy. Studies also concluded a lack of food effect on the administration of oral vinorelbine. Patient compliance analyzed in different trials showed a strong preference for PO treatment. Comparative cost-economic evaluations concluded that vinorelbine is more cost-effective than other cytotoxic agents.

Oral vinorelbine has been investigated as a single agent and in combination with cisplatin or carboplatin in patients with advanced or metastatic NSCLC. As result of different phase II trials response to treatment and survival seems to be similar to the intravenous agent. Adverse-event profiles were also similar for the two formulations except for nausea and vomiting, more frequent when vinorelbine was administered orally compared with intravenously, when no planned antiemetic therapy is given.

KEY WORDS: Oral vinorelbine. NSCLC. Pharmacokinetics.

investigación la preferencia por una u otra vía (1,2) y en los que se demostró que los enfermos mayoritariamente eligen la vía oral siempre que sea tan segura y eficaz como la endovenosa. Por otro lado, tampoco se sustenta la idea de que el paciente percibe como menos eficaz el tratamiento oral, como demuestra una encuesta a pacientes con cáncer de mama, que concluye que el 88% de las mismas estaría dispuesto a sacrificar el 10%

de eficacia a cambio de una mejor facilidad y comodidad del tratamiento (3). Con respecto a la vinorelbina, un estudio reciente aleatorizado en cáncer de pulmón se plantea como objetivo analizar la preferencia de los pacientes en la vía de administración (4). Sesenta y un pacientes se aleatorizan en un estudio cruzado a recibir dos ciclos de carboplatino (día 1) y vinorelbina i.v. (días 1 y 8) seguido de otros dos ciclos con la vinorelbina oral o la secuencia inversa. Los pacientes muestran una clara preferencia por el tratamiento oral, argumentando menores efectos secundarios y mayor facilidad en el desarrollo de las actividades de la vida diaria.

Desde el punto de vista del médico la inquietud mayor en la utilización de fármacos orales se centra en la tolerancia y, sobre todo, en la biodisponibilidad que en último término serán los responsables de su eficacia. En el caso de la vinorelbina los estudios farmacocinéticos demuestran que la concentración máxima de la formulación oral es algo inferior a la intravenosa, pero la exposición total expresada en área bajo la curva (AUC) es comparable (5). Las dosis orales de 60 y 80 mg/m² son equivalentes a las dosis intravenosas de 25 y 30 mg/m² respectivamente (6).

Se ha demostrado que la administración concomitante de alimentos no influye en la farmacocinética de la vinorelbina oral ni en la tolerancia clínica (7). Por otro lado, la absorción es rápida, por lo que en caso de presentarse vómitos no se altera la biodisponibilidad de la vinorelbina, ya que el vómito inducido se demora 1 a 2 horas (5). En un estudio que incluyó 100 pacientes no se encontró relación entre la edad (intervalo 31-82 años) y el aclaramiento de la vinorelbina oral (8). Tampoco se ha demostrado interacción con fármacos de uso habitual en cáncer de pulmón como el cisplatino, docetaxel, paclitaxel y gemcitabina (9).

NAVELBINA ORAL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

La vinorelbina intravenosa es un fármaco indicado en el tratamiento del carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP) avanzado, ya sea como fármaco único o en combinación de quimioterapia. La vinorelbina oral ha superado las pruebas incontestables de biodisponibilidad y seguridad que garantizan su utilización en el tratamiento del CPCNP con la misma eficacia que la formulación intravenosa.

VINORELBINA ORAL COMO FÁRMACO ÚNICO EN EL TRATAMIENTO DEL CPCNP

En un estudio fase II con una primera formulación, se trataron 162 pacientes con CPCNP estadio IV con vinorelbina oral a la dosis inicial de 100 mg/m² (27 pacientes) que con posterioridad se redujo a 80 mg/m² (124 pacientes) o 50 mg/m² en caso de irradiación previa (11 pacientes). La mediana de supervivencia fue de 29 semanas con un 22% de supervivientes al año (10). Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de Gridelli que demostró que la vinorelbina i.v. como fármaco único fren-

te a tratamiento de soporte aumenta la supervivencia en pacientes ancianos con CPCNP avanzado o metastático (11) y, en consecuencia, se postuló como una indicación terapéutica en este grupo de pacientes.

Tras el desarrollo de la formulación actual, los estudios farmacocinéticos de la vinorelbina oral y la definición de una dosis de seguridad, se ha planteado la confirmación de una eficacia similar de las dos formulaciones a través de diferentes estudios fase II comparativos. En uno de ellos (12) se aleatorizaron 115 pacientes con CPCNP estadios IIIB-IV para recibir vinorelbina i.v. oral (30 mg/m²/semana) o vinorelbina (60 mg/m²/semana tres dosis con escalada a 80 mg/m²/semana). Los parámetros de eficacia fueron similares con respuestas del 12 y 11% y medianas de supervivencia de 9,3 *versus* 7,9 meses respectivamente. En un análisis de toxicidad la neutropenia grado 3-4 se observó en el 25% de los ciclos de vinorelbina i.v. frente a sólo el 7 en el caso de la vinorelbina oral. Sin embargo la emesis fue más frecuente con la administración oral (11 vs. 0% de ciclos), si bien hay que señalar que no se administró tratamiento profiláctico de los vómitos. En un segundo estudio se aleatorizaron (2:1) 189 pacientes para recibir vinorelbina oral o i.v. La mediana de supervivencia fue de 26 frente a 43 semanas. La inferioridad de la vinorelbina oral en este estudio se atribuyó a la dosis subóptima, al peor PS en el grupo y a la incapacidad de escalar dosis (13).

Diferentes ensayos fase II han valorado la eficacia y tolerancia de la vinorelbina oral en la población de pacientes ancianos (edad > 70 años) (14-18). Estos estudios confirman que la edad no influye en la farmacocinética de la vinorelbina, permitiendo el aumento de dosis de 60 a 80 mg/m² en el 70% de los pacientes y consiguiendo supervivencias similares a la población general (Tabla I).

La vinorelbina oral como fármaco único se ha evaluado también en un pequeño grupo de pacientes pretratados. Aunque no se consiguieron respuestas objetivas, en el 30% hubo estabilización de enfermedad y la mediana de supervivencia fue de 4 meses (19).

TABLA I
VINORELBINA ORAL COMO FÁRMACO ÚNICO EN CPCNP AVANZADO/METASTÁSICO

Autor	Tipo de estudio	Nº pacientes	MS (m)
Vokes (10)	Fase II Población general	162	7
Jassem (12)	Fase II aleatorizado VNR oral vs. IV	64	9,3
Hirsh (13)	Fase II aleatorizado VNR oral vs. IV	120	6
Kanard (15)	Fase II ancianos	58	7,2
Gridelli (14)	Fase II ancianos	56	8,2
Parente (16)	Fase II ancianos	43	6,5
Martínez Galán (17)	Retrospectivo ancianos	22	7,7
Méndez (18)	Fase II ancianos	46	6,37
Rossi (19)	Fase II Pacientes pretratados	17	4

VINORELBINA ORAL EN DOBLETES CON PLATINOS

Vinorelbina/cisplatino

El mayor beneficio en cuanto a respuestas y supervivencia en el CPCNP avanzado/metastático se consigue con la quimioterapia basada en dobletes de platino. La combinación de vinorelbina i.v. con cisplatino se considera un tratamiento estándar en estos pacientes. La toxicidad mayor de esta combinación cuando la vinorelbina se administra semanal, como en los esquemas clásicos de cuatro semanas, es la neutropenia. Tras demostrarse en un estudio prospectivo aleatorizado un beneficio similar con menor toxicidad con una pauta trisemanal (cisplatino día 1 y vinorelbina días 1 y 8) (20), este se ha convertido en el protocolo habitual de combinación de los derivados del platino con la vinorelbina, ya sea por vía i.v. o en administración oral.

El primer estudio que incorpora la vinorelbina oral al cisplatino (21) lo hace en un esquema de cuatro semanas con cisplatino 100 mg/m² y vinorelbina i.v. 25 mg/m² día 1 seguido de vinorelbina oral días 8,15 y 22 a dosis de 60 mg/m². En el 33% de los pacientes tratados se consiguió una respuesta parcial y la mediana de supervivencia alcanzó 8,9 meses. La toxicidad mayor fue la neutropenia (73% de los pacientes). Un estudio posterior (19) evalúa un esquema trisemanal con cisplatino (80 mg/m² día 1) y vinorelbina oral (60 mg/m² con posterior escalada a 80 mg/m² días 1 y 8) consiguiendo resultados similares a los publicados con cisplatino-vinorelbina i.v. (26,5% de respuesta y supervivencia de 10 meses) con menor toxicidad (neutropenia 34,5%).

Otros estudios fase II (23-25) confirman los resultados con vinorelbina oral asociada a cisplatino equivalentes a la administración i.v. y con menores efectos secundarios (Tabla II). Sin embargo hay que tener en cuenta que no todos los estudios se plantean una escalada de dosis de vinorelbina a 80 mg/m², la pauta de administración de platino es variable y en ningún caso se trata de ensayos aleatorizados que comparen las dos pautas de administración.

En un estudio reciente presentado en ECCO 2007, 390 pacientes se aleatorizan a recibir una combinación de vinorelbina i.v. 25-30 mg/m² y cisplatino 80 mg/m² en día 1, vinorelbina oral 60-80 mg/m² en día 8 o bien la combinación de docetaxel 75 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² en día 1, ambos esquemas administrados en ciclos de 21 días (26). Los autores refieren una eficacia similar para ambos esquemas (respuesta global del 27,4% para vinorelbina y del 27,2 para docetaxel, con mediana de supervivencia de 9,9 y 9,8 meses, respectivamente). La toxicidad fue similar en ambas ramas, observando un deterioro más rápido de la calidad de vida en la rama de docetaxel. Este estudio demuestra que es viable la integración de la vinorelbina oral en las pautas con cisplatino para tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada o metastásica, con mantenimiento de la eficacia y mayor preservación de la calidad de vida de los pacientes.

TABLA II

VINORELBINA ORAL EN COMBINACIÓN CON CISPLATINO

Autor	Esquema	Nº pacientes	RG	MS (m)
Jassem (21)	CDDP 100 mg/m ² día 1 VNR i.v. 25 mg/m ² día 1 VNR p.o. 60 g/m ² 8, 15, 22	56	33%	8,9
De Lena (22)	CDDP 80 mg/m ² día 1 VNR p.o. 60-80 mg/m ² días 1, 8	56	26,5%	10
Campagnoli (23)	CDDP 40 mg/m ² días 1, 2 VNR i.v. 25 mg/m ² día 1 VNR p.o. 60 g/m ² , 5	40	31,6%	10
Chen (24)	CDDP 80 mg/m ² día 1 VNR p.o. 60 mg/m ² días 1, 8	46	37,5%	11,2
Martoni (25)	CDDP 80 mg/m ² día 1 VNR i.v. 25 mg/m ² día 1 VNR p.o. 60-80 mg/m ² día 8 VNR (mantenimiento): p.o. 60-80 mg/m ² días 1, 8	53	39,6%	10
Rolski (26)	CDDP 80 mg/m ² día 1 VNR i.v. 25-30 mg/m ² día 1 VNR p.o. 60-80 g/m ² día 8	190	27,4%	9,9

Vinorelbina/carboplatino

El carboplatino se utiliza a menudo como alternativa al cisplatino y en combinaciones con vinorelbina intravenosa consigue respuestas entre el 20-45%, con supervivencias de 7 y 12,3 meses (27,28), lo que ha justificado el uso de esta combinación con vinorelbina oral. En un estudio fase II se evalúa el papel de la vinorelbina oral en el CPCNP estadios IIIB-IV (29). La respuesta global en 44 pacientes fue del 18% y la mediana de supervivencia de 9,3 meses. La toxicidad mayor fue la neutropenia (grado 3-4 en el 39% de pacientes).

En un estudio aleatorizado y cruzado para valorar la preferencia del paciente respecto a las dos formulaciones de vinorelbina se utilizó la combinación con carboplatino (4). La respuesta global fue del 23% y la mediana de supervivencia de 11,4 meses. En cuanto a la toxicidad, el 52% de pacientes con vinorelbina i.v. presentaron neutropenia grado 3 frente al 10% con vinorelbina po. Por el contrario las náuseas y vómitos fueron más frecuentes con la formulación oral (grado 2, 12 vs. 7%).

QUIMIORRADIOTERAPIA CON CISPLATINO/VINORELBINA

La quimiorradioterapia concomitante se considera el tratamiento de elección del CPCNP localmente avanzado irreseccable. En un estudio fase II aleatorizado, quimioterapia de inducción con cisplatino más paclitaxel o gemcitabina o vinorelbina seguido de quimiorradioterapia concomitante con las mismas combinaciones no se observaron diferencias en las respuestas (67 a 74%) ni en la supervivencia (supervivencia al año de 62 a 68%)

(30). La toxicidad fue menor con la combinación cisplatino/vinorelbina i.v. El beneficio contrastado de esta combinación justifica su aplicación en la clínica con la formulación oral. En un estudio en fase II, 56 pacientes reciben dos ciclos de inducción a dosis estándar (CDDP 80 mg/m² día 1 y vinorelbina 60 mg/m² con escalada a 80), seguidos de cisplatino 80 mg/m² día 1 y vinorelbina oral 40 mg/m² días 1 y 8 concurrentes con Rt (65 Gy, 2 Gy/día) (31). Los 40 mg/m² de vinorelbina oral corresponden a los 15 mg/m² de la i.v. que es la dosis de referencia de otros estudios. La administración de vinorelbina oral en combinación con cisplatino y radioterapia permitió completar el tratamiento en el 94% de los pacientes, quienes recibieron la dosis total planificada de 66 Greys. La respuesta global fue del 53,7% tras completar el tratamiento y la mediana de supervivencia de 23,4 meses. En cuanto a la tolerabilidad, cabe destacar la baja incidencia de esofagitis durante el tratamiento combinado (4,3% de pacientes en grado 3). En nuestra experiencia es posible administrar dosis de 60 mg/m² concomitante con radioterapia, con toxicidad aceptable.

VINORELBINA ORAL: JUSTIFICACIÓN Y OPORTUNIDADES

La vinorelbina oral, por su seguridad y eficacia contrastada equivalente a la formulación endovenosa, supone una aportación importante en el tratamiento del CPCNP por la comodidad de administración, tolerancia y satisfacción del paciente. Ante la igualdad de eficacia de diferentes estrategias terapéuticas hay que tomar en consideración, aparte de la tolerancia, el coste/beneficio. En este sentido se justifican los análisis farmacoeconómicos mediante modelos que ayuden a determinar su eficiencia y nos facilita la toma de decisiones. Un estudio realizado en el Reino Unido (32) utilizando el modelo de Markov compara el coste estimado por paciente tratado

durante 52 semanas con vinorelbina oral frente a gemcitabina, paclitaxel y docetaxel, concluyendo que la vinorelbina oral supone un ahorro de costes. En un estudio realizado en España con un modelo similar y comparando idénticos fármacos se llega a la misma conclusión sobre el beneficio de la vinorelbina oral (33).

Aparte del uso de la vinorelbina oral en monoterapia y asociada a derivados del platino en el tratamiento del CPCNP deberían llevarse a cabo estudios que confirmaran el beneficio en el tratamiento de quimiorradioterapia concomitante utilizando dosis óptimas y su lugar en el tratamiento de consolidación. La quimioterapia adyuvante representa otra oportunidad de uso de la formulación oral.

La incorporación de nuevas dianas terapéuticas abre un campo de investigación dirigido a dilucidar el beneficio que puede aportar la combinación con fármacos citotóxicos. En un estudio fase II en adenocarcinoma de pulmón y en pacientes de etnia asiática (34), la asociación al gefitinib de vinorelbina i.v. a bajas dosis cada 2 semanas (15 mg/m²) aumenta significativamente la mediana de supervivencia (23,4 vs. 13,3 meses). De confirmarse este beneficio el uso de dos fármacos administrados por vía oral sería un valor añadido. Finalmente, la utilización de dobles de citotóxicos sin platinos ofrece posibilidades a la incorporación de vinorelbina oral.

CORRESPONDENCIA:

Vicente Alberola
Servicio de Oncología
Hospital Arnau de Vilanova
C/ San Clemente, 12
46015 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

- Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-15.
- Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomized crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 349-58.
- Catania C, Didier F, Leon ME, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92 (3): 265-72.
- Jensen LH, Osterlind K, Rytter K. Randomized cross-over study of patients preference for oral intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2008, doi:10.1016/j.lungcan.2008.02.009
- Variol P, Nguyen L, Tranchan B, et al. A simultaneous oral/intravenous population pharmacokinetic model for vinorelbine. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(7): 467-76.
- Marty M, Fu moleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumours. *Ann Oncol* 2001; 12: 1643-149.
- Bugat R, Variol P, Roche H, et al. The effect of food on the pharmacokinetic profile of oral vinorelbine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50: 285-90.
- Puozzo C, Gridelli C. Non-small-cell lung cancer in elderly patients: influence of age on vinorelbine oral pharmacokinetics. *Clin Lung Cancer* 2004; 5(4): 237-42.
- Aapro MS, Harper P, Johnson S, et al. Developments in cytotoxic chemotherapy: advances in treatment utilising vinorelbine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 251-63.
- Vokes EE, Rosenberg RK, Johanzeb M, et al. Multicenter phase II study of weekly oral vinorelbine for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 637-44.
- Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001; 6 (Suppl 1): 4-7.
- 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. *Ann Oncol* 2001; 12: 1375-81.
- Hirsh V, Desjardins P, Needles BM, et al. Oral versus intravenous administration of vinorelbine as a single agent for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase II study. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 245-51.

14. Gridelli C, Manegold C, Mali P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicenter phase II trial. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2424-31.
15. Kanard A, Jatol A, Castillo R, et al. Oral vinorelbine for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in elderly patients: a phase II trial of efficacy and toxicity. *Lung Cancer* 2004; 43: 345-53.
16. Parente B, Queiroga H, Espanhol V, et al. Single-agent navelbine oral (NVBo) as chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with advanced stage or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2005; 49: s263 (abs. P-551).
17. Martínez-Galán J, Durán G, Cobo M, et al. Vinorelbina oral en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(2): 112, P-158.
18. Méndez M, Andrade J, Esquerdo G, et al. Experiencia clínica con vinorelbina oral como agente único en primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes (p) ancianos. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(2): 101, P-131.
19. Rossi D, Catalano V, Alessandrini P, et al. A phase II study of single-agent oral vinorelbine in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 382-5.
20. Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, et al; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *Lung Cancer* 2008; 61: 369-77.
21. 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: 1634-39.
22. 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: 129-35.
23. Campagnoli E, Garassino I, Santoro A, et al. Phase II trial of alternating intravenous and oral vinorelbine in combination with cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2007; 25: 559-64.
24. Yuh-Min Chen, Choong-Jen Yu, Chih-Hsin Yang, et al. A phase II study of oral vinorelbine in combination with cisplatin conducted in Taiwan in patients with unresectable localized or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 56: 89-9522.
25. Martoni AA, Melotti B, Sperandi F, et al. Hybrid (intravenous and oral) administration of vinorelbine plus cisplatin followed by oral vinorelbine as first-line therapy of advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. *Lung Cancer* 2008; 60: 387-92.
26. Rolski J, Grodzki T, Schneider CP, et al; on behalf of the GLOB trialist Group. Global lung oncology branch trial 3 (GLOB 3): quality of life (QoL) results of a randomised multinational phase III trial of oral and i.v. vinorelbine (NVB) plus cisplatin (CDDP) versus docetaxel (DTX) plus CDDP as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5(4): 356 (abs 6501).
27. Santomaggio C, Tucci E, Rinaldinia M, et al. Carboplatin and vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 67-71.
28. Cremonesi M, Mandalá M, Cazzaniga M, et al. Vinorelbine and carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: a monoinstitutional phase II study. *Oncology* 2003; 64(2): 97-101.
29. O'Brien ME, Szczesna A, Ksrnicka H, et al. Vinorelbine alternating oral and intravenous plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 921-27.
30. Vokes EE, Herndon JE, 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: 4191-8.
31. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(9): 994-1002.
32. Le Lay K, Myon E, Hill S, et al. Comparative cost-minimisation of oral and intravenous chemotherapy for first-line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 145-51.
33. Alberola V, Antón A, Carrato A, et al. Evaluación económica de tratamientos para el cáncer de pulmón no microcítico. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6: 242-49.
34. Yuh-MinChen, J. Ming Liu, Teh-Ying Chou, et al. Phase II randomized study of daily gefitinib treatment alone or with vinorelbine every two weeks in patients with adenocarcinoma of the lung who failed at least 2 regimens of chemotherapy. *Cancer* 2007; 109: 1821-8.