

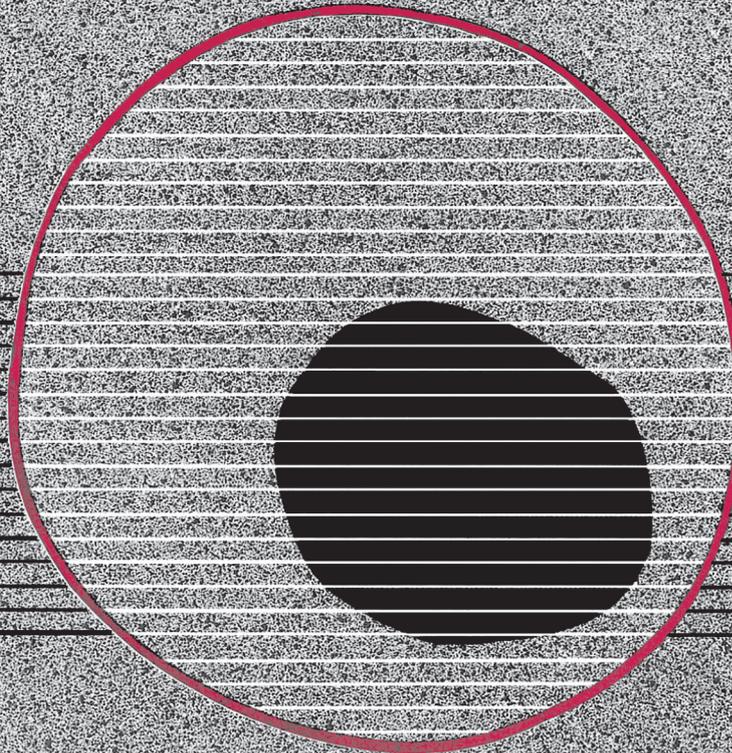
revisiones en

CANCER

V SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2003

VOL. 17, SUPL. 1, 2003



Cáncer de colon avanzado: quimioterapia de primera línea

A. ANTÓN TORRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

El cáncer colorrectal, representa un importante problema de salud pública, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Respecto a la incidencia, ocupa el tercer lugar en frecuencia en el hombre –tras el cáncer de pulmón y próstata– y el segundo en la mujer, después del cáncer de mama. Un tercio de los pacientes tendrán enfermedad metastásica o localmente avanzada, irresecable, en el momento del diagnóstico y un 50% de los pacientes intervenidos, desarrollaran metástasis a distancia en algún momento de su evolución. Es por ello que el tratamiento sistémico de esta patología, tiene un papel preponderante en los Servicios de Oncología Médica. Al mismo tiempo, el tratamiento sistémico de esta neoplasia, ha sido uno de los que más han modificado sus posibilidades terapéuticas en estas últimas décadas.

Hasta mediados de los años noventa, el fármaco más activo que teníamos para tratar esta neoplasia era el 5-fluorouracilo. Hoy día, han aparecido una serie de fármacos “nuevos”, que han modificado totalmente el escenario terapéutico de esta enfermedad. Se ha pasado de considerar que el cáncer de colon era una enfermedad quimiorresistente, a no discutir que el mejor tratamiento actual es una combinación de poliquimioterapia en primera línea y además poder utilizar, en casos seleccionados, una segunda y tercera línea terapéutica, habiendo prolongado la mediana de supervivencia de nuestros pacientes a 20-24 meses.

Varios estudios aleatorizados, permitieron demostrar en su día, el beneficio de la quimioterapia sobre la opción de recibir sólo tratamiento de soporte, así como la necesidad de instaurar el tratamiento de forma precoz, incluso antes de que apareciesen síntomas, si deseábamos optimizar los efectos terapéuticos del mismo: el tratamiento retarda la aparición de los síntomas y aumenta la supervivencia global de los pacientes tratados.

En los últimos años, la aparición de “nuevos fármacos”, entre los que destacamos al irinotecán y oxaliplatino, ha supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de esta enfermedad. Los estudios fase II de combinación de 5-FU con cualquiera de estos fármacos, ha supuesto sobrepasar la barrera del 50% de respuestas objetivas, alcanzando en algún caso tasas de hasta el 70% de respuestas. Pero lo que todavía es más importante: la tasa de progresiones es inferior al 10%, y el *beneficio clínico* de este tratamiento *poliquimioterápico*, llega al 90% de nuestros pacientes.

El irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa, ha demostrado actividad tanto en primera como en segunda línea de tratamiento del carcinoma de colon, con una tasa de respuesta de alrededor del 20%. Los resultados de los estudios fase II en combinación con 5-FU fueron muy esperanzadores, alcanzándose tasas de respuesta cercanas al 40-50%. Dos estudios fase III han sido definitivos para establecer que la asociación de 5-fluorouracilo e irinotecan es uno de los esquemas de elección en la primera línea de tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. En el primero de ellos, Douillard y cols., aleatorizan 338 pacientes a recibir un esquema con CPT-11 más 5-FU en infusión continua, modulado con ácido folínico, frente al mismo esquema sin CPT-11, demostrando que el tratamiento de combinación con CPT-11 supone un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuestas (41 vs 23%), en el tiempo a la progresión (6,7 vs 4,4 meses) y en la supervivencia (17,4 vs 14,1 meses). En el segundo estudio, Saltz y cols., aleatorizan 457 pacientes a recibir 5-fluorouracilo en inyección endovenosa directa (bolus) junto con ácido folínico y CPT-11 frente al mismo esquema sin CPT-11, obteniendo también de forma estadísticamente significativa una tasa de respuesta mayor (39 vs 21%), un tiempo a la progresión más prolongado (7 vs 4,3 meses) y una mayor supervivencia (14 vs 12,9 meses).

El oxaliplatino (L-OHP), un análogo del cisplatino, con diferentes patrones de actividad y toxicidad, ha demostrado una actividad, en monoterapia, similar al 5-FU, con un porcentaje de respuestas objetivas entre el 17-22%. En estudios diseñados al efecto, se ha demostrado que no tiene resistencia cruzada con el 5-FU; siendo capaz de revertir la resistencia al mismo, cuando se combinaba de nuevo con el 5-FU en pacientes con resistencia primaria o secundaria. Además, en estudios *in vitro*, el oxaliplatino ha mostrado sinergismo cuando se combina con 5-FU. Los estudios fase II, muestran unas respuestas que van desde el 25% al 58%. Se han publicado varios estudios fase III que demuestran que la combinación de oxaliplatino y 5-FU es superior a 5-FU sólo. En un primer estudio, Giachetti y cols., comparan un régimen de administración cronomodulada de oxaliplatino más 5-FU y ácido folínico con un esquema sin oxaliplatino. Tras incluir 100 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, no previamente tratados, en cada rama, la tasa de respuestas (53% vs 16%) y el tiempo a la

progresión (8,7 vs 6,7 meses) fue significativamente mayor en la rama del oxaliplatino; en cuanto a la supervivencia no hubo diferencias (19 vs 19,9 meses). En el segundo estudio, De Gramont y cols., comparan un esquema bisemanal que incluye oxaliplatino, 5-FU bolus, modulado con ácido folínico y 5-FU en infusión continua (FOLFOX) con el mismo esquema sin oxaliplatino. Incluyen 420 pacientes, confirmando nuevamente una tasa de respuestas significativamente mayores (50,7 vs 22,3%) y un intervalo libre de progresión (9 vs 6,2 meses), a favor de la rama con oxaliplatino. Recientemente, Grothey y cols. han presentado en ASCO 2002, un estudio fase III, con 242 pacientes, en el que comparan FUFOX con 5-FU+LV (esquema de la Clínica Mayo) demostrando que FUFOX es más activo (48,3 vs 22,6%), tiene un tiempo a la progresión más prolongado (7,9 vs 5,3 meses), mejor supervivencia (20,4 vs 16,1 meses) y es menos tóxico que FUFA.

Los ensayos clínicos comparativos de monoquimioterapia frente a poliquimioterapia (Saltz, Douillard, De Gramont, Giacchetti y Grothey), han demostrado que las combinaciones de 5-FU con irinotecan o con oxaliplatino duplican las tasas de respuestas objetivas, prolongan el tiempo a la progresión y pueden mejorar la supervivencia de los pacientes tratados en primera línea con estos esquemas.

Las únicas comparaciones que existen entre estos dos esquemas de combinación de quimioterapia, han sido comunicadas durante los últimos congresos de ASCO por Golberg y cols. (2002) y Tournigand (2001). Los primeros, han presentado los resultados de un estudio fase III (N9741) que aunque se inició con 5 ramas, al final compara IFL (esquema de Saltz) frente a FOLFOX encontrándose una mayor tasa de respuestas (38 vs 29%; $p < 0.03$), tiempo a la progresión más prolongado (8,8 vs 6,9 meses; $p < 0,0009$) y una mayor supervivencia (18,6 vs 14,1 meses; $p < 0,002$), en el esquema que contiene oxaliplatino y 5-FU en infusión continua. Los mismos autores consideran que las diferencias encontradas en este estudio, pueden deberse a dos hechos:

1. Que se comparan dos formas diferentes de administrar el 5-FU: infusión continua frente a la inyección en "bolus".

2. La influencia del rescate con irinotecán en la supervivencia de los pacientes que progresan tras recibir oxaliplatino, cosa que no ocurrió a la inversa, al no estar autorizado el uso de oxaliplatino en EE.UU.

Tournigand y cols., en un trabajo de tratamiento poliquimioterápico como inducción de resección de metástasis hepáticas, comparan las combinaciones de 5-FU con oxaliplatino o irinotecan: el 19% de los pacientes aleatorizados a FOLFOX como tratamiento inicial pudieron ser resecaados, frente a un 7% de los tratados con FOLFIRI. Debemos hacer la salvedad de que estos datos se obtuvieron de forma retrospectiva, no siendo un objetivo definido prospectivamente, por lo que su validez es meramente orientativa y debería ser objeto de estudio en un próximo ensayo.

Recientemente se han desarrollado combinaciones de fármacos, en los que el 5-FU ha sido sustituido por una fluoropirimidina oral: UFT o capecitabina. Estamos pendientes de conocer los resultados de los estudios comparativos para ver si pueden sustituir a la infusión continua de 5-FU. Estos datos serán objeto de otra ponencia en esta misma mesa redonda.

El mayor conocimiento de la biología molecular, nos está permitiendo conocer determinantes biológicos (TS, TP, DPD, P53, MSI, etc.), que nos pueden predecir el pronóstico, así como la respuesta y toxicidad a diferentes tratamientos, que nos va a permitir, en un futuro no muy lejano, planificar de forma individualizada el tratamiento; es lo que se denomina *oncofarmacogenómica* y *tratamientos a medida*.

Como conclusiones, resaltar que el tratamiento de primera línea del CCR metastásico, debe ser la poliquimioterapia basada en FU en infusión continua asociado con irinotecán u oxaliplatino. La necesidad de utilizar la infusión continua de 5-FU, parece ser cada vez más evidente, sobre todo tras conocer los datos de toxicidad (muertes súbitas) de los pacientes tratados con las combinaciones que utilizan el 5-FU en embolada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meta-analisis. The Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 391-408.
2. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-11.
3. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000; 355: 9209.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus Fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Eng Med* 2000; 343; 13: 905-914.
5. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III Multicentre Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil-Leucovorin as First line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-47.
6. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. A randomized trial of leucovorin and 5-Fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
7. Grothey A, Deschler B, Krenning H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU).
8. Folic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/ FA + Oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer. *Procc ASCO* 2002; 21: 512.
9. Golberg RM, Morton RF, Sargent DJ et al. N9741: oxaliplatino (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study. *Procc ASCO* 2002; 21: 511.
10. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX Followed by FOLFIR in Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Final Results of a Phase III Study. *Procc ASCO* 2001; 20: 494.
11. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al.- Oral Capecitabine compared with intravenous.
12. fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106.
13. Hoff P, Ansari R, Batist G, et al.- Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
14. Salonga D, Danenberg M, Metzger R, et al. Colorectal tumors responding to 5-Fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidilate synthasa, and thymidine phosphorylase. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 1322-7.

Quimioterapia de segunda línea

B. MASSUTÍ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Alicante

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) muestra una incidencia creciente en ambos sexos a nivel mundial y especialmente en los países occidentales (1,2). La resección quirúrgica completa al diagnóstico continúa siendo el único tratamiento con potencial curativo, aunque el 20-25% de los casos se diagnostican con enfermedad extendida a distancia en estadio IV y el 50% de los pacientes con metástasis ganglionares al diagnóstico presentarán recaída neoplásica.

El CCR había sido incluido entre las neoplasias con escasa quimiosensibilidad y hasta la década de 1990-2000, el 5-fluorouracilo (5-FU) era considerado prácticamente como la única alternativa de tratamiento quimioterápico. Se utilizaba tanto en el tratamiento adyuvante post-operatorio como para la enfermedad avanzada y en este último contexto las tasas de respuesta objetiva en estudios fase II eran muy variables desde <10% hasta 80%, siendo estas variaciones probablemente determinadas por la selección de los pacientes y los criterios utilizados en la valoración de la respuesta. Cabe también reseñar que hasta 38 fármacos quimioterápicos fueron valorados en ensayos clínicos fase II con resultado negativo.

En la década de los noventa se ha podido asistir a importantes cambios en los paradigmas del tratamiento del CCR con la instauración del tratamiento adyuvante en los pacientes diagnosticados en estadio III, la evidencia de superioridad del tratamiento quimioterápico frente al tratamiento sintomático exclusivo (3,4) y la disponibilidad de nuevos fármacos (nuevas fluoropirimidinas, inhibidores de timidilato-sintetasa, irinotecán, oxaliplatino).

Solamente algunas de estas nuevas alternativas terapéuticas fueron adecuadamente ensayadas en el contexto clínico de pacientes con CCR pretratado, pero en su

conjunto han sido determinantes para que el campo del tratamiento quimioterápico del CCR sea, en estos momentos, un escenario terapéutico muy dinámico y en rápida evolución en el que incluso la realidad clínica asistencial a veces supera las guías de práctica asistencial generadas por las agencias reguladoras (5). La poliquimioterapia ha sustituido a la monoquimioterapia y las combinaciones iniciales pueden seguirse de cambio de esquema terapéutico en caso de progresión/no respuesta, por lo que una parte creciente de los pacientes son considerados para segundas e incluso terceras líneas de quimioterapia. En paralelo se ha podido observar una prolongación en la mediana de supervivencia de los pacientes con CCR avanzado que parece haber aumentado en un 50%. El incremento de las opciones terapéuticas ha determinado una creciente complejidad en la toma de decisiones y hace necesario un esfuerzo integrador con una estrategia global que se extienda desde el tratamiento inicial hasta los tratamientos sucesivos. En esta estrategia la secuencia terapéutica continua siendo objetivo prioritario para la investigación clínica.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Los objetivos terapéuticos del tratamiento del CCR avanzado son fundamentalmente paliativos y podrían resumirse en el mantenimiento de la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia. Esta jerarquía es más evidente cuando se considera la situación de segunda o posteriores líneas terapéuticas aunque no siempre en los resultados de la investigación clínica dichos objetivos son considerados como objetivos primarios. Los objetivos terapéuticos potenciales se describen en la tabla I.

Entre las dificultades actuales para el análisis de los resultados y la toma de decisiones en el tratamiento quimioterápico de segunda línea del CCR avanzado deben

TABLA I
OBJETIVOS TERAPÉUTICOS RELEVANTES

Tasa respuesta
Perfil toxicidad
Intervalo libre de progresión
Control sintomático
Mantenimiento de capacidad funcional
Calidad de vida
Preferencias de los pacientes
Aplicabilidad clínica
Costes
Investigación clínica

mencionarse aspectos que abarcan desde la propia definición ¿qué tratamiento puede considerarse segunda línea de tratamiento, incluyendo o no el tratamiento adyuvante postquirúrgico?, la selección ¿qué pacientes pueden ser subsidiarios para el tratamiento de segunda línea?, y decisión ¿qué factores pronósticos moleculares o clínicos deben ser tomados en consideración para la selección de los fármacos utilizados? Es posible que la difusión y accesibilidad de técnica para el estudio de marcadores moleculares para sensibilidad o resistencia (niveles de Timidilato-Sintetasa, polimorfismos y expresión de genes reparadores de ADN, inestabilidad de microsatélites) pueda ser especialmente relevante en este contexto y que la farmacogenómica constituya un elemento fundamental en la decisión de la secuencia terapéutica a utilizar en un individualización terapéutica.

Globalmente puede considerarse que en la actualidad en la práctica clínica se dispone de 3 grupos de fármacos activos (5-FU y análogos, irinotecán, oxaliplatino) que pueden combinarse entre ellos porque parecen no mostrar resistencia cruzada y tampoco adición de toxicidad especialmente si el 5-FU se administra mediante infusión continua (i.c.).

De todas formas, como ocurre en otras neoplasias, la tasa de respuesta y el beneficio obtenido en términos de supervivencia muestra una tendencia a la reducción con las sucesivas líneas de tratamiento tal como se evidencia en la tabla II (6) si bien cabe destacar que la tasa de enfermedad estable parece no modificarse en las sucesivas líneas terapéuticas y dicho efecto terapéutico es considerado de especial significación en el tratamiento del CCR avanzado.

TABLA II
TIEMPO DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD EN TRATAMIENTOS SUCEIVOS

Línea tto.	RO (%)	EE (%)	Mediana (m)
5-FULV	41	39	9,7
LOHP-5-FULV	30	39	16,3 (+6,6)
CPT	5	31	18,6 (+2,3)

Maindault F, ASCO 2001

FACTORES PRONÓSTICOS

La selección de los pacientes es crítica para los resultados del tratamiento de segunda línea del CCR avanzado y los factores pronósticos que han mostrado su significación incluyen fundamentalmente:

- Situación funcional (PS).
- Intervalo hasta la recaída (en el caso de tratamiento adyuvante previo).
- Respuesta al tratamiento quimioterápico de primera línea.
- Duración del tratamiento de primera línea.
- Forma de administración del 5-FU (bolus, modulación, infusión continua).
- Localización de la enfermedad metastática (número, % de afectación hepática).
- Comorbilidad.
- Niveles de timidilato-sintetasa (TS).
- Actividad DPD.

Muchas de las diferencias aparentes en los resultados de estudios clínicos no comparativos pueden explicarse en base a diferencias en el peso relativo en la población estudiada de los factores pronósticos citados. Por ello, los ensayos clínicos comparativos constituyen el elemento fundamental de clarificación pero solamente han sido llevados a cabo con el irinotecán/CPT11 que posteriormente fue incorporado de forma rápida a la primera línea terapéutica (7,8).

Cuando la enfermedad metastática se encuentra limitada a hígado puede ser considerada una aproximación mediante tratamiento quimioterápico locorregional (9).

5-FU

El 5-FU es un antimetabolito de vida media muy corta con un metabolismo complejo que posibilita diferentes vías de actuación. Introducido en la clínica en 1957, ya desde las experiencias iniciales se evidencia una clara relación dosis/respuesta/toxicidad (10). Se han utilizado estrategias de modulación bioquímica, infusión continua y reducción de catabolismo para intentar un incremento de intensidad de dosis y de su efecto terapéutico. La toxicidad limitante de dosis y el patrón de efectos secundarios es diferente entre la administración en bolus o mediante infusión prolongada. La actividad en tasa de respuesta es superior para la i.c. (11).

Se ha acumulado un importante grado de conocimiento en relación a los mecanismos de citotoxicidad/resistencia al 5-FU y se considera que los niveles de TS, de DPD y de fosforribosiltransferasa pueden ser determinantes de su eficacia terapéutica (12-14).

La experiencia clínica acumulada con el 5-FU como agente único en el tratamiento QT de segunda línea del CCR se resume en la tabla III y permite establecer que:

- El retratamiento con el mismo esquema puede alcanzar hasta el 25% de tasa objetiva de respuesta si el intervalo previo sin tratamiento es superior a 6-9 meses.
- La modificación del esquema de modulación no obtiene respuesta en casos con progresión durante tratamiento.

TABLA III

EXPERIENCIA CLÍNICA CON %-FU EN SEGUNDA LÍNEA

Esquema	N.º pac.	Resp. (%)	Control (%)	Superv.
250 mg/m ² /d	57	5	50	12% 1-a
800-1.800 mg/m ² /d1-5 c/21 d CM	15	20	73	12 m
250 mg/m ² /d + AF d1-14 c/28 d	19	11	37	NR
2.600-3.000 mg/m ² i.c. 24 h + AF c/7 d	69	25	86	9 m
2.000 mg/m ² i.c. 48 h c/14 d + AF	37	11	54	12 m

—Los pacientes tratados con 5-FU en bolus con modulación obtienen respuestas objetivas y tasa de control de enfermedad >50% con esquemas de infusión continua de 5-FU.

Entre los fármacos relacionados con el 5-FU pueden incluirse:

—Otras fluoropirimidinas con administración oral como Tegafur, Tegafur-Uracilo (UFT) y Capecitabina

—Inhibidores de TS como Raltitrexed (Tomudex®), Pemetrexed (Alimta®), Thymitaq.

—Antifolatos como trimetrexate.

La mayoría de dichos fármacos no han sido estudiados de forma específica como agentes únicos en segunda línea y solamente se dispone de EC fase II en este contexto que muestran moderadas tasas de eficacia para Raltitrexed y Trimetrexato (15,16).

IRINOTECÁN / CPT-11

Es un análogo semisintético de camptotecina que actúa inhibiendo el enzima topoisomerasa-I y no se ve afectado por el mecanismo de resistencia múltiple a fármacos. Es el fármaco cuya actividad ha sido mejor estudiada en segunda línea terapéutica mediante ensayos clínicos controlados comparativos (17,18). Se ha utilizado en diversos esquemas de administración con similar tasa de respuesta. Entre sus efectos secundarios relevantes figuran: diarrea (TLD), neutropenia, emesis, alopecia y astenia. La tasa de respuesta objetiva es inferior al 20% y la mediana de duración de la respuesta se sitúa entre 4 y 8 meses.

El EC aleatorizado en segunda línea terapéutica que lo compara frente a tratamiento exclusivo de soporte muestra superioridad en supervivencia (mediana 10 vs 7 meses) así como en control de síntomas y en CDV (17).

El EC aleatorizado de CPT-11 frente a 5-FU en i.c. en pacientes pretratados muestra una tendencia a mejoría en probabilidad de supervivencia (mediana 10,8 vs 8,5 meses) sin diferencias en el análisis de CDV (18).

Los resultados de ambos estudios en términos de eficacia y toxicidad se resumen en las tablas IV y V. Cuando el CPT-11 se compara frente a tratamiento sintomáti-

TABLA IV

EC FASE III IRINOTECÁN EN TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA: SUPERVIVENCIA

Parámetro	CPT-11	BSC	CPT-11	5-FU i.c.
Med. superv.	9,2 m	6,5 m	10,8 m	8,5 m
Med. sup. con estabilidad PS	5,7 m	3,2 m	6,4 m	5,5 m
Med. TAP	—	—	4,2 m	2,9 m
% sup. 12 m	36%	14%	45%	32%
OR sup.	1,71	—	1,45	—

TABLA V

EC FASE III IRINOTECÁN EN TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA: TOXICIDAD

Parámetro	CPT-11	BSC	CPT-11	5-FU i.c.
Neutrop. G3-4	22%	—	14%	2%
Fiebre neutrop.	3%	—	6%	2%
Diarrea G3-4	22%	6%	22%	11%
Emesis G3-4	14%	8%	14%	5%
Astenia	15%	19%	13%	12%
Mucositis G3-4	8%	1%	2%	5%

co exclusivo la probabilidad de supervivencia al año es 2,6 veces mayor (36 vs 14%) y el análisis de CDV muestra en su puntuación global superioridad para el tratamiento con CPT (p=0,009), siendo asimismo significativas las diferencias a favor de CPT-11 en los componentes físico, cognitivo, social y rol. Cuando el CPT-11 se compara con la i.c. de 5-FU en segunda línea terapéutica la probabilidad de supervivencia a los 12 meses es 1,4 veces mayor (45 vs 32%) y no se evidencian diferencias significativas en términos de CDV global ni en sus componentes.

El irinotecán ha sido utilizado con diferentes esquemas y dosis. La experiencia de los estudios comparativos en segunda línea de tratamiento fue obtenida con dosis de 350 mg/m² administrada cada 21 días, mientras que los esquemas de combinación con 5-FU desarrollados en primera línea y utilizados también en segunda línea utilizan frecuentemente la administración semanal o quincenal. En un estudio comparativo de 350 mg/m²/3 s vs 250 mg/m²/2 s vs 125 mg/m²/1 s vs 10 mg/m²/d i.c. se observó superioridad para la administración trisemanal o quincenal frente a semanal o i.c. (19).

OXALIPLATINO

Es un análogo del cisplatino con un patrón específico de citotoxicidad. Su TLD lo constituye la neurotoxicidad que es acumulativa y alcanza 10-15% cuando la dosis acumulada es >750 mg/m². En pacientes no tratados mos-

tró 21% de respuesta objetivas con mediana supervivencia 14 meses, pero en pacientes pretratados su actividad no supera 10% (20-22) (Tabla VI). Parece destacable un sinergismo clínico con 5-FU observado en diferentes contextos clínicos y ha sido utilizado en estudios de cronomodulación que evidencian cambios en toxicidad pero sin claras diferencias en la actividad terapéutica (Tabla VII). Aunque administrado también en diferentes esquemas y dosis, parece que dosis inferiores a 85 mg/m²/2 s pueden suponer una menor eficacia terapéutica.

TABLA VI
OXIPLATINO COMO AGENTE ÚNICO
EN PRETRATADOS

EC fase II	Nº p	Dosis	RG (%)	Med. superv.
Machover, 1996	58	130 mg/m ² /3 s	11%	8,2
Machover, 1996	51	130 mg/m ² /3 s	10%	8,6
Levi, 1993	30	30 mg/d d1-5 CM cada 21 d	10%	10

TABLA VII
OXIPLATINO EN ASOCIACIÓN
EN 5-FU EN PRETRATADOS

Estudio	Dosis	Nº p	RG (%)	Sup (m)
Levi, 1992	125/CM	42	55%	13
Garufi, 1995	100-125 CM	25	29%	12
Brienza, 1993	100 CM	57	39%	13
Cvitkovix, 1996	100 CM	37	40%	17
De Gramont, 1996	130 FOLFOX 1	13	31%	-
André, 1998	100 FOLFOX 2	46	37%	15
André, 1997	85 FOLFOX 3	40	16%	10
André, 1998	85 FOLFOX 4	20	36%	-
Maindault, 1998	100 FOLFOX 6	60	27%	10
Maindault, 1999	130 FOLFOX 7	38	44%	-
De Gramont, 1996	130 FOLFOX 1	13	31%	-

MITOMICINA-C

Es un fármaco de limitada utilización y eficacia en el CCR avanzado pero su mecanismo de citotoxicidad no parece mostrar resistencia cruzada con los fármacos citados anteriormente y puede ser combinado con 5-FU en i.c. o con fluoropirimidinas orales (23).

COMBINACIONES DE FÁRMACOS EN SEGUNDA LÍNEA

No existen estudios comparativos de la estrategia de combinación en esta situación clínica pero se han realizado multitud de EC fase II con combinaciones de dos fármacos. La mayoría utilizan el 5-FU en i.c. o fluoropirimidinas orales o Raltitrexed en asociación a CPT-11 u oxaliplatino dependiendo de cuál de los 2 fármacos se utilizó en la primera línea terapéutica. Las combinaciones incluyen:

- 5-FU i.c. + CPT-11.
- 5-FU i.c. + oxaliplatino.
- 5-FU i.c. + Raltitrexed.
- Raltitrexed + CPT-11.
- Raltitrexed + oxaliplatino.
- CPT-11 + oxaliplatino.
- Fluoropirimidinas orales + CPT-11.
- Fluoropirimidinas orales + oxaliplatino.
- 5-FU i.c. + mitomicina-C.

Los resultados se resumen en la tabla VIII, pero no existen en la actualidad estudios comparativos entre las diversas combinaciones o de esquemas de combinación frente a agente único. Un punto de especial relevancia lo constituye la necesidad de mantener el 5-FU previamente administrado en la primera línea terapéutica. Ante la carencia de resultados provenientes de la experiencia clínica, únicamente existen razones teóricas para su continuación cuando se administra asociado a oxaliplatino (sinergismo) (24).

TABLA VIII
TRATAMIENTOS DE COMBINACIÓN
EN SEGUNDA LÍNEA: FASE II

Estudio	Dosis	Nº p	RG (%) TC 8%)	Sup.	Toxic.
CPT-LOHP	CPT 200 LOHP 85	33	16,7 67	11	Neutr.
Raltitrexed LOHP	R 3 LOHP 130 c/3 s	36	33 80	12	Neutr.
Raltitrexed 5-FU i.c.	R 3 5-FU i.c.	38	10 56	14	Neutr.
Raltitrexed CPT11	R 3 CPT 300-350	14	30 70	--	Diarrea
MMC-5-FU i.c.	M 7 5-FU 300 mg/m ²	24	12,5 54,5	9	Mucos.
UFT-CPT	UFT 250-300 CPT 100-110	30	10 60	11	Diarrea
Capecitabina CPT	CPC 2.500 CPT 80	30	42	--	Diarrea
Capecitabina LOHP	CPC 2.500 LOHP 130	26	22 65	---	Diarrea

QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

Su eficacia frente a la administración intravenosa continúa siendo controvertida (25-27), pero aún sin disponer de experiencias clínicas específicas en este contexto existirían razones teóricas para poder considerar su uso en caso de progresión hepática exclusiva.

SECUENCIA DE ESQUEMAS QUIMIOTERAPIA

Constituye probablemente el punto de mayor actualidad y es objeto de investigación clínica específica. Una

cuestión previa es la duración del tratamiento inicial de primera línea en el que no existen directrices claras para su mantenimiento o interrupción. Únicamente un subestudio del MRC británico (MRC Cr06b) parece mostrar que aquellos pacientes que completan 12 semanas en la primera línea terapéutica sin progresión no presentan diferencias significativas en la supervivencia global (HR 0,87) ni en el tiempo a la progresión cuando son aleatorizados a interrumpir o continuar mismo tratamiento hasta progresión. Además la proporción de pacientes que reciben tratamiento quimioterápico de segunda línea es similar en ambos grupos y se observa un empeoramiento de la CDV (escala Ansiedad-Depresión, EORTC-QLQ 30) en aquellos pacientes que continúan en tratamiento quimioterápico (28).

El único estudio comparativo de secuencia predeterminada de esquemas de combinación incluye 226 pacientes en tratamiento quincenal aleatorizados a una secuencia inicial (FOLFIRI vs FOLFOX) con cambio al esquema alternativo en el momento de la progresión. La tasa de respuesta observada es de:

- Folfini-Folfox 57,5% + 21%.
- Folfox-Folfini 56% + 7%.

No se evidencian diferencias en tiempo a la progresión inicial (8,4 vs 8,9 meses) ni en el tiempo total de control de la enfermedad obtenido mediante la adición de la primera y segunda línea terapéuticas.

En lo referente a los efectos secundarios la neutropenia y diarrea son más frecuentes en el esquema inicial Folfini y la neuropatía en el esquema Folfox sin observarse diferencias significativas en fiebre neutropénica.

AGENTES EN INVESTIGACIÓN

La situación clínica de segunda línea terapéutica debería ser considerada prioritaria para la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del CCR.

Entre los nuevos quimioterápicos se situarían:

—Nuevas fluoropirimidinas orales y fármacos que inactivan catabolismo mediado por DPD.

—Nuevos inhibidores de TS.

Entre los fármacos que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas a nivel molecular pueden mencionarse:

- Inhibidores de tirosin-quinasas.
- Inhibidores de COX-2.
- Inhibidores de metaloproteinasas.
- Inhibidores de farnesil-transferasa.
- Inhibidores de angiogénesis.

Los únicos resultados positivos hasta el momento se han obtenido mediante el anticuerpo C-225 dirigido

frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/ErbB1). La experiencia obtenida en pacientes con enfermedad metastásica medible muestra un positividad para EGFR 72% y una tasa de respuesta parcial 22,5% (IC 15-31%) con una mediana de duración de 186 días en pacientes previamente tratados con CPT-11 a quienes se añadió C-225 (29). En la actualidad se han completado estudios comparativos de confirmación cuyos resultados se conocerán próximamente.

FACTORES MOLECULARES DE PREDICCIÓN DE RESPUESTA Y TOXICIDAD

La segunda línea terapéutica puede constituir un escenario muy adecuado para validar los criterios moleculares para la selección individualizada de tratamiento entre los fármacos disponibles. Estos factores incluyen:

- Niveles TS.
- Niveles DPD.
- Inestabilidad MS.
- Mutación p53.
- ERCC1/XPD.
- Polimorfismo UGT1A1.

CONCLUSIONES

El tratamiento QT de segunda línea del CCR tiene un impacto positivo en la supervivencia y CDV tras el tratamiento inicial con 5-FU, pero los cambios en el tratamiento QT de primera línea han modificado y condicionado las posibilidades existentes de tratamiento de segunda línea.

En la actualidad aproximadamente el 50% de los pacientes pueden recibir tratamiento quimioterápico de segunda línea y la elección del esquema terapéutico depende de los fármacos utilizados en el tratamiento inicial y de la respuesta alcanzada.

El mantenimiento de 5-FU tras esquemas de combinación iniciales es una cuestión abierta y sería posible sustituirlo por fluoropirimidinas orales o inhibidores de TS por razones de conveniencia o costes.

Los nuevos agentes biológicos deben confirmar su actividad en esta situación clínica y el Ac C-225 dirigido frente al EGFR ha mostrado unos resultados iniciales de especial interés que están en proceso de confirmación. Otros inhibidores de tirosin-quinasas y otros fármacos frente a otras dianas se encuentran en un desarrollo más inicial.

La investigación clínica continúa siendo prioritaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E: Trends in mortality from cancer in the European Union 1955-1994. *Lancet* 1999; 354: 742-3.
2. Plesnicar S, Plesnicar A: Cancer: a reality in the emerging world. *Semin Oncol* 2001; 28: 210-6
3. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-11.
4. Scheithauer W, Rosen R, Kornek G et al: Randomized comparison of combination chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 1993; 306: 752-5
5. Saunders MP, Valle JW: Why hasn't the National Institute been "NICE" to patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1667-9.

Cáncer de colon avanzado: la quimioterapia oral como alternativa

E. ARANDA AGUILAR

Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias que más ha modificado sus posibilidades terapéuticas en esta última década, pasando de ser considerada una enfermedad quimiorresistente, a ser quimiosensible. Actualmente el tratamiento con poliquimioterapia nos ha permitido impactar en la supervivencia de los pacientes, teniendo además la posibilidad de utilizar 2ª y 3ª líneas terapéuticas con beneficio para los mismos. Por otro lado ha habido una ampliación considerable en el abanico terapéutico habiendo pasado de disponer de un solo fármaco: el 5-FU, a fármacos nuevos, aunque ya no deben ser considerados como tales, éstos son: irinotecán, oxaliplatino, Tomudex® y capecitabina. Gracias a estas combinaciones más modernas de tratamiento se ha conseguido cambiar la historia natural del cáncer colorrectal avanzado, puesto que nos ha permitido aumentar la tasa de respuestas globales, el tiempo a la progresión y la supervivencia.

Las combinaciones que han conseguido esto incluyen 5-FU bien en bolus bien en infusión continua (IC), con CPT-11 u oxaliplatino, numerosos estudios han demostrado que el 5-FU en IC es superior al 5-FU bolus, especialmente en lo que respecta a la actividad y toxicidad hematológica, los esquemas de 5-FU IC más conocidos son el de De Gramont, AIO y el de TTD (1,2).

Igual que ha pasado con otras patologías tumorales, cuando se alcanza un *plateau* de actividad, siempre procuramos disminuir la toxicidad para aumentar el confort del paciente. El problema de la IC deriva por un lado de la necesidad de poner un catéter central para la utilización de bombas de infusión lo que es molesto para el paciente, al margen de la morbilidad que lleva implícita la implantación del mismo, por otra parte la infusión continua lleva consigo una alta frecuentación hospitalaria que indudablemente grava los recursos hospitalarios tanto de consultas externas como horas de uso necesarias en hospital de día.

Una alternativa a esta problemática sería la utilización de fluoropirimidinas orales, sustituyendo en los esquemas de poliquimioterapia el 5-FU (bolus o IC) por éstas; las más estudiadas han sido el UFT y la capecitabina, ambas son prodrogas que se convierten en FU. Estas drogas tienen la ventaja de administrarse oralmente y por ende no necesitan hospital de día,

bombas, catéteres, etc., y en general son bien toleradas. Además desde el punto de vista farmacocinético remedan a la IC del 5-FU, aunque no hay ensayos clínicos que hayan demostrado que tengan la misma actividad.

Evidentemente cuando un fármaco intenta desplazar a otro en un esquema de tratamiento, necesariamente se tienen que dar una serie de condiciones: en primer lugar la actividad debe ser la misma, que el patrón de toxicidad sea cuanto menos igual, mejor si es menor, que el paciente lo prefiera y por último que sea más económico.

UFT

Tegafur es un profármaco del 5-FU que mostró actividad antitumoral a comienzos de los ochenta como medicación oral en EE.UU., su uso por vía venosa fue abandonado por la toxicidad, simultáneamente aparecieron estudios japoneses con este mismo tratamiento oral.

El uracil, un inhibidor de la DPD, se combinó después con tegafur para aumentar los niveles de 5-FU. Dando lugar al fármaco conocido como UFT. La demostración previa de su actividad antitumoral y el perfil de toxicidad hizo que se contemplara como una alternativa al 5-FU en tumores sólidos, especialmente en el cáncer de colon (3).

Dos grandes estudios randomizados compararon el regimen oral UFT + LV contra el esquema 5-FU + LV en cáncer colorrectal metastático no existiendo diferencias significativas en cuanto a actividad y tiempo a la progresión (4,5).

CAPECITABINA

Es un carbamato de fluoropirimidina que se absorbe como molécula intacta a nivel intestinal. Se metaboliza en el hígado por la carboxilesterasa a 5-deosi-5-Fluorocitidina (5'DFCR), el cual es convertido a 5'DFUR principalmente en el hígado y en el tejido tumoral. Finalmente el 5'DFUR se metaboliza por la timidita fosforilasa a 5-FU en el tumor.

Se han realizado dos grandes estudios (Europa y EE.UU.) con capecitabina sin modular comparada contra el esquema de la Clínica Mayo, mostrando equivalencia en cuanto a términos de supervivencia y tiempo a la progresión, y unas tasas de respuesta superior (26,6 vs 17,9%, $p=0,013$) (6,7). Cassidy y cols. (8) analizan conjuntamente los dos estudios con un total de 1.207 pacientes que recibieron capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día 1-14 días, descansando una semana o el régimen de la Clínica Mayo demostrando menor incidencia de diarrea, estomatitis, náusea, alopecia y neutropenias cuando se utiliza capecitabina.

Una vez demostrado que la capecitabina era similar en cuanto a la supervivencia y tiempo a la progresión superior en cuanto a actividad, al compararse con el régimen considerado hasta hace poco el estándar, el siguiente paso, dado que actualmente el tratamiento de elección para el cáncer colorrectal avanzado es un régimen de 5-FU modulado o no, en IC de 24 ó 48 horas con irinotecán u oxaliplatino, es intentar combinar la capecitabina con ambos fármacos.

CAPECITABINA + OXALIPLATINO

En un estudio fase I (9) de capecitabina más oxaliplatino (XELOX) en 23 pacientes recomendaron la siguiente dosis para los estudios fase II: capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días, descansando una semana más oxaliplatino 130 mg/m² cada tres semanas, obtuvieron un 55% de respuestas y la toxicidad limitante de dosis fue la diarrea 17% grado 3, resultados que posteriormente fueron confirmados en otro estudio fase II (10). En este estudio con 96 pacientes se obtuvo un 55% de respuestas parciales y un 32% de estabilizaciones con una supervivencia media de 19,5 meses. En otro estudio suizo (11), utilizando capecitabina a dosis de monoterapia (1.250 mg/m² dos veces al día), 44 pacientes tratados en primera línea respondieron un 44% y 23 pacientes que fueron tratados en 2ª línea respondieron un 22%.

En el último congreso de la ESMO un grupo austriaco (12) comparó XELOX con otro esquema de intensificación de capecitabina, el esquema usado fue: 3.500 mg/m² (dosis total) día 1-7 y 14-21 cada 4 semanas, más oxaliplatino (XELOX-2), la toxicidad fue igual, se encontraron más respuestas (54 vs 42%) en la rama de la intensificación, mayor tiempo a la progresión (10,5 vs 6 meses) y hasta el momento no se han comunicado datos de supervivencia.

Actualmente en el seno del TTD se está llevando a cabo un estudio fase III comparando el esquema del TTD de 5-FU IC + oxaliplatino frente a capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día + oxaliplatino 130 mg/m² cada 21 días, este estudio nos permitirá cono-

cer si la capecitabina puede o no sustituir al 5-FU IC.

CAPECITABINA + CPT-11

En un estudio alemán fase I-II (13) se recomienda capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día por dos semanas descansando una y CPT-11 70 mg/m² semanal, la toxicidad limitante de dosis fue la neutropenia y se obtuvo un 42% de respuestas.

Otro estudio francés fase I (14) con 23 pacientes y 5 niveles de dosis al final recomienda capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día por dos semanas y CPT-11 250 mg/m² cada 3 semanas. En 16 pacientes evaluables encuentra una respuesta parcial y 13 estabilizaciones, mientras que Kerr y cols. (15) con el mismo esquema y 27 pacientes obtienen un 48% de respuestas.

Por último un estudio italiano de Bajetta y cols. (16) investiga dos esquemas diferentes para al final proponer como dosis recomendada capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día por 14 días y CPT-11 240 mg/m² cada 3 semanas, obteniendo un 33% de respuesta objetivas con un 32% de diarreas grado 3-4.

Estos últimos sugieren que la dosis a recomendar sería capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día por 14 días con una semana de descanso más CPT-11 250 mg/m² cada tres semanas y este es el esquema que está siendo utilizado para los estudios en fase III.

La EORTC está comparando esta combinación frente a 5-FU IC + LV (esquema de Douillard). El QUASAR esta llevando a cabo dos estudios FU + FA x 6 meses (Clínica Mayo o Roswell Park) frente a capecitabina + CPT-11.

Podríamos concluir que los esquemas de capecitabina + oxaliplatino o CPT-11 son activos, con una toxicidad predecible y en todo momento manejable y que es muy probable que se convierta en una alternativa a los regímenes de 5-FU, si bien son necesarios estudios fase III para poder afirmar categóricamente esto.

Otro dato a tener en cuenta es la preferencia del enfermo respecto a la utilización de la quimioterapia oral frente a los esquemas intravenosos y en este sentido existen dos estudios donde se han analizado de forma prospectiva la preferencia del paciente. En el primero de ellos Liu y cols. (17) con 103 pacientes demuestran que el 90% de los pacientes preferían recibir un tratamiento oral por razones de comodidad, confortabilidad y libertad de movimiento. Borner y cols. (18) analizaron las preferencias de los pacientes en un ensayo cruzado y aleatorizado que comparaba UFT + LV vs 5-FU + LV en un grupo de enfermos con cáncer colorrectal avanzado. De 31 pacientes evaluados el 84% prefirió el tratamiento oral en base a poder realizar el tratamiento a domicilio y sobre todo por evitar la venopunción.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Gramont A, Basset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer. A French Inter-group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
2. Aranda E, Dia-Rubio E, Cervantes M, et al. Randomized trials comparing monthly low-doses leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48 hours continuous infusión fluorouracil for advanced colorectal cancer. A Spanish TTD group study. *Ann Oncol* 1998; 9: 727-31.
3. González Barón M, Feliu J, De la Gándara I, et al. Efficacy of oral Tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 1995, 31 A: 2215-9.
4. Pazdur R, Douillard JY, Skillings J, et al. Multicenter phase III study of 5-fluorouracil or UFT in combination con leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 263a: 1009.
5. Carmichael J, Prouela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of Orzel (oral uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin (LV) versus parenteral 5-Fluorouracil (5-FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 264a: 1015.
6. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral Capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III Study. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 4097-106.
7. Hoff P, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2282-92.
8. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favourable safety profile compared with intravenous 5-Fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol*, 2002; 13: 566-75.
9. Díaz-Rubio E, Evans TRJ, Taberero J, et al. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol*, 2002; 13: 558-65.
10. Sastre J, Butts C, Cassidy J, et al. Capecitabine-Oxaliplatin combination (XELOX), an effective first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: Survival update of an International phase II trial. *Ann Oncol*, 2002; 13 (supl. 5): 288.
11. Borner M, Dietrich D, Stupp R et al.- Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1759-66.
12. Scheitauer W, Kornek G, Schmid K, et al. Preliminary results of a multicenter phase II trial investigating two schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2002; 13 (supl. 5): 289.
13. Schleucher N, Tewes M, Achterrat W, et al. Extended phase I study of capecitabine and weekly irinotecan as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2001; 37 (supl. 6) 296 (Abstract 1093).
14. DeLord JP, Pierga JY, Dieras V, et al. Capecitabine (Xeloda) and Irinotecan (CPT-11) in gastrointestinal tumors: a dose escalation and pharmacokinetic study. *Por Am Soc Clin Oncol*, 2002; 21: 397.
15. Kerr D, Ten WW, Ferry DR, et al.- A phase I/II study of CPT-11 in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol*: 21, 643, 2001.
16. Bajetta E, Cortinovis D, Cassata A, et al.- Activity and safety of capecitabine and irinotecan (CPT-11) in association as first line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 37 (supl. 6) 293 (Abstract 1082), 2001.
17. Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
18. Borner M, Schöffski P, de Wit R, et al. A randomized crossover trial comparinmg oral UFT (uracil/tegafur) + leucovorin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc ASCO* 2000; 19: 191* (Abstract 741).

Cáncer de colon avanzado: enfoque terapéutico de las metástasis hepáticas

A. ABAD, J. L. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Las metástasis hepáticas son la localización más frecuente de los tumores digestivos en general. La situación anatómica del hígado le convierte en un órgano singular de manera que el sistema porto-cava ejerce una función de filtro para la diseminación metastásica de los tumores colorrectales excepto para el recto bajo. Esto hace que en muchos casos la diseminación metastásica quede bloqueada en el hígado y esta particularidad posibilita que el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (CCR) se pueda realizar con éxito. De esta manera, la primera intención de tratamiento de las metástasis hepáticas del CCR será la resección quirúrgica.

Podemos distinguir no obstante tres situaciones distintas según la forma de presentación que conllevan un enfoque terapéutico distinto: a) las metástasis están localizadas solamente en el hígado y son resecables de entrada; b) están localizadas en el hígado pero no son resecables de entrada; y c) forman parte de una diseminación más amplia, extrahepática y por tanto la resección no estará nunca indicada. Frente a la tercera situación el tratamiento ha de ser la quimioterapia sistémica como única opción, tema que no trataré aquí pues ya ha sido ampliamente tratado anteriormente.

Intentaremos pues establecer unos criterios de cómo distinguir y tratar las dos primeras situaciones. Con la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas se puede esperar de manera global (todos los casos, cualquier forma de presentación) una supervivencia de entre 30-40% a los 5 años según diversos autores (Hughes 88, Sugihara 93, Gayowsky 94, Nordlinger 96, Fong 97, Figueras 2000) (Tabla I). Algunos autores han postulado que la resección es el único tratamiento curativo y los únicos criterios de irreseabilidad son el estado deficiente del paciente, que no pueda extirparse toda la enfermedad y que exista diseminación generalizada fuera del hígado. En todos los estudios sin embargo existen una serie de factores pronósticos en los que el tamaño del tumor, el número de nódulos metastásicos (superior a 3), la mala localización (afectación vascular, etc.), o la afectación ganglionar extrahepática, afectan de manera significativa el pronóstico (Tabla II). Estos factores junto con la imposibilidad de extirpar toda la enfermedad conformarían el grupo no resecable de entrada. La quimioterapia en este grupo de pacientes ha de ser el trata-

TABLA I
RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS EN CCR

Autor/año	#p	Muerte operatoria	% 5 a surv.
Hugues/88	859	—	33
Sugihara/93	109	4%	48
Gayowski/94	204	0	32
Nordlinger/96	1.568	2,3%	28
Fong/97	456	2,8%	38
Figuras/2000	196	4,5%	40

TABLA II
GRUPO DE ALTO RIESGO

>3 metástasis
M>5 cm
Mala localización
Enfermedad extrahepática
Enfermedad no resecable completamente

miento de primera línea pero siguiendo el principio terapéutico que el tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del CCR, la quimioterapia debe administrarse con intención preoperatoria. Existen trabajos en la literatura, que aunque se originan la mayoría en el mismo grupo de trabajo, apoyan esta estrategia de tratamiento. Existe un trabajo japonés utilizando quimioterapia intraarterial con 5FU y Mit C (Akasu, et al. Jpn J Clin Oncol 1997; 27 (5): 331-5) con 25% de resecabilidad postquimioterapia y una supervivencia superior a 6 años en los resecados. La introducción de la poliquimioterapia sistémica y sobretodo de la combinación de 5-FU en IC + Oxaliplatino ha puesto de manifiesto que la quimioterapia preoperatoria es una buena estrategia para los pacientes con metástasis hepáticas no resecables inicialmente. Así el

grupo del Hospital Paul Brousse ha publicado tres trabajos sucesivos en los que con 5-FU+OXA cronomodulado (Bismuth, et al. *Ann Surg* 1999; 224: 509-22) se obtiene 100% de reseabilidad en 53 pacientes con 40% de supervivencia a 5 años. Posteriormente (Giacchetti, et al. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-9) con 151 pacientes también con 83% de ellos tratados con cronomodulación, obtiene 51% de reseabilidad con 50% de supervivencia a los 5 años. Finalmente con una serie de 701 pacientes tratados con IC de 5-FU+OXA (Adam, et al. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (4): 347-53) obtienen 13,5% de reseabilidad con 35% de supervivencia a los 5 años (Tabla III). A pesar de las variaciones en el porcentaje de pacientes que son reseados, los resultados son significativamente superiores a los obtenidos con quimioterapia sola y por lo tanto el tratamiento actual para los pacientes con: a) enfermedad multinodular (> a 3 M); b) mala localización; c) gran tamaño; y d) enfermedad ganglionar extrahepática o imposibilidad de extirpar toda la enfermedad deben ser quimioterapia con intención preoperatoria y resección posterior cuando ello es posible.

TABLA III

GRUPO DE ALTO RIESGO DE METÁSTASIS HEPÁTICAS
SUPERVIVENCIA
QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

	<i>Bismuth</i>	<i>Giacchetti</i>	<i>Adam</i>	
RO	100%	59%	13%	57%
5 años	40%	50%	35%	42%
7 años	—	30%	—	

Naturalmente los pacientes sin ningún factor de mal pronóstico constituyen el *grupo reseable de entrada*. El papel de la quimioterapia adyuvante tras resección no está claro. La mayoría de estudios utilizan QIA o se basan en esquemas de quimioterapia considerados obsoletos actualmente. Los trabajos más recientes sobre quimioterapia adyuvante (Lorenz, et al. *Ann Surgery* 1998; 228: 756-62), (Kemeny, et al. *N Eng J Med* 1999; 341: 2039-48) son contradictorios y el pro-

pio Lorenz pone en duda en otro trabajo el papel de la QIA frente a la sistémica en pacientes no reseados (Lorenz, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 243-54). En el trabajo de Lorenz de adyuvancia previsto para 374 pacientes, se realizó un análisis interino con 226 pacientes incluidos que indicó cerrar el estudio ya que la supervivencia era mejor para el grupo sin tratamiento. El grupo de tratamiento recibía infusión IA de 5FU+ LV y la supervivencia al año fue de 85% mientras que fue de 90% para los no tratados. Lo mismo ocurría a los 3 años con 52 y 55% y a los 5 años con 26 y 35%. En el estudio de Kemeny se daba por hecho que la quimioterapia adyuvante estaba indicada y se comparaba la “Mayo” con la “Mayo” + quimioterapia IA con floxuridina. La supervivencia a los 2 años era significativamente mejor para el grupo de combinación con 86% frente a 72, pero esta significación se perdía a los 5 años. A nuestro entender, los resultados de quimioterapia actuales utilizando IC de 5FU con CPT-11 o oxaliplatino con alrededor de 50% de RO sugieren que la QIA no es necesaria. Parece lógico que el tratamiento postoperatorio en los pacientes de mal pronóstico que no hayan sido tratados con quimioterapia preoperatoria debe realizarse, pero no existe evidencia del beneficio de la quimioterapia en pacientes con menos de 4 nódulos y resección completa.

En resumen, el enfoque terapéutico de las metástasis hepáticas del CCR dependerá de que se trate de un grupo de riesgo o no por lo que es imprescindible un afinado estudio de extensión preoperatorio que deberá incluir TC helicoidal o RM y en el que se deberán descartar otras localizaciones metastásicas. Una vez establecido el grupo correctamente el tratamiento deberá consistir en resección quirúrgica de entrada para los pacientes sin factores de mal pronóstico. Consideramos también imprescindible la ecografía intraoperatoria para que el tratamiento sea correcto y no quede enfermedad oculta en el hígado. En este grupo la quimioterapia adyuvante debería realizarse en régimen de ensayo clínico. Los pacientes de riesgo, definido como más de 3 nódulos, tumor mayor de 5 cm, mala localización (infiltración vascular, etc.), enfermedad extrahepática o enfermedad extensa no reseable en su totalidad, deberán ser tratados con quimioterapia preoperatoria y resección posterior si es posible.

Cáncer de colon avanzado: manejo de las toxicidades inducidas por quimioterapia

M. M^a BENAVIDES ORGAZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

En 1982, David Machover y cols. (1) publicaron los resultados de la modulación del 5-FU con altas dosis de leucovorin en un pequeño número de pacientes con cáncer gástrico y colorrectal (CCR) avanzado. Desde entonces, multitud de estudios fases II-III establecieron progresivamente la modulación como el tratamiento estandar de primera línea en los pacientes con CCR avanzado. Entre todas las múltiples combinaciones publicadas, el denominado esquema de la Clínica Mayo con dosis bajas de leucovorin (2) se impuso como el tratamiento de referencia al que se debían comparar todos los nuevos esquemas.

En estos últimos cinco años, múltiples nuevas combinaciones en las que el denominador común es el 5-FU, han modificado nuestra práctica asistencial y si el objetivo final es la eficacia, los datos de seguridad no son menos importantes. A continuación, analizaremos este último aspecto en base a los resultados de los estudios más relevantes así como el manejo de las toxicidades limitantes de los dos fármacos más relevantes hoy en día junto al 5-FU en el tratamiento del CCR avanzado: el oxaliplatino y el irinotecán.

TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS Y NO HEMATOLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DEL CCR AVANZADO

La tabla I muestra diferentes esquemas de quimioterapia comúnmente utilizados en el tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado. A partir de los estudios Fases III publicados en forma de artículo en estos últimos años (columna de la derecha), hemos extraído los datos de las toxicidades hematológicas (Tabla II) y no hematológicas (Tabla III) más frecuentes.

La neutropenia grado 3-4 (Tabla II) es la toxicidad más frecuente y ésta, es siempre más elevada cuando se incluyen el CPT-11 y/o el oxaliplatino así como con el esquema de la Clínica Mayo. Es importante resaltar que la gran mayoría son de grado III y que se asocian de forma poco frecuente con fiebre (más con el CPT-11; 3,4-9,3%).

Como se muestra en la tabla III, el perfil de toxicidad no hematológica varía en función del esquema utilizado en primera línea. Dado que hoy en día el oxaliplatino y el CPT-11 asociados al 5-FU±LV constituyen las principales opciones en el tratamiento asistencial de primera línea en el CCR avanzado, describiremos a continuación las principales toxicidades de cada uno de ellos y su respectivo manejo.

OXALIPLATINO (L-OHP)

INTRODUCCIÓN. TOXICIDAD LIMITANTE DE DOSIS

Como derivado del CDDP que es, el hallazgo más significativo a nivel experimental con el L-OHP fue la ausencia de nefrotoxicidad lo que supuso el inicio de su desarrollo clínico (3). Los resultados de dos Fases I (4-5) uno de ellos en administración cronoprogramada mostraron que la neuropatía periférica sensitiva era la toxicidad limitante de dosis. Los resultados de posteriores fases II y III han continuado mostrando que esta toxicidad neuro-sensitiva es la principal limitación a la utilización prolongada del fármaco. En cuanto a otros parámetros de toxicidad (Tablas II y III), el L-OHP muestra un excelente perfil de tolerancia lo que unido a los resultados de eficacia obtenidos en los fases III ha dado lugar a que constituya un fármaco de primera línea en el tratamiento de pacientes con CCR avanzado.

DESCRIPCIÓN DE LA TOXICIDAD LIMITANTE DE DOSIS

Los *síntomas agudos* transitorios aparecen en un 80-85% de los pacientes. En general son de intensidad leve a moderada, inicio precoz, corta duración y dependientes también de la duración de la infusión. Se caracterizan por la presencia de disestesias y/o parestesias en las extremidades distales y/o en el área laringo-faríngea o peri-oral. Ocasionalmente se pueden acompañar de contracciones musculares o miotonía. Lo más característico es su agravación con el frío o incluso su desencadenamiento por el mismo.

La *toxicidad acumulativa* es la limitante de dosis y desarrollo progresivo que aparece aproximadamente en

TABLA I

DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

<i>Esquema</i>	<i>Diseño</i>	<i>1^{er} autor y referencia de la que se han extraído los datos de toxicidad de tablas II y III</i>
TTD	5-FU:3,5 g/m ² IC 48h sem.	Aranda E Annals of Oncology 1998; 7:27-31
C. Mayo	Día 1 al 5 cada 4 sem. LV: 20 mg/m ² 5-FU: 425 mg/m ²	Douillard JY J Clin Oncol 2002; 20: 3605-16
LV5FU2	D1 y D2 (cada 2 semanas): 5-FU bolo: 400 mg/m ² 5-FU IC 22 h: 600 mg/m ² LV: 200 mg/m ²	de Gramont A J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47
AIO	Semanal x 6 cada 7 sem. 5-FU: 2,6 g/m ² LV: 500 mg/m ²	Douillard, et al Lancet 2000; 355: 1041-7
Capecitabina	1.250 mg/m ² c/12 horas x 14 días (cada 3 sem.)	Hoff P, et al J Clin Oncol 2001; 19: 2282-92
UFT/LV	UFT: 300 mg/m ² x 28 d c/ 35 d LV: 75 ó 90 mg/d x 28 d c/35 d	Douillard JY J Clin Oncol 2002; 20: 3605-16
Tomudex [®]	3 mg/m ² cada 21 días	Cunningham D Annals of Oncology 1996; 7: 961-5
LV5FU2/L-OHP	Igual que LV5FU2 y: L-OHP: 85 mg/m ² día 1	de Gramont A, et al J Clin Oncol 2000;18: 2938-47
LV5FU2/CPT-11	Igual que LV5FU2 y: CPT-11: 180 mg/m ² día 1	Douillard, et al Lancet 2000; 355: 1041-7
FU/LV/CPT-11	Semanal x 4, cada 6 sem. CPT-11: 125 mg/m ² LV: 20 mg/m ² 5-FU: 500 mg/m ²	Saltz, et al. N Engl J Med 2000; 343: 905-14
AIO/CPT-11	Semanal x 6, cada 7 sem. CPT-11: 80 mg/m ² 5-FU: 2.300 mg/m ² LV: 500 mg/m ²	Douillard, et al Lancet 2000; 355: 1041-7
CPT-11	Semanal x 4, cada 6 sem. CPT-11: 125 mg/m ²	Saltz, et al N Engl J Med 2000; 343: 905-14

TABLA II

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA POR PACIENTE (%) GRADOS 3-4 (NCIC-CTC) EN DIFERENTES ESTUDIOS FASE III (VER TABLA I) CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADOS EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

<i>Esquema (Nº de pacientes)</i>	<i>Neutropenia</i>	<i>Anemia</i>	<i>Trombopenia</i>	<i>Fiebre neutropénica</i>
TTD* (155)	0**	n.c.	0	n.c.
Clínica Mayo (396)	56	7	2	13
LV5FU2 (210)	5,3	2,5	0,5	n.c.
AIO (43)	2,4	0	n.c.	2,4
Capecitabina (299)	2,6	1,3	1,0	0
UFT/LV (406)	1	3	0	0
Tomudex [®] (222)	14**	9	4	5***
LV5FU2/L-OHP (209)	41,7	3,3	2,5	1
LV5FU2/CPT-11 (145)	46,2	2,1	n.c.	3,4
FU/LV sem/CPT-11 (225)	53,8	nc	n.c.	7,1
AIO/CPT-11 (54)	28,8	5,6	n.c.	9,3
CPT-11 (223)	31,4	n.c.	n.c.	5,8

*Criterios OMS; **Leucopenia; ***Infección; NC: no comunicada

TABLA III

TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA POR PACIENTE (%) GRADOS 3-4 (NCIC-CTC) EN DIFERENTES ESTUDIOS FASE III (VER TABLA I) CON ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADOS EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

<i>Esquema (N° de pacientes)</i>	<i>Diarrea</i>	<i>Mucositis</i>	<i>Cutánea</i>	<i>Vómitos</i>	<i>Muertes tóxicas</i>
TTD1 (155)	9	9	4	8	0
Clínica Mayo (396)	16	19	0	10	2,7
LV5FU2 (210)	5,3	1,5	0,5	2,0	n.c.
AIO (43)	25,6	2,3	4,7	4,7	n.c.
Capecitabina (299)	15,4	3,0	18,1	3,6	1
UFT / LV (406)	21	1	0	13	3,2
Tomudex®* (222)	14	2	n.c.	13	4,1**
LV5FU2 / L-OHP (209)	11,9	5,8	0	5,8	0,5
LV5FU2 / CPT-11 (145)	13,1	4,1	0,7	2,8	0,7
FU/LV sem CPT-11(225)	22,7	2,2	n.c.	9,7	0,9
AIO / CPT-11 (54)	44,4	0	0	11,1	n.c.
CPT-11 (223)	31	2,2	n.c.	12	0,9

*Criterios OMS; **Cunningham D, et al. EJC (Ed. Española) 2002; 2: 97: 105; NC: no comunicada

un 50% de los pacientes con una dosis total de 1.200 mg/m² lo que equivale a 14 ciclos cuando se administra cada 2 semanas o a 9 ciclos cuando es cada 3 (Tabla IV) (6,7). Se caracteriza por la aparición de disestesias y/o parestesias que persisten entre los ciclos. Se traducen en una dificultad progresiva (hasta la alteración funcional ± dolor) en la realización de actividades que requieren una fina coordinación motora. Es reversible, en general hacia las 15 semanas en el 50% de los pacientes.

DATOS DE NEUROTOXICIDAD A PARTIR DE DOS ESTUDIOS FASES III (TABLA V)

En primera línea, la toxicidad neurológica grado 3 (escala específica) del L-OHP asociado al esquema de Gramont es del 21% en los pacientes < de 70 años y del 28% en los > de 70 años. En adyuvancia (estudio MOSAIC), el mismo esquema muestra un porcentaje mucho más bajo: 12% (8).

MANEJO DE LA NEUROTOXICIDAD

1.- En primer lugar uno de los aspectos más importantes es el conocimiento de la misma y de su manejo a nivel de médicos y de enfermería para poder así transmitírsela a los pacientes de forma adecuada y para poder tomar las medidas que se comentan a continuación si fuera necesario.

2. En la práctica clínica, los síntomas neuropáticos pueden ser evaluados mediante un interrogatorio y exploración neurológica básica.

TABLA IV

DESARROLLO DE NEUROTOXICIDAD GRADO III EN FUNCIÓN DE LA DOSIS TOTAL Y SU RELACIÓN CON EL NÚMERO DE CICLOS (6,7)

<i>% de pacientes con neurotoxicidad grado III</i>	<i>Dosis total (mg/m²)</i>	<i>Número de ciclos</i>	
		<i>L-OHP cada 2 sem.</i>	<i>L-OHP cada 3 sem.</i>
< 2	390-425	5	3
10	780-850	9	6
50	1.200	14	9
75	1.550	18	12

3. Es conveniente recomendar a los pacientes que eviten el frío durante el tratamiento

4. En caso de aparición de síntomas relacionados con el frío (disestesias laringo-faríngeas, contracciones musculares), la prolongación de la infusión de dos a seis horas permite en la gran mayoría de los casos la desaparición de los mismos.

5. Escalas de medida y ajuste de dosis

Las características de la neuro-toxicidad sensitiva del L-OHP, dieron lugar a la creación de una escala específica cuya primera versión es de 1990 descrita en el Fase I de Caussanel y cols. (9) La necesidad de esta escala específica se debió al hecho de que la gradación de la toxicidad sensitiva en las escalas de la OMS o del NCIC no tienen en cuenta la duración de la mis-

TABLA V

TOXICIDAD NEUROLÓGICA POR PACIENTE GRADO III (ESCALA ESPECÍFICA) EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL ESTADIO EN CÁNCER DE COLON

Adyuvancia (estadios B2-C)		1 ^a línea avanzado	
< 70 años	70-75 años	< 70 años	70-75 años
N: 952	N: 152	N: 164	N: 43
12%	12%	21%	28%

ma aspecto importante en el manejo del L-OHP. Esta escala específica permite la adaptación de dosis del L-OHP en función de la duración y de la intensidad. Los datos disponibles en cuanto a la toxicidad neuro-sensitiva del L-OHP se basan en el manejo del mismo bajo las guías de esta escala específica (modificada en los Fases III) por lo que para su uso asistencial es necesario conocerlas. La gradación original se muestra en la tabla VI.

Para el correcto manejo del L-OHP en función de la toxicidad neuro-sensitiva, mostramos a continuación (Tabla VII) una modificación de las guías que se establecieron en el caso del Fase III en primera línea del cáncer colorectal avanzado (LV5FU2+L-OHP(85 mg/m²)).

MANEJO DE LA NEUROTOXICIDAD A NIVEL INVESTIGACIONAL

Diversos estudios que comentaremos en la reunión, sugieren el posible beneficio de diferentes fármacos en

TABLA VI

GRADOS DE TOXICIDAD NEURO-SENSORIAL DEL L-OHP. PRIMERA ESCALA ESPECÍFICA DESCRITA EN 1990 (9)

Grado	Síntomas
Grado 1	Parestesias periféricas de intensidad moderada y de menos de 14 días
Grado 2	Parestesias periféricas de intensidad moderada no recuperadas a los 14 días
Grado 3	Alteración funcional

la prevención de la neuropatía del L-OHP. Entre ellos se encuentran: Glutathion (10) Xaliproden (Estudio aleatorizado en curso), Carbamazepina (11), Gluconato de calcio y Magnesio (12), Gabapentina (13), Amifostina (14,15)

IRINOTECAN (CPT-11)

INTRODUCCIÓN. TOXICIDAD LIMITANTE DE DOSIS

La diarrea, asociada o no a la neutropenia, (16) fueron las dos toxicidades limitantes de dosis en los estudios Fase I con CPT-11 en monoterapia administrado cada 3 semanas o de forma semanal. Este mismo perfil de toxicidad caracterizó también los Fases I de la combinación con 5-FU (IC o Bolo) modulado o no con leucovorin y los mismos resultados muestran los estudios Fase III donde la diarrea y la neutropenia son de nuevo las toxicidades más frecuentes (Tablas II y III).

TABLA VII

MODIFICACIONES DE DOSIS DEL L-OHP (85 mg/m² CADA 14 DÍAS) EN CASO DE TOXICIDAD NEURO-SENSITIVA. MODIFICADA DE LA EFECTUADA EN LOS DOS ESTUDIOS FASE III EN CÁNCER COLORECTAL (AVANZADO Y ADYUVANCIA)

	Modificación de la dosis de oxaliplatino (mg/m ² /ciclo)		
	Duración de la neurotoxicidad		
	≤ 7 días	> 7 < 14 días	Persistente entre ciclos
Disestesias relacionadas con el frío	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Parestesias sin dolor	Ninguna	Ninguna	Suspender hasta recuperación, seguidamente reiniciar con 65 mg/m ² (1)
Parestesias asociadas a dolor	Ninguna	1 ^a reducción: 65 mg/m ² 2 ^a reducción: Omitir un ciclo y reducir luego a: 50 mg/m ² (1)	Suspender hasta recuperación, seguidamente reiniciar con 50 mg/m ² (1)
Parestesias con alteración funcional	Ninguna	Reducción: 50 mg/m ² Interferencia con las actividades diarias: Omitir 1 ciclo y reducir a 50 mg/m ² (1)	Suspender hasta recuperación

(1): Modificado del original

DESCRIPCIÓN DE LA DIARREA SEVERA

Precoz, aguda: Inmediatamente después de la infusión del CPT-11 y habitualmente acompañada de síntomas colinérgicos como sudoración, calambres, alteraciones visuales, vértigo, lagrimeo, salivación o bradicardia.

Tardía: Es imprevisible y en ocasiones puede ser amenazante para la vida. Suele aparecer a partir del 5°-6° día. Según los criterios del NCIC-CTC sería grado 3 si hay 7 o más deposiciones al día (sin colostomía) o material más suelto y acuoso (con colostomía) y necesidad de soporte parenteral. En un estudio efectuado en pacientes tratados con CPT-11 en segunda línea, se vio que el estado general, el recuento de leucocitos, la creatinina sérica, y la radioterapia previa a nivel abdominopélvico eran factores predictivos de desarrollar diarrea grados 3-4 (17).

DATOS DE INCIDENCIA DE NEUTROPENIA Y DIARREA GRADOS 3-4 (FASE III)

Neutropenia grados 3-4: Es de corta duración y no acumulativa. Los datos suministrados por los estudios Fase III reflejados en las tablas I y II, muestran que en función del esquema utilizado, ésta se sitúa entre el 28.8 y el 53.8% de los pacientes tratados en primera línea y que se puede acompañar de fiebre entre el 3,4 y el 9,3% de los mismos.

Diarrea grados 3-4: Siguiendo los resultados de los mismos estudios Fase III (Tablas I y III), ésta se presenta entre el 13,1 y el 44,4% de los pacientes. Cuando el CPT-11 se asocia al esquema de Gramont, la diarrea grados 3-4 es de un 13,1% en comparación con un 22,7% cuando se asocia al 5-FU/LV semanal en bolo. En cuanto al síndrome colinérgico la incidencia grados 3-4 es inferior al 2%.

MANEJO DE LA DIARREA SEVERA

Síndrome colinérgico: atropina a la dosis de 0,25 mg

SC que en general se suele administrar de forma preventiva en la práctica asistencial.

Diarrea tardía:

1. **Información:** no cabe ninguna duda de que las campañas de información para el manejo de la diarrea inducida por el CPT-11, han sensibilizado claramente a médicos, enfermería y pacientes lo que ha modificado de forma muy significativa las consecuencias de esta toxicidad en la práctica asistencial. Además, también ha influido de forma importante el hecho de que hoy en día no se administra cada 3 semanas a la dosis de los estudios iniciales de 350 mg/m².

2. Evitar comidas y medicaciones que puedan agravarla. Seguir una dieta astringente

3. Mantener una buena hidratación con abundantes líquidos (limonada alcalina).

4. **Loperamida a dosis altas** (no administrar de forma profiláctica): desde el inicio de la primera deposición se administran 2 mg cada 2 horas hasta 12 horas después de la última deposición.

5. Si persistencia más allá de las 48 horas es conveniente iniciar una hidratación parenteral que puede realizarse frecuentemente de modo ambulatorio

6. Si asociada a fiebre o neutropenia o mezclada con sangre es preciso el ingreso hospitalario.

7. Esperar la completa resolución antes de iniciar el siguiente ciclo.

8. Reducción de dosis en caso de toxicidad previa grados 3-4.

CONCLUSIÓN

Estudios fase III que incluyen el oxaliplatino o el CPT-11 asociados al 5FU/LV como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado, han permitido alcanzar medianas de supervivencia superiores y estadísticamente significativas en comparación con el 5FU/LV. Estos nuevos esquemas se han acompañado de nuevos perfiles de toxicidad como hemos visto en los apartados anteriores. Creemos que el buen conocimiento de los mismos es el aspecto más importante para manejarlos de forma adecuada en nuestra práctica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA (OTRAS REFERENCIAS EN LA TABLA I)

1. Machover D, et al. Cancer Treat Rep 1982; 66: 1803-07.
2. Poon, et al. J Clin Oncol 1989; 7: 1407-18.
3. Mathé G, et al. Cancer Letters 1985; 27: 135-43.
4. Caussanel JP, et al. J. Natl Cancer Instit. 1990; 82: 1046-50.
5. Extra JM, et al. Cancer Chemother. Pharmacol 1990; 25: 299-303.
6. Brienza S, et al. ASCO 1995 (#513).
7. Missel JL, et al. Br J Cancer 1998; 77 (Supl. 4): 4-7.
8. Tabah-Fisch I et al. ASCO 2002, (#556).
9. Caussanel, et al. J. Natl Cancer Instit 1990; 82: 1046-50.
10. Cascinu S, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3478-83.
11. Eckel F, et al. ASCO 2001; 20 (#579).
12. Gamelin E, et al. ASCO 2002; 21 (#624).
13. Mariani G. et al. ASCO 2000; 19 #2397.
14. Penz M, et al. Ann Oncol 2001; 12: 421-2.
15. Rudolph S, et al. ASCO 2001 (#2958).
16. Vanhoefler, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1501-18.
17. Freyer G, et al. Br J Cancer 2000; 83: 431-37.

Cáncer de colon avanzado: manejo del paciente anciano

J. SASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

La longevidad creciente en los países desarrollados, y la alta frecuencia de determinados tumores en el anciano, han despertado en los últimos años un especial interés por el estudio del comportamiento del cáncer en dicha población. El cáncer de colorrectal (CCR) es una enfermedad que se presenta mayoritariamente en la sexta-séptima décadas de la vida. Dada la avanzada edad de muchos de los pacientes con CCR, en numerosas ocasiones son excluidos de actitudes quirúrgicas agresivas, de tratamientos con quimioterapia o radioterapia adyuvantes, y de tratamiento con quimioterapia en la enfermedad metastásica, que comportan altos riesgos de toxicidad y morbimortalidad. De hecho, esta “discriminación en razón de la edad” se manifiesta en la baja representación de este subgrupo de pacientes en los ensayos clínicos (alrededor del 20%), lo que hace difícil extrapolar los resultados tanto de actividad como de toxicidad a dicha población. Esto refleja la necesidad de nuevos estudios diseñados para la población anciana, que permitan extraer conclusiones fiables acerca de la conducta a seguir en dicha población.

Ciertamente, los pacientes ancianos presentan con mayor frecuencia problemas de salud y socioeconómicos que pueden condicionar su tratamiento, pero no es menos cierto que el uso de escalas específicas de evaluación de la comorbilidad y del estado funcional del anciano (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* o *Charlson Scale*), así como el conocimiento de las alteraciones de aclaramiento renal, flujo hepático, capacidad de detoxificación y reserva medular del anciano nos pueden permitir una mejor selección, reduciendo el porcentaje de pacientes excluidos de un tratamiento potencialmente beneficioso (1).

Ante un paciente anciano con carcinoma colorrectal avanzado irresecable, es preciso, más aún si cabe que en el paciente joven, la individualización de la decisión terapéutica, en base a diferentes parámetros:

1. *Estado general del paciente*: es probablemente el principal factor condicionante tanto de la respuesta terapéutica como de la tolerancia a la quimioterapia. Antes de decidir un programa cistostático específico en un paciente anciano es preciso una evaluación muy estricta, con atención especial a aquellos aspectos de la historia clínica del paciente que nos puedan alertar sobre la posibilidad de que se trate de un “anciano delicado”.

Aunque existen varias definiciones de “anciano delicado”, el concepto general es el de un “*paciente de edad avanzada, dependiente para las actividades de la vida cotidiana, con mínimas reservas funcionales orgánicas, y sin posibilidad para mejorarlas*”. Vinograd y cols. (2), llevan este concepto a la práctica clínica mediante la evaluación de una serie de parámetros como son:

—Edad igual o superior a los 85 años.

—Dependencia para una o más de las actividades cotidianas.

—Presencia de tres o más enfermedades concomitantes, enfermedades cardiorrespiratorias o cerebrovasculares importantes o evaluación a través de escalas específicas de patologías asociadas (*Concomitant Illness Rating Scale, Charlson Scale*).

—Presencia de uno o más síndromes geriátricos:

• Demencia moderada-severa (*Folstein minimal mental status* de 25 o menor).

• Tres o más caídas al mes.

• Delirio en presencia de infección urinaria o respiratoria, angina o fármacos.

• Incontinencia urinaria en ausencia de estrés, infección, diuréticos o hiperplasia prostática.

• Incontinencia fecal en ausencia de diarrea o laxantes.

• Fracturas osteoporóticas de huesos largos o aplastamientos vertebrales.

• Situación de abandono o malos tratos.

• Imposibilidad para mejorar con medidas farmacológicas o de rehabilitación.

2. *Potencial rescate quirúrgico postquimioterapia*: la curación de un paciente con cáncer colorrectal avanzado inicialmente irresecable es hoy día una realidad con el desarrollo de regímenes de poliquimioterapia con fármacos nuevos (irinotecán, oxaliplatino) (3). Pacientes ancianos seleccionados podrían beneficiarse de un manejo agresivo de intención curativa.

3. *Patología concomitante en el anciano*: los pacientes con enfermedad coronaria severa son malos candidatos al tratamiento con 5FU, especialmente en regímenes de infusión continua. Además, los pacientes con diabetes mellitus, HTA, EPOC y otras enfermedades crónicas, pueden sufrir descompensaciones secundarias a diarreas severas, neutropenias febriles o emesis graves, relativamente frecuentes con el uso de la poliquimioterapia.

4. *Toxicidad de la quimioterapia:* en un análisis preliminar de un estudio fase II con 76 pacientes ancianos con CCR avanzado y ECOG menor o igual a 2 (con una media de edad de 76 años), que fueron tratados con Tomudex® 3 mg/m² cada 21 días, se vio que la toxicidad moderada-severa no era mayor del 11,6% (las más frecuentes eran diarrea, astenia, náuseas y vómitos, toxicidad hepática) (4). La introducción de fluoropirimidinas orales ha supuesto un nuevo tratamiento activo con un perfil tóxico favorable y además preferido por los pacientes con el objeto de reducir la frecuentación hospitalaria (5-7).

5. *Nivel sociocultural y apoyo familiar del anciano:* aunque en general, los regímenes de monoquimioterapia con fluoropirimidinas orales aportan mejor tolerancia y menor dependencia hospitalaria, los ancianos con bajo nivel sociocultural y escaso apoyo familiar pueden malinterpretar las prescripciones médicas e incurrir en situaciones de infra o sobredosificación, con todos los problemas derivados de ello. Además, estos pacientes reciben otras medicaciones por patología concomitante con los consiguientes riesgos de error en la toma de citostáticos orales.

ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA ESPECÍFICOS EN LA POBLACIÓN ANCIANA

La tabla I recoge los estudios realizados en pacientes ancianos hasta la actualidad. Como se puede observar, los estudios son recientes y muy escasos, especialmente si los comparamos con el número anual de estudios publicados en cáncer colorrectal avanzado en población no anciana, la mitad de ellos retrospectivos, con un número no muy elevado de pacientes y empleando monoquimioterapia con fluoropirimidinas orales, 5-FU o Tomudex® (8-13). Todos estos regímenes se han mostrado tolerables por la población anciana con buen estado general, con toxicidad grado 3/4 del NCI-CTC por debajo del 10%, con excepción de la diarrea que provocan algunos regímenes de 5-FU + LV como el de la Clínica Mayo. No obstante, la actividad antitumoral mostrada (RO 13-29%), aunque similar a la observada con estos mismos regímenes en la población no anciana, es inferior a la que se obtiene con los esquemas de combinación. La poliquimioterapia no ha sido ensa-

TABLA I

ESTUDIOS EN EL ANCIANO CON CCR AVANZADO					
<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo</i>	<i>Edad</i>	<i>Nº pac.</i>	<i>Tto.</i>
Falcone	1994	Prosp.	>70	43	Doxoifluridina
Feliu	1997	Prosp.	>70	38	UFT-LV
Chiara	1998	Retrosp.	>65	82	5FU-LV 5FU
Popescu	1999	Retrosp.	>70	186	5FU+LV o IFN 5FU-MMC Tomudex®
G. Paredes	1999	Prosp.	>70	116	Tomudex®
Abad	2000	Prosp.	>72	214	UFT±LV
Magné	2002	Retrosp.	>70	86	5FU+LV

yada de forma prospectiva en la población anciana. Por ello, el Grupo Español para el Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD) ha llevado a cabo un estudio prospectivo, multiinstitucional, en pacientes ≥72 años, con la combinación de CPT-11 180 mg/m² + 5-FU 3 g/m² i.c. 48 h de forma quincenal, como primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada. Se han seleccionado pacientes con buen estado general (IK 70-100), sin enfermedad coronaria, con recuentos hematológicos normales, niveles basales de bilirrubina ≤ del LSN y aclaramiento de creatinina > 60 ml/min. Se excluyeron pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos importantes o síndromes geriátricos que definen al "anciano delicado". Entre julio/01 y noviembre/02 se han tratado 91 pacientes con dichas características. En el momento actual se está llevando a cabo el análisis inicial de eficacia y toxicidad.

Son necesarios más estudios con combinaciones actualmente en uso en primera línea de tratamiento, así como involucrar a los pacientes ancianos en los modernos ensayos clínicos con las nuevas dianas terapéuticas, con el objetivo de no discriminar a una población de edad que representa casi la mitad de los casos diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

- Sastre J. Quimioterapia en el paciente anciano con cáncer. En *Clínicas Geriátricas: Oncología geriátrica*. JM Ribera y P. Gil eds. Madrid: Editores Médicos S.A. 2000; 16: 183-96.
- Vinograd CH, Gerety MB, Chung M, et al. Screening for frailty: Criteria and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 778-84.
- Giachetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-9.
- García de Paredes M, Mel JR, Escudero P, et al. An ongoing phase II study of tomudex (raltitrexed) in elderly patients with advanced colorectal cancer: an assessment of tolerability and clinical benefit. *Proc. ASCO* 1999; 18: 285 a (1092).

5. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45.
6. Abad A, Aranda A, Navarro M, et al. Two consecutive studies using oral UFT-based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Rev Oncología* 2000; 2: 154-8.
7. Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
8. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2412-8.
9. Falcone A, Pfanner E, Ricci S, et al. Oral doxifluridine in elderly patients with metastatic colorectal cancer: A multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1994; 5: 760-2.
10. Chiara S, Nobile MT, Vicenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42: 336-40.
11. Feliu J, González Barón M, Espinosa E, et al. Uracil and tegafur modulated with leucovorin. An effective regimen with low toxicity for the treatment of colorectal carcinoma in the elderly. *Cancer* 1997; 79: 1884-9.
12. Abad A, Aranda E, Navarro M, et al. Two consecutive studies using oral UFT-based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Rev Oncología* 2000; 2: 154-8.
13. Magné N, François E, Broisin L, et al. Palliative 5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer in the elderly. Results of a 10-year experience. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 126-30.

Cáncer de ovario avanzado: tratamiento de primera línea

A. POVEDA

Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

A pesar de las mejoras en diagnóstico, cirugía y quimioterapia, especialmente en la última década, el cáncer de ovario sigue liderando las causas de muerte por cáncer ginecológico en los países occidentales, y la supervivencia a 5 años apenas supera el 30%. La razón de más peso es el diagnóstico tardío: más de dos tercios de los casos se diagnostican en fase avanzada. Diversos estudios tratan de mejorar la comprensión sobre el desarrollo, así como la detección precoz del cáncer de ovario (1,2).

La cirugía sigue siendo la clave de la curación de estas pacientes. La supervivencia y las respuestas a la quimioterapia varían de forma significativa en función de si se realiza cirugía óptima o subóptima (3).

La quimioterapia neoadyuvante a día de hoy sólo está justificada como estrategia en pacientes inoperables de inicio, según criterios objetivos que existen y deben emplearse, a fin de evitar interpretaciones subjetivas (4). Algunas revisiones retrospectivas sugieren su utilidad (5). Sin embargo no hay acuerdo si valoramos ensayos prospectivos publicados –aunque valoran más el papel de la cirugía de intervalo que el de la quimioterapia neoadyuvante–: mientras que datos maduros del trabajo de Van den Burg confirman un beneficio para la cirugía de intervalo en supervivencia global y libre de progresión (6), no hay diferencias en el estudio que el GOG reportó recientemente (7). La inclusión del Taxol®, y el tipo de cirugía empleada en el estudio del GOG podrían explicar estas diferencias.

Por lo tanto, NO está justificado emplearla de forma habitual o para cubrir carencias de los cirujanos, hasta que ensayos en marcha o futuros demuestren su eficacia.

La estrategia terapéutica hoy por hoy recomendada para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado sigue siendo cirugía citorréductora óptima (radical) seguida de 6 ciclos de poliquimioterapia, actualmente paclitaxel + carboplatino (8-10). La recomendación para la inclusión del paclitaxel en esta combinación de fármacos se basó en dos grandes estudios randomizados (nivel de evidencia 1) que establecieron la superioridad de la combinación paclitaxel (Taxol®) y cisplatino frente a ciclofosfamida y cisplatino, considerada la standard hasta ese momento por la mayoría de los especialistas. La superioridad se mostró en términos de respuestas,

tiempo a progresión y supervivencia (11,12). Datos maduros mantienen esta tendencia (13,14), y el análisis conjunto muestra ventajas en supervivencia para el esquema que incluye paclitaxel con una significancia estadística ($p=0,000001$) raramente vista en ensayos clínicos en oncología (15).

Posteriormente tres estudios randomizados, que incluyeron un total de más de 1.500 pacientes, compararon paclitaxel + cisplatino con paclitaxel + carboplatino, no mostrando diferencias en respuestas ni en supervivencia libre de progresión, pero con mejor perfil de toxicidad y aceptación por parte de las pacientes para la combinación que incluía carboplatino (16-18).

Aunque es difícil de cuantificar, algunos análisis equiparan el beneficio observado con el Taxol® (el único taxano con datos maduros en cáncer de ovario) al producido con la introducción de los platinos (19).

Sin embargo el esquema de administración ideal del paclitaxel no está establecido definitivamente. En este sentido publicaciones recientes sugieren que su empleo secuencial con el cisplatino como agente único, puede ser tan activo como administrado simultáneamente (20). Así mismo su administración semanal se mostró tan activa y mejor tolerada que la trisemanal en un estudio randomizado comparativo en segunda línea (21).

También se ha estudiado el docetaxel como alternativa al paclitaxel para reducir la toxicidad de la combinación cisplatino-Taxol®, sobre todo por su perfil de neurotoxicidad más bajo. El grupo escocés (SGCTG) tras objetivar en estudios fase II que su asociación con carboplatino en primera línea tenía una neurotoxicidad moderada (5%) y una actividad comparable al paclitaxel-carboplatino, justificó un estudio fase III comparativo entre los dos esquemas. Los resultados maduros se han comunicado en la reunión de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) del año 2002 (22), con una eficacia similar entre los 2 brazos. Aunque el empleo de docetaxel mejora algunas toxicidades (neurológica, mialgia o alopecia) otras toxicidades son mayores (neutropenia, edema, estomatitis) por lo que no se debe considerar el nuevo estándar sino que se puede emplear como una alternativa terapéutica adecuada a su perfil de toxicidad.

Dado que la supervivencia a largo plazo sigue siendo insatisfactoria se están buscando otros caminos para

umentar la eficacia del tratamiento de primera línea, como es añadir un tercer fármaco a la asociación carboplatino-Taxol®, bien en forma de tripletes (gemcitabina, antraciclinas, etc.) como en forma de dobletes secuenciales (topotecán). Los resultados de estudios fase II sugieren buena actividad y toxicidad manejable (23-26) debiendo esperar su indicación terapéutica a las conclusiones de estudios comparativos randomizados, actualmente en marcha. Otras vías de desarrollo pasan por la asociación a fármacos no citotóxicos (27,28) pues no parece que la administración de más de tres fármacos simultáneamente sea viable. Esto incluye estudios de resistencia adquirida a fármacos, inhibidores de transducción de señales, inmunoterapia o terapia génica (29).

Por lo tanto de interés son también los trabajos que tratan de aprovechar la información proporcionada por la biología molecular, especialmente como predicción de respuesta a fármacos. En este sentido hoy sabemos que la sobreexpresión del Her2/neu, presente en un 25% aproximadamente de los tumores epiteliales de ovario, indica peor pronóstico (tiempo a la recaída más corto y menor supervivencia). Existen trabajos randomizados en marcha para determinar el papel del anticuerpo anti-Her2 (herceptín) en este grupo de pacientes. Así mismo el empleo de inhibidores de la tirosinkinasa, como el Emodín, puede ser de utilidad en las pacientes resistentes, al sensibilizar las células tumorales que sobreexpresan el Her2/neu a diversos citostáticos, como el cisplatino, etopósido, doxorubicina o paclitaxel, fármacos

de uso habitual en el tratamiento del cáncer de ovario (30).

También existe una relación entre la p53 y respuesta a quimioterapia: el 83% de las pacientes que presentaron tumores con p53 mutada no respondieron al platino, contra un escaso 16% de respuestas en este grupo (31).

Finalmente, una vez más, quiero destacar la necesidad de trabajar en grupos cooperativos: supone más rapidez en el reclutamiento de pacientes –fundamental en ensayos randomizados fase III– y más agilidad para contestar cuestiones pendientes, y evitar la repetición de estudios iguales o similares. El *Gynecologic Oncology Group* (GOG) o el grupo ginecológico de la EORTC han demostrado que es factible desarrollar ensayos con un número de pacientes elevado en un tiempo corto. Recientemente el GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) ha dado un paso más, uniendo dentro de ese foro a varios grupos cooperativos ya existentes (EORTC, NCIC, GOG, GINECO, NSGO, AGO, etc.) (32). El Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) se incorporó en el año 2002, participando como grupo asociado y co-promotor en diversos estudios randomizados. Está demostrado que trabajos aislados locales no pueden tener significación en el desarrollo de terapias nuevas, por su escasa potencia estadística y la dudosa repercusión de sus conclusiones, perdiendo un material y tiempo valiosos para la mejora del tratamiento del cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

- Hamilton TC, Connolly DC and Nikitin A. Translational Research in Ovarian Cancer: A must Proceed 4th International Symposium: Advanced Ovarian Cancer. Valencia 28th Feb 2003.
- Kohn E. Proteomic analysis for early detection of ovarian cancer: a realistic approach? Proceed 4th International Symposium: Advanced Ovarian Cancer. Valencia 28th Feb 2003.
- McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-348.
- Vergote I Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: present and future prospects. In *Ovarian Cancer* (Ed Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, et al) pp 351-354. Oxford University Press, Oxford, New York, 2002.
- Vergote I, de Weber I, Tjalma W et al. Neo-adjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 431-6.
- Van den Burg MEL, van Lent Mat, Kobierska A, et al. Interval debulking surgery significantly increases the survival and progression-free survival in advanced epithelial ovarian cancer patients: an EORTC-GCCG study. In *Ovarian Cancer* (Ed Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH et al) pp 299-303. Oxford University Press, Oxford, New York, 2002.
- Rose PG, et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian cancer with suboptimal residual disease: A GOG study. *Proc ASCO* 2002; 21: A-802.
- Berek JS, Bertelsen K, duBois A et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statement. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl. 1): S87-S92.
- Ozols, RF. Optimum chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10 (Supl. 1): 33-37.
- Poveda A. Remarks and conclusions on ovarian cancer treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Supl. 1) 77-81.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996; 334: 1-6.
- Piccart M, Bertelsen K, James K et al. Randomized Intergroup trial of cisplatin-paclitaxel vs cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three years results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
- McGuire WP. Confirmation of the "Old" Standard of Care for Ovarian Cancer and a Challenge. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 674-5.
- Piccart M, Bertelsen K, Stuart G et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5) 109 (Abs-395).
- Adams M, Calver AH, Carmichael J et al. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: a consensus statement on standard practice (editorial). *Br. J. Cancer* 1998; 78 (11) 1404-6.
- Ozols RF, Bundy BN, Fowler J et al. Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG158). *Proc ASCO* 1999; 18: 1373.
- DuBois A, Lueck HJ, Meier W et al. Cisplatin/paclitaxel vs Carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group trial. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1999; 18: 1374.
- Neijt JP, Hansen M, Hansen SW, et al. Randomized phase III

- study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV comparing paclitaxel-cisplatin and paclitaxel-carboplatin. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1997; 16: 352^a.
19. Kaye S. Is there any impact of new drugs on the outcome of treatment for ovarian cancer? Educational Book. 23rd ESMO Congress, 1998. p. 23-26.
 20. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin vs paclitaxel vs cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer. A GOG study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-115.
 21. Andersson H, Boman K, Rødderheim P, et al. An updated analysis of a randomized study of single agent paclitaxel given weekly vs every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000; 19: 380^a.
 22. Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin vs paclitaxel-carboplatin in epithelial ovarian cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2002; 21: A-804.
 23. Cervantes A, Poveda A, González A, et al. A combination of fixed dose of carboplatin plus paclitaxel and adriamycin in first-line therapy for advanced ovarian cancer and suboptimal surgical cytoreduction. A phase I trial of the Spanish Group for ovarian cancer research and treatment (GEICO). *Eur J Cancer* 1999; 35 (Supl. 4): S239.
 24. Pfisterer J, Weber B, du Bois A, et al. Epirubicin/paclitaxel/carboplatin vs Paclitaxel/carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer. *Proceed ASCO* 1999; 18: A1418.
 25. Hansen SW, Anderson H, Boman K, et al. Gemcitabine, carboplatin and paclitaxel (GCP) as first-line treatment of ovarian cancer FIGO stage IIB-IV. *Proceed ASCO* 1999; 18: A1379.
 26. Hoskins P, Eisenhauer E, Fisher B, et al. Sequential couplets of Cisplatin/Topotecan and Cisplatin/Paclitaxel as first-line therapy for advanced epithelial ovarian cancer: A NCIC Clinical Trials Group Phase II Study. *Proceed ASCO* 1999; 18: A1378.
 27. Harries M, Kaye SB. Recent advances in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10 (9): 1715-24.
 28. Eisenhauer EA, Dancey J. Impact of new non-cytotoxics in the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Supl. 1): 68-72.
 29. Various: Novel therapies: the future. In *Ovarian Cancer* (Ed Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, et al) pp 363-422. Oxford University Press, Oxford, New York, 2002.
 30. Wang SC, Zhang L, Hortobagyi GN. Targeting HER2: Recent development and future direction for breast cancer patients. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 6): 18: 21-29.
 31. Kigawa J, Sato S, Shimada M. P53 gene status and chemosensitivity in ovarian cancer. *Hum Cell* 2001; 14(3): 165-71.
 32. Vermorken JB. On behalf of the GCIG. Intergroup Collaboration in ovarian cancer: The Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Supl. 1): 73-76.
 33. Gore M, Sapunar F and Gibbs D. Current chemotherapy options in ovarian cancer. In *Ovarian Cancer* (Ed Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, et al) pp 333-340. Oxford University Press, Oxford, New York, 2002.

Tratamiento quimioterápico en segunda línea del cáncer de ovario: consideraciones prácticas

A. JIMÉNEZ LACAVE, I. PALACIO VÁZQUEZ, I. MUÑIZ GARCÍA, M. SIERRA ZAPICO¹,
N. VILLANUEVA GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. ¹Laboratorio de Oncología. Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA)

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 70% de las enfermas con carcinoma de ovario son diagnosticadas en estadios III y IV. Tras cirugía y quimioterapia la mayoría hacen remisión de su enfermedad pero la minoría consiguen la curación. Sin embargo, un alto porcentaje (alrededor de un 80%) hace recurrencia de la enfermedad.

Dedicamos este capítulo a describir los fármacos activos en el tratamiento de las enfermas con recurrencia de un carcinoma de ovario y analizar los datos fundamentales para adquirir los criterios necesarios para el mejor tratamiento de estas enfermas.

ENUMERACIÓN DE LOS FÁRMACOS ACTIVOS

FÁRMACOS ÚTILES EN LA CLÍNICA ONCOLÓGICA

En la tabla I, se enumeran los fármacos activos en segunda línea de tratamiento del cáncer de ovario. Se ha excluido de la lista, cisplatino, carboplatino y los taxanos, ya que estos fármacos constituyen la pauta de tratamiento estándar en primera línea. En el simposium de revisiones en cáncer de 1999, hicimos un análisis detenido de la actividad de cada uno de estos fármacos (1). Desde entonces, se ha incorporado a este grupo de fármacos activos doxil (Caelyx[®]) con una actividad similar al topotecan pero con un perfil de toxicidad diferente (2).

TABLA I

FÁRMACOS ACTIVOS EN SEGUNDA LÍNEA EN EL
CARCINOMA DE OVARIO

Topotecan*	Gemcitabina Tamoxifeno
Doxil* (antraciclinas)	VP-16 oral Vinorelbina
Oxaliplatino*	Hexametilmelamina Ifosfamida

*Válidos en fase III.

CITOSTÁTICOS VALIDADOS

De los fármacos o familias de fármacos enumerados en la tabla I, sólo tres han pasado la prueba de su validación mediante estudios comparativos (fase III en segunda línea). El topotecan fue comparado con Taxol[®] (1) y demostró una actividad semejante. Posteriormente el topotecan fue elegido como tratamiento de referencia y se comparó en sucesivos estudios fase III con Caelyx[®] (2) y con oxaliplatino (3). Otro estudio fase III comparó Taxol[®] con oxaliplatino (4). La conclusión de estos estudios es que en el momento actual, estos tres fármacos señalados (topotecan, Caelyx[®] y oxaliplatino) tienen una actividad similar entre sí y con Taxol[®]: alrededor de un 10-15% en enfermas con tumores resistentes y alrededor de un 35% en el subgrupo de enfermas potencialmente sensibles. Los matices que diferencian a estos citostáticos a la hora de ser utilizados en el tratamiento del carcinoma de ovario es su perfil de toxicidad y su diferencia de actividad según se analice el subgrupo de enfermas con tumores resistentes o el subgrupo de enfermas con tumores potencialmente sensibles.

OTROS FÁRMACOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

En el simposium del año 2002, se analizaron exhaustivamente las 32 moléculas que estaban en sus primeras fases de investigación clínica (5). Las 32 moléculas podrían resumirse en 11 familias como puede observarse en la tabla II: I) intercalantes del ADN; II) antimetabolitos; III) agentes antimicrotúbulos; IV) Inhibidores de la topoisomerasa; V) Inhibidores de la angiogénesis; VI) Inhibidores de las metaloproteinasas; VII) análogos del cisplatino; VIII) Inhibidores de la regulación del ciclo celular; IX) Fármacos que revierten la resistencia múltiple a drogas; X) activadores de la diferenciación celular; y XI) anticuerpos monoclonales.

LOS NUEVOS FÁRMACOS MÁS PROMETEDORES

Derivados de la epotilona (epotilonas). Existen varios derivados de la epotilona: BMS-247550, BMS-310705, KOS-862, EPO 906. Las epotilonas han

TABLA II

ENUMERACIÓN ALFABÉTICA DE LOS NUEVOS FÁRMACOS EN CÁNCER DE OVARIO

<i>Denominación</i>	<i>Grupo</i>
A	
9-aminocamptotecina (9-AC)	IV
Anticuerpo monoclonal anti-CC-49 marcado con lutetio-177	X
Anticuerpo monoclonal anti-CEA marcado con I-131	X
Anticuerpos monoclonales biespecíficos	X
B	
BBR-3464	VII
BMS-247550	III
Bryostatín	VI y XI
C	
Carboxyamidotriazole (CAI)	VIII
CI-980	III
F	
Fenretidina(4-HPR).	IX
I	
IM-862	V
Irinotecán (CPT 11).	IV
Irofulven	I
ISIS-3521	XI
L	
Lurtotecán (GI 147211)	IV
M	
Marimastat (BB-2516).	VI
N	
Nedaplatino	VII
9-nitrocamptotecina (9-NC).	IV
O	
ONYX-015	XI
OSI-774 (TARCEVA)	XI
Ovarex (oregomovab)	X

P	
PNU-159548	I
R	
Raltitrexed (ZD1694).	II
S	
Satraplatino.	VII
T	
Talidomida	V
Taurolidina	XI
Theragyn (anticuerpo monoclonal unido a ytrio 90)	X
Tirapazamina (TPZ)	XI
V	
Valspodar (PSC-833)	VIII
Vinflunina (VFN).	III
Z	
ZD-0473	VII
ZD-9331	II

demostrado actividad similar al Taxol® en líneas celulares de cáncer de ovario, pero con la ventaja de mantener su actividad en células tumorales resistentes a Taxol® con sobreexpresión del gen de resistencia múltiple a drogas. Se trata de macrólidos naturales que actúan inhibiendo la despolarización de los microtúbulos interrumpiendo la división celular. Se han completado varios ensayos fase I publicados en su mayoría en el Libro de Resúmenes de ASCO del año 2002. Los datos preliminares de fase II parecen ser muy prometedores ya que una empresa farmacéutica va a iniciar un estudio fase III en segunda línea, seleccionando al topotecan como brazo de referencia (control) y un derivado de la epotilona como tratamiento investigacional.

Vinflunina: Se trata de un derivado semisintético de la vinorelbina, desarrollado por la unidad de desarrollo de fármacos de un laboratorio francés (Pierre-Fabre). Este nuevo derivado incorpora dos átomos de flúor a la vinorelbina en posición terminal. Dos tercios del fármaco se elimina por vía biliar y un tercio por vía renal: en el primer estudio fase II que se está llevando a cabo, se han observado respuestas tanto en el grupo de enfermas con tumores potencialmente sensibles como en el grupo con tumores resistentes. Este año aparecerán los primeros resultados de este estudio en forma de resumen.

Oregovomab (OvaRex). Este anticuerpo monoclonal con gran afinidad al CA-125 circulante, se introdujo conjugado a un isótopo como diagnóstico de extensión

del carcinoma de ovario, especialmente en enfermas que habían finalizado quimioterapia, como método de evaluación de la enfermedad residual. Se observó en este grupo de enfermas que parecía existir un aumento de la supervivencia. Esta observación hizo al grupo de Berek iniciar, con varios hospitales de Estados Unidos y Canadá, un estudio comparativo en enfermas con carcinoma de ovario avanzado tras remisión clínica de la enfermedad. Se trata de un estudio fase III, doble ciego, en el que el grupo control lo constituyen las enfermas que reciben placebo tras el tratamiento de quimioterapia y el grupo investigacional las enfermas que reciben OvaRex. Los datos preliminares demuestran que el grupo sometido a tratamiento con OvaRex presenta un retraso estadísticamente significativo en la recurrencias en el subgrupo de enfermas con niveles iniciales de CA-125 > 20 U/ml. Para el subgrupo con niveles iniciales de Ca-125 <20, se necesita más tiempo de observación para ver si se llega a estas mismas conclusiones (6).

Basado en esta actividad demostrada en estudios de consolidación con OvaRex, el grupo de ginecología de la EORTC está diseñando ensayos aleatorizados donde OvaRex se asocia al fármaco estándar en segunda línea y a los fármacos estándar en primera línea.

Irinotecan: Los estudios con irinotecan en cáncer de ovario se han realizado fundamentalmente en Japón. Existen pocos datos sobre su actividad en ovario en occidente. Su interés radica en que es un fármaco que puede asociarse, por su perfil de toxicidad, con otros fármacos activos en ovario (7). Actualmente el grupo de Markman lo está estudiando en primera línea asociado a carboplatino y Taxol® y la Dra. Madroñal iniciará un estudio piloto asociado a platino, como experiencia preliminar para un proyecto futuro del grupo ginecológico de la EORTC.

Rubitecan (9-nitrocamptotecina): se trata de una camptotecina que tiene la gran ventaja de poder administrarse por vía oral y por aerosol. En tumores resistentes al platino, este fármaco demostró una actividad del 7%. El grupo de desarrollo de nuevas drogas de la EORTC, está finalizando un estudio fase II en segunda línea, tanto en enfermas con tumores resistentes como con tumores potencialmente sensibles. En noviembre del año 2002 se ha cerrado la inclusión de enfermas en el grupo de enfermas resistentes (28 enfermas incluidas). En los próximos meses se cerrará también la inclusión en el grupo de enfermas con tumores potencialmente sensibles.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

CIRUGÍA DE RESCATE

Antes de iniciar un tratamiento en segunda línea con quimioterapia hay que considerar la posibilidad de realizar una cirugía de rescate. La cirugía que se realiza para la exéresis del tumor en enfermas con recidiva o persistencia de un carcinoma de ovario, no se propone como proceder habitual en la práctica oncológica y su indicación debe considerarse de forma individual (1,8).

Pero estamos convencidos que en la corta casuística de enfermas curadas tras una o varias recidivas, la cirugía fue un factor decisivo en algún caso. Los factores pronósticos favorables para indicar una cirugía de rescate son: intervalo libre largo (al menos un año), enfermedad poco voluminosa y preferentemente en pelvis, buen estado general, poca enfermedad residual tras cirugía (preferentemente no enfermedad residual macroscópica) y edad menos de 55 años (8). En una de las casuísticas recientes cuyo objetivo fue analizar los resultados de la quimioterapia en enfermas con recidiva, se observó retrospectivamente que la cirugía de rescate no afectaba a la supervivencia (9). Todas estas referencias nos recuerdan las limitaciones de este recurso terapéutico (1,8,9).

ANÁLISIS DE LAS CIRCUNSTANCIAS DE LA ENFERMA

En estos últimos años se viene proponiendo especialmente por profesionales dedicados a la investigación básica, considerar al cáncer como una enfermedad crónica. Este eufemismo, compartido por algunos autores para esta situación (9,10), puede aprovecharse para acercarnos con más optimismo a las enfermas con recurrencia de un carcinoma de ovario. Muchas de estas enfermas, aunque su curación no sea posible, tienen la posibilidad de beneficiarse de algunos tratamientos farmacológicos de los señalados, y aunque la mayoría fallece en uno o dos años, un porcentaje importante tiene una supervivencia más larga: 3-5 años (9). Por todo ello, actualmente se está haciendo hincapié en considerar una serie de aspectos que coinciden, en cierto modo, con los criterios que se usan en medicina al enfrentarse con una enfermedad crónica: 1º) al ser un proceso de larga duración, lo que vaya a ocurrir no depende "de jugarse" todo a una carta, con riesgo de toxicidad o muerte tóxica; ya que muy probablemente las dosis que se alcanzan con una toxicidad tolerable viene a ser la dosis idónea (10,11); 2º) como suele haber varias opciones terapéuticas de forma secuencial, hay que tener en cuenta las secuelas tóxicas de los tratamientos anteriores y el perfil de toxicidad del nuevo fármaco para evitar en lo posible superponer toxicidades y mejorar la calidad de vida de la enferma; 3º) hay que ser consciente de que en este tumor, al menos en el tratamiento de segunda línea, la categoría "no cambios" tiene un significado en cuanto tiempo a progresión equivalente a las enfermas que tras el tratamiento entran en la categoría de respuesta parcial (10); y 4º) dadas las diferentes situaciones clínicas que se plantean en cada caso y las diferentes opciones terapéuticas, se crean muchas incertidumbres a la hora de tomar la decisión terapéutica y si en la práctica oncológica general es importante que la relación médico-enfermo esté basada en la confianza y en la buena comunicación, lo es especialmente en estas enfermas ya que se precisa mucho más su participación en la toma de decisiones.

En consecuencia, teniendo en cuenta los aspectos previamente señalados, existe una serie de parámetros predictivos de respuesta inherentes a cada enferma, que

conviene tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento más oportuno. Los parámetros ya clásicos que hay que tener en cuenta y que podemos llamar factores predictivos para una evolución favorable (tipo de respuesta, tiempo a progresión o supervivencia) son los siguientes (Tabla III):

TABLA III

FACTORES PREDICTIVOS EN 2ª LÍNEA DE TRATAMIENTO

-
- a) Intervalo libre de enfermedad
 - b) Intensidad de la quimioterapia previa
 - c) Estado general
 - d) Volumen de la enfermedad
 - e) Tipo anatomopatológico
 - f) Ascitis/síntomas gastrointestinales
-

a) *Intervalo libre* (intervalo libre de enfermedad), se define como el tiempo que transcurre desde la fecha en que se finalizó el último ciclo de quimioterapia y la fecha en que se diagnostica la recurrencia. A la hora de calcular la fecha de recurrencia podrían existir criterios diferentes; antiguamente la recurrencias se basaban en la presencia de datos clínicos evidentes de enfermedad (signos y síntomas), más recientemente se ha basado en datos radiológicos (escáner) o bioquímicos (marcadores tumorales) y aún más recientemente por resonancia magnética nuclear. Por el momento proponemos seguir los criterios del último consenso europeo sobre cáncer de ovario para el cálculo de la fecha de la recurrencia (12). En el futuro habrá que introducir también otro concepto que es el intervalo libre de tratamiento, que es el tiempo que transcurre desde la fecha del último ciclo de la primera línea de quimioterapia y el momento de introducir una segunda línea. Este concepto será más consistente si en los estudios que actualmente se están realizando se confirmase que no es necesario iniciar tratamiento cuando se eleva el CA-125; ya que de ser así habrá un periodo sin tratamiento desde que se diagnostica la recurrencia hasta el inicio de tratamiento.

Desde que el Dr. Markman propuso clasificar a las enfermas con recurrencia en resistentes o sensibles, según el intervalo libre comentado, todos los autores han estado de acuerdo en relacionar las respuestas y el pronóstico con el intervalo libre (11-15). Sin embargo, no existe unanimidad en la clasificación de estas categorías. En conversaciones con el Dr. Markman insistía (y lo considerábamos lógico), que las enfermas con tumores resistentes deberían ser aquellas que progresan estando en tratamiento con cisplatino, y potencialmente sensibles, aquellas que al menos tienen un intervalo libre cualquiera que sea su magnitud. Entrando en más detalles, podría distinguirse un grupo de "enfermedad refractaria" en el que entrarían aquellas enfermas que no responden al tratamiento y quedarían las enfermas con "enfermedad potencialmente sensible", que serían aque-

llas que después de recibir un tratamiento con platino presentan remisión; pero tras un intervalo libre más o menos largo la enfermedad recurre. En este último grupo se entiende que cuanto menor sea el intervalo más probabilidad hay de que los tumores sean resistentes a la quimioterapia en 2ª línea.

No obstante es llamativo que al menos dos autores hayan encontrado un dato inesperado: las enfermas con un intervalo libre de recurrencia entre 6 y 11 meses tiene igual o incluso más posibilidades de responder que aquellas que tienen un intervalo libre de enfermedad entre 12 y 24 meses (9,13). Sin embargo, hay bastante unanimidad al considerar que aquellas enfermas que tienen una recurrencia de más de 23 meses de intervalo libre (es decir, dos años) son un grupo especialmente de buen pronóstico y se espera un alto porcentaje de respuestas a una nueva instauración de combinaciones de platino. Sin entrar en disquisición en estos momentos si es conveniente poner exactamente la misma combinación inicial o poner un fármaco único, siempre que sea Taxol® o carboplatino. Por lo tanto, este grupo de enfermas con una recurrencia después de dos años, constituye una categoría de enfermas de muy buen pronóstico. Por otra parte, existe bastante unanimidad en considerar que aquellas enfermas que recurren con un intervalo libre menor de 6 meses, tienen mal pronóstico y conviene agruparlas a la hora de la estratificación y en la clasificación pronóstica. Todas las publicaciones que han ido apareciendo recientemente que consideraron ese punto de corte (< 6 meses) para definir las enfermas de mal pronóstico (2,8,11,13), coinciden en los malos resultados que se obtienen en este grupo de enfermas. Este dato coincide con el hallazgo encontrado en un análisis multivariante realizado expresamente para conocer los factores pronósticos que predicen respuesta en las enfermas con recurrencia (14). En este estudio solamente fueron dos los factores pronósticos independientes que se encontraron para predecir la respuesta: el tipo histológico, el subtipo anatomopatológico (papilar seroso) y el volumen tumoral (mayor o menor a 5 cm). Cuando se analiza el intervalo libre como variable continua, resulta que no tiene valor pronóstico; sin embargo, cuando se analiza el intervalo libre como una variable cualitativa dicotómica (clasificando el intervalo libre en dos categorías: < 6 meses, y ≥ 6 meses, resulta que entonces la categoría < 6 meses es un factor pronóstico desfavorable) (14).

En conclusión, queda mucho por estudiar para ver las interrelaciones entre la magnitud del intervalo libre y el tipo de fármacos que hay que utilizar en el grupo potencialmente sensible. Pero mientras no aparezcan más estudios, tenemos datos suficientes para considerar a las enfermas, según el intervalo libre de la enfermedad, en tres categorías: categoría A, (enfermas de mal pronóstico) serían aquellas que no tienen un intervalo libre por progresar la enfermedad estando con tratamiento (resistente) y aquellas con un intervalo libre < 6 meses (enfermas muy poco sensibles); Categoría B (pronóstico intermedio), sería aquellas que presentan recurrencia de la enfermedad entre 7 y 23 meses (este sería el grupo en que no hay suficientes datos como para saber la

importancia de volver a poner el mismo tratamiento u otras drogas activas o ensayos con nuevos fármacos); Categoría C (muy sensibles) las que presentan recurrencia de la enfermedad 24 meses desde el último ciclo de quimioterapia de primera línea (Tabla IV).

TABLA IV

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMAS SEGÚN SU EVOLUCIÓN TRAS 1ª LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

Categoría A (grupo de mal pronóstico) Resistentes o poco sensibles.

Definición.- Sin intervalo libre de enfermedad (ILE) 6 meses.

Categoría B (grupo de sensibilidad intermedia)

Definición.- Enfermas que hicieron respuesta y tras un ILE entre 7 y 23 meses, hacen recurrencia a la enfermedad.

Categoría C (grupo muy sensible)

Definición.- Enfermas que tras hacer respuesta, recurren después de 23 meses de ILE.

b) *Quimioterapia previa.* El número de ciclos y el tipo de quimioterapia recibida previamente constituyen un factor importante a tener en cuenta a la hora de establecer la 2ª línea. Por ejemplo, se ha observado que el haber recibido carboplatino en primera línea, puede conllevar una importante trombocitopenia cuando se utiliza topotecan en segunda línea (10).

c) *Estado general.* El mal estado general se considera como un factor pronóstico negativo (11). Es sabido en oncología, que un mal estado general generalmente se acompaña de un estado funcional orgánico insuficiente y por lo tanto existen mayores posibilidades de toxicidad.

d) *Volumen de la enfermedad.* El tamaño del tumor, considerando el diámetro máximo, constituye un factor de mal pronóstico (14).

e) *Tipo anatomopatológico.* En el análisis multivariante realizado para conocer los factores pronósticos en enfermas sometidos a segunda línea, se observó que el subtipo anatomopatológico papilar seroso, constituye un dato de buen pronóstico (14).

f) *Ascitis y/o síntomas suboclusivos.* En el análisis multivariante realizado por Eisenhauer no se incluyeron estos parámetros dentro de las variables pronósticas a analizar (14). Sin embargo, otros autores los proponen como síntomas a tener en cuenta (10).

ELECCIÓN DEL FÁRMACO (ALGORITMO TERAPÉUTICO)

1. Elección de tratamiento en segunda línea para la categoría de mal pronóstico (Tabla V). En este grupo de enfermas los fármacos activos disponibles en la actualidad producen un porcentaje de respuestas entre el 10 y

el 15%. Por tanto constituye el grupo de enfermas candidatas a ensayos clínicos con nuevos fármacos prometedores. Pero si no hay opción de incluir a la enferma en un ensayo clínico, los fármacos que actualmente se consideran estándar en esta situación son: topotecan, aunque hay que considerar que en general la dosis de 1,5 mg/m² por 5 días, no se suele tolerar; y dosis más bajas parecen tener una actividad similar (11); igualmente puede considerarse el Caelyx®, un fármaco con una actividad similar al topotecan y con una toxicidad hematológica menor, pero la dosis de 50 mg/m² produce en la mayoría de las enfermas toxicidad palmoplantar (eritrodisestesias), por lo que podría considerarse reducir la dosis a 45 ó 40 mg/m² (15).

TABLA V

ALGORITMO TERAPÉUTICO PARA LA CATEGORÍA A (SUBGRUPO DE POCO SENSIBLE)

2ª línea

Nuevos fármacos o topotecan o Caelyx®

3ª línea

Caelyx® o topotecan (según el que hayan recibido previamente)

4ª línea

Tamoxifeno (TMX) u oxaliplatino

5ª línea. Considerar

TMX (si no lo recibieron); CBDCA (si no es una enfermedad auténticamente refractaria); gemcitabina

6ª línea. Considerar

TMX (si no lo recibió previamente);

VNB

VP 16 p.o.

HMM

TMX= Tamoxifeno; CBDCA= Carboplatino; VNB= Vinorelbina; HMM=Hexametilmelamina.

Si en estas dos o tres líneas de tratamiento instauradas el tumor ha sido resistente, lo más probable es que el tumor haya desarrollado una resistencia múltiple y por lo tanto no sea razonable continuar con quimioterapia. Sin embargo, si existe alguna paciente con buen estado general, o que desea luchar por su enfermedad, un fármaco idóneo en esta situación sería el tamoxifeno; siempre que el tipo de tumor sea papilar seroso o bien diferenciado y se administre una dosis de 40 mg/día, independientemente del número de líneas de quimioterapia administrada previamente, ya que las respuestas a este fármaco no dependen de este último factor (1). También conviene recordar que el oxaliplatino es un fármaco que presenta una actividad similar al topotecan y al Taxol® por lo que en circunstancias concretas podría tenerse en cuenta su utilización (3,4).

Conviene recordar que en este subgrupo de enfermas poco sensible, cabe la posibilidad de que alguna de ellas no sea auténticamente refractaria a platino pues se incluyen aquí enfermas que han podido tener la recurrencia cuatro o cinco meses después del último ciclo de tratamiento. Por eso, aunque las posibilidades son escasas, si la enferma está angustiada y desea luchar por la enfermedad, puede ser una opción terapéutica razonable. Se recomienda en esta situación utilizar carboplatino como fármaco único al no estar demostrado que la poli-quimioterapia sea mejor en estas circunstancias, planteamiento que permite prescribir dosis de carboplatino suficientemente altas. Por razones prácticas hemos dejado en este itinerario terapéutico la posibilidad de una 6ª línea u otros fármacos incluidos en la 5ª Línea. Si la enferma ha recibido todas las líneas comentadas previamente, no es oportuno seguir insistiendo en más tratamientos. Sin embargo, para efectos prácticos hemos dejado en este itinerario considerar otros fármacos en 5ª y 6ª línea para considerarlos en las enfermas potencialmente sensibles que pertenecían a la categoría B o C (Tablas V y VI).

TABLA VI

ALGORITMO TERAPÉUTICO PARA LA CATEGORÍA B
(SUBGRUPO DE SENSIBILIDAD INTERMEDIA)2ª línea

Fármacos nuevos o topotecán o Caelyx®

CBDCA o combinación de CBDCA o Taxol®

3ª línea

Uno de los fármacos previamente señalados que no haya recibido

4ª línea

Uno de los tres fármacos que no haya recibido

5ª línea.

4ª línea del itinerario A (tamoxifeno, oxaliplatino o gemcitabina)

Taxano: si no lo ha recibido previamente

2. Elección de tratamiento para el grupo de enfermas con sensibilidad intermedia (Categoría B, Tabla VI). Como bien señala Gore, ha sido importante definir el límite de intervalo libre de enfermedad que define el comienzo del grupo de muy mal pronóstico: 6 meses; sin embargo, es importante definir también el límite superior a partir del cual el grupo de enfermas potencialmente sensibles comienza a ser de muy buen pronóstico (grupo en el que la instauración de una quimioterapia similar a la primera línea presenta el mismo índice de respuestas) (16). Este autor reconoce por lo tanto, que hay un grupo de enfermas con pronóstico intermedio pero no lo delimita: ¿7-12 meses?; ¿7-18 meses?; ¿7-23 meses?. Ante la falta de datos para definir hoy en día este límite superior con exactitud, hemos

propuesto de forma convencional para este capítulo incluir en el grupo de pronóstico intermedio, a aquellas enfermas que tienen una recurrencia entre 6 y 23 meses (categoría B, Tabla VI). Por lo tanto, si una paciente con recurrencia pertenece a esta categoría, se plantea una segunda línea de quimioterapia con topotecan, Caelyx®, carboplatino, o taxanos (recordar que en enfermas con intervalo libre corto y por lo tanto con toxicidad aún acumulada de la quimioterapia previa, se considera que hoy por hoy la actitud estándar es la de administrar monoquimioterapia (1,11,16). En la tabla VI esquematizamos estas opciones. Si la enferma progresa a uno de los tratamientos previamente señalados, puede plantearse cualquiera de los otros que no haya recibido.

Aunque parezca prolija esta consideración, en una encuesta realizada por la "International Oncology Foundation" a oncólogos de diferentes países, resultó que las opciones que proponían a una enferma con un intervalo libre de 8 meses (dentro de esta categoría B) fueron: 33% topotecan, 23% Caelyx®, 18% carboplatino, 9% Taxol® semanal, 9% Taxotere®, 7% otros tratamientos y 1% VP 16 oral.

Si la enferma presenta resistencia a este itinerario de cuatro fármacos (bien de forma aislada o en combinación) muy probablemente haya adquirido una resistencia y por lo tanto sea razonable no poner más tratamientos. Sin embargo, siempre queda considerar tamoxifeno, según lo que se ha expuesto en la cuarta línea del itinerario A y en consecuencia todo lo que se dice a partir de este punto puede ser propuesto a las enfermas que han llegado a este momento de la enfermedad, máximo si en alguno de estos pasos terapéuticos ha habido remisión de la enfermedad.

3. Elección del tratamiento de 2ª Línea para las enfermas con tumores muy sensibles (categoría C) Los datos de la literatura científica coinciden en que las enfermas con cáncer de ovario que presentaron respuesta a platino o combinaciones de platino en primera línea y tienen un intervalo libre de enfermedad mayor a 23 meses, tiene un alto porcentaje de remisiones a un tratamiento en segunda línea conteniendo platino.

La pauta de quimioterapia en 1ª línea más estándar en el momento actual es la asociación de carboplatino y Taxol®. No ha habido tiempo suficiente para comprobar si esta misma pauta es la idónea en el grupo de enfermas que recurren después de un intervalo superior a 23 meses (Categoría C). Muchas de las enfermas que han sido tratadas en 2ª línea con Taxol® y carboplatino han podido ser tratadas en 1ª línea con cisplatino y genoxal o cisplatino y Taxol® ya que era la pauta más aceptada hasta hace cinco años. Es ahora cuando muy probablemente se esté recopilando los resultados del tratamiento de las enfermas con carcinoma de ovario que fueron tratadas en primera línea con carboplatino y Taxol® tras un intervalo libre de enfermedad más de 23 meses. Los resultados que empiezan a surgir con la combinación de carbo y Taxol® en 2ª línea son favorables a esta combinación (9,17), pero estas publicaciones no informa cuantas de las enfermas recibieron esta combinación en 1ª línea. Por todo lo cual, sería necesario esperar a estudios fase III antes de proponer esta combinación como

estándar. Sin embargo, a falta de una evidencia mayor, proponemos, basándonos en una evidencia menor (tres estudios fase II en cierto modo coincidentes), utilizar la combinación de carbo y Taxol® siempre que no haya una toxicidad acumulativa en el momento de plantear el tratamiento (17).

Para el algoritmo terapéutico del itinerario C, se propone en 2ª línea la asociación de carboplatino y Taxol® a las dosis convenientes según los datos de las experiencias previas (9,17); para aquellas enfermas que por las circunstancias de su toxicidad no parezca razonable esta asociación, la propuesta es carboplatino en forma de monoquimioterapia. Si la enferma responde y presenta nuevamente un intervalo libre, es posible que mantenga la sensibilidad a estos fármacos (16).

Cuando estos tumores se hacen resistentes a carboplatino y Taxol®, puede considerarse los fármacos expuestos en el itinerario para la categoría A (Tabla V). Conviene tener presente que cuando un tumor es resistente a dos o tres líneas de quimioterapia, muy probablemente sea refractario a cualquier otro citostático (16).

En conclusión, con los datos disponibles en el año 2002, se ha podido elaborar un algoritmo terapéutico más sencillo (Tablas V, VI y VII) que el que se propuso

TABLA VII

ALGORITMO TERAPÉUTICO PARA LA CATEGORÍA C
(SUBGRUPO MUY SENSIBLE)

2ª línea

Asociación de carboplatino + Taxol® o carboplatino

3ª línea

Si responde: considerar los mismo fármacos de la 2ª línea.

Si no responde: considerar topotecan o Caelyx®

4ª línea

Considerar lo señalado en 3ª línea del algoritmo terapéutico para la categoría A (Tabla V)

en el año 1999 (1). La línea de investigación abierta hace unos 7 años, diseñando estudios fase III en 2ª línea de quimioterapia en el tratamiento del carcinoma de ovario, contribuirá a perfilar y simplificar los algoritmos terapéuticos de 2ª línea del cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Lacave A, Palacio Vázquez I, García Fernández I. Tratamiento quimioterápico en segunda línea en el cáncer de ovario avanzado. Rev Cancer 1999; 13(s2): 11-9.
2. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001; 19: 3312-22.
3. Vermorken J, Gore M, Perren T, Vergote I, Colombo N, Harper P, et al. Multicenter randomized phase II study of oxaliplatin (OXA) or topotecan (TOPO) in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer patients. Proc ASCO 2001; 20: 203 (resumen 847).
4. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study of the EORTC Gynecological Group. J Clin Oncol 2000; 18: 1193-202.
5. Jiménez Lacave A, Palacio I, Sierra M, Fernández I. Nuevos fármacos en investigación en el cáncer de ovario. Rev Cancer 2002; 16 (s1): 64-7.
6. Ehlen TG, Gordon AN, Fingert HJ, Nicodemus CF, Schultes BC, Whiteside TL, et al. Adjuvant treatment with monoclonal antibody OvaRex targeting CA-125, induces robust immune responses associated with prolonged time to relapse (TTR) in a randomized placebo-controlled study in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Proc ASCO 2002; 21: 9 (resumen 31).
7. Rothenberg ML, CPT-11: an original spectrum of clinical activity. Semin Oncol 1996; 23 (S3): 21-6.
8. Berek JS, Trope C, Vergote I. Surgery during chemotherapy at relapse of ovarian cancer. An Oncol 1999; 10 (S1): 3-7.
9. Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1238-47.
10. Armstrong DK. Challenges of treating ovarian cancer: first-line and relapse therapy. Oncology (Special edition) 2001; 4: 25-9.
11. Salom E, Almuda Z, Mirhashemi R. Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decisions. Curr Opin Oncol 2002; 14: 519-27.
12. Berek JS, Bertelsen A, du Bois MF, Brady J, Carcichael E, Eisenhauer A, et al. Advanced ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999; 10 (suppl 1): 87-92.
13. Springgs DR, Leitao M, Hummer A, Dizon D, Carol A, Sabbatini P. Platinum retreatment of presumed platinum resistant ovarian cancer after no platinum therapy. Proc ASCO 2001; 21: 220 (resumen 877).
14. Eisenhauer EA, Vermorken JB, Van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analyses of 704 patients. An Oncol 1997; 8: 963-8.
15. Campos SM, Penson RT, Mays AR, Berlowitz RS, Fuller AF, Goodman A, et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001; 81: 206-12.
16. Gore M. Treatment of relapse epithelial ovarian cancer. En: Educational BOOK. P.Perry M (ed). Alexandria. America Society of Clinical Oncology 2001:p.p. 468-73.
17. Rose P, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. J Clin Oncol 1998; 16: 1494-7.

Cáncer de ovario: tratamiento adyuvante estadios I y II

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es la quinta neoplasia maligna en mujeres en los Estados Unidos, con una incidencia creciente, estimada en más de 50 casos por 100.000 mujeres. El promedio de riesgo de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida en una mujer en EE.UU. es 1 de 70 (1). De las aproximadamente 26.000 enfermas diagnósticas de carcinoma epitelial de ovario en EE.UU., en 1995, aproximadamente unas 8.000 fueron etapas I y II de la FIGO, tras una cuidadosa laparotomía de estudio de extensión (2,3). Este cáncer, en etapas precoces, confinado a los ovarios o pelvis (I y II), es altamente curable; sin embargo, la falta de especificidad de los síntomas y la carencia de métodos de diagnóstico precoz explican que sea el cáncer ginecológico que más habitualmente se presenta en etapas avanzadas (cerca del 70%) y que más muertes causa por cáncer ginecológico (4). Se estiman unas 14.000 muertes relacionadas con esta enfermedad y sus complicaciones cada año en EE.UU. Es posible que las nuevas tecnologías, como la proteómica, permitan alcanzar una detección precoz del cáncer de ovario (5).

Es necesario insistir en la importancia del correcto estudio de extensión quirúrgico, y que, sin una mínima calidad de la cirugía, las enfermas no deben ser incluidas en ensayos clínicos de adyuvancia (3, 6-8). En la tabla I se resumen las recomendaciones para el establecimiento de la extensión del cáncer de ovario, definidas por el Grupo Ginecológico de la EORTC (6). Es conocido el hecho de que existen metástasis ocultas en el epiplón entre el 3 y el 11% de las pacientes no tratadas que aparentemente están en una etapa I o II de la FIGO en la primera exploración quirúrgica (9), o diseminación a ganglios linfáticos en el 15 y 17% de los casos aparentemente en estadio I o II de la FIGO (10). Hoy, la calidad y los hallazgos en la laparotomía de estadiaje son esenciales para las decisiones terapéuticas (11).

Hoy se consideran estadios precoces las etapas IA a IIA de la FIGO, considerándose el estadio IIB y IIC como avanzados. Sin embargo, algunos grupos expertos, como el GOG, clasifican a las enfermas en estadio precoz hasta etapas IIC, es decir, todos los estadios I y II.

TABLA I

RECOMENDACIONES DEL SUBCOMITÉ DEL GRUPO COOPERATIVO PARA CÁNCER GINECOLÓGICO DE LA EORTC PARA EL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE OVARIO

1. Histerectomía abdominal total, salpinguectomía y ooforectomía bilateral*
2. Lavado peritoneal
3. Inspección y palpación cuidadosa de todas las superficies peritoneales
4. Biopsia de cualquier lesión sospechosa de metástasis.
5. Omentectomía infracólica
6. Biopsia o resección de cualquier adherencia adyacente al tumor primario
7. Biopsias ciegas (igual o más de 2) del peritoneo vesical y fondo de saco
8. Biopsias ciegas (igual o más de 3) de las goteras paracólicas derecha e izquierda
9. Biopsias ciegas (igual o más de 2) o extensión del hemidiafragma derecho
10. Biopsias ciegas (igual o más de 2) del peritoneo de la pared lateral de la pelvis en el lugar de asiento del tumor primario (fosa tumoral)
11. Muestra de ganglios linfáticos a lo largo de las venas y arterias ilíacas externas y comunes
12. Muestra de ganglios linfáticos a lo largo de la aorta y la cava, incluyendo el nivel entre la arteria mesentérica inferior y la vena renal izquierda

*Se permite la salpingo-ooforectomía unilateral en pacientes jóvenes con enfermedad IA que desean tener hijos

Tomado de JB Trimbo (5).

FACTORES DE RIESGO

Entre 1960 y 1975, la supervivencia a 5 años de los estadios I y II de la FIGO era del 70 y 32% respectivamente, a pesar de un tratamiento apropiado para la enfermedad localizada. La explicación de estos resultados tiene que ver con la ausencia de un buen estadiaje quirúrgico, y al desconocimiento de los factores pronóstico en la evolución del cáncer de ovario. Estudios posteriores indicaron una frecuente deficiencia en el estudio de extensión, con enfermedad postquirúrgica residual en el 33% de las enfermas, y diseminación intraabdominal en el 75% de las pacientes (2, 7). Además, el conocimiento de la importancia pronóstica del grado histológico, la citología positiva peritoneal y otros factores, demostraron que las conclusiones de los ensayos más antiguos, previos a finales de los 70, podrían ser inexactas debido a la mala distribución y escasa definición de los grupos pronóstico (8). Actualmente es posible distinguir un pequeño grupo de pacientes con enfermedad de bajo riesgo que no requieren tratamiento adyuvante. Serían aquellas enfermas en estadio IA, con histología bien diferenciada. Los resultados de un análisis retrospectivo sobre 1.545 pacientes, publicado recientemente, indican que el grado de diferenciación es el factor pronóstico más importante; los índices de supervivencia a largo plazo de estas pacientes están por encima del 90% sólo con tratamiento quirúrgico (12). Al contrario, si la enfermedad se encuentra fuera de los ovarios, el grado histológico es moderadamente o pobremente diferenciado, existe ruptura de la cápsula, tumores con adherencias densas, histología de células claras o lavados peritoneales positivos, el riesgo de recidiva se sitúa en torno al 20-40% (3). Para algunos autores, la presencia de adherencias densas empeora de tal modo el pronóstico, que justificaría la inclusión de estas enfermas en etapas II de la FIGO, como aquellas en las que se resecaron implantes pélvicos, sin residuo aparente macroscópico (8). Sin embargo, hoy día permanecen sin resolver aspectos controvertidos como el verdadero valor pronóstico independiente del subestadio FIGO (IA vs IB vs diferentes grupos IC), la ruptura de la cápsula perioperatoria *versus* intraoperatoria, el posible impacto negativo de los lavados peritoneales, el procedimiento quirúrgico de estadiaje empleado, así como factores biológicos tales como la determinación del contenido de DNA por citometría de flujo, factores de crecimiento vasculares (VEGF), reducción de la expresión de la alfa catenina, c-erbB2 o p53. La mayor parte de los estudios publicados hasta el momento han sido retrospectivos. Hoy se requiere la inclusión de potenciales variables pronósticas en estudios prospectivos randomizados a fin de conocer su valor real. Así, el GOG ha iniciado un estudio (GOG 175) en el que se incluyen marcadores de angiogénesis (citocinas angiogénicas en orina) y de metástasis (densidad microvascular en los tumores primarios) como indicadores pronóstico.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

ENSAYOS ALEATORIZADOS

Debido a que los cánceres de ovario en etapas precoces representan un porcentaje minoritario de todos los carcinomas de ovario, ha sido muy difícil reunir un número suficiente de enfermas para completar estudios fase III, realizados por los grupos cooperativos y gracias a la colaboración internacional.

Dos ensayos randomizados prospectivos han comparado diferentes tratamientos en función de factores pronóstico clínico-patológicos previamente identificados (8), y sus resultados fueron publicados en 1990. Las enfermas con enfermedad localizada tras una completa y cuidadosa laparotomía de estadificación fueron clasificadas como de pronóstico favorable o no favorable. Los criterios favorables fueron: etapas IA o IB con tumores bien o moderadamente diferenciados. Los criterios no favorables incluyeron estadio IAii (tumor limitado a un ovario, pero con presencia de tumor en la superficie externa, o rotura de la cápsula, o ambos fenómenos), IBii (tumor limitado a ambos ovarios, pero presente en la superficie externa, o cápsula/s rota/s, o ambos), IC, IIA, IIB o IIC, según clasificación de la FIGO vigente en el momento (*Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:1). Además, las enfermas en etapas IA o IB con tumores pobremente diferenciados también se incluyeron en el grupo desfavorable. En el primer ensayo, 81 enfermas fueron randomizadas a observación (no quimioterapia) o melfalán, 0,2 mg/kg/día, cinco días consecutivos, repetido cada 4 a 6 semanas, hasta 12 ciclos (13). La mediana de seguimiento de este ensayo sobrepasaba los 6 años en el momento de la publicación. Los resultados entre ambos grupos a 5 años en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) no fueron diferentes (91 vs 98% y 94 vs 98% respectivamente). Este ensayo identificó un grupo de pacientes con excelente pronóstico con tratamiento quirúrgico, siempre que la cirugía inicial fuera correcta. Las 141 enfermas con tumores pobremente diferenciados en estadio I o con cáncer fuera de los ovarios, pero limitado a la pelvis (etapas II) (pronóstico desfavorable), se asignaron o a melfalán (68 enfermas), 0,2 mg/kg/día, cinco días, o a una única administración intraperitoneal de 15 mCi de fósforo 32 (antes de 1979, la dosis utilizada fue de 7,5 mCi) en el momento de la cirugía (73 pacientes) (12). En este protocolo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento con relación a la SLE a 5 años (80% en ambos) ni en SG (81% melfalán vs 78% con fósforo 32). En el análisis multivariante de ambos trabajos se identificaron variables independientes e intensamente ligadas a la evolución como la histología tipo células claras y el grado histológico. Aunque el número de enfermas con histología de células claras incluidas en cada ensayo fue pequeño, este tipo histológico fue el único que se asoció a una tasa de recidiva superior al esperado.

El GOG eligió, en aquel momento, el tratamiento con fósforo 32 como rama control para posteriores estudios

dada la simplicidad, facilidad y escasa toxicidad respecto a melfalán oral.

Debido a que las combinaciones de cisplatino constituyen el tratamiento estándar para enfermas con enfermedad avanzada, el GOG comenzó en 1986 un ensayo randomizado (GOG 95) en el que se incluyeron enfermas en estadio IC, IIA, IIB y IIC sin enfermedad residual macroscópica, y estadios IA y IB escasamente diferenciados. Los resultados de este ensayo se han comunicado recientemente. Se incluyeron 142 enfermas en estadio I (69%) y 63 pacientes en estadio II (31%). Las enfermas recibieron o fósforo 32 intraperitoneal (98 enfermas) a dosis de 15 mCi, o cisplatino, 100 mg/m² i.v. cada 21 días por tres ciclos, más ciclofosfamida, 1 g/m² i.v. cada 21 días (CP), tres ciclos (107 pacientes). Las características de las enfermas y de la enfermedad como la edad, la raza, el estado general, el tipo histológico, el grado y el estadio se distribuyeron de manera similar en cada grupo de tratamiento. Los objetivos de este estudio han sido toxicidad, SLE y SG. El reclutamiento de este ensayo se cerró en 1994. Con una mediana de seguimiento de 6 años, el porcentaje libre de recurrencia fue del 77% para CP y del 66% para fósforo 32. La SG a 5 años fue de 84% para CP y del 76% para fósforo 32, no significativa. CP tiene mayor toxicidad medular (67% grados 3 y 4), pero el tratamiento con fósforo 32 no se pudo administrar a 8 enfermas, y dos pacientes presentaron perforación intestinal durante la inserción del catéter. Se contabilizaron dos muertes tóxicas, una en cada rama. La combinación de platino parece superior, aunque no hubo diferencia en SG, debido al mejor intervalo libre de progresión, los problemas relacionados con la administración y distribución del isótopo radiactivo, así como la toxicidad intestinal (3, 14-16).

En los últimos años se ha introducido el uso de Taxol® en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado (17-20). En la enfermedad avanzada varios estudios randomizados han comparado la combinación de cisplatino y Taxol® con carboplatino y Taxol® (21-23). Estos estudios han demostrado una eficacia similar para ambas combinaciones, aunque carboplatino-Taxol® es más sencillo de administrar y menos tóxico. Dada la actividad de Taxol® en cáncer de ovario, la buena tolerancia de la combinación de carboplatino y Taxol® en la experiencia del GOG, y la relativa toxicidad acompañados de resultados discretos del ensayo GOG 95, este grupo cooperativo puso en marcha en 1995 un estudio randomizado (GOG 157) que compara, tras la cirugía inicial, en enfermas en estadios IC, II (IIA-IIC) y IA, IB de mal pronóstico, carboplatino (área bajo la curva de 7,5) y Taxol®, 175 mg/m² en infusión de 3 horas cada 21 días, tres ciclos, con el mismo esquema de quimioterapia administrado cada 21 días, 6 ciclos (3, 13) en la enfermedad avanzada. El reclutamiento de enfermas se cerró en mayo de 1998 con 457 enfermas incluidas. Aún no se dispone de resultados maduros de este estudio, aunque se han comunicado análisis de toxicidad (24). En la actualidad, el GOG ha activado otro estudio randomizado (GOG-175), en etapas I y II, en el que se compara carboplatino y Taxol® en tres tratamientos con

la misma combinación seguido de Taxol® semanal, 24 administraciones (Tabla II). Los objetivos son el ILP y la SG. Además, se pretende evaluar la frecuencia y severidad de la toxicidad asociada al uso continuado de Taxol® semanal. Hasta el momento, no se han comunicado resultados de este estudio.

TABLA II
ENSAYO GOG 175

-
1. Laparotomía. Cirugía oncológica reglada
 2. Enfermas en estadios IC, IIA, IIB, IIC, y IA, IB de mal pronóstico
 3. Ausencia de enfermedad macroscópica
 4. Randomización:
 - a) Régimen 1: carboplatino (AUC 6) + Taxol®, 175 mg/m² en 3 horas, cada 21 días, 3 ciclos y seguimiento posterior
 - b) Régimen 2: carboplatino (AUC 6) + Taxol® 175 mg/m² en 3 horas, cada 21 días, 3 ciclos, seguido de Taxol® semanal 40 mg/m², 24 semanas
-

AUC: Área bajo la curva (30)

Dos estudios importantes se publicaron en 1995 por el Grupo Cooperativo Interregional para la Oncología Ginecológica italiano (GICOG) (25). Entre 1983 y 1990 se han incluido en ambos estudios 271 enfermas con cáncer epitelial de ovario en estadio I. En el primer ensayo, se compararon 50 mg/m² de cisplatino en monoterapia, cada 28 días, 6 tratamientos, frente a observación, en pacientes en estadios IA y IB, grados II-III (85 pacientes). En el segundo ensayo, se comparó cisplatino a las mismas dosis y esquema de administración que el estudio anterior, frente a fósforo 32 (7-10 mCi-260-370 MBq), vía intraperitoneal, en estadios IAii, IBii y IC (161 enfermas). En el segundo ensayo, todos los factores estaban bien distribuidos entre ambos brazos. Los resultados, con una mediana de observación de más de 76 meses, fueron que cisplatino redujo significativamente la tasa de recidiva tumoral en un 65% en el primer ensayo, con una SLE de 83% para cisplatino en comparación con un 64% de la rama en observación, y en un 61% en el segundo estudio, con una SLR del 81% para las tratadas con cisplatino frente a un 56% para el grupo tratado con fósforo 32. Sin embargo, la SG no fue diferente en ambos ensayos clínicos (88% cisplatino *versus* 82% control, y 81% cisplatino *versus* 79% fósforo 32). Aunque los autores concluyen un beneficio claro para la quimioterapia, con una ganancia absoluta en el índice de recidivas a 5 años del 20% y más, el impacto del cisplatino en la SG no fue evidente. No obstante, ambos ensayos adolecen de varios problemas, que podrían explicar, al menos en parte, estos resultados. Uno de ellos es la escasa tasa de recurrencia

tumoral. Con un seguimiento más prolongado, podría aparecer una diferencia en la supervivencia. Otro aspecto no menos relevante es el hecho de la dosis de cisplatino utilizada, 50 mg/m² de cisplatino en el momento actual, se considera una dosis subóptima (26). Además, la mayor parte de las enfermas que recayeron en ambos brazos del primer ensayo, fueron tratadas con combinaciones de cisplatino. Dos cuestiones importantes a resaltar son: a) el hecho de que la eficacia de la radioterapia intraperitoneal con fósforo 32 quedó definitivamente cuestionada, ya que resultó en una alta tasa de fracaso y hubo una notable dificultad en la ejecución del tratamiento (por ejemplo, en 15 enfermas el radioisótopo no se administró debido al desarrollo de adherencias intraabdominales que evitaban una adecuada distribución en la cavidad abdominal). Por otro lado, es conveniente recordar que aunque en este ensayo, y en otros, el fósforo 32 ha sido bien tolerado, no es la experiencia de todos los autores, siendo la oclusión intestinal un problema mayor en las series más importantes (27, 28); b) aunque se recomienda un exhaustivo estadiaje quirúrgico con objeto de identificar a aquellas pacientes que pueden ser seguidas sin tratamiento adyuvante (29), en estos ensayos la linfadenectomía retroperitoneal no parece jugar un papel pronóstico muy importante. Así, la SG y SLR fueron similares en las enfermas que tuvieron una valoración quirúrgica ganglionar frente a las que no. Es curioso que 4 de 5 enfermas con recurrencia ganglionar retroperitoneal, habían sido sometidas a una linfadenectomía óptima. En este sentido, un estudio italiano ha evaluado el posible papel diagnóstico y terapéutico de la linfadenectomía reglada en relación con el muestreo (*sampling*) de adenopatías en etapas I y II. Se han incluido 202 pacientes en este estudio (1992-1999). Con una mediana de seguimiento de 32 meses, no se han observado diferencias en tiempo a la recidiva ni en supervivencia global (30).

Un importante estudio randomizado que ha incluido cisplatino en el tratamiento adyuvante, con un número importante de enfermas, fue llevado a cabo por el Instituto Noruego del Radio de Oslo (31). Se trataron, entre 1982 y 1988, 347 pacientes en estadios I a III de la FIGO, sin enfermedad macroscópica residual, con fósforo 32 intraperitoneal (7 a 10 mCi, según el peso) o seis tratamientos con cisplatino a dosis de 50 mg/m². Inicialmente, 169 enfermas fueron randomizadas para recibir fósforo 32, pero 28 presentaron adherencias que dificultaban la administración del isótopo, por lo que fueron tratadas con radioterapia abdominal total. Con cisplatino se trataron 171 enfermas. La mediana de seguimiento en las pacientes vivas es de 62 meses. Se documentaron 27 muertes en el grupo tratado con fósforo, cuatro de ellas atribuidas a enfermedad intercurrente, y 31 fallecidas en el grupo tratado con cisplatino, con tres *exitus* por enfermedad intercurrente (las tres por enfermedad cerebrovascular). En este estudio se incluyeron tumores *borderline* mucinosos, 33 casos (20%) de las tratadas con fósforo y 34 casos (20%) de las tratadas con cisplatino. La tasa de SLE estimada fue de 81% (fósforo 32) frente a 75% para cisplatino, diferencias no significativas. Tras excluir los tumores *borderline*, las

tasas de SLR en enfermas con estadio I fueron 82% (fósforo 32) y 79% (cisplatino) (p=0,79). Las enfermas en estadio II evolucionaron peor, con un índice de SLE a 5 años del 55% (fósforo 32) y de un 68% para las tratadas con cisplatino (p=0,15). La frecuencia de cirugía por obstrucción intestinal tras fósforo 32 adyuvante fue del 4,5%, similar a otros estudios de la literatura (13, 32). Los autores concluyeron que el cisplatino debe ser el tratamiento adyuvante estándar en el cáncer de ovario debido a su menor toxicidad y similar eficacia.

En el estudio ACTION (EORTC 55904), iniciado en noviembre de 1990, las enfermas en estadio IA, IB, grados II y III, estadio IC y IIA, todos los tipos histológicos, tras la cirugía inicial, fueron aleatorizadas a observación frente a tratamiento quimioterápico, cuatro o más ciclos que contuvieran al menos 75 mg/m² de cisplatino o 350 mg/m² de carboplatino, preferiblemente en combinación con ciclofosfamida, 750 mg/m². Son de destacar los exigentes criterios de estadificación quirúrgica de este estudio y el análisis del significado del momento de la ruptura de la cápsula. Este ensayo fue cerrado recientemente, con un reclutamiento inferior al proyectado inicialmente, con 448 enfermas incluidas de las 1.000 previstas. El análisis y resultados finales de este ensayo se presentaron en el 2001. La mediana de seguimiento fue de 5,5 años. La quimioterapia adyuvante se acompañó de una ventaja del 11% en SLE a 5 años, y una tendencia a una mejor SG. En este estudio, la cirugía de estadije óptima tuvo valor pronóstico, con mejor SLE y SG que las enfermas sometidas a cirugía inicial de estadije inadecuada. Un hallazgo llamativo fue que en el grupo de enfermas asignadas a observación, si la cirugía fue óptima, la SG fue superior al grupo con cirugía subóptima; y, a su vez, en las enfermas que recibieron quimioterapia no se observaron diferencias entre las pacientes con cirugía óptima y subóptima, sugiriendo un valor limitado de la quimioterapia adyuvante en las enfermas con cirugía de estadije correcta (33). Estos datos requieren ser confirmados.

El estudio ICON-1, permitía la asignación de las pacientes a instaurar tratamiento quimioterápico en las seis semanas después de la cirugía o a diferir el tratamiento hasta el momento de la recidiva (34). La quimioterapia a administrar era variable, pero requería que al menos contuviera platino o carboplatino, a dosis de 70 mg/m² como agente único, o 50 mg/m² en combinación, para el primero, o 5 área bajo la curva, AUC, en monoterapia (31), o 4 (AUC) en combinación, para el segundo. Aunque estaba prevista la inclusión de 2.000 pacientes en este ensayo, sólo se incluyeron 477 enfermas.

Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la SLE fue de un 11% a favor de las enfermas que recibieron quimioterapia postoperatoria frente a las asignadas a observación (riesgo relativo, HR de 0,65, lo que significa una reducción de un 35% en el riesgo de recidiva). Con relación a la SG, también hubo un beneficio significativo para las tratadas con quimioterapia adyuvante, con un riesgo relativo (HR) de 0,68, es decir, una reducción de 32% en el riesgo de muerte (35).

Si se suman las enfermas del ensayo ACTION se alcanza la cifra de 923 enfermas, que han sido reciente-

mente analizadas en conjunto. Los protocolos europeos tienen un diseño similar y todos han comparado cirugía frente a cirugía y quimioterapia (36). El análisis conjunto de los estudios ACTION e ICON-1 han sido ya presentados y comunicado en forma de *abstract* (37, 38). Se ha observado un incremento del 11% a 5 años en SLR en las enfermas tratadas con quimioterapia adyuvante (76 frente 65%) y de un 7% a 5 años en la SG (82 frente a 75%).

El grupo nórdico NOCOVA puso en marcha un estudio aleatorizado en estadios I de alto riesgo de cáncer de ovario en el que se incluyeron, entre 1992 y 1996, enfermas en etapa I, grados II y III, etapa I de la FIGO, grado I aneuploide y etapa I FIGO de células claras. Las pacientes fueron sometidas a observación (67 casos) o a tratamiento adyuvante con carboplatino, AUC de 7 (fórmula de Calvert) (67 enfermas), cada 4 semanas, seis tratamientos. Fue difícil reclutar pacientes en este estudio ya que 15 a 20% de las enfermas rechazaban ser aleatorizadas a una opción terapéutica sin tratamiento activo. Los objetivos fueron SLP y SG. También se evaluó la ploidía de DNA como factor de valoración de riesgo. No hubo diferencias entre los dos grupos con relación a los factores pronóstico. Con una mediana de seguimiento de 46 meses, la SLP y SG estimadas a 5 años en el grupo de tratamiento y en el control fueron 70 y 86% *versus* 71 y 85% respectivamente. Sin embargo, dado el pequeño número de pacientes el estudio no resuelve el interrogante del valor de la quimioterapia adyuvante. Para el análisis de factores pronóstico, el subestadio FIGO, la ploidía de DNA y el grado histológico fueron factores pronóstico independientes para la SLP y la SG en el análisis multivariante de Cox (39, 40).

ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS Y CONCLUSIONES

De los estudios publicados hasta ahora, se desprende que las enfermas con tumores en estadios IA con buen o moderado grado de diferenciación y una

correcta laparotomía de estadiaje, pueden no requerir tratamiento adyuvante. Para el resto de los subgrupos, estadios IA-B escasamente diferenciados, estadios IC, y estadios II, histología de células claras y presencia de adherencias, hay un riesgo de recidiva que justificaría tratamiento complementario a la cirugía (20-40%). Los estudios europeos recientemente cerrados (ICON-1, ACTION) suponen la primera evidencia de que la quimioterapia adyuvante es efectiva en el tratamiento del cáncer de ovario, estadios I-IIA. Los resultados de estos estudios probablemente serán la plataforma del diseño de futuros ensayos en este campo, y en el momento actual, el cisplatino o carboplatino y sus combinaciones son el tratamiento de elección en los grupos de alto riesgo. Las ventajas asociadas al uso de Taxol® en asociación a cisplatino o carboplatino en la enfermedad avanzada, en términos de SLR y SG, contrastada en tres estudios fase III y los buenos resultados preliminares alcanzados en el estudio GOG 157 (88% de SLE) sugieren un posible uso de este fármaco en estadios I y II. El carcinoma de célula clara, que constituye menos del 10% de los tumores epiteliales del ovario, se ha asociado a una elevada tasa de recurrencia tumoral (41, 42), si bien, el subtipo histológico de célula clara no se ha identificado como factor pronóstico independiente en los análisis multivariantes. Este hecho probablemente guarda relación con que constituye un número pequeño de casos y a los problemas de asignación de grado a este subtipo histológico. Hoy muchos clínicos sugieren administrar a estas enfermas tratamiento adyuvante, y no recomiendan su participación en ensayos clínicos aleatorizados que cuyo diseño contemple una opción de no tratamiento.

Futuros estudios podrían incorporar, sobre una base racional sólida, en grupos de alto riesgo terapias experimentales, como quimioterapia intraperitoneal, altas dosis, agentes biológicos o el uso intraperitoneal de radioinmunoterapia (43).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannistra SA. Medical progress: cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993; 329: 1550-9.
2. Young RC, Decker DG, Wharton JJ, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-3076.
3. Young RC. The treatment of early stage ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1995; 22 (5): 76-9.
4. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1991; 18 (3): 177-85.
5. Petricoin EF III, Ardekani AM, Hitt B, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-7.
6. Trimpos, JB. Surgical staging/ European Guidelines for staging. In: *Advanced ovarian cancer: optimal therapy. Update*. Valencia, 4 de Octubre de 1996. Libro de abstracts. Págs. 5-8.
7. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, et al. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568-72.
8. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263-73.
9. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastases in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 100-4.
10. Musumeci R, De Palo G, Kenda R, et al. Retroperitoneal metastases from ovarian carcinoma: Reassessment of 365 patients studied with lymphography. *AJR* 1980; 134: 449-52.
11. Le T, Adolph A, Krepart GV, et al. The benefit of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 351-5.
12. Vergote I, De Brabanter Jos, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*, 2001; 357: 176-82.
13. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1990; 322: 1021-7.
14. Young RC, Pecorelli S. Management of early ovarian cancer.

- Seminars in Oncology 1998; 25 (3): 335-9.
15. Young RC, Brady MF, Nieberg RM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I-IIA high risk) ovarian cancer-GOG-95. *Int J Gynecol Oncol* 1997; 7: 17 (A47).
 16. Young RC, Brady MF, Nieberg RM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I-IIC high risk) ovarian cancer-GOG 95. *ProcASCO* 1999; 18: A1376.
 17. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenheim NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 111: 273-9.
 18. Eisenhauer EA, Ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.
 19. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
 20. Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C, et al. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC -GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish Intergroup Trial. *Proc ASCO* 1998; 17: A1394.
 21. Neijt JP, Hansen M, Hansen SW, et al. Randomized phase III study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV, comparing paclitaxel -cisplatin and paclitaxel-carboplatin. *Proc ASCO* 1997; 16: A1259.
 22. du Bois A, Lueck HJ, Meier W, et al. Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft GynaeKologische Onkologie (AGO) study group trial. *Proc ASCO* 1999; 18: A1374.
 23. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/Paclitaxel (PAC) versus carboplatin (carbo)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). *ProcASCO* 1999; 18: A1373.
 24. Young C. Three cycles versus six cycles of adjuvant paclitaxel (taxol)/carboplatin in early stage ovarian cancer. *Sem Oncol* 2000 (Supl. 7): 8-10.
 25. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: Results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32 P). *Ann Oncol* 1995; 6: 887-93.
 26. Ozols RF, Thigpen JT, Dauplat J, et al. Dose intensity. *Ann Oncol* 1993; 4 (Supl. 4): 49-5.
 27. Vergote IB, Windersen M, De Vos LN, et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second look laparotomy. *Cancer* 1993; 71: 2250-60.
 28. Piver SM, Lele SB, Bacshi S, et al. Five- and ten-year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chromic phosphate, stage I ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 515-9.
 29. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
 30. Torri V. Ovarian cancer. Treatment of early stages. Italian Group experience. State of the art in the treatment of ovarian cancer. El Escorial, Madrid, 5 Noviembre 1999. Libro de abstract, págs. 13-14.
 31. Vergote IB, De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdominal irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69: 741-9.
 32. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1-6.
 33. Trimbos B. Results of ACTION trial. Controversies in Gynaecological Cancer-Clinical & Molecular Aspects. A joint EORTC/BGCS/UKCCCR/COCHRANE/MRC Meeting. Royal College of Physicians of London. Londres, 6 de Abril 2001.
 34. Ghersi D, Parmar MKB, Stewart LA, et al. Early ovarian cancer and the Icon trials. *Eur J Cancer* 1992; 6: 1297.
 35. Guthrie D. Results of ICON-1 trial. Controversies in Gynaecological Cancer-Clinical & Molecular Aspects. A joint EORTC/BGCS/UKCCCR/COCHRANE/MRC Meeting. Royal College of Physicians of London. Londres, 6 de Abril 2001.
 36. Trimbos JB. State of the art in the treatment of ovarian cancer. Treatment of early stages. EORTC experience: The Action trial. El Escorial, Madrid 5 de noviembre de 1999. Libro de abstracts, págs 11-12.
 37. Parmar M. Results of ACTION and ICON-1 trials. Controversies in Gynaecological Cancer-Clinical & Molecular Aspects. A joint EORTC/BGCS/UKCCCR/COCHRANE/MRC Meeting. Royal College of Physicians of London. Londres, 6 de Abril 2001.
 38. Vergote I, Trimbos J.B, Guthrie D, et al. Results of a randomized trial in 923 patients with high-risk early ovarian cancer, comparing adjuvant chemotherapy with no further treatment following surgery. *ProcASCO* 2001; 20: A802.
 39. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281-8.
 40. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. State of the art in the treatment of ovarian cancer. Treatment of early stages. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high risk ovarian cancer with evaluation of DNA ploidy as prognostic instrument. A Nordic Ovarian Cancer Group Trial. El Escorial, Madrid, 5 de noviembre de 1999. Libro de abstract, págs 15-17.
 41. O'Brien MER, Schofield JB, Tan S, et al. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): Bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 250-4.
 42. Liu CQ, Sasaki H, Fathey MT, et al. Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinomas. *Br J Ca* 1999; 79: 1736-41.
 43. Epenetos AA, Hird V, Lambert H, et al. Long term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy. State of the art in the treatment of ovarian cancer. El Escorial, Madrid, 5 de noviembre de 1999. Libro de abstracts, págs. 70.

Anticuerpos monoclonales frente a receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

A. CERVANTES RUIPÉREZ

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

El tratamiento enfocado hacia nuevas dianas moleculares es una lógica consecuencia de un conocimiento más profundo y detallado de las bases moleculares de la biología de la célula neoplásica. Por otra parte el desarrollo de terapias más específicas, dirigidas a anomalías moleculares que están presentes únicamente en las células tumorales, supondrá un índice terapéutico mejor, con menor toxicidad sobre los tejidos sanos, en los que, salvo excepciones, no se expresa esa diana particular. En las células neoplásicas, el crecimiento y progresión van a depender en gran manera de la actividad de receptores de la membrana citoplásmica que se encargarán de la activación y control de las vías de transducción de señales intracelulares, regulación de la actividad proliferativa, apoptosis, angiogénesis y motilidad celular.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es uno de esos receptores de membrana que juega un papel importante en el desarrollo y crecimiento de diversos tumores sólidos. El EGFR o erbB1 pertenece a la familia de erbB, formada por cuatro receptores de membrana estrechamente relacionados. Todos ellos son proteínas transmembrana que tienen tres porciones: un dominio extracelular que sirve para unirse al ligando exterior, un área transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina kinasa que es esencial para la transducción de señales.

La activación del EGFR supone la estimulación del crecimiento tumoral, proliferación, angiogénesis, capacidad invasiva y metastásica, así como la inhibición de

la apoptosis. La expresión en tumores sólidos de EGFR se relaciona con una mayor probabilidad de progresión de enfermedad, menor probabilidad de respuesta a la quimioterapia convencional, con el desarrollo temprano de resistencia y una peor supervivencia. Se pueden encontrar con elevada frecuencia niveles elevados de este receptor en tumores de colon, estómago, pulmón, ovario, cabeza y cuello y próstata.

Las terapias dirigidas frente al EGFR pueden ser de varios tipos. Esta presentación se limita a los anticuerpos monoclonales que actúan frente a los epitopos extracelulares. Pero también se han desarrollado moléculas con actividad inhibidora de la porción intracelular o tirosina kinasa. Se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra la porción extracelular, donde en condiciones normales se unen los ligandos, impidiendo de ese modo la interacción entre ligando y receptor, que resultará en la inactivación del EGFR (Tabla I). Otro abordaje del problema consiste en el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que se dirigen no sólo frente a la porción extracelular del EGFR, sino también a epitopos de superficie de células efectoras inmunes, como células *killer* activadas por macrófagos, con el objetivo de reclutar el número suficiente de células efectoras e iniciar la destrucción de células tumorales.

El anticuerpo monoclonal mejor desarrollado en estudios clínicos es C225 o cetuximab (Erbix). Los estudios preclínicos confirman que C225 se une a la

TABLA I

ANTICUERPOS DIRIGIDOS FRENTE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

<i>Clase de anticuerpo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Situación de desarrollo</i>
Monoclonal	C225 (Erbix)	estudios fase III
	ABX-EFG	estudios fase II
	EMD-72000	estudios fase II
	Thera-CIM-h-R3	estudios fase II
	MAB-806	estudios preclínicos
Biespecíficos	MDX-447	estudios fase II

porción extracelular del EGFR con una afinidad mayor que sus ligandos naturales y es capaz de bloquear la fosforilación del EGFR inducida por EGF en líneas celulares. Estudios con tumores humanos implantados en ratones atímicos han mostrado que C225 inhibe el crecimiento tumoral y prolonga la supervivencia de los animales tratados. Se observa además una inhibición del crecimiento que es dependiente de dosis y además aditiva cuando C225 se administra junto con distintos fármacos antitumorales, como adriamicina, cisplatino, paclitaxel, irinotecán, gemcitabina y topotecán, entre otros. También se ha demostrado en diversos modelos animales su efecto radiopotenciador.

En los estudios fase I la toxicidad observada con mayor frecuencia fue la aparición de un *rash* acneiforme, en un 20% de los casos, que no se relacionaba ni con la dosis administrada ni con el número de ciclos de C225. Otras toxicidades observadas fueron fiebre, escalofríos, elevación de transaminasas, astenia y náuseas. Las reacciones anafiláticas son raras y ocurrieron tan sólo en el 2% de los casos. La dosis máxima tolerada no se alcanzó en ninguno de los estudios fase I. C225 tiene una farmacocinética no lineal o de orden 0, ya que con dosis de anticuerpo entre 200 y 400 mg/m² se produce una saturación completa del aclaramiento sistémico del compuesto.

La mayor parte de la experiencia clínica con C225 se ha obtenido en pacientes con cáncer colorrectal y de cabeza y cuello. En pacientes refractarios con cáncer de colon, en progresión tras tratamiento con CPT-11, la experiencia del grupo de *Memorial* aprecia que la adición de C225 al mismo esquema de CPT-11 sobre el que se produce la progresión, induce una tasa de respuestas en torno al 22%. La probabilidad de responder era independiente de la intensidad de la tinción inmu-

nohistoquímica del EGFR. Sin embargo las respuestas eran más frecuentes en pacientes que presentan reacciones adversas cutáneas. Cuando C225 se administra como único fármaco en situación similar en otros estudios fase II de instituciones de tercer nivel, la tasa de respuestas objetivas se acerca al 10%. Un estudio europeo (BOND) fase II randomizado selecciona pacientes que presentan positividad en inmunohistoquímica para EGFR y con progresión demostrada a CPT-11, y que son tratados con C225 sólo o con C225 más CPT-11. Más del 80% de los pacientes estudiados presentan positividad en inmunohistoquímica para EGFR. El estudio BOND, en el que han participado cinco centros españoles, ha completado su reclutamiento y sus resultados estarán disponibles en esta primavera. Si se confirma la actividad de C225 en carcinoma colorrectal EGFR+ y refractario a CPT-11, se espera la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento para finales de este mismo año. Distintos estudios fase II están explorando el papel de este fármaco en otras situaciones terapéuticas en el cáncer de colon.

Otro tumor en el que se disponen de datos interesantes es el cáncer de cabeza y cuello. Dos estudios fase II multicéntricos que consideran la adición de C225 a cisplatino en pacientes con tumores epidermoides de cabeza y cuello refractarios o en progresión a cisplatino muestran una tasa de respuestas algo superior al 10% en ambos ensayos. También un estudio fase II de C225 más radioterapia en tumores de la cavidad oral ha mostrado una tasa de respuestas objetivas del 100% con un 85% de respuestas completas. El papel de C225 más radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello está siendo estudiado en ensayos randomizados. C225 está siendo también objeto de estudio en cáncer de pulmón y en cáncer de páncreas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Baselga J. Phase I studies of an Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 904-14.
2. Baselga J. Why the Epidermal Growth Factor Receptor. The Rational for Cancer Therapy. *The Oncologist* 2002; 7 (Supl. 4): 2-8.
3. Baselga J. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor with Tyrosin Kinase Inhibitors: small molecules, big hopes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2217-9.
4. Giardello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of Cancer: Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2958-70.
5. Herbst RS, Langer CJ. Epidermal Growth Factor Receptors as a target for Cancer Treatment: The emerging role of IMC-C225 in the treatment of Lung and Head and Neck Cancers. *Semin Oncol* 2002; 29 (Supl. 4):27-36.
6. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: A new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94: 1593-611.
7. Shin DM, Donato NJ, Pérez-Soler R, et al. Epidermal Growth Factor-targeted Therapy with C225 and cisplatin in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1204-13.

Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

J. ALBANELL

ICMHO, Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los receptores de factores de crecimiento juegan un papel crítico en el desarrollo y progresión neoplásica. Entre los receptores mejor caracterizados en cánceres epiteliales figuran los receptores de la familia ErbB (también conocidos como receptores tirosina quinasa de tipo I). Esta familia está compuesta de cuatro receptores: el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1 o HER1), HER2 (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) y HER4 (ErbB-4). Estos receptores, localizados en la membrana plasmática, están compuestos de un dominio extracelular de unión al ligando, un segmento lipofílico transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa (TK). Los receptores de la familia ErbB son activados por dimerización, que puede ser entre dos receptores idénticos (homodimerización) o entre diferentes miembros de la misma familia (heterodimerización). Los mecanismos que provocan la dimerización son la unión del ligando (factor de crecimiento), la sobreexpresión del receptor y la transactivación por un receptor homólogo (heterodimerización). La activación de la TK del receptor es el suceso clave que inicia la cascada de señales de transducción intracelulares tales como Ras/Raf/MAPK o PI3K/Akt, que regulan la proliferación, la diferenciación, la supervivencia celular y la angiogénesis (1).

Los receptores EGFR y HER2 son dianas terapéuticas válidas para el tratamiento del cáncer. En particular, el concepto del EGFR como diana antitumoral se basa en una serie de puntos: la co-expresión de altos niveles de EGFR y sus ligandos causa la transformación maligna; la expresión del EGFR es alta en muchos tumores epiteliales y en líneas celulares derivadas de tumores; la sobreexpresión de EGFR se correlaciona con mal pronóstico en diversas neoplasias; y anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosina quinasa dirigidos contra el EGFR pueden inhibir el crecimiento tumoral *in vitro* e *in vivo* (1-4).

INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR

En base al papel crítico de la actividad TK del EGFR para la activación del receptor y de sus vías de transduc-

ción, se han desarrollado una amplia serie de moléculas con capacidad para inhibir la actividad TK del EGFR. Recientemente (2) se ha propuesto una clasificación de estos agentes en función de su grado de especificidad por el receptor y por su mecanismo de acción (reversible o irreversible) (1,2):

1. Inhibidores *específicos* del EGFR y con mecanismo de acción reversible: los compuestos de esta familia incluyen ZD1839, OSI-774 y PKI-166.

2. Inhibidores *específicos* del EGFR y con mecanismo de acción *irreversible*: p.e. EKI-569.

3. Inhibidores *pan-ErbB* y con mecanismo de acción *reversible*: p.e. GW-2016, que inhibe tanto la actividad quinasa del EGFR como del receptor HER2.

4. Inhibidores *pan-ErbB* y con mecanismo de acción *irreversible*: p.e. CI-1033, que inhibe la actividad quinasa del EGFR, HER2 y HER4 de manera irreversible.

Dos de estos compuestos, ZD1839 (gefitinib/‘Iressa’) y OSI-774 (erlotinib/‘Tarceva’), están en fase avanzada de desarrollo clínico y han demostrado actividad antitumoral frente a diversos tipos de tumores, tales como cáncer de pulmón, ovario, y cabeza y cuello, y son los que se discuten a continuación (4,5). El resto de compuestos están en fase I de desarrollo, y en el caso de CI-1033 se ha demostrado actividad frente a tumores cutáneos.

ZD1839 (IRESSA)

ZD1839 es un inhibidor altamente específico y selectivo de la TK del EGFR e inhibe la proliferación mediada por EGF. En líneas celulares tumorales, ZD1839 previene la autofosforilación del EGFR, lo que resulta en la inhibición de la activación de vías de transducción de señal (p.e. MAPK) (6) e inhibición de proliferación y aumenta la actividad antitumoral de agentes quimioterápicos convencionales (7).

En ensayos fase I y farmacodinámicos demostramos que la administración oral diaria de ZD1839 inhibe la activación del EGFR *in vivo* en la piel humana (que expresa EGFR), inhibe la activación de la molécula de transducción MAPK, aumenta los niveles del inhibidor del ciclo celular p27^{KIP1}, reduce el índice proliferativo y altera la maduración celular (8). Todos estos efectos se

observaron a dosis de ZD1839 marcadamente inferiores a las que produce toxicidad inaceptable (diarrea limitante a 1000 mg/día). Al igual que los efectos biológicos, observamos beneficio clínico y respuestas antitumorales a dosis < 1.000 mg/día, con respuestas en cáncer de pulmón y respuesta de PSA en cáncer de próstata. Estas observaciones llevaron a la utilización de dosis biológicas óptimas (250-500 mg/día) en ensayos futuros en lugar de la máxima dosis tolerada (800-1.000 mg/día). El efecto secundario más frecuente fueron erupciones cutáneas, y la toxicidad limitante fue diarrea (8,9).

En ensayos fase II en pacientes con cáncer de pulmón que han progresado a una o dos líneas de quimioterapia, el tratamiento con ZD1839 como agente único (250 mg/día *versus* 500 mg/día) produjo una tasa global de respuestas que osciló entre el 8,8%-19% (10). La dosis de 250 mg/día tuvo un nivel de actividad similar, pero mejor tolerancia, que la dosis de 500 mg/día. El tratamiento con ZD1839 se asoció a una mejoría en los síntomas asociados a la enfermedad. Teniendo en cuenta el nivel de actividad y el perfil de toxicidad de ZD1839, que se comparan de manera favorable en relación a las opciones de quimioterapia convencional disponibles de segunda línea, ZD1839 ha sido aprobado recientemente en Japón en esta indicación. La FDA en Estados Unidos y las autoridades sanitarias en Suiza están considerando la aprobación de ZD1839 en monoterapia en cáncer de pulmón. En Japón se han descrito una serie de casos de neumonía intersticial, algunos de ellos mortales, en algunos pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con ZD1839. Las causas de esta observación aún no están bien caracterizadas. ZD1839 está siendo investigado también frente a una amplia variedad de tumores, aunque como agente único no ha demostrado actividad antitumoral clínica (remisiones objetivas) significativa en tumores comunes como cáncer de mama pre-tratado con quimioterapia, cáncer colorrectal o cáncer de próstata, aunque sí en otros como en cáncer de cabeza y cuello. Otras vías de investigación clínica con ZD1839 la representan la combinación con otros agentes biológicos, quimioterapia o radioterapia. En este sentido, estamos llevando a cabo un ensayo fase I/II y farmacodinámico multi-institucional en cáncer localmente avanzado de páncreas con la combinación de ZD1839, gemcitabina en infusión continua y radioterapia.

ZD1839 es el primer inhibidor de EGFR del que se dispone de resultados de ensayos fase III. En dos estudios randomizados en cáncer de pulmón avanzado de ZD1839 o placebo en combinación con gemcitabina/cisplatino, la adición de ZD1839 a la quimioterapia convencional no resultó en un aumento de supervivencia (11,12). Esta observación puede deberse, en primer lugar, a que la combinación de distintos agentes, cada uno de ellos con actividad antitumoral como agente único, no siempre resulta en un beneficio clínico para los pacientes. En segundo lugar, es probable que el tratamiento con ZD1839 pueda beneficiar a un subgrupo limitado de pacientes con cáncer de pulmón (tal como lo demuestran los porcentajes de actividad en los ensayos fase II de monoterapia), y todavía desconocemos las

características biológicas de los tumores que determinan la sensibilidad a ZD1839, tal como se discute más adelante.

OSI-774 (TARCEVA)

OSI-774 es otra quinazolona oral que inhibe selectivamente la TK del EGFR. En un ensayo fase I se identificó la máxima dosis tolerada (150 mg/día continuo). A esta dosis, OSI-774 produce concentraciones plasmáticas superiores a las necesarias para inhibir el receptor en modelos preclínicos. Además, se ha observado *inhibición* de procesos dependientes del EGFR en biopsias de piel y en algunos tumores. A dosis superiores a 150 mg/día, la diarrea y reacciones cutáneas fueron limitantes. En el ensayo fase I se observaron períodos relativamente prolongados de enfermedad estable en diversos carcinomas epidermoides, la mayoría de los cuales expresaban el EGFR (13). En ensayos fase II, se ha documentado actividad de OSI-774 como agente único en carcinomas de cabeza y cuello (tasa de respuestas, 5,6%), en cáncer de pulmón de célula no pequeña (tasa de respuestas, 11%) y en cáncer de ovario (tasa de respuestas, 8,8%) (4). En conjunto estos estudios establecen OSI-774 como un agente activo y bien tolerado en varios tipos de tumores. Están en marcha ensayos fase I/II frente a múltiples tipos de tumores, y ensayos randomizados fase III en los que se añade OSI-774 al tratamiento estándar en cáncer de pulmón y en cáncer de páncreas.

FACTORES MOLECULARES DE SENSIBILIDAD ANTITUMORAL FRENTE A INHIBIDORES DEL EGFR

Un aspecto importante a considerar es que la expresión del EGFR no implica necesariamente que el receptor sea el elemento clave o el único factor responsable del crecimiento tumoral. De hecho, aún no se ha establecido si el nivel de expresión o activación del EGFR influye en la actividad clínica de los inhibidores del EGFR y la expresión de EGFR a nivel tumoral no ha sido un requisito para la inclusión de pacientes en la mayoría de ensayos clínicos (14). Los mecanismos de resistencia a inhibidores de EGFR incluyen, al menos, los siguientes: (1) ausencia de expresión y/o activación del EGFR; (2) co-activación de otros receptores (p.e. HER2, IGF-1 R); (3) mutaciones que activen moléculas de transducción de señal intracelulares tales como Akt o Ras (4) ausencia o niveles bajo de inhibidores del ciclo celular tales como p27^{Kip1}. Todas estas observaciones están apoyadas por estudios de laboratorio, pero sin embargo no hay estudios clínicos en los que se analicen con detalle estos aspectos. La importancia de la caracterización molecular de los tumores pre-tratamiento se debe a que, por un lado, puede abrir la posibilidad de mejorar la selección de pacientes con mayor probabilidad de responder a los inhibidores del EGFR y, por otro lado, para diseñar tratamientos combinados con otros agentes biológicos que ataquen dianas moleculares que

no se afecten con el tratamiento con inhibidores del EGFR (15). La posible ventaja de los tratamientos combinados se ilustra, por ejemplo, con la observación de que el tratamiento combinado con inhibidores del EGFR y con el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab (Herceptin®) resulta en un aumento de la inhibición del crecimiento y de la inducción de la apoptosis que cada tratamiento por separado (16). Este concepto es de importancia práctica porque los tratamientos combinados con trastuzumab y ZD1839 o OSI-774 están en fase de investigación clínica en pacientes con cáncer de mama avanzado que sobre-expresan HER2.

La incorporación de estudios farmacodinámicos a nivel de tejido tumoral es también importante para ver si los inhibidores de EGFR tienen actividad biológica frente a las células tumorales (17). En biopsias pre- y post-tratamiento en cáncer colorrectal, se ha demostrado que ZD1839 puede inhibir la fosforilación del EGFR

y MAPK, y aumentar la expresión de p27 (18), de manera similar a nuestras observaciones previas en biopsias de piel (8). De manera similar, hemos llevado a cabo un ensayo fase II y farmacodinámico multi-institucional de ZD1839 como agente único en cáncer de mama para ver si ZD1839 tiene actividad a nivel molecular. La inhibición del EGFR y de sus vías de activación en tejido tumoral demuestra que los inhibidores TK del EGFR son biológicamente activos (incluso en ausencia de respuestas objetivas clínicas) en tumores con activación del receptor y que, por lo tanto, la asociación de estos compuestos con inhibidores de otras vías de escape tumoral merecen ser estudiadas en tumores seleccionados. Esta claramente justificada la necesidad de llevar a cabo ensayos preclínicos y clínicos adicionales en esta área, incluyendo en este último punto la adición de criterios biológicos para la selección de pacientes o para la combinación de tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Artega CL: Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol* 2002; 29: 3-9.
- Mendelsohn J: Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1s-13.
- Artega CL: The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 32S-40S.
- Baselga J, Albanell J: Epidermal growth factor receptor interacting agents. *Hematology/Oncology Clinics of North America* (en prensa).
- Baselga J: Targeting the epidermal growth factor receptor: a clinical reality. *J Clin Oncol* 2001; 19: 41S-44S.
- Albanell J, Codony-Servat J, Rojo F, Del Campo JM, Sauleda S, Anido J, Raspall G, Giralt J, Rosello J, Nicholson RI, Mendelsohn J, Baselga J: Activated extracellular signal-regulated kinases: association with epidermal growth factor receptor/transforming growth factor alpha expression in head and neck squamous carcinoma and inhibition by anti-epidermal growth factor receptor treatments. *Cancer Res* 2001; 61: 6500-10.
- Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI, Kris MG: Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4885-92.
- Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, LoRusso P, Rischin D, Sauleda S, Gee J, Nicholson RI, Baselga J: Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol* 2002; 20: 110-24.
- Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, Kaye SB, Gianni L, Harris A, Bjork T, Averbuch SD, Feyereislova A, Swaisland H, Rojo F, Albanell J: Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Trial of ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Five Selected Solid Tumor Types. *J Clin Oncol* 20: 4292-302.
- Baselga J, Yano S, Natale R, Giaccone G, Brahmer J, Lynch T, Averbuch S, Kay A: Phase II trials (IDEAL 1 and IDEAL 2) of ZD1839 in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Annals of Oncology* 2002; 13 (Supl. 5):131 (abstract 481).
- Giaccone G, Manegold D, Scagliotti G, Rosell R, et al: A phase III clinical trial of ZD1839 ("Iressa") in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1). *Annals of Oncology* 2002; 13 (Supl. 5): 2 (abstract 40).
- Johnson DH, Herbst R, Giaccone G, Schiller J, et al: ZD1839 ("Iressa") in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *Annals of Oncology* 2002; 126 (abstract 4680).
- Hidalgo M, Siu L, Nemunaitis J, Rizzo J, et al: Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3267-79.
- Artega CL: Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist* 2002; 7: 31-9.
- Couzin J: Cancer drugs. Smart weapons prove tough to design. *Science* 2002; 298: 522-5.
- Anido J, Albanell J, Rojo F, Codony-Servat J, Arribas J, Baselga J: Inhibition by ZD1839 (Iressa) of Epidermal Growth Factor (EGF) and heregulin Induced signaling pathways in human breast cancer cells. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1712A.
- Albanell J, Rojo F, Baselga J: Pharmacodynamic studies with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839. *Semin Oncol* 2001; 28: 56-66.
- Seymour L, Stewart D, Hirte H, Miller W, et al: A translational research study of ZD1839 at a dose of 750mg in patients with pretreated advanced or metastatic colorectal cancer: NCIC CTG IND.122. *Annals of Oncology* 2002; 13 (Supl. 5): 73 (abstract 264).

Inhibidores de tirosin quinasa. Bcr-Abl

J. GARCÍA-CONDE

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

FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

El cromosoma Filadelfia (Ph^+) fue descrito hace 40 años por Nowell y Hungerford como una alteración citogenética 22 q- que consiste en un cambio recíproco de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 que genera la $t(9;22)(q34;q11)$. Ello sucede en una célula germinal hematopoyética implicándose dos genes, Bcr en el cromosoma 22 y Abl en el cromosoma 9. Estos genes se fusionan, Bcr-Abl en el cromosoma 22 y Abl-Bcr en el cromosoma 9. Sólo el primero parece intervenir en la génesis de la LMC en la que está presente en el 95% de los casos.

Según los transcritos que derivan de Bcr-Abl se producen diferentes proteínas:

- e 1 a 2 (p190) poco frecuente
- b 3 a 2 (p210) asociado a LMC clásicas
- b 2 a 2 (p210)
- e 19 a 2 (p230)
- TEL-Abl: LAL se reemplaza Bcr por TEL

La presencia de la traslocación Abl-Bcr se debe en la LMC a una alteración en la diferenciación camino de la apoptosis o a una alteración de la inmunovigilancia.

La actividad de la proteína tirosin quinasa corresponde a la actividad catalítica de Bcr que es esencial en la leucemogénesis por Bcr-Abl, el cual activa las vías de transducción de señales de forma autónoma e interfiere con los procesos celulares normales, como la proliferación, la adherencia y la apoptosis.

La señal emitida por la tirosin quinasa induce la activación transcripcional. Las vías implicadas en este proceso son: (Figs. 1 y 2)

Vía del Ras: actúa sobre MAP quinasa, inicia la cascada MEK1/MEK2, ERK

Vía INK/SAP o p38

P62 DOK forma complejos con Crkl, RasGAP y BCR-ABL

Vía PL3 quinasa: interviene en la transformación de la p210 y de la p190

Vía Jak-STAT: está compuesta de tirosin quinasa intracelulares y los STAT (traductores de señales y activadores de la transcripción) se implican en la transducción de señales. El STAT5 en las células Bcr-Abl⁺ es antiapoptótico e implica la transcripción de Bcl-XL,

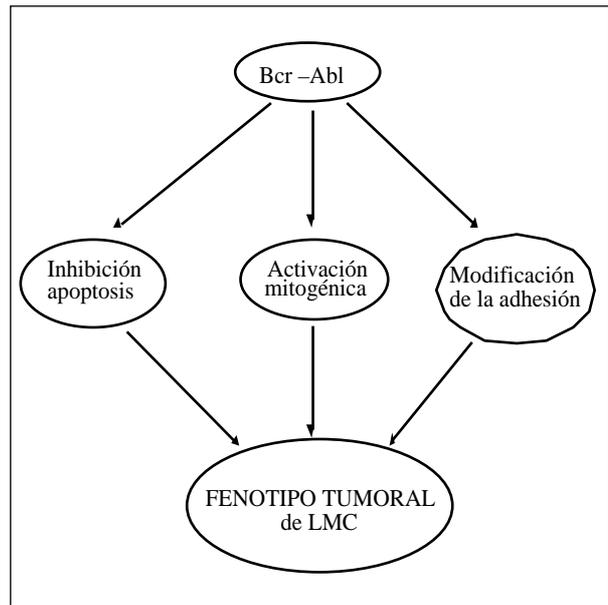


Fig. 1. Actividad de Bcr-Abl en la LMC.

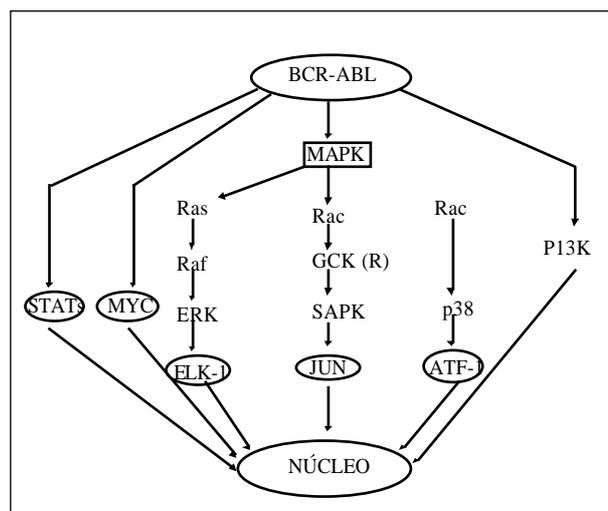


Fig. 2. Vías de transducción de señales activadas en la transformación Bcr-Abl.

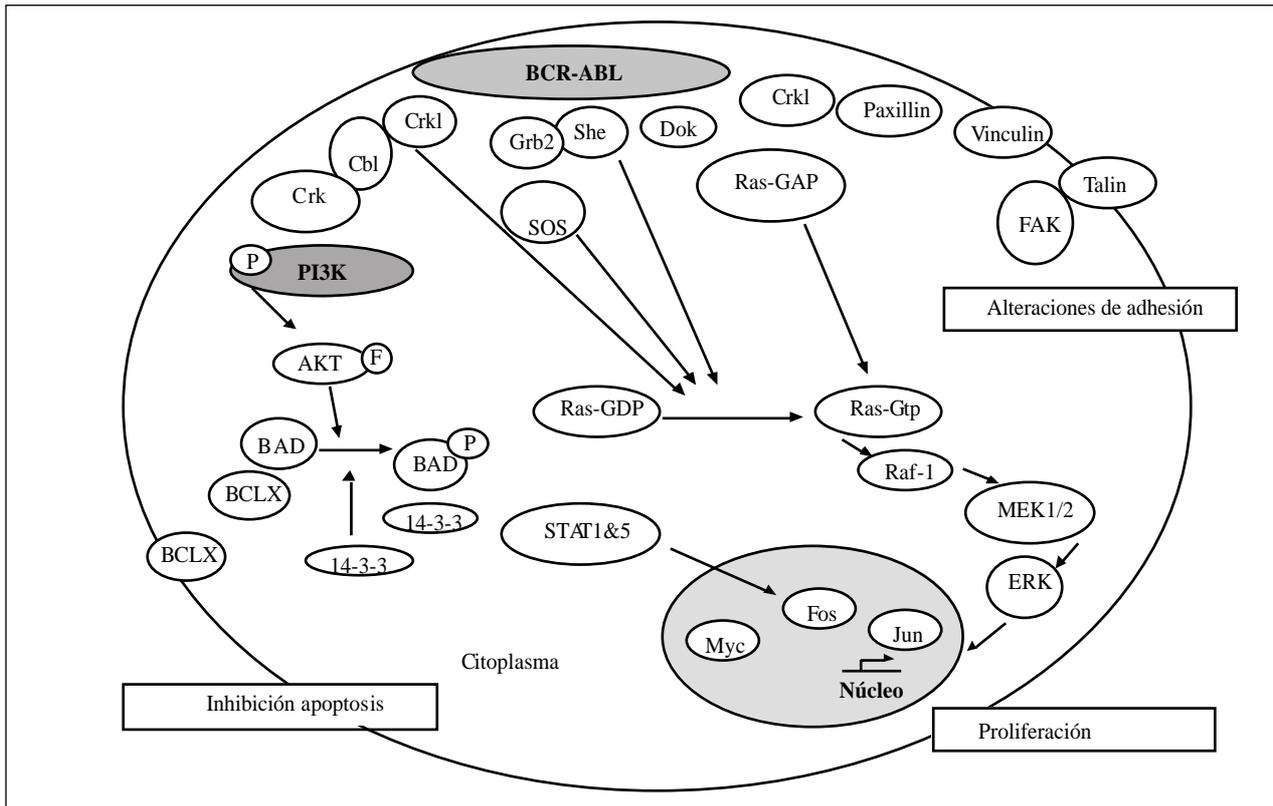


Fig. 3. Vías de transducción de señales activadas en la transformación BCR-ABL y un efecto sobre apoptosis, adhesión y proliferación.

Bcr-Abl que puede intervenir induciendo la transcripción de citocinas como la IL-3 y el G-CSF y de receptores a estas citocinas en los progenitores precoces generando un circuito autocrino.

La actividad del Bcr-Abl en la fisiopatología de la L.M.C. consiste en:

—*Inhibición de la apoptosis* (Fig. 3): para ello se requiere la tirosin quinasa y Bcr-Abl. Ello hace que aumenten los granulocitos maduros. El efecto antiapoptótico se debe a un bloqueo de la activación de las caspasas, y por medio de la familia Bcl-2, particularmente Bcl-XL activado por STAT5. El Bad como proteína proapoptótica es fosforilada por Raf-1. También actúa el ligando de FAS.

—*Inhibición de la adhesión de progenitores de LMC al estroma de la médula ósea.*

En la LMC aparece una falta de adhesión de las células al estroma y matriz extracelular. Ello permite una proliferación disregulada. Cuando se estimula la fibronectina con un AcMo activador de integrina B1 se observa una reducción de la proliferación de células Ph⁺. Es posible que Crkl que une Bcr-Abl por intermedio del dominio SH3 es el inicio de la fosforilación de tirosinas de proteínas implicadas en la adhesión focal. Se puede concluir que Bcr-Abl interfiere con las funciones de las integrinas.

—*Degradación de proteínas inhibitoras.*

Bcr-Abl degrada proteínas inhibitoras como Abi-1 y Abi-2 por el proteasoma. Esta degradación es específica de las leucemias agudas Ph⁺.

—*Inestabilidad genética.*

La LMC evoluciona hacia formas clínicas como la fase de aceleración y la crisis blástica. Las mutaciones en los genes conducen a la inestabilidad genética.

En este proceso pueden intervenir la inactivación de genes superiores p16, p53 y el Rb. El Bcr-Abl aumenta la expresión de la ADN polimerasa B y la proteína p210 reduce la eficacia reparadora del ADN. La inestabilidad genética se produciría por deficiencia de sistemas de reparación y una resistencia a la apoptosis inducida por Bcr-Abl que mantendrían las mutaciones y conducirían a la fase blástica.

INHIBIDORES DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Representan un grupo de fármacos que pueden controlar específicamente las alteraciones moleculares.

El CGP57148B, STI571 o imatinib mesilato (Glivec®) posee cuatro núcleos: fenilaminopirimidina, metil, benzamida y n-metilpiperacina. Este fármaco posee una actividad inhibitora sobre la tirosin quinasa ABL (F134) y contra la tirosin quinasa del receptor del PDGF. También inhibe el dominio tirosin quinasa de c-kit que es el receptor del factor de crecimiento SCF. Sin embargo no actúa sobre otras tirosin quinasas (Tabla I).

La actividad del STI571 se centra en los siguientes aspectos:

TABLA I

ESPECIFICIDAD DE STI571. QUINASAS INHIBIDAS Y NO INHIBIDAS POR STI571. LOS VALORES DE IC (μM) REPRESENTAN LAS DOSIS DE STI571 NECESARIA

<i>Quinasas inhibidas</i>	μM	<i>Quinasas no inhibidas</i>	μM
v-ABL	0,1-0,3	Flt-3	> 10
p210 BCR-ABL	0,25	c-Fms, v-Fms	> 10
p185 BCR-ABL	0,25	EGF récepteur	> 100
TEL-ABL	0,35	c-erbB2	> 100
PDGF-R	0,1	Insuline récepteur	> 100
TEL-PDGF-R	0,15	v-Src	> 10
c-kit	0,1	JAK-2	> 100

—Inducción de apoptosis:

- Liberación de Bad por disminución de AKT quinasas y disminución de NF κ B.

- Sensibiliza a la vía del Fas.

—Inhibe la proliferación de las células leucémicas.

- Bloqueo de actividad quinasas de r-abl.

—Modifica la diferenciación y adhesión de células leucémicas.

- Actúa sobre 6GPDH.

- Actividad sobre la adhesión.

—Otras acciones

- Actúa sobre c-kit y sobre el receptor PDGF.

OTROS INHIBIDORES DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

—Transducción de señales activadas por c-Ras ya que este oncogen se une a BCR-ABL (inhibidores de farnesil-transferasa).

—Inhibidores de PI3 quinasas (LY294002): Tiene toxicidad importante.

—Tirfostins (AG490) acción sobre JAK2.

Existe una acción sinérgica entre STI571 y AG490 para inhibir las células Bcr-Abl positivas.

RESULTADOS CON STI571

ESTUDIOS FASE I

Se escaló la dosis de STI571 desde 25 a 1.000 mg (500 mg 2 veces al día) oral.

Efectos colaterales graves raros. Se puede observar náusea, vómito, diarrea, rash cutáneo, calambres, dolor de huesos y articulaciones, mielo-supresión y aumento de peso. A dosis más altas presentan retención de líquidos, edema periorbital y periférico, fiebre y disfunción hepática. Estas alteraciones aparecen a partir de 600 mg/día. En el estudio fase II en fase crónica se utilizaron 400 mg/día y en fases acelerada y blástica, 400-600 mg.

54 pacientes recibieron STI571 por encima de 98% y la respuesta citogenética fue de 31% (13% completas). En fase blástica la RC en médula fue de 32% en la for-

ma mieloide y 55% en la linfoide. Excepto en pocos casos las respuestas fueron transitorias.

ESTUDIO PIVOTAL FASE II

Fase crónica

Comprende 532 pacientes que fracasaron al IFN γ y en el que se observó 30% de resistencias hematológicas, 34% de resistencia citogenética y 36% presentaron una toxicidad severa a IFN γ . El tiempo medio al diagnóstico fue de 32 meses y la duración media del tratamiento con IFN γ 14 meses. En 16 pacientes se observó una evolución clonal y 25% iniciaron el tratamiento con alguna supresión de Ph⁺. La dosis de imatinib mesilato fue de 400 mg oral diario.

Resultado 47% respuesta citogenética mayor que es completa en el 27% de los casos. El 6% salen del tratamiento por resistencia o transformación.

La obtención de limitadas respuestas citogenéticas son menores cuando coinciden con:

- esplenomegalia

- trombocitopenia

- anemia

- fase crónica prolongada

- evolución clonal

- cromosoma Ph⁺ 100%

Fase acelerada

En 233 pacientes tratados con STI571 entre 400 y 600 mg día:

- 63% obtienen remisión hematológica completa

- 91% respuesta global

- 41% respuestas citogenéticas

- 14% RC

- 7% RP

- 20% R mínima

Fase blástica

Respuesta global 48% a las 4-8 semanas. En 2 pacientes con AML Ph⁺: uno obtiene RC y otro RP.

ESTUDIOS DE DESARROLLO

- Estudio aleatorizado STI571
IFN + AraC
Supervivencia / Citogenética
- STI571 e IFN secuencial o simultaneo.
- STI571 + IFN + Ara C.
- STI571 + homoharringtonine.
- STI571 y quimioterapia (idarubicin y Ara C) en fase blástica.
- Anti- ALL tratamiento (hyper-CVAD) más STI571 en ALL ph⁺.
- STI571 en tumor hematológico c-kit+ y PDGF-R+.

La experiencia española con STI571 se ha desarrollado sobre 46 pacientes con LMC Ph⁺ en fase crónica resistente o con intolerancia a IFN. La dosis administrada de STI571 fue de 400 mg/día. Las respuestas citogenéticas a los 6 meses fueron de 6 RC y 7 mayores (54%). En 10 pacientes las respuestas citogenéticas fueron mínimas o nulas. En LMC tratadas en el momento del diagnóstico las respuestas citogenéticas completas y mayores fueron del 100% con STI571 y 38% con IFN - Ara C. Estos resultados hacen difícil continuar este estudio ya, la eficacia citogenética del STI571 es mayor y mejor la tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leibundgut EO, Jotterand M, Rigamonti V, et al. A novel BCR-ABL transcript e2a2 in a chronic myelogenous leukaemia patient with a duplicated Ph-chromosome and monosomy 7. *Br J Haematol* 1999; 106: 1041-4.
2. McWhirter JR, Wang JY. An actin-binding function contributes to transformation by the Bcr.Abl oncoprotein of Philadelphia chromosome-positive human leukemias. *EMBO J* 1993; 12: 1533-46.
3. Oda T, Heaney C, Hagopian JR, et al. Crkl is the major tyrosine-phosphorylated protein in neutrophils from patients with chronic myelogenous leukemia. *J Biol Chem* 1994; 269: 22925-28.
4. Carpino N, Wisniewski D, Strife A, et al. P62(dok): a constitutively tyrosine-phosphorylated, GAP-associated protein in chronic myelogenous leukemia progenitor cells. *Cell* 1997; 88: 197-204.
5. Wisniewski D, Strife A, Berman E, et al. C-kit ligand stimulates tyrosine phosphorylation of a similar pattern of phosphotyrosyl proteins in primary primitive normal hematopoietic progenitors that are constitutively phosphorylated in comparable primitive progenitors in chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 229-37.
6. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-56
7. Brunstein CG, McGlave Ph B. The biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncology* 2001; 15: 23-31.

ACTUALIZACIÓN ENERO 2003

1. Investigaciones biológicas

—La proteína p210 Bcr-Abl aumenta la proliferación celular: con incremento de la expresión de la fosforilación de p27 por ciclina E/cdk2 y unión a Grb2 en el

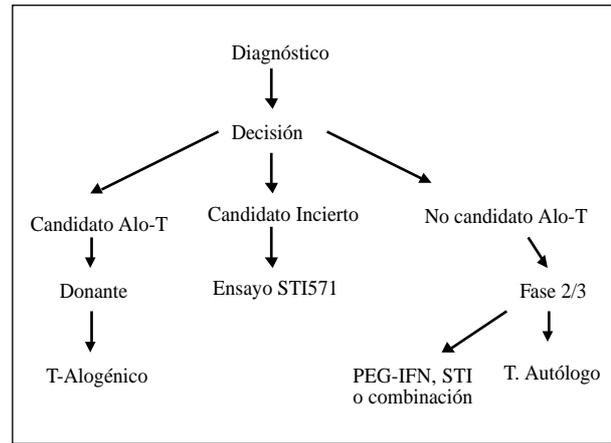


Fig. 4. Decisiones en la elección del tratamiento para la LMC.

La toxicidad del STI571 consiste en mialgias y edema periorbitario que se toleran aceptablemente. En el 60% de los casos los pacientes presentan toxicidad hematológica que obliga a la interrupción temporal del tratamiento.

¿Cuál es la situación del STI571 en el esquema actual del tratamiento de la LMC? (Fig. 4).

8. O'Dwyer ME, Druker BJ. STI571: an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *THE LANCET Oncology* 2000; 1: 207-11.
9. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000; 105: 3-7.
10. Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *The Oncologist* 2001; 6: 233-8.
11. Druker B. Signal transduction inhibition: results from phase I clinical trials in chronic myeloid leukemia. *Seminars in Hematology* 2001; 38: 9-14.
12. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031-7.
13. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-42.
14. Álvarez-Larrán A, Cervantes F, Hernández-Boluda JC, et al. Tratamiento con STI571 en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) resistente o con intolerancia a interferón (IFN). *Haematologica* 2001; 86(supl.2): 54 (Abstr. C101).
15. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-42.

núcleo y transporte a citoplasma donde se degrada en el proteosoma

—En el 25% de la LMC se detectan mutaciones de p53. Bcr-Abl aumenta la expresión de MDM2 (regulador negativo de p53) vía el antígeno La, que activa la translación de MDM2 en RNA.

—Abl induce la expresión VEGF mediante un mecanismo que implica PI3-quinasa y de la progresión del ciclo celular a través la regulación sensible a rapamicina.

—SK1-606 inhibe la actividad Abl-tirosin-quinasa mostrando una gran eficacia en ratones.

—Los fármacos inductores de actividad CYP3A4 como la fentoina, carbamacepina, dexametaxona y rim-fapicina pueden inhibir la actividad de Imatinib y las sustancias que inhibe CYP3A4 como itraconazol, flucanazol, eritromicina, o bien los sustratos de esta enzima, como ciclosforina, simvastatina y paracetamol pueden aumentar los niveles de STI571.

2. Desarrollo clínico

—Esperiencias *in vivo* con Troxatyl y STI571 demuestran eficacia en estadios avanzados de la LMC.

—El alargamiento del telomero en los granulocitos expresa respuesta a Imatinib.

—Imatinib 400 mg/v.o./d. en LMC obtiene a 9 meses 98% RC hematológicas

90% remisión citogenética mayor

72% remisión citogenética completa

54% de remisiones moleculares (QPCR). Este dato se relaciona con las recaídas

—El Imatinib puede controlar las recaídas después de trasplante alogénico obteniendo 74% de remisiones hematológicas completas. Produce mielosupresión y recurrencia de EICH-

—En la LAL-Ph+ después de 2-4 semanas de administrar Imatinib se obtiene un 40% de respuestas parciales o buenas respuestas.

—En el tratamiento de la LMC es factible aumentar la dosis de Imatinib entre 600 y 800 mg v.o./ día en 2 dosis. Cuando las respuestas son insuficientes el aumento de dosis pueden mejorar la respuesta.

—En el estudio fase III IRIS desarrollado desde junio 2000 a enero 2001 se comparó Imatinib 400 mg/día v.o. con INF a (5MU/m²/día s.c.) + citoxina (20 mg/ m²/día 10 días al mes s.c.) en ensayo aleatorizado. Los resultados preliminares a los 12 meses, introducidos 1106 pacientes con LMC fase crónica, ha mostrado marcadas diferencias a favor de Imanitib tanto en remisiones completas citogenéticas como moleculares. Ello sugiere que el tratamiento con Imatinib es la primera línea de tratamiento en la LMC.

3. Mecanismos de resistencia

—Aumento de MDR1

—Aumento niveles de Bcr-Abl con clonas resistentes.

—Unión del STI571 a la al glicoproteína ácida (AGP).

—Mutaciones en la región Abl-quinasa.

—Bcr-Abl diseña una mutación T315I que origina resistencia *in vitro*.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Blood; 2002; 100: 580a (abstract 2278)
 Blood; 2002; 100: 582a (abstract 2289)
 Blood; 2002; 100: 585a (abstract 2300)
 Blood; 2002; 100: 785a (abstract 3105)
 Blood; 2002; 100: 786a (abstract 3107)
 Blood; 2003; 101: 375-376

Blood; 2002; 100: 4a (abstract 2)
 Blood; 2002; 100: 785a (abstract 3105)
 Blood; 2003; 101: 97-100
 Blood; 2002; 100: 1590-1595
 Blood; 2003; 101: 85-90
 Blood; 2003; 101: 473-475

Anticuerpos monoclonales anti-CD20

J. GÓMEZ CODINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Fe. Valencia

Las nuevas dianas terapéuticas comienzan a ser ya una realidad en el tratamiento de los pacientes con cáncer y en los próximos años su introducción progresiva va a contribuir a la mejora del pronóstico de un buen número de casos. Entre ellas, los anticuerpos monoclonales (AcMo) constituyen un capítulo de especial relevancia por cuanto se hallan plenamente incorporadas al arsenal de tratamiento de algunas neoplasias al haber demostrado resultados positivos.

Uno de los mayores problemas que presentan los tratamientos convencionales contra el cáncer –quimioterapia y radioterapia– es el estrecho índice terapéutico entre las células normales y las neoplásicas, que comparten el 99% de su dotación genética y de su expresión fenotípica. Los anticuerpos monoclonales (AcMo) aprovechan esta pequeña diferencia y permiten atacar y destruir éstas sin dañar aquéllas, cumpliendo, al menos en parte, el viejo sueño de Ehrlich de la “Bala Mágica”.

Sus mecanismos de acción, aunque no del todo conocidos, se basan en el bloqueo funcional y la muerte celular, un efecto antiproliferativo directo y un efecto inductor de apoptosis. También pueden emplearse como vehiculadores de sustancias (fármacos, toxinas o radioisótopos) que actuarán sobre las células a las que son transportadas por el AcMo.

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son un grupo ideal de tumores para el empleo de AcMo debido a su mayor y más constante clonalidad y a que la expresión fenotípica de los linfocitos –y de los LNH– está mejor caracterizada.

Los AcMo se están ensayando en el tratamiento de los LNH en forma de anticuerpos nativos (rituximab), o en forma de inmunotoxinas y radioinmunoconjugados (Tositumomab; Ibritumomab).

El rituximab (Mabthera®), un AcMo anti-CD20, es el AcMo mejor estudiado y sobre el que existe ya una importante información científica.

Al ser empleado en monoterapia en la segunda línea de tratamiento de los LNH de bajo grado consigue más de un 50% de respuestas objetivas (RO) con un perfil de tolerancia muy favorable. Cuando se emplea asociado a quimioterapia en enfermos previamente tratados, los resultados publicados son muy interesantes, con más de un 80% de RG. En este grupo de LNH, se ha ensayado

rituximab como tratamiento de primera línea. Así, en monoterapia se han publicado unas RO del 75%; y asociado a quimioterapia cifras todavía superiores.

Los LNH de células del manto constituyen un grupo de muy difícil tratamiento con medios convencionales y en ellos el rituximab es activo en segunda línea en monoterapia (RO del 22-38%); y junto a la QT en primera línea parece ofrecer unas respuestas superiores a las de la quimioterapia aislada (RO superiores al 90%), aunque sigue apreciándose una alta tasa de recidivas.

Por último, en los linfomas agresivos de estirpe B, este AcMo ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia en segunda línea (RO del 32%), como asociado a quimioterapia CHOP en pacientes no tratados previamente. Este tratamiento (R-CHOP) es capaz de conseguir un 82% de RO y, lo que es más importante, un 76% de respuestas completas. El estudio aleatorizado publicado por el grupo GELA, comparando CHOP *versus* CHOP + rituximab ha demostrado una clara superioridad en términos de supervivencia para el tratamiento combinado, por lo que se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento de los LNH B agresivos.

Otros AcMo que se encuentran en fases menos avanzadas de desarrollo clínico son Tositumomab, Ibrutumomab y Campath 1H.

El ¹³¹I-B1-Tositumomab (Bexxar®) es un radioinmunoconjugado que utiliza un AcMo anti-CD20 y que ha sido ensayado con buenos resultados, tanto a dosis mielosupresoras –que requieren soporte con progenitores hematopoyéticos–, como a dosis no mieloablativas. Al utilizar yodo como radioisótopo se precisa de su administración en unidades especiales de Medicina Nuclear. Los resultados parecen interesantes, con un 57-97% de RO, aunque tiene mayor toxicidad que rituximab.

Por su parte, ⁹⁰Y-2B8-Ibritumomab (Zevalin®) es otro radioinmunoconjugado, pero al emplear ytrio como emisor radiactivo (de vida media más corta que el yodo) puede administrarse en régimen ambulatorio. Se ha publicado una elevada actividad en LNH de estirpe B (67-80% de RO) y es activo en pacientes previamente tratados con rituximab. Un estudio comparativo entre rituximab y rituximab + Ibritumomab confirma un mayor índice de respuestas para la asociación de ambos AcMo, pero con escasas diferencias en la supervivencia.

Por último, Campath 1-H (Mabcampath®) es un AcMo anti-CD52, antígeno que está presente en más del 95% de los linfocitos circulantes, tanto B como T. Aunque se muestra activo en el tratamiento de la leucemia linfática crónica, sus resultados en los LNH de bajo grado son modestos (14% de RO) y su toxicidad es mucho mayor que la de otros AcMo.

Como conclusión, los AcMo son ya una realidad en

el tratamiento de los LNH y de otros tumores. Los resultados de eficacia publicados son muy interesantes y amplían el horizonte terapéutico, y probablemente el pronóstico, de este grupo de enfermedades. En particular, rituximab forma parte del tratamiento estándar de primera línea de los linfomas B agresivos y tiene un papel destacado en la estrategia global de los linfomas indolentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

RITUXIMAB

1. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-2195.
2. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.
3. Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 655-661.
4. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3135-3143.
5. Hainsworth JD, Burris HA III, Morrissey LH, et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000; 95: 3052-3056.
6. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97:101-106.
7. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4261-4267.
8. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:268-276.
9. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 Supl. 2): 36-40.
10. Rambaldi A, Lazzari M, Manzoni C, et al. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. *Blood* 2002; 99: 856-862.
11. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 317-324.
12. Ghielmini M, Schmitz SF, Burki K, et al. The effect of Rituximab on patients with follicular and mantle-cell lymphoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 2000; 11 (Supl 1): 123-126.
13. Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1288-1294.
14. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20

monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92: 1927-1932.

15. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-397.
16. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.

TOSITUMOMAB

17. Johnson TA, Press OW. Therapy of B-cell lymphomas with monoclonal antibodies and radioimmunoconjugates: the Seattle experience. *Ann Hematol* 2000; 79:175-182.
18. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [131I]anti-B1 (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 1993; 329: 459-465
19. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1974-1981.
20. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1316-1323.
21. Kaminski MS, Estes J, Tuck M, et al. Iodine I 131 Tositumomab Therapy for Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). *Proc ASCO* 2000: 11^a.
22. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3918-3928.

IBRITUMOMAB

23. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3793-3803.
24. Witzig TE. The use of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2000; 27 (6 Suppl 12): 74-78.
25. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-3269.
26. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463

CAMPATH 1-H

27. Lundin J, Osterborg A, Brittinger G, et al. Campath-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3257-3263.

REVISIONES GENERALES

28. Foon KA. Monoclonal antibody therapies for lymphomas. *Cancer J* 2000; 6: 273-278.
29. Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignances. *Oncologist* 2000; 5: 376-384.
30. Kosmas C, Stamatopoulos K, Stavroyianni N, Tsavaris N, Papadaki T. Anti-CD20-based therapy of B cell lymphoma: state of

the art. *Leukemia* 2002; 16: 2004-2015.

31. Grillo-Lopez AJ, Hedrick E, Rashford M, Benyunes M. Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 Supl. 2): 105-1012.
32. Juweid ME. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: from clinical trials to clinical practice. *J Nucl Med* 2002; 43: 1507-1529.
33. Dillman RO. Radiolabeled anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3545-3557.

MONOGRAFÍA

34. Grossbard ML (ed.) Monoclonal antibody-based therapy of cancer. New York: Marcel Dekker Inc., 1998.

Inhibidores de la angiogénesis

C. NADAL, P. GASCÓN

Servicio de Oncología Médica. Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques (ICMHO). Hospital Clínic. Barcelona

Dentro del capítulo de nuevas dianas terapéuticas contra el cáncer, el campo de la angiogénesis ocupa un lugar preferencial. Este hecho se basa por una parte en la lógica de la estrategia anti-angiogénica y, por otra en los resultados observados en ratón hace tres décadas. Se puede decir que pocos campos de la biología tumoral han crecido tan rápidamente y han albergado tantas esperanzas en la terapéutica anticancerosa como el que nos ocupa. A pesar de ello, los resultados clínicos con fármacos anti-angiogénicos en experimentación humana han sido decepcionantes, en particular si se piensa que ya hace más de treinta años que Judas Folkman publicaba en el *New England Journal of Medicine* su seminal artículo titulado “*Tumor angiogenesis: therapeutic implications*” (1). El complejo entramado celular y de factores que intervienen en el proceso angiogénico nos hace intuir que probablemente hemos sido un tanto ingenuos en esperar grandes resultados en nuestros ensayos clínicos iniciales, atacando unas pocas dianas moleculares conocidas del proceso. Las estrategias minimalistas del laboratorio no siempre se correlacionan con unos buenos resultados clínicos. En este capítulo, se hará una puesta al día sobre los resultados de los agentes anti-angiogénicos actuales en estadio clínico. También se analizarán compuestos y estrategias novedosas dirigidas contra nuevas dianas moleculares cuyo bloqueo o inhibición interfiere en el proceso angiogénico.

La angiogénesis o neoangiogénesis tumoral permite el aporte (oxigenación, nutrición, factores) necesario para el crecimiento y desarrollo de los tumores primarios y sus metástasis. Asimismo, constituye un excelente mecanismo facilitador del paso de células tumorales al torrente circulatorio para el posterior desarrollo metastático en otros territorios. El proceso angiogénico se desarrolla dentro del llamado microambiente tumoral (Fig. 1) que está regulado tanto por factores tumorales como tisulares: células endoteliales, células tumorales, células de músculo liso, pericitos, componentes de la matriz extracelular, citocinas, factores de crecimiento, niveles de pH y oxígeno tisulares.

La biología de la angiogénesis, como todo proceso biológico, vendrá derivada del balance entre la actividad pro-angiogénica y la actividad antiangiogénica que se desarrolle en el microambiente tumoral. Se trata de un proceso muy complejo, constituido por infinidad de pasos.

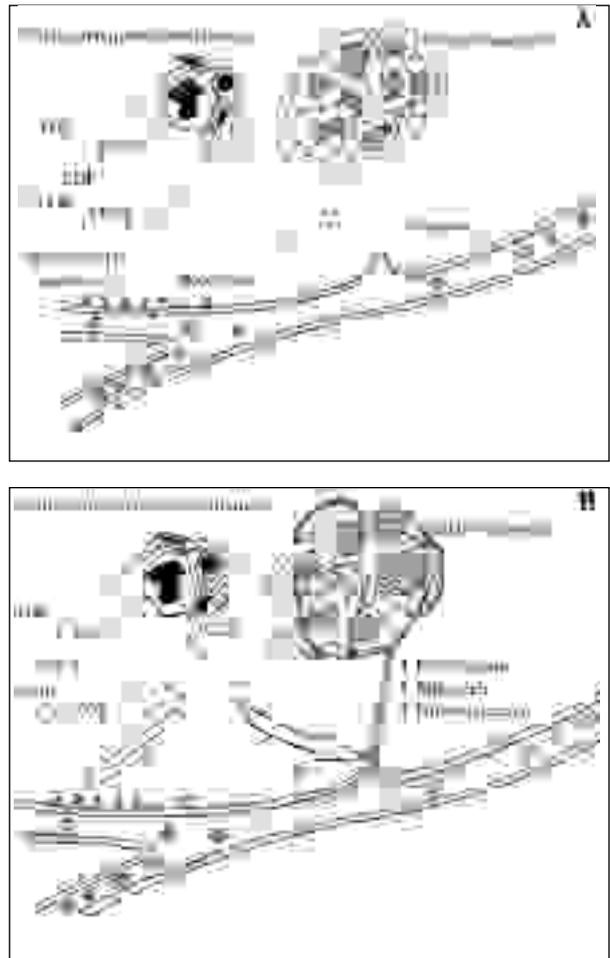


Fig. 1A. Factores angiogénicos (VEGF, FGF, EGF, TGF- β) producidos por las células del microambiente y del propio tumor activan las células endoteliales a través de receptores específicos. 1B. Esta activación se traduce en la proliferación y migración de éstas, la inducción y secreción de proteasas, la sobreexpresión de integrinas con la posterior formación de la microcirculación tumoral.

El tratamiento anti-angiogénico puede actuar:

- 1. a nivel de la célula endotelial*
- 2. a nivel de los receptores de factores*
- 3. a nivel de integrinas*
- 4. a nivel de la célula endotelial (diferenciada)*
- 5. a nivel de los ‘brotes’ vasculares de neoformación.*

El desequilibrio, producido por una variedad de factores, entre la actividad proangiogénica y la antiangiogénica, a favor de la primera, dará lugar a la adquisición de un fenotipo angiogénico cuyo resultado será el inicio de una cadena de eventos biológicos: proliferación de células endoteliales, infiltración y migración de éstas a través de la matriz extracelular, formación y estabilización de estructuras vasculares y supervivencia de éstas, así como la síntesis de factores proangiogénicos y de supervivencia, que cerrarán el ciclo (2-5). La estrategia terapéutica buscará la inhibición del factor pro-angiogénico o la estimulación o inducción del anti-angiogénico.

Además de los factores pro y anti-angiogénicos, las células endoteliales activadas producen factores de crecimiento angiogénico y una gran variedad de enzimas con acción proteolítica de la matriz extracelular y consiguiente facilitación de la formación de redes vasculares "de novo". La degradación de la membrana basal de los endotelios, así como de la matriz extracelular, se lleva a término a través de la acción de enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas (colagenasas, gelatinasas) sobre los componentes de la matriz extracelular.

Durante la degradación de la matriz extracelular, las células endoteliales empiezan a proliferar, en respuesta a la acción de los factores de crecimiento. A continuación, en respuesta a la acción de las proteínas integrinas (6) y adhesinas, así como gradientes químicos, las células endoteliales forman "yemas vasculares", migran a lo largo de la matriz extracelular degradada, creando una neoestructura, que pasará a constituir el futuro nuevo vaso. Las células endoteliales se ha demostrado que tienen dos orígenes, el de los vasos del entorno tumoral y el procedente, en forma de precursores, de sangre periférica.

Una vez creada la estructura basal, por proliferación de células endoteliales, se produce la ultraestructuración del neovaso, con el recubrimiento y ensamblaje de células de músculo liso y pericitos. Posteriormente se encuentran las fases de maduración y consolidación. Estas etapas se ven favorecidas por factores tales como PDGF-BB, VEGF, angiopoietina-1, estímulos derivados de la interacción entre integrinas (ej: α_3 /receptores de integrinas- vitronectina, factor von Willebrand, fibrinógeno, fibronectina) (6-8).

Una vez conformado el vaso, es preciso que las estructuras que lo definen tengan una relación con el microambiente que permita la supervivencia de éstas y evite su entrada en apoptosis. Para ello, son necesarias algunas condiciones físico-químicas (oxigenación, pH, glucosa), factores de supervivencia (VEGF-A, angiopoietina-1, FGF b, survivina), interacciones con la matriz extracelular (integrinas (α_3 o vitronectina, α_5) e interacciones célula-célula (célula endotelial-pericito).

Muchos son ya los agentes identificados como angiogénicos y anti-angiogénicos (3). Uno de los más estudiados, y contra el que muchos fármacos han sido diseñados, es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Uno de los estímulos más importantes para la inducción de este factor es la hipoxia, tanto en tejidos normales como malignos. La inducción de la expresión genética de VEGF por la hipoxia en células tumorales comporta un aumento del ritmo de transcripción media-

do por el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) y a un aumento de la estabilidad del VEGF ARNm (4). Varios factores de crecimiento y citocinas inducen la producción de los factores: PDGF, TGF- β 1, EGF, TNF- α , e IL-1. Curiosamente, estos factores son producidos por células del microambiente tisular, en especial macrófagos y fibroblastos (Fig. 1). También se ha descrito un efecto autocrino estimulador del VEGF en las propias células tumorales (5). La liberación de estos factores angiogénicos tanto por las células tumorales como las del estroma del microambiente tisular estimulan, a nivel de las células endoteliales, una sobreexpresión y activación de los receptores angiogénicos y de integrinas, en especial el de la vitronectina (integrina α_3). El balance de este estímulo masivo a la célula endotelial es la formación de brotes o neoformaciones vasculares, aumento de la permeabilidad vascular, expresión de metaloproteinasas de matriz (MMPs), y finalmente la digestión de la matriz, que es del todo necesario para la migración e invasión de la célula endotelial. Mientras todo esto sucede se está produciendo concomitantemente una gran actividad mitogénica de las células endoteliales, lo que conlleva a su propia proliferación y movimiento, extensión del vaso capilar, diferenciación de las células de soporte de la microvasculatura y finalmente la formación de la microcirculación propia del tumor. La importancia del VEGF consiste también en que no es tan sólo un agente fundamental para la angiogénesis sino que también promueve la supervivencia de los vasos sanguíneos recién formados. El VEGF actúa, en las células endoteliales fundamentalmente, sobre receptores específicos, de alta afinidad con actividad tirosinquinasa (6). Estos son de dos tipos, el VEGFR-1 (Flt-1) que se expresa tanto en células en proliferación como quiescentes y el VEGFR-2 (KDR) que se expresa sólo en células en proliferación o activadas (7,8).

Para que el complejo proceso angiogénico pueda mantener su propio equilibrio, se producen factores angiogénicos y también inhibidores endógenos tales como las trombospondinas 1 y 2, la tumstatina, angiostatina, endostatina para citar tan sólo unas cuantas. Hoy sabemos que el efecto antitumoral de la endostatina y de la angiostatina se asocia a una down-regulación del VEGF en las células tumorales (9). También hemos aprendido que la trombospondina-1 es la diana preferencial del factor de transcripción Id1. Este factor regula la angiogénesis mediante la supresión transcripcional de trombospondina-1 (10). Se ha demostrado que la adquisición del fenotipo angiogénico por las células tumorales se debe a una ruptura del equilibrio entre los activadores y los inhibidores, en favor de los primeros. Por lo general, los tumores malignos se caracterizan por un gran aumento y una gran actividad de su vascularidad si se compara a tumoraciones benignas (11). La medida de ésta utilizando el parámetro de densidad microcapilar, se ha demostrado que es un factor pronóstico en cáncer de mama, próstata, melanoma, ovario, gástrico y de colon.

La estrategia anti-angiogénica puede actuar a nivel de la vasculatura tumoral de dos maneras, una, impidiendo el crecimiento de los nuevos vasos o bien destru-

TABLA I
AGENTES ANTI-ANGIOGÉNESIS EN ENSAYOS CLÍNICOS Y SU DIANA MOLECULAR

<i>Diana terapéutica</i>	<i>Fármaco</i>
CGP41251 (Novartis)	VEGFR
ZD4190 (AstraZeneca)	VEGFR
SU 6668 (Pharmacia)	VEGFR, FGFR, PDGFR
Anticuerpo anti-Flk, IMC-IC 11 (Imclone)	VEGFR-2
Angiozyme (Ribozyme Pharmaceuticals)	VEGFR
rhAnticuerpo-anti VEGF (Genentech)	VEGF
Soluble Flt-1 (Genentech)	VEGF
Squalamine (Genera)	VEGF, bFGF, integrina 3
IM 862 (Cytran)	VEGF, bFGF
Talidomida (Celgene)	VEGF, bFGF, TNF
Interferon- (Schering-Plough, Roche)	VEGF, bFGF
Flavoperidol (Aventis)	VEGF
Velcade®, PS-341 (Millenium)	VEGF, NF-kB
Cilengitide (EMD 121974, Merck KGaA)	VNR*, integrina 3, 5
Medi-522 (Vitaxin II, Medimmune)	integrina 3, 5
Marimastat (British Biotech)	MMPIs**
BMS-275291 (BMS)	MMPIs
Neovastat (Aeterna)	MMPIs
COL-3 (Collagenex)	MMPIs
AG 3340 (Agouron)	MMPIs
Interlucina-12 (Genetics institute)	Induce IFN- , IP-10*
Endostatina (EntreMed)	Célula endotelial**
Combretastatina A-4 (Oxygene)	Célula endotelial**
2Methoxyestradiol, EM2 (EntreMed)	Célula endotelial**
CAI (NCI)	Inhibidor influjo de calcio
Celecoxib (Pharmacia)	Ciclooxigenasa 2

*VNR: Receptor Vibronectina, **MMPIs: Inhibidores de las metaloproteasas de matriz, *IP-10: proteína 10 (interferón inducible), **mecanismo inespecífico

Adaptado del National Cancer Institute (NCI)

yendo la vasculatura ya existente. Por ser la angiogénesis un proceso muy complejo existen múltiples dianas moleculares en donde poder intervenir.

En la actualidad disponemos de más de 80 agentes antiangiogénicos en ensayo clínico. Hay alrededor de 34 agentes en ensayos clínicos en fase I, más de 33 en fase II y más de 14 en fase III (Tabla I). Estos agentes se suelen clasificar en función de su actividad biológica. Un primer grupo es el de los inhibidores de las metaloproteasas de matriz, que impiden la degradación enzimática de la membrana basal de los vasos sanguíneos;

ejemplos de este grupo serían el Marimastat, el Neovastat, el Metastat, el BMS-275291 y el AG 3340. Un segundo grupo consistiría en los agentes que inhiben de alguna manera la función de la célula endotelial, entre estos incluiríamos la Talidomida, la Squalamine y la Combretastatin A-4. Un tercer grupo de agentes antiangiogénicos sería el de aquéllos que de manera específica inhiben o bloquean un determinado factor de crecimiento, o varios y/o a su receptor correspondiente, como es el ejemplo de los inhibidores de la tirosinquinasa de los receptores VEGF, bFGF, EGF y PDGF, o

los anticuerpos contra estos factores o contra sus receptores. El mecanismo central sería un bloqueo de la activación de la angiogénesis. Ejemplos de este grupo los encontramos en el SU 5416, SU 6668, ZD 4190 y el CPG 4125. Se han realizado estudios clínicos con SU 5416 (Semaxanib®) en fase II y III en carcinoma de colon que no han demostrado beneficio clínico, el ZD 4190, se encuentra en fase III, en cáncer de mama y pulmón. Un cuarto grupo de agentes comprendería el de aquéllos que su acción va dirigida contra los factores de supervivencia de la célula endotelial, y que se consideran esenciales en la formación de los nuevos vasos. El prototipo de este grupo sería el Cilengitide®, antagonista del receptor de la vibronectina, la integrina $\alpha_3\beta_1$ y $\alpha_5\beta_1$.

5. Se ha demostrado en cáncer de mama que anticuerpos a $\alpha_3\beta_1$ definen la vasculatura tumoral pero no la normal, sugiriendo que esta integrina es un marcador de endotelio activado y, por tanto, un marcador que nos ayudará a diferenciar entre tejido maligno y sano. Recientemente, en ratones *nude* se ha comprobado que un tratamiento con antagonistas a la integrina $\alpha_3\beta_1$ es capaz de reducir e incluso bloquear el crecimiento de melanoma maligno implantado en los animales (12). Un último grupo agruparía aquéllos con mecanismos de acción inespecífica como el CAI, el IM 862 y la interleucina-12.

Otro fármaco de interés es la talidomida, que después de haber sido retirado del mercado y prohibido su uso debido a los devastadores efectos teratogénicos que causó en 1962, ha vuelto a redescubrirse en múltiples áreas. Tiene, entre otras, una función inmunomoduladora y antiangiogénica, incluyendo la inhibición de TNF- α . El mecanismo de acción exacto no está bien dilucidado, aunque parece que tiene acción, entre otras, sobre la célula endotelial. Su uso en mieloma múltiple ya ha sido aprobado por la FDA. Se están realizando estudios clínicos en tumores de próstata, renales y sarcoma de Kaposi (13).

Por último, comentar la aparición de un fármaco, el inhibidor del proteasoma PS-341, Velcade®, potencialmente, de gran interés tanto científico como clínico por su novedoso mecanismo de acción. Este inhibidor ha mostrado capacidad de inhibición de la angiogénesis vía inhibición del factor de transcripción nuclear NF- κ B y descenso de VEGF, entre otros, en carcinomas escamosos y mieloma múltiple. En la actualidad están en curso un ensayo fase I en cáncer de mama y II/III en mieloma múltiple.

Si hemos hablado de fármacos ya en fase de ensayo clínico, no podemos olvidar diversos aspectos de estrategia terapéutica a la hora de utilizar estas nuevas sustancias. Así, existe quien sostiene que la terapia antiangiogénica debería normalizar la vasculatura tumoral (14). La idea inicial de la combinación de agentes citotóxicos con agentes anti-angiogénicos era la de destruir las dos poblaciones celulares relevantes en el proceso angiogénico: las células endoteliales y las células cancerosas. Al estar interrelacionadas unas con otras, la destrucción de la vasculatura reduciría la posibilidad de hacer llegar los agentes citotóxicos al tumor, toda una contradicción. Por tanto se trataría de normalizar la

microcirculación tumoral, antes de su destrucción, para conseguir una mejoría en la llegada de los citotóxicos y así optimizar el tratamiento.

¿Deberíamos utilizar más de un agente antiangiogénico? Parecería lógico si analizamos la historia de la quimioterapia. Recientemente, el Dr. Dough Hanahan (ASCO 2002, comunicación personal), mostraba unos resultados preclínicos muy provocadores con el uso combinado de dos factores anti-angiogénicos, el SU 5416 y el SU 6668. El primero de ellos, como se recordará no mostró ningún efecto clínico en un ensayo clínico reciente. Se da la circunstancia biológica que este factor actúa en las fases iniciales del proceso angiogénico, mientras que el SU 6668 lo hace en las últimas. La combinación de ambos agentes aportaba unas respuestas pre-clínicas sinérgicas significativas, respuestas mucho mejores que cuando se administraban los dos agentes por separado. Si bien se puede considerar como teóricamente aceptable la combinación entre agentes anti-angiogénicos, también lo sería una combinación mixta, como se ha demostrado en un interesante estudio preclínico en ratones. En este trabajo, tumores (neuroblastoma) implantados mediante xenotransplante se pudieron eliminar e incluso evitar su recidiva mediante la combinación de un agente citotóxico (vinblastina), administrado en infusión continua y, el anticuerpo monoclonal contra el receptor flk-1 del VEGF-2. Por el contrario, el tratamiento de cada agente por separado no dio ninguna respuesta objetiva. La explicación a esta importante sinergia sería la pérdida de la habilidad de evadir la apoptosis de las células endoteliales tumorales inducida por el tratamiento a dosis bajas de la vinblastina cuando de manera simultánea se está inhibiendo la acción pro-supervivencia del VEGF para las mismas células endoteliales.

Deberemos esperar los resultados de los ensayos clínicos en curso y de los que están a punto de iniciarse, para poder determinar el papel real, en el futuro, de los fármacos anti-angiogénesis como agentes terapéuticos. Se piensa que con la combinación de agentes citotóxicos y de agentes anti-angiogénicos, por actuar sobre distintas dianas celulares, se podrá conseguir un mejor control del crecimiento tumoral. Así, en una visión futurística se podría esperar que los agentes citotóxicos reducirían el tamaño de tumores vascularizados, mientras que los agentes anti-angiogénicos impedirían la neovascularización y el crecimiento de focos tumorales pequeños y metastásicos ocultos. Al impedir la neoformación vascular se podría especular que estos nuevos agentes terapéuticos evitarán la formación de nuevas metástasis.

Una terapia antiangiogénica exitosa debe ser capaz de bloquear o inhibir todos los distintos mecanismos que los tumores usan para inducir la neovascularización. El gran desafío de la estrategia antiangiogénica consiste en determinar qué agentes de los que disponemos poseen el mayor grado de sinergismo *in vivo*. En este sentido es de gran interés el reciente trabajo de Cline y cols. (15) en donde utilizan células endoteliales de microvasculatura humana y las exponen a seis inhibidores de la angiogénesis. A través de la utilización de microarrays, los auto-

res determinan los distintos perfiles de expresión genética sugestiva de sinergismo. Con esta información, experimentan distintas combinaciones de agentes con ratones *nude* a los que se les ha inyectado células de carcinoma de pulmón. Las combinaciones con los distintos inhibidores venían dictadas por el tipo de perfil hallado en el microarray. Así encuentran combinaciones de inhibidores de la angiogénesis que administrados sólo no ejercían ningún efecto ni antitumoral ni antiangiogénico, pero que al administrarse en combinación ejercen un potente efecto antitumoral. Esta puede ser una estrategia que nos sirva en el futuro para el diseño de combina-

ciones de fármacos con una cierta garantía de éxito. Los resultados obtenidos en los últimos años sobre el proceso neoangiogénico han permitido conocer muchos de los mecanismos que lo configuran y con ello la posibilidad de identificar una gran cantidad de dianas moleculares con posibilidades terapéuticas. La hipótesis de la terapia antiangiogénica sigue siendo lógica desde el punto de vista biológico. El día que consigamos interferir con el abastecimientos de sangre (oxígeno, nutrientes), podremos no tan sólo bloquear el crecimiento tumoral, sino posiblemente conseguir su destrucción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971; 285: 1182-5.
2. Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue?. G.H.A. Clowes Memorial Award lecture. *Cancer Res.* 1986; 46: 467-73.
3. Kumar R, Yoneda J, Bucana CD, et al. Regulation of distinct steps of angiogenesis by different angiogenic molecules. *Int J Oncol.* 1998; 12: 749-57.
4. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol.* 1992; 3: 65-71.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res.* 2000; 55: 15-35.
6. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA, et al. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science.* 1994; 264: 569-71.
7. Joukov V, Kaipainen A, Jelsch M, et al. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C. *Cell Physiol.* 1997; 173: 211-5.
8. Davis S, Yancopoulos GD. The angiopoietins: Yin and Yang in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999; 237: 173-85.
9. Hajitou A, Grignet C, Laeriria D, et al. *FASEB*, 2002; 16: 1802-4.
10. Volpert OV, Pili R, Sikder HA, et al. Id1 regulates angiogenesis through transcriptional repression of thrombospondin-1. *Cancer Cell*, 2002; 2: 473-83.
11. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-32.
12. Mitjans F, Meyer T, Fittschen C, et al. In vivo therapy of malignant melanoma by means of antagonists of av integrins. *Int J Cancer*, 2000; 87: 716-23.
13. Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: emerging role in cancer medicine. *Annu Rev Med* 53, 2002: 629-57.
14. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nature Med*, 2001; 7: 987-9.
15. Cline EI, Biccato S, DiBello C, Lingen MW. Prediction of in vivo synergistic activity of antiangiogenic compounds by gene expression profiling. *Cancer Res*, 2002; 62: 7143-7.

Inhibidores del ciclo celular

J. GARCÍA-FONCILLAS

Laboratorio de Biotecnología y Genómica. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

El ciclo celular constituye un conjunto ordenado de etapas que culmina con el crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. En condiciones fisiológicas, la división celular responde a estímulos proliferativos dentro de un proceso altamente regulado. En un ciclo celular completo las células, además de duplicar fielmente su material genético, duplican también su masa celular dando lugar a dos células hijas idénticas. En los organismos unicelulares, cada división celular produce un nuevo organismo completo mientras que, en los organismos pluricelulares, se precisan muchas divisiones celulares para dar lugar a un nuevo organismo. Asimismo, la duración del ciclo celular varía dependiendo del tipo de celular.

El ciclo celular, que es en esencia el proceso de división celular, está formado por la concatenación de distintas fases por las que la célula eucariota transita desde el estado de reposo hasta la mitosis. Se compone de cuatro fases denominadas Fase G1, Fase S, Fase G2 y Fase M. El período de tiempo que transcurre entre dos mitosis y que comprende las fases G1, S y G2 se denomina interfase. La interfase es un período muy activo para la célula en la que se transcriben genes, se sintetizan proteínas y aumenta su masa. Junto a las fases G1, S, G2 y M, se usa el término G0 para describir aquellas células que han salido del ciclo celular y se encuentran en estado quiescente.

A grandes rasgos, la fase G1 (GAP-1, intervalo 1) comprende una duración aproximada de ocho horas. Constituye la fase durante la cual las células se preparan para el proceso de síntesis de DNA y se caracteriza por la expresión génica y la síntesis de proteínas. Tanto en células animales como en levaduras, se ha identificado un importante punto en el control de la fase G1 llamado *punto de control* o *restricción R* en las células animales y *START* en las levaduras.

La fase S (de síntesis) constituye la etapa en la que tiene lugar la síntesis de DNA con una duración muy similar a la fase G1. La fase G2 (GAP-2, intervalo 2) es la fase en la que la célula se prepara para el proceso de división durante la cual revisa si la duplicación del DNA ha sido correcta antes de permitirle proceder a la siguiente fase. En esta fase existe un segundo punto de control llamado *punto de control G2-M*.

La etapa M viene definida por el desarrollo de la mitosis y constituye la fase en la que los cromosomas replicados son separados en dos núcleos diferentes formando dos células hijas. En esta etapa se lleva a cabo la división nuclear y citoplasmática, proceso denominado citocinesis.

DESCRIPCIÓN DEL CICLO CELULAR. FASES DEL CICLO CELULAR

El ciclo celular comprende los procesos sucedidos entre dos mitosis. Consta de 4 fases: G1/S/G2/M.

FASE G1

Es la fase que sigue a la mitosis. Durante este tiempo la célula dobla su tamaño y su masa debido a la síntesis continua de todos los componentes como resultado de la transcripción y traducción de genes que codifican proteínas responsables del fenotipo peculiar de cada tipo de célula, produciendo gran cantidad de RNA y de proteínas. Es durante las primeras 2/3 partes de esta fase cuando la estimulación llevada a cabo por mitógenos extracelulares y factores de crecimiento es crucial. La célula integra las señales mitóticas y las inhibitorias del crecimiento y decide si continúa, se detiene o abandona el ciclo celular. Si el balance de todas las señales invita a la proliferación la célula llevará a cabo la mitosis aun cuando después no esté expuesta a estímulos de división. Hay células que pueden parar su progresión hacia la división en este estadio y permanecer así durante tiempo indefinido; esto se denomina fase G0. Si la célula en el periodo G1 no encuentra un entorno propicio para proliferar entrará en la fase G0.

En la fase G1 existe un punto de control llamado punto de control de restricción R en el que la célula comprueba que los procesos de la fase anterior se realizaron correctamente y que las condiciones ambientales son adecuadas, asegurándose que todo está listo para la síntesis de DNA. Si se detecta daño en el DNA o que la síntesis de DNA se ha realizado de manera incompleta, la entrada en la fase mitótica se retrasa para permitir la reparación del DNA o para detener definitivamente el ciclo.

FASE S

En esta fase se produce la replicación del DNA. Cada cromosoma presenta dos cromátidas. Se expresan histonas necesarias y enzimas relacionadas con estos procesos como PCNA (*Proliferating cell nuclear antigen*) una subunidad de la DNA polimerasa la timidilato sintasa y la ribonucleótido reductasa. Estas proteínas se desplazan del citoplasma al núcleo en esta fase (5).

FASE G2

Durante esta fase que se encuentra entre la síntesis de DNA y la mitosis la célula continua creciendo y sintetizando nuevas proteínas. Al final de esta fase existe otro punto de control (G2) que determina si la célula debe entrar en fase M y dividirse. El daño en el DNA se detecta en este punto de control de G2/M

FASE M

El crecimiento celular y la producción de proteínas se detienen en esta fase del ciclo celular. Toda la energía de la célula se dedica al proceso de la división celular. La mitosis es mucho más corta que la interfase. Como en fase G1 y G2, existe un punto de control en la mitad de la mitosis (punto de control de la metafase). Las proteínas involucradas en este punto de control incluyen miembros de las familias MAD y BUD. Estas proteínas se unen a los cinetocoros y previene la progresión a mitosis. Existen cuatro factores que parecen regular la entrada a fase M.

La acumulación de masa celular, lo que se denomina factor de masa. El tiempo entre las sucesivas fases de M que parece estar controlado por genes oscilantes. La entrada en fase M requiere que la fase S se complete. Esto asegura que las células hijas reciben la misma dotación cromosómica; esto se denomina factor de replicación cromosomal.

Las proteínas que intervienen principalmente en esta fase M son:

p34cdc2 es una serín treonina que se acompleja con la ciclina CDC13 para formar el complejo MPF. La forma inactiva de esta proteína es fosforilada en residuos treonina y tirosina; esta fosforilación es mediada por p60src. La forma activa es defosforilada y comienza a actuar fosforilando gran número de proteínas y permitiendo la entrada en fase M.

p80cdc25 es una proteína que ayuda en la defosforilación de CDC2 inhibiendo la fosforilación o promoviendo su defosforilación. Su concentración aumenta cuando se acerca la fase M sugiriendo que la acumulación de esta proteína a determinada concentración se necesita para activar p34cdc2. Este aumento parece ir unido al final de la fase S.

p13suc1; esta proteína está involucrada en la inactivación de p34cdc2 en la fase de mitosis tardía inhibiendo la actividad quinasa o promoviendo su fosforilación. La actividad de estas proteínas se organiza en la fase

mitótica de la siguiente manera: la actividad proteín quinasa de p34cdc2 es central en el modelo ya que fosforila a las proteínas clave para los procesos fundamentales de la fase M. Los niveles altos de esta proteína mantienen a la célula en fase M y su inactivación se requiere para salir de esta fase. El segundo paso clave es el acomplejamiento de la ciclina 13 con p34cdc2 para formar MPF. Esta ciclina es requerida para la activación de p34cdc2 y su degradación también se requiere tanto como para inactivar p34cdc2 como para salir de fase M

Un paso importante en la entrada de fase M es la acumulación de p80cdc25, asociada con la defosforilación de p34cdc2 p13suc1 interactúa con p34cdc2 y puede estar envuelta en la refosforilación y el final de fase M.

La mitosis se divide a su vez en las siguientes fases:

Interfase: es el periodo más largo en el cual se replica el DNA, se dividen los centriolos y se producen activamente gran número de proteínas

Profase: durante esta fase la cromatina se condensa en cromosomas. Cada cromosoma comprende dos cromátidas, ambas con la misma información genética. Se desensamblan los microtúbulos del citoesqueleto cambiando la forma celular y utilizándose para constituir el huso mitótico de la región de los centriolos.

Prometáfase: En esta fase se rompe la envoltura nuclear. Algunas fibras del huso mitótico se elongan e interactúan con los cinetocoros, proteínas localizadas en los cromosomas.

Metafase: los cromosomas se alinean en un plano en el centro de la célula.

Anafase: el huso mitótico se acorta, los cinetocoros se separan y la cromátidas empiezan a moverse hacia los polos opuestos.

Telofase: las cromátidas llegan a los polos y las fibras comienzan a desaparecer.

Citocinesis: Se separa el contenido en dos células hijas y los microtúbulos se reorganizan en un nuevo citoesqueleto y se vuelve a la interfase.

Estos cambios incluyen la ruptura de la envoltura nuclear, desensamblamiento de los microtúbulos y reorganización en husos mitóticos y condensación de la cromatina. La progresión dentro de la fase mitótica y la salida de esta depende del complejo promotor de la anafase APC/ciclosoma, que actúa en procesos proteolíticos mediados por ubiquitinación. Este complejo APC/ciclosoma reconoce un motivo de nueve residuos llamado "caja de destrucción" que se encuentra en algunas moléculas involucradas en mitosis como las ciclinas A y B. Mediante un mecanismo todavía no muy bien definido, las ciclinas mitóticas se degradan en un orden establecido, primero ciclina A y después la ciclina B. La degradación de esta última ciclina hace posible la salida de la célula de la fase mitótica.

CONTROL MOLECULAR DEL CICLO CELULAR

Durante las fases G0 y G1, la proteína RB se encuentra poco o nada fosforilada, mientras que al final de la fase G1 o en el inicio de la fase S, es fosforilada en múltiples aminoácidos por las CDK o quinasas dependientes

de ciclinas. Las ciclinas de la clase D (D1, D2 y D3) forman complejos con RB que es a continuación fosforilada por las CDK4 y CDK6. Datos recientes indican que RB es también fosforilada por complejos ciclina E-CDK2.

Al final de la fase M de mitosis, la proteína RB vuelve a su estado hipofosforilado como resultado de la acción de fosfatasa. Su nivel de fosforilación modula su interacción con los E2F (1, 2 y 3), factores de transcripción necesarios para la progresión de la fase S, que se unen a secuencias TTTCGCGC. Cuando su nivel de fosforilación es bajo (fases G0/G1), se une a E2F impidiendo su acción. Cuando se encuentra elevado (fases S/M), E2F se libera y es capaz de activar la transcripción de genes que son cruciales para la proliferación celular, como los que codifican las enzimas timidina quinasa, timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa y la DNA polimerasa- que intervienen en la síntesis de DNA, así como c-myc, myb, CDC2/CDK1 y los genes de las ciclinas A y D1 y el propio gen E2F-1.

Se ha propuesto que los complejos RB-E2F están unidos a los promotores de estos genes de modo que, cuando RB está hipofosforilada, inhibe la acción activadora E2F y, al hiperfosforilarse, esta acción se desmascara. A su vez, los factores E2F se asocian a otros factores de transcripción llamados DP1, DP2 y DP3, formándose heterodímeros entre un miembro de cada familia.

La proteína P53 interviene en el control del ciclo celular y de la replicación, así como en la reparación del DNA y mantiene la estabilidad genómica. En este sentido, la transcripción de P21 está regulada positivamente por el producto del gen supresor P53. La proteína P21 forma parte de los CDI, siendo un inhibidor de los complejos ciclina D-CDK4 y ciclina E-CDK2, bloqueando por tanto el ciclo celular en la transición G1-S. Además, P21 puede unirse a PCNA, subunidad de la DNA polimerasa delta, y así inhibir directamente la síntesis de DNA.

Las CDK4, CDK5 y CDK6 forman complejos con las ciclinas de la familia D y funcionan durante la fase G0/G1 del ciclo. Hay que precisar que se une principalmente a CDK4 al final de la fase G1 y en el inicio de la fase S. Una de las funciones de los complejos ciclina D/CDK4 se dirige a fosforilar la proteína del retinoblastoma y activar así genes necesarios para la entrada en fase S.

La CDK2 puede unirse también a miembros de la familia de la ciclina D, pero se asocia más comúnmente con las ciclinas A y E. De esta forma, observamos que las CDK, que son reguladores básicos del ciclo celular, están compuestas por una unidad catalítica que forma complejos con unidades reguladoras llamadas ciclinas. Se conocen al menos nueve CDK y quince ciclinas. Los complejos CDK/ciclina se van formando y activando de una manera ordenada en respuesta a estímulos proliferativos tales como factores de crecimiento, hormonas y citoquinas e intervienen en la progresión del ciclo celular en sus distintas fases. Los complejos CDK/ciclina se encuentran, a su vez, regulados de forma negativa por inhibidores del ciclo celular, de los cuales se conocen dos grandes familias:

—Familia KIP/CIP: esta familia incluye tres proteínas estructuralmente relacionadas entre sí: P21, P27 y P57; presenta una especificidad más amplia que la familia INK4. Sus miembros interactúan e inhiben la actividad quinasa de los complejos ciclina E/CDK2, ciclina D/CDK4, ciclina D/CDK6, ciclina A/CDK2 y ciclina B/CDK2 y actúa a lo largo del ciclo celular.

—La familia INK4 incluye cinco proteínas: P14, P15, P16, P18 y P19, las cuales inhiben de forma específica los complejos de ciclina D/CDK4 y ciclina D/CDK6 que se encuentran implicados en el control de la fase G1. A diferencia de las proteínas de la familia KIP/CIP que se unen en complejos ciclina/CDK, la familia INK4 se une a subunidades monoméricas y su mecanismo de acción consiste en competir con las ciclinas por las subunidades catalíticas CDK.

—Numerosos estudios e investigaciones preclínicas y clínicas han demostrado que la mayoría de los procesos neoplásicos humanos presentan alteraciones en distintos elementos del ciclo celular cuyo resultado se dirige a la pérdida de control del ciclo celular y la proliferación celular aberrante e incontrolada. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado un gran número de compuestos cuyo principal mecanismo de acción es la interferencia con anomalías del ciclo celular.

CICLINAS

La maquinaria del ciclo celular se compone de dos elementos centrales; las quinasas ciclina-dependientes (CDKs) y las ciclinas. Las CDKs fosforilan proteínas en lugares serina y treonina. Estas quinasas suponen una oportunidad de amplificar la señal ya que una sola molécula con actividad quinasa es capaz de modificar gran número de dianas en un corto periodo de tiempo.

Sin las ciclinas las quinasas dependientes de ciclina son inactivas. Cuando se asocian físicamente las ciclinas son capaces de guiar a las cdk hasta los sustratos adecuados y



Fig. 1. complejos cdk-ciclinas fundamentales en cada fase del ciclo celular.

de inducir su actividad catalítica. Existen diferentes complejos de quinasas dependientes de ciclinas-ciclinas (CDK:c) que se forman durante las diferentes fases del ciclo; cada uno de estos complejos fosforila un abanico diferente de proteínas. De forma general se puede decir que los niveles de CDKs son relativamente constantes durante el ciclo, mientras que lo que varía son los niveles de ciclinas. Esto indica que, en parte, el comportamiento de estos complejos está determinado por estos niveles oscilantes de ciclinas. En mamíferos se han identificado 9 CDKs y 16 ciclinas; A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I, K, T1 Y T2. Todas ellas comparten una región homóloga conocida como caja de ciclinas, que es el dominio que utilizan para unirse y activar CDKs.

TABLA I
CICLINAS EN MAMÍFEROS

CICLINAS	CDK ASOCIADA	FUNCIÓN
A	CDK1(CDC2), CDK2	Entrada en fase y transición en fase S
B1, B2	CDK1	Salida de G2, mitosis
C	CDK8	Transición G0-S
D1, D2, D3	CDK4, CDK6	Transición G0-S
E	CDK2	Transición G1-S
F	¿?	Transición G2-M
G1, G2	CDK5	Respuesta ante daño DNA
H	CDK7	Activación de cdk, regulación transcripcional, reparación DNA
I	¿?	
K	¿?	Regulación transcripcional cdk
T1, T2	CDK9	Regulación transcripcional

FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN DIRECTAMENTE A NIVEL DEL CICLO CELULAR

En este grupo se incluyen fármacos dirigidos a modular bien de forma directa constituyendo agentes que interaccionan con el centro catalítico de las quinasas reguladoras del ciclo celular o bien de forma indirecta a través de agentes que modifican la expresión o síntesis de moléculas reguladoras del ciclo o de sus inhibidores.

Dentro de este apartado podemos señalar fundamentalmente dos fármacos:

—Flavopiridol: el flavopiridol inhibe la fosforilación de quinasas. Su actividad es muy fuerte en quinasas dependientes de ciclinas (cdk-1, -2, -4, -6, y -7) y menos en receptor tirosin quinasa (EGFR) receptores asociados a tirosin quinasa (pp60 Src) y en las quinasas transductoras de señales (PKC y Erk 1). Aunque la actividad inhibidora se centra principalmente en las CDKs, la acción citotóxica del Flavopiridol no se limita solo a las células que se encuentran dentro del ciclo celular, sino que también influye a las quiescentes, sugiriendo que su actividad sobre CDKs no debe exclusivamente a su acción directa sobre CDKs. Se sugiere que principalmente actúan sobre CDK2 y CDK4 aunque la acción sobre estas es indirecta. Además de la inhibición de CDKs el flavopiri-

dol presentaría funciones adicionales, como control indirecto de transcripción de proteínas no involucradas en el ciclo celular, activación directa o indirecta de EGFR o inhibición directa/indirecta de quinasas (pp60 Src, PKC, Erk-1) y DK9/cT1 (PTEFb) que bloquea la transcripción relacionada con la RNA polimerasa II. Otros estudios describen también que flavopiridol reprime la transcripción del promotor de ciclina D1 resultando en la depleción de ciclina D de las células tratadas. Este descenso en los niveles de D1 permite la redistribución de p27 a cdk2 y puede contribuir a la inhibición de cdk2 después de tratamiento con flavopiridol.

El flavopiridol afecta la expresión de genes de supervivencia como *mcl1* y *c-myc* en células de linfoma pudiendo provocar apoptosis. El flavopiridol se ha ensayado en estudios de fase I en los que el fármaco se administró en infusión continua durante 72 horas o en bolus diario durante cinco días consecutivos. Las principales reacciones de toxicidad descritas fueron diarrea, hipotensión y síndrome pro-inflamatorio caracterizado por fatiga y cuadro algico a nivel de áreas tumorales. La dosis máxima tolerada en estos estudios oscila entre 50 y 78 mg/m² dependiendo del uso o no de loperamida en infusión continua para controlar el desarrollo de diarrea. En las dosis y regímenes utilizados en estos estudios, se alcanzan niveles plasmáticos de flavopiridol por encima de las concentraciones necesarias para inducir efectos anti-proliferativos en estudios preclínicos. En los trabajos iniciales se observaron indicios de actividad biológica en pacientes afectados de linfoma, carcinoma renal, cáncer de próstata, cáncer gástrico y cáncer de colon. Se ha comprobado asimismo que el flavopiridol inhibe la P-TEFb (factor B de elongación de la transcripción positiva, también conocido como CDK9) responsable del proceso de elongación en la transcripción, un paso necesario para la replicación del HIV. De esta manera, estos recientes resultados han proporcionado el fundamento teórico para los ensayos con flavopiridol en neoplasias dependientes de HIV.

—UCN-01, el 7-hidroxi-estautosporina constituye un inhibidor de la protein-quinasa C. UCN-01 ejerce una acción compleja en el ciclo celular y sobre sus proteínas reguladoras. El fármaco induce parada en fase G1 del ciclo celular y acumulación de las proteínas P21 y P27. En estudios de células tumorales deficientes en P53 que han sido expuestas a estímulos letales, el tratamiento con UCN-01 impide la parada del ciclo celular en fase G2 previo a la mitosis. Esta parada en condiciones fisiológicas sirve para reparar errores en la replicación del ADN antes de la mitosis. La pérdida de este mecanismo de regulación produce una respuesta apoptótica. Un punto importante es la inducción preferente de efectos citotóxicos en células tumorales con mutaciones del gen supresor P53. Este efecto se basa en que las células interrumpen su ciclo de manera fisiológica después de sufrir daños en el ADN. En estas circunstancias, se precisa prolongar la fase G2 para permitir la reparación de los daños. Ya que la UCN-01 anula el punto de control de G2/M, la exposición a este fármaco después del daño del ADN provoca una mitosis acelerada e inapropiada conduciendo la célula a la apoptosis.

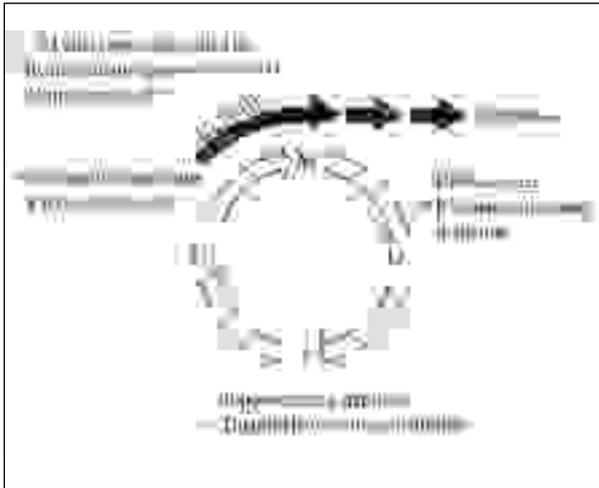


Fig. 2. Mecanismo de acción del UCN-01.

La anulación del efecto puede explicarse por la inhibición de CHK1, una proteína quinasa importante para el control del punto de restricción de G2. El primer ensayo clínico de UCN-01 se desarrolló en el NCI. Una característica interesante de este ensayo fue la importante diferencia específica de la especie observada en los parámetros farmacocinéticos. Mientras los modelos preclínicos habían sugerido una vida media en plasma relativamente corta, los parámetros farmacocinéticos obtenidos en este ensayo revelaron una vida media prolongada (más de seiscientas horas), aproximadamente cien veces mayor que en los modelos preclínicos. Se consideró que la gran avidéz del fármaco por unirse a la α_2 -glicoproteína ácida del suero humano es la responsable de este hallazgo clínico.

Inicialmente la pauta del fármaco para la fase I consistía en administrarlo cada dos semanas, lo cual habría sometido a los pacientes a una indebida acumulación de fármaco y con bastante probabilidad a una toxicidad severa. Por tanto, la información obtenida mediante análisis farmacocinético en tiempo real permitió a los investigadores enmendar el protocolo después de que tan sólo nueve pacientes hubieran sido tratados con la pauta inicial. Otros 38 pacientes fueron tratados con un protocolo modificado (administración cada cuatro semanas) sin que hubiese evidencias de muertes relacionadas con la acumulación del fármaco. Los principales efectos tóxicos fueron mialgias, hiperglucemia sintomática, acidosis láctica, náuseas, vómitos e hipoxemia pulmonar. No se observó en ningún caso mielosupresión. Se evidenció en este ensayo respuesta parcial en el caso de un paciente con melanoma metastásico y evidencia de enfermedad estable durante más de tres años en otro paciente con linfoma anaplásico. Actualmente se están llevando a cabo ensayos con infusiones más cortas y combinación con cisplatino y gemcitabina.

FÁRMACOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

La química combinatoria y el diseño estructural son valiosas herramientas a la hora de generar nuevas clases

de inhibidores de CDKs, manteniendo como diana el lugar de unión de ATP. Algunos de estos nuevos inhibidores son derivados de purinas sustituidas, debido al estudio de la purina olomucina. Esta generación de compuestos presentan buena selectividad pero sólo causan inhibición moderada de la actividad CDK.

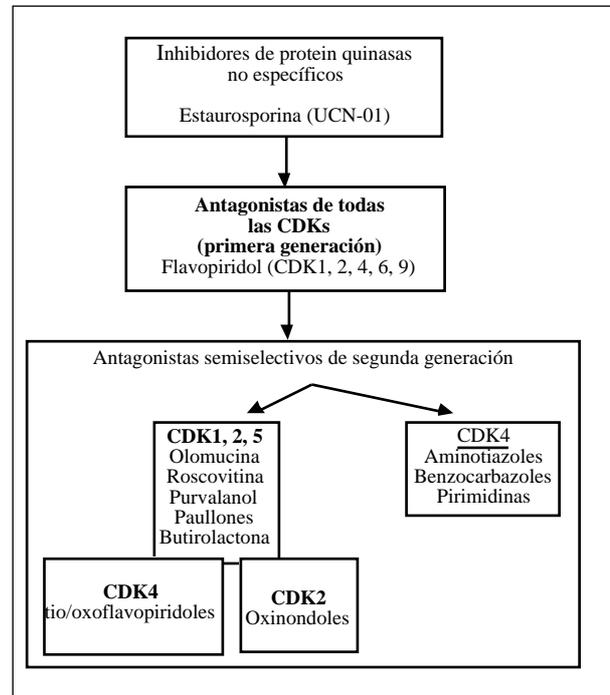


Fig. 3. Esquema de los fármacos inhibidores de ciclo celular.

Modificaciones posteriores como purvalanol B es más potente que sus antecesores y es altamente selectivo para CDKs. Análogos de este compuesto inhiben el crecimiento de muchas líneas tumorales con parada en G1 y G2. Además de purinas y pirimidinas sustituidas se han descrito otro tipo de inhibidores de cdk2, cdk4 y cdc2 y otros que demuestran alta selectividad por cdk4.

Algunos de estos compuestos muestran afinidad en un rango nanomolar y sólo inhiben otras proteínas quinasa a niveles micromolares. Los tumores tratados a concentraciones inferiores a micromolar presentan acumulación de pRB hipofosforilado y arresto en G1 y G2. Estos compuestos presentan selectividad por células transformadas con valores de IC₅₀ significativamente menores para tumores que para células normales.

—RK-682 (3-hexadecanoil-5-hidroxiimetiltetrónico): constituye un inhibidor específico de la fosfatasa tirosina proteína (PTP). El RK682 fue aislado a partir de metabolitos microbiales. *In vitro*, el RK682 inhibe la actividad de desfosforilación del CD45 y del VHR con una IC₅₀ = 50 o 2,0 μ mol respectivamente. *In situ*, el ortovanadato sódico y el RK682 incrementan los niveles de fosfotirosina de las células BALL-1, una línea de leucemia de células B, pero en cambio no los niveles de fosfoserina-treonina. Los inhibidores de tirosinafosfatasa,

sin embargo, presentan acción en la progresión del ciclo celular provocando la parada de éste. El ortovanadato sódico inhibe la progresión a nivel de G2M mientras que RK-682 lo hace a través de su inhibición de fosfatasa dependientes de tirosina en la transición G1S.

—K252A: este fármaco constituye un indolcarbazol capaz de inhibir la señal de transducción mediada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) a nivel de gliomas. Se ha comprobado recientemente su efecto en las quinasas dependientes de ciclina promoviendo la parada del ciclo celular fundamentalmente en cultivos de gliomas. Se piensa que ejerce su acción a través de la hipofosforilación de la proteína RB sobreactivando P21 y disminuyendo la actividad de CDC2 y CDC25C.

—CGP78850: su acción se dirige sobre la modulación de las quinasas tirosin-dependientes, siendo un potente competidor de GRB2 y de la interacción con SH2-fosfo péptido. Este inhibidor podría actuar a nivel de AKT y PTEN provocando el aumento de la expresión de algunos miembros de la familia INK4 y promoviendo de esta manera la inhibición en la progresión del ciclo celular.

—FR182877: se ha aislado de la fermentación en cadenas de estreptomices SP9885. Durante las medidas espectrométricas y en los estudios de cristalografía y primeros ensayos biológicos, se comprobó el efecto de este fármaco sobre las quinasas dependientes de ciclina, especialmente CDK2, CDK4 y CDK6. Asimismo se ha observado que presenta una acción que desregula el ensamblaje del microtúbulo ligada al dominio activo de la α -tubulina. Su acción a nivel de CDK4 y CDK6 junto a su papel sobre el microtúbulo han demostrado actividad a nivel de líneas celulares de cáncer de mama, colon y gliomas.

—Otros fármacos en estudio en este mismo grupo con acción directa sobre CDKs son: olomoucine, roscovitine, puvalanol B, dihidroindolo[3,2-d][1]benzacepinone kenpaullone, indirubin-3-monoxime y nuevos diaminotiazoles tales como AG12275.

FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA EXPRESIÓN O SÍNTESIS DE MOLÉCULAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR

Una de las alteraciones más frecuentes en las células tumorales viene definida por la sobreactivación de vías de transducción de señal cuyo efecto último se dirige a la inducción de proliferación celular. En este sentido, las vías de transducción de señal constituyen una clara diana terapéutica. Uno de estos agentes es el análogo de la rapamicina CCI-779 y CCI-7709. La rapamicina se une a la inmunofilina FKBP-12 (proteína que se une a la FK506) y el complejo rapamicina-inmunofilina inhibe la MTOR permitiendo la modulación de la traducción. Dado que la rapamicina es poco soluble a la par que poco estable, se han sintetizado derivados para mejorar su perfil farmacocinético.

El fármaco CCI-779 constituye una lactona macrocíclica análoga a la rapamicina. En un ensayo de fase I de CCI-779 con una pauta diaria durante cinco días cada dos semanas, se alcanzó una DMT de 19 mg/m²/día durante cinco días. La toxicidad cutánea, en concreto "rash" y foliculitis, fue importante como también lo ha sido en el caso de otros fármacos dirigidos a vías de transducción de señal. Se observó asimismo hipertrigliceridemia, trombocitopenia grado III e hipocalcemia. Es de interés señalar que no se observaron signos clínicos de inmunosupresión. El metabolismo del fármaco es citocromo P450-3A4 dependiente y el fármaco se excreta por la orina. Se esperaban interacciones significativas con fármacos anticonvulsivantes, de modo que se está llevando a cabo un ensayo separado de fase-I con pacientes afectados de glioma a los que se les administra CCI-779 y anticonvulsivantes. Se constató actividad antitumoral en pacientes con carcinoma de células renales. También se están llevando a cabo ensayos clínicos para estudiar en ensayos de fase II el CCI-779 en pacientes con carcinoma de células renales, así como combinaciones de este fármaco con 5-fluorouracilo y gemcitabina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaussade L, Eymin B, Brambilla E, Gazzeri S. Expression of p15 and p15.5 products in neuroendocrine lung tumours: relationship with p15(INK4b) methylation status. *Oncogene* 2001; 20: 6587-96.
2. Gilbert DM. Making sense of eukaryotic DNA replication origins. *Science* 2001; 294: 96-100.
3. Shah MA, Schwartz GK. Cell cycle-mediated drug resistance: an emerging concept in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2168-81.
4. Palazzo JP. Cyclin-dependent kinase inhibitors—a novel class of prognostic indicators. *Hum Pathol* 2001; 32: 769-70.
5. Sedlacek HH. Mechanisms of action of flavopiridol. *Crit.Rev.Oncol Hematol* 2001; 38: 139-70.
6. Muchardt C, Yaniv M. When the SWI/SNF complex remodels... the cell cycle. *Oncogene* 2001; 20: 3067-75.
7. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001; 411: 342-8.
8. Nakayama KI, Hatakeyama S, Nakayama K. Regulation of the cell cycle at the G1-S transition by proteolysis of cyclin E and p27Kip1. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 853-860.
9. Jones SM, Kazlauskas A. Connecting signaling and cell cycle progression in growth factor-stimulated cells. *Oncogene* 2000; 19: 5558-67.
10. Wilkinson MG, Millar JB. Control of the eukaryotic cell cycle by MAP kinase signaling pathways. *FASEB J* 2000; 14: 2147-57.
11. Nurse P. A long twentieth century of the cell cycle and beyond. *Cell* 2000; 100: 71-8.
12. Bartek J, Lukas J, Bartkova J. Perspective: defects in cell cycle control and cancer. *J Pathol* 1999; 187: 95-9.
13. Dictor M, Ehinger M, Mertens F, Akervall J, Wennerberg J. Abnormal cell cycle regulation in malignancy. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: S40-S52.
14. Lundberg AS, Weinberg RA. Control of the cell cycle and apoptosis. *Eur J Cancer* 1999; 35: 531-9.
15. Roussel MF. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene* 1999; 18: 5311-7.
16. Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. *Cell* 1999; 97: 431-4.
17. Eastman A, Rigas JR. Modulation of apoptosis signaling pathways and cell cycle regulation. *Semin Oncol* 1999; 26: 7-16.
18. Shapiro GI, Harper JW. Anticancer drug targets: cell cycle and checkpoint control. *J Clin Invest* 1999; 104: 1645-53.
19. Michalides RJ. Cell cycle regulators: mechanisms and their role in aetiology, prognosis, and treatment of cancer. *J Clin Pathol* 1999; 52: 555-68.
20. Amon A. Controlling cell cycle and cell fate: common strategies in prokaryotes and eukaryotes. *Proc.Natl Acad Sci U.S.A.* 1998; 95: 85-6.
21. Kerkhoff E, Rapp UR. Cell cycle targets of Ras/Raf signalling. *Oncogene* 1998; 17: 1457-62.

Revisión crítica sobre nuevas dianas

J. R. GERMÀ LLUCH

Institut Català d'Oncologia. Hospital Durán i Reynals. Barcelona

Argumentar en contra de los fármacos, hoy en día denominados de diseño, cuyo objetivo es impactar en dianas específicas propias de las células neoplásicas, parece a simple vista una postura retrógrada o al menos *out of fashion*.

Los que tenemos la responsabilidad de gestionar (en el sentido más amplio y benigno de la palabra) instituciones académicas capacitadas para abarcar el vasto abanico de la investigación clínica y translacional contra el cáncer, debemos integrar la enorme información que se genera, la mayoría allende de nuestras fronteras, sobre las terapéuticas novedosas basadas en el conocimiento progresivo adquirido sobre la fisiopatología bio-molecular del cáncer. Desglosar lo que son meras teorías más o menos bien argumentadas de las realidades terapéuticas, dicho de otra forma, separar las expectativas largo tiempo deseadas de la evidencia de su efectividad es una tarea cada vez más ardua, y porqué no decirlo, problemática y no demasiado bien vista por el "establishment" actual.

Realizar una crítica sistemática de cada una de las nuevas dianas expuestas por los ponentes anteriores sería un ejercicio de soberbia fuera del alcance de mis pocos conocimientos en biología molecular y en la extensa farmacología que abarcan: anti-trasmisores de señales, anticuerpos, oligoelementos, etc. Dejo al compañero oncólogo, lector y oyente, la facultad de juzgar los argumentos y la evidencia científica, que bien seguro habrán expuesto con detalle y brillantez mis predecesores.

Mi enfoque va ser distinto. El de un oncólogo médico que lleva en contacto con el cáncer los pasados 25 años, y que ha hecho de ello un oficio más que una profesión. Uno de los muchos que ha vivido la auténtica revolución de nuestra especialidad, ganada con el esfuerzo cotidiano, el empleo sistemático de la metodología científica, cierta creatividad y una buena dosis de sentido común. Este perfil hace que con respecto al desarrollo de los nuevos productos antineoplásicos de diseño me preocupen fundamentalmente tres cuestiones:

1. La omisión generalizada de considerar el cáncer como un "legado de la evolución".
2. El desplazamiento masivo de toda la investigación clínica hacia este terreno, dejando cerca de la anécdota, la búsqueda de nuevos citostáticos de los denominados clásicos.
3. La relación de la farmaindustria con el mundo académico y con los gestores de dichas instituciones.

EL CÁNCER COMO LEGADO DE LA EVOLUCIÓN

Diversos científicos reconocen que la antigüedad de algunos oncogenes se remonta a la friolera de 800 millones de años. Su función es tan primordial, que no sólo los mecanismos de selección natural no los ha eliminado sino que la mayoría de ellos están implicados en funciones primordiales de la célula normal.

Existen dos características intrínsecas de nuestra historia evolutiva que han facilitado el desarrollo de la neoplasia:

1. La imperfección en la replicación fidedigna del DNA (el código genético no es sacrosanto), lo que permiten pequeños cambios que permiten la evolución.

2. La necesidad fisiológica de realizar funciones fundamentales que poseen o usan mecanismos con gran potencial de malignidad: plasticidad, proliferación acelerada, motilidad, invasividad, etc, como acontece en el desarrollo del embrión, en la inflamación o en la curación de una herida, entre otros.

El cáncer refleja la explotación del aprendizaje obtenido por algunas células en estos últimos 800 millones de años para sobrevivir al estrés, clonarse y expandirse por el territorio hostil circundante. *Por tanto, toda terapéutica debe luchar contra un ejército cuyas defensas son de las mejor entrenadas que existen.*

Pongamos un ejemplo enormemente gráfico que compete al paradigma de las drogas de diseño: el STI 571 (Glivec®); el fármaco que es considerado como "la prueba de la hipótesis". La efectividad de esta antitirocin-Kinasa es irrefutable. Los resultados obtenidos en la fase crónica de la leucemia mieloide son excelentes y sobrepasan cualquier expectativa inicial. Pero, en mi modesta opinión, la respuesta de la LMC al ataque de este nuevo insulto, esta vez diseñado por el hombre, es de tal magnitud que demuestra la capacidad apabullante que tienen las células tumorales para defenderse contra cualquier nueva terapia. En apenas unos pocos años y unos miles de pacientes tratados con STI 571, la LMC ha desarrollado un extenso programa de resistencias (ver tabla adjunta), que abarca desde la amplificación del gen Bcr-Abl, hasta el aumento de la expresión de la familia de las MDR, pasando por el aumento de expresión de la proteína Bcr-Abl o la amplificación del gen Bcr-Abl. Nuevas mutaciones puntuales en el gen bcr-abl que hacen la tirosin-quinasa bcr-abl insensible al fármaco, se describen continuamente, demostrando

que las células tumorales sometidas a la presión constante de un fármaco oral administrado diariamente, desarrollan un mecanismo de selección darwiniano progresivo y lleno de recursos. La capacidad de aumentar la actividad del efector BTK puede saltarse la inhibición del enzima y fosforilar otros efectores capaces de activar las señales "downstream" que promueven de nuevo el crecimiento y la supervivencia de las células leucémicas.

DIVERSIFICAR EL RIESGO ES UNA MEDIDA PRUDENTE

Sólo hay que mirar con atención el número de abstracts dedicados a la quimioterapia mal llamada "clásica" en el Congreso de la ACCR en comparación a aquellos referentes a los fármacos diseñados contra nuevas dianas. Probablemente la relación supera con mucho la proporción 20 a 1.

La mayoría de las compañías farmacéuticas han apostado por un pleno en los números de los fármacos que actúan contra las nuevas dianas bio-moleculares. Pero cualquier buen jugador de ruleta sabe que esta apuesta es arriesgada, y que cubrirse jugando a color, línea o caballo es una buena medida para enjugar las pérdidas. La banca y la bolsa son dos buenos ejemplos de la política fehaciente de diversificar el riesgo. Compañías punteras apenas tienen en desarrollo uno o dos fármacos quimioterápicos "convencionales". Acaso no hay centenares de miles sino millones de pacientes con cáncer curados gracias a esa quimioterapia. Estoy convencido que lo recóndito de la selva brasileña o en la profundidad de los océanos existen sustancias enormemente activas contra muchas enfermedades neoplásicas.

LA RELACIÓN DE LA FARMAINDUSTRIA CON EL MUNDO ACADEMICO Y SUS GESTORES

La investigación clínica tiene como objetivo *exclusivo* beneficiar a los futuros pacientes de la enfermedad en cuestión. Para ello, es necesario someter a los pacientes actuales a la rigurosidad del ensayo clínico realizado según las normas de buena práctica clínica, único sistema

para salvaguardar sus intereses y derechos.

Dada la complejidad de este tipo de experimentos, los distintos agentes que participan en ellos, léase Instituciones, investigadores, farmaindustria, comités de ética, autoridades sanitarias o compañías que investigan por contrato, debido a sus diferentes y en principio legítimos intereses, producen una serie de interacciones difíciles de mantener en equilibrio. Aunque el peso económico de la investigación clínica recae fundamentalmente en manos de las compañías farmacéuticas, sin las cuales no podría llevarse a cabo el progreso científico en este ámbito, el contrapeso natural de sus intereses de mercado recae en la Instituciones Académicas, que no deben ni pueden eludir este compromiso.

La impresión de algunos investigadores, entre los que me incluyo, es que existe una aceleración en el mundo de los ensayos clínicos que supera con mucho la recomendable para poder asentar los conocimientos novedosos que la tecnología moderna esta aportando. Es paradójico que seis meses antes que se publique formalmente en una revista peer-review un ensayo en fase I multi-nacional con un nuevo fármaco de diseño, se conozcan resultados negativos en un ensayo en fase III con ese mismo fármaco en combinación con quimioterapia. Algo muy alarmante desde mi punto de vista puede suceder de seguir con tanta precipitación: qué fármacos activos y válidos en el tratamiento del cáncer sean desechados debido a la laxitud y falta de reflexión inherente a un exceso de ganas de obtener buenos resultados.

Por otro lado, creo que tenemos una oportunidad maravillosa, difícilmente posible hace unos pocos años, como es integrar los conocimientos moleculares translacionales con la respuesta obtenida en cada uno de nuestros pacientes. No se trata ya, como antes, de introducir centenares o miles de casos indiscriminados en cada ensayo terapéutico, sino de reclutar unos pocos en los que conozcamos a fondo el comportamiento molecular de su tumor, la respuesta al tratamiento y la evolución definitiva del enfermo.

Quiero enfatizar que los responsables de que se realicen este tipo de ensayos debemos ser todos y cada uno de los oncólogos médicos dedicados al tratamiento del cán-

TABLA I

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LA LMC FRENTE AL INSULTO DEL STI 571 (IMATINIB MESILATO)

Basada en la LMC

Bcr-Abl dependiente	Mutaciones en el gen	T315I, E255K, M351T, G250E, F317I
	Amplificación del Gen	
Bcr-Abl- independiente	Otras mutaciones	BTK and ATP syntetase expression
	Señales de supervivencia	Lyn Kinasa, MAP kinasas

Aumento de MDR1

Basada en el huésped

Unión a la Alfa1 glicoproteína.
Aumento del metabolismo del fármaco

cer. No hay excusas para cambiar nuestro objetivo. Nosotros somos los paladines del enfermo que cada día se sienta frente a nosotros esperando nuestro mejor hacer.

Una llamada de atención final acerca del comportamiento de los estamentos gerenciales de algunas instituciones Académicas: Deben recordar que su principal objetivo es velar porque los ensayos que se realizan en

su Instituciones cumplan con el objetivo primordial de los mismos, es decir una vez más, la mejoría del tratamiento de sus pacientes con cáncer. Entrar en criterios meramente economicistas o de prestigio es inclinar el difícil equilibrio del que hacíamos mención anteriormente hacia intereses que no son los que los enfermos nos exigen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mauro MU, et al. STI 571: a paradigm of new agents for cancer therapeutics. *JCO* 2002; 20: 325-34.
2. Gorre ME, et al: Clinical resistance to STI 571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 876-80.
3. Von Bubnoff N et al: BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI 571: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 487-91.
4. Hofmann WK, et al: Relation between resistance of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia to the tyrosine kinase inhibitor STI 571 and gene expression profiles: a gene expression study. *Lancet* 2002; 359: 481-6.
5. Simone JS. Understanding Cancer Centers. *JCO* 2002; 20: 4503-7.
6. Greaves M. Cancer: The evolutionary legacy. Oxford University Press, 2000.
7. Tolcher,AW et al: The multi-functional, multi-Institutional and sometimes even global Phase I study: A better life for phase I evaluations or just "Living Large"? *JCO* 2002; 20: 4276-8.
8. Baselga J, et al: Phase I safety, Pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal Growth factor receptor Tyrosine Kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *JCO* 2002; 20: 4292-302.

Inhibidores de la COX-2

M. ARNEDOS, M. GUIX, F. VÁZQUEZ, L. SANTOMÉ, R. SALAZAR, J. TABERNERO

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

INTRODUCCIÓN

La enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandina sintasa inducible, se ha constituido en los últimos años como una diana terapéutica farmacológica muy prometedora para la prevención y el tratamiento de muchos tumores humanos, con el desarrollo de inhibidores específicos llamados inhibidores de la COX-2.

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima limitante en la síntesis de las prostaglandinas, convirtiendo el ácido araquidónico en la prostaglandina H₂. Se han identificado dos isoformas de esta enzima. La COX-1 está constitutivamente expresada en la mayoría de tejidos y tiene un papel fundamental en la homeostasis de los tejidos. En la mayoría de células y tejidos, la COX-2 es una isoforma inducible cuya expresión se ve estimulada por factores de crecimiento, citocinas y promotores tumorales (1,2). De forma adicional, COX-2 responde a muchos oncogenes incluyendo *v-src*, *v-Ha-ras*, *HER-2/neu* y *Wnt*. A pesar de la similitud estructural entre las dos isoformas, COX-1 y COX-2 difieren de forma sustancial en la regulación de su expresión, en el rol de la biología tisular y de la enfermedad (Tabla I) (3). En la última década se ha efectuado un desarrollo muy impor-

tante en el conocimiento del rol funcional de COX-2 en el crecimiento celular, muerte celular, motilidad celular y en el cáncer. Se ha detectado una expresión aberrante de COX-2 en múltiples tumores humanos, incluyendo colon, pulmón, próstata, mama, piel, esófago, páncreas y vejiga urinaria (Tabla II). Además, en los últimos años, numerosos estudios con inhibidores de esta enzima han generado resultados esperanzadores. Los inhibidores inespecíficos de COX, los anti-inflamatorios no-esteroides (AINEs), y los recientemente desarrollados inhibidores específicos de la COX-2 han demostrado efectos significativos en la reducción de la incidencia y progresión de los tumores, tanto en modelos animales como en el tratamiento de pacientes con cáncer (4-6).

INHIBIDORES DE LA COX-2 Y PREVENCIÓN TUMORAL

El mecanismo preciso por el cual los inhibidores de la COX-2 pueden prevenir el desarrollo de cáncer no están conocidos en su totalidad. Algunos de los mecanismos incluyen: reducción en los productos del ácido araquidónico, prevención del daño genético inducido por los radicales libres, interferencia de la activación

TABLA I

PROPIEDADES DE COX-1 Y COX-2

	<i>COX-1</i>	<i>COX-2</i>
Expresión	Constitutivo	Inducible
Tamaño del gen	22 kb	8,3 kb
RNAm transcripción	2,7 kb	4,5 kb, con múltiples secuencias de Shaw-Kamen
Tamaño de la proteína	72 kDa	Doblete 72/74 kDa
Localización	Retículo endoplásmico, cubierta nuclear	Retículo endoplásmico, cubierta nuclear
Patrón de expresión	Mayoría de tejidos, incluyendo estómago, riñón, colon y plaquetas	Regiones de cerebro y riñón, macrófagos activados, sinoviocitos durante la inflamación, células epiteliales malignas Expresión estimulada por citocinas, factores de crecimiento, oncogenes y promotores tumorales

TABLA II

SOBREEXPRESIÓN DE COX-2 EN TUMORES HUMANOS

Localización órgano

Cáncer de mama
 Displasia cervical y cáncer cervical
 Cáncer de próstata
 Cáncer de células transicionales vesical
 Hepatocarcinoma
 Cáncer de páncreas
 Cáncer de piel
 Cáncer de pulmón
 Cáncer de cabeza y cuello
 Adenomas y cáncer colorrectal
 Cáncer gástrico
 Cáncer de esófago y esófago de Barrett

metabólica de los carcinógenos, reducción en la proliferación, inducción de apoptosis, immunoestimulación y efectos antiangiogénicos.

La justificación del papel preventivo tumoral de los inhibidores de la COX-2 viene avalada por cinco líneas de investigación básicas:

—COX-2 está comúnmente sobreexpresada en tumores y lesiones pre-malignas humanas.

—La inducción de COX-2 estimula la carcinogénesis en modelos pre-clínicos (7)

—Los inhibidores de la COX y las deleciones del gen de la COX-2 inhiben la carcinogénesis en modelos animales tanto inducidos por carcinógenos como genéticamente inducidos (8).

—Los inhibidores no-selectivos de la COX reducen la incidencia de adenomas colorrectales y cáncer colorrectal, así como la mortalidad específica por cáncer en algunos estudios observacionales.

—Los inhibidores de la COX han demostrado poder producir regresión de lesiones pre-cancerosas en estudios de cohortes en pacientes con cáncer colorrectal genético o esporádico (9).

El estudio pivotal en el campo de la quimioprevención tumoral con los inhibidores de la COX-2 fue desarrollado por el NCI, Pharmacia y Pfizer. En este estudio 83 pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar (FAP) fueron randomizados en un estudio doble ciego a recibir celecoxib durante 6 meses a la dosis de 400 mg dos veces al día o placebo. Este estudio demostró que en la rama de tratamiento existía una reducción del número de pólipos en áreas bien delimitadas del 28%, presentando un 53% de los pacientes una reducción igual o superior al 25%. En este estudio se observó, además, una reducción global de los pólipos colorrectales y duodenales (10,11). Los resultados de este estudio motivaron que la FDA y otras autoridades regulatorias aprobaran la indicación de celecoxib para la reducción del número de pólipos colorrectales en los pacientes con FAP junto con las medidas convencionales de seguimiento y de profilaxis quirúrgica. En la actualidad la eficacia de los inhibidores de la COX-2 se está evaluando en la prevención de cáncer colorrectal en pacientes

de riesgo como los afectados de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC) y los pacientes con historia de adenomas previos.

En estudios preclínicos con modelos de ratas y ratones se ha demostrado que tanto con inhibidores inespecíficos como con inhibidores selectivos de COX-2 la incidencia de tumores y la multiplicidad se reduce de forma significativa. En estos modelos, los tumores que se desarrollan en los animales tratados son de un tamaño menor que los de los animales no tratados (12-18). Existen otros estudios pre-clínicos que han demostrado la eficacia preventiva de los inhibidores de COX en la aparición de tumores de piel, vejiga, mama y aerodigestivos (19-22). Con respecto a los modelos de cáncer de mama, dos estudios han demostrado una inhibición de la multiplicidad y de la incidencia de los tumores mamarios en ratas tras la administración de celecoxib y nimesulide respectivamente (23,24). También existen experimentos que han demostrado efectividad en la quimioprevención de tumores esofágicos. En un estudio con el inhibidor de COX-2 MF-Tricíclico, se observó una disminución de la inflamación, de la actividad COX-2 y de la incidencia de adenocarcinoma en un modelo de neoplasia asociada al esófago de Barrett en ratas (25). En un estudio clínico, el grupo de Stanford ha demostrado que el rofecoxib administrado durante 10 días a la dosis de 25 mg/día reduce la expresión de COX-2 en un 77%, el contenido de PGE2 de la mucosa en un 59% y la proliferación celular en un 62.5% en pacientes con esófago de Barrett (26).

En la actualidad se están desarrollando múltiples estudios fase II/III de quimioprevención en colon, esófago, vejiga, piel, próstata y mama.

INHIBIDORES DE LA COX-2 Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Existen hoy en día suficientes resultados para asegurar que los inhibidores de la COX-2 pueden desempeñar un papel muy importante en el tratamiento del cáncer. Los productos prostaglandínicos obtenidos de la acción de la COX-2 (PGE2 y PGI2) regulan puntos clave del desarrollo tumoral tales como la estimulación de la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis y la estimulación de la angiogénesis. Otros estudios han demostrado el papel de la COX-2 en la invasión tumoral y en la inmunosupresión. El hecho de que la COX-2 esté ampliamente expresada en diversos tipos tumorales, incluido el cáncer colorrectal, y, que la alta expresión de COX-2 se correlacione con un estadio tumoral más avanzado y un peor pronóstico, avalan el papel de COX-2 en la génesis tumoral y en la progresión tumoral.

El cáncer colorrectal es el modelo tumoral en el que más se han estudiado los inhibidores de la COX-2 (27). La COX-2 es prácticamente indetectable en el epitelio colónico normal, pero se observa expresada en el 40% de los pólipos adenomatosos y en más del 80% de los tumores invasivos de colon. En modelos preclínicos animales celecoxib ha demostrado incrementar la actividad anti-tumoral del irinotecán y del 5-fluorouracilo,

así como disminuir la severidad de la diarrea asociada al irinotecán. En el último congreso de ASCO se presentó un estudio de cohortes del MDACC que compara la asociación de capecitabina y celecoxib con respecto a capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal metastásico. La combinación produjo una menor incidencia de síndrome mano-pie y diarrea de la esperada y un mayor tiempo a la progresión con respecto al tratamiento en monoterapia (28). Sin embargo, otros dos estudios presentados en el mismo congreso han evaluado la combinación del esquema IFL (irinotecán, 5-FU y leucovorin) asociado a celecoxib. Los resultados preliminares de estos dos estudios fase II no ofrecen ningún beneficio a la combinación de celecoxib e IFL en términos de eficacia y seguridad comparado con los pacientes tratados en estudios randomizados con el esquema IFL (29,30). Otro estudio ha valorado la adición de rofecoxib a la combinación de 5-FU y leucovorin no observando beneficio en la eficacia y si un aumento de toxicidad (31). Sólo la consecución de estudios fase III definirán el beneficio que la adición de los inhibidores de la COX-2 puede aportar a las pautas de quimioterapia convencional.

En la situación de adyuvancia, dos estudios europeos van a evaluar la eficacia de la adición de inhibidores de la COX-2 en pacientes con cáncer colorrectal estadios II y III tras la cirugía radical: el estudio *Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer (PETACC)-5 ACTION (Adjuvant Celecoxib Therapy in Oncology)* y el estudio VICTOR (*VIOXX in Colorectal cancer Therapy: definition of Optimal Regimen*) del *Cancer Research Campaign*. En el estudio ACTION celecoxib se administrará simultáneamente con la quimioterapia y durante tres años de seguimiento en pacientes con cáncer de colon estadio III. Este estudio evaluará la interacción de la quimioterapia adyuvante y la inhibición de COX-2 de forma simultánea, lo que puede producir un efecto antitumoral en la enfermedad micrometastásica. En el estudio VICTOR rofecoxib (Vioxx®) será administrado durante 2 a 5 años tras finalizar el tratamiento adyuvante con quimioterapia en pacientes con cáncer de colon estadios II y III.

Existen observaciones preclínicas que han objetivado

un incremento del efecto de la radioterapia sobre el tejido tumoral sin incrementar la toxicidad sobre el tejido sano cuando simultáneamente se inhibe de forma selectiva la COX-2 (32). Varios estudios fase I-II están evaluando esta combinación en el tratamiento del cáncer rectal.

El cáncer de mama también es un buen modelo para el estudio de los inhibidores de COX-2 (33,34). COX-2 está sobre-expresada en los tumores con sobre-expresión de HER-2/neu, por lo que este grupo de pacientes son una buena población para el estudio de estos agentes (35). Las prostaglandinas derivadas de COX-2 pueden incrementar la actividad aromataza por lo que un régimen que combine inhibidores de la aromataza e inhibidores de COX-2 puede producir un efecto sinérgico. Asimismo, los agentes que interfieren en la actividad de los microtubulos, como el paclitaxel, estimulan la transcripción de COX-2, lo cual puede resultar en una inhibición de la eficacia de este tipo de fármacos. La co-administración de inhibidores selectivos de COX-2 puede incrementar la efectividad anti-tumoral de este grupo de fármacos citostáticos (36).

CONCLUSIONES

En los últimos años se han desarrollado múltiples estudios preclínicos que han evaluado el papel de los inhibidores específicos de COX-2 con resultados muy favorables tanto en la prevención de desarrollo de lesiones pre-malignas y tumores como en el tratamiento de tumores establecidos. Un estudio clínico ha demostrado la eficacia del celecoxib en la disminución de pólipos adenomatosos en pacientes afectados de FAP. Los estudios actualmente en curso están evaluando la eficacia de estos fármacos en poblaciones más generales con objetivos varios: disminución de incidencia de pólipos adenomatosos, incremento de eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y el tratamiento de la enfermedad metastásica. La inhibición de COX-2 promete ser una excelente diana terapéutica en la prevención y el tratamiento del cáncer, especialmente el colorrectal (37).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kutchera W, Jones DA, Matsunami N et al. Prostaglandin H synthase-2 is expressed abnormally in human colon cancer: Evidence for a transcriptional effect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4816-20.
2. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271: 33157-60.
3. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063-73.
4. Gupta RA, DuBois RN. Translational studies on COX-2 inhibitors in the prevention and treatment of colon cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 910: 196-206.
5. Subbaramaiah K, Zakim D, Weksler BB, Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase: A novel approach to cancer prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 201-10.
6. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (Part II). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1609-20.
7. Liu CH, Chang S-H, Narko K et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 18563-9.
8. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL et al. Suppression of intestinal polyposis in ApcD716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809.
9. Hawk E, Lubet R, Limburg P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer* 1999; 86: 2551-63.
10. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *New Engl J Med* 2000; 42: 1946-52.
11. Phillips RKS, Wallace MH, Lynch PM et al. A randomised double-blind placebo-controlled study of celecoxib, a selective

- cyclooxygenase-2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50: 857-60.
12. Fukutake M, Nakatsugi S, Isoi T et al. Suppressive effects of nimesulide, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1939-42.
 13. Jacoby RF, Seibert K, Cole CE et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the Min mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2000; 60: 5040-4.
 14. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409-12.
 15. Nakatsugi S, Fukutake M, Takahashi M et al. Suppression of intestinal polyp development by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in Min mice. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 1117-20.
 16. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL et al. Suppression of intestinal polyposis in ApcD716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-9.
 17. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 293-7.
 18. Sasai H, Masaki M, Wakitani K. Suppression of polyposis in a new mouse strain with a truncated ApcD474 by a novel COX-2 inhibitor, JTE-522. *Carcinogenesis* 2000; 21: 953-8.
 19. Okajima E, Denda A, Ozono S, et al. Chemotherapy effects of nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on the development of rat urinary bladder carcinomas initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Res* 1998; 58: 3028-31.
 20. Riuox N, Castonguay A. Prevention of NNK-induced lung tumorigenesis in A/J mice by acetylsalicylic acid and NS-398. *Cancer Res* 1998; 58: 5354-60.
 21. Matsunaga K, Yoshimi N, Yamada Y et al. Inhibitory effects of nabumetone, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 496-501.
 22. Pentland AP, Schoggins JW, Scott GA et al. Reduction of UV-induced skin tumors in hairless mice by selective COX-2 inhibition. *Carcinogenesis* 1999; 25: 231-40.
 23. Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, Seibert K. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60: 2101-3.
 24. Nakatsugi S, Ohta T, Kawamori T et al. Chemoprevention by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, of 2-amino-1-methyl-6-phrnylmidazol[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary gland carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 886-92.
 25. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 2002; 122: 1101-12.
 26. Kaur BS, Khamnhei N, Irvani M et al. Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and reduces cell proliferation in Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 2002; 123: 60-7.
 27. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Rev* 2001; 1: 11-21.
 28. Lin EH, Morris J, Chau NK et al. Celecoxib attenuated capecitabine induced hand-and-foot syndrome (HFS) and diarrhea and improved time to tumor progression in metastatic colorectal cancer (MCR). *Proc ASCO* 2002; 21: 138b: A2364.
 29. Blanke CD, Benson AB, Dragovich T et al. A phase II trial of celecoxib (CX), irinotecan (I), 5-Fluorouracil (5FU), and leucovorin (LCV) in patients (pts) with unresectable or metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc ASCO* 2002; 21: 127a: A505.
 30. Sweeney C, Seitz D, Ansari R et al. A phase II trial of irinotecan (I), 5-fluorouracil (F), leucovorin (L) (IFL), celecoxib and glutamine as first line therapy for advanced colorectal cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Proc ASCO* 2002; 21: 105b: A2235.
 31. Becerra CR, Frenkel EP, Gaynor R. A phase II study of 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin calcium (LV) plus open-label Rofecoxib in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 2002; 21: 107b: A2240.
 32. Kishi K, Petersen S, Petersen C et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60: 1326-31.
 33. Howe LR, Subbaramaiah K, Brown AMC, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocrine Relat Cancer* 2001; 8: 97-114.
 34. Alshafie GA, Abou-Issa HM, Seibert K, Harris RE. Chemotherapeutic evaluation of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in a rat mammary tumor model. *Oncol Reports* 2000; 7: 1377-81.
 35. Subbaramaiah K, Norton L, Gerald W, Dannenberg AJ. Increased expression of cyclooxygenase-2 in HER-2-over expressing human breast cancer cells. *NCI 7th SPORE Investigators' Workshop*.
 36. Subbaramaiah K, Hart JC, Norton L, Dannenberg AJ. Microtubule-interfering agents stimulate the transcription of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 14838-45.
 37. Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-86.

Productos de origen marino

L. PAZ-ARES

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

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de los tiempos el hombre ha basado su supervivencia en la naturaleza. De este modo, el entorno natural ha sido nuestra principal fuente fundamental de alimentos, protección, vestimenta, transporte y remedios. Este último punto se ilustra fácilmente revisando el elevado número de compuestos derivados de productos naturales que utilizamos habitualmente en nuestra práctica médica diaria (1). Hasta el momento las plantas y microorganismos han sido la fuente primordial de medicamentos, pero podemos anticipar que el ecosistema marino representa una alternativa válida tanto por su extensión (los océanos representan el 70% de la superficie de nuestro planeta) como por su biodiversidad (todos excepto 2 de los 28 *phyla* animales están representados en este ecosistema) (2-4).

La mayoría de los fármacos antineoplásicos disponibles derivan de productos naturales. Estos incluyen compuestos de reciente introducción en el mercado como los taxanos, la vinorelbina o los derivados de la camptotecina. Hasta hace poco tiempo la única contribución marina a la farmacopea antineoplásica ha sido la citarabina, análogo sintético de nucleósidos de citosina, aislado inicialmente de la esponja del Caribe *Criptomita*. Más recientemente un derivado fluorado de la citarabina, gemcitabina, ha demostrado actividad en una amplia variedad de tumores sólidos incluyendo cáncer de páncreas, vejiga, pulmón y mama. En los últimos años, sin embargo, más de 4.000 compuestos de diversas fuentes marinas han sido descritos y muchos de ellos han iniciado su evaluación preclínica y clínica. Este incremento de actividad es básicamente debido a la optimización tecnológica en la colección de muestras del fondo del océano, así como a la posibilidad de la producción a gran escala a través de la acuicultura y la síntesis química (5, 6). Estas premisas sugieren que en el futuro próximo los océanos se convertirán en una fuente relevante de nuevas y diversas estructuras químicas, que pudieran redundar en fármacos antineoplásicos efectivos con nuevos mecanismos de acción.

BRIOSTATINAS

Briostatina 1 (NSC 339555) es una lactona macrocíclica natural aislada del briozoo marino *Bugula neritina*

(7). Este compuesto presenta actividad antitumoral así como efectos inmunomoduladores, probablemente mediados por su capacidad de regular la actividad de las diversas isoenzimas de la familia de la proteína quinasa C (PKC) (8). La briostatina ha demostrado actividad antitumoral en varios modelos *in vitro* e *in vivo* incluyendo leucemias, linfomas, cáncer de ovario y melanoma. Adicionalmente, el compuesto presenta actividad sinérgica con otros agentes antitumorales como vincristina, citarabina, cisplatino, paclitaxel y otros. Esta lactona ha mostrado capacidad para inducir diferenciación en algunas líneas de leucemia, y estimula la producción de citoquinas en los progenitores de médula ósea.

La briostatina 1 ha sido estudiada en ensayos de fase I en varios esquemas de infusión (1-24 horas, semanal) (9). La toxicidad limitante de dosis (TLD) fue mialgia en todos los estudios clínicos. Otras toxicidades relevantes incluyeron astenia, náuseas, vómitos, flebitis y trombopenia. Aunque durante los estudios de fase I se apreciaron respuestas parciales en pacientes con melanoma, linfoma y cáncer de ovario, estudios de fase II posteriores no mostraron actividad significativa en tumores sólidos incluyendo cáncer renal, carcinoma no microcítico de pulmón y melanoma. Se observó, sin embargo, la capacidad de la briostatina para inducir diferenciación en pacientes con leucemia linfocítica crónica refractaria (10). Actualmente hay estudios en curso que combinan la briostatina 1 con otros agentes antineoplásicos como cisplatino, paclitaxel, fludarabina, citarabina o 2-CdA. Asimismo se dispone de una nueva generación de briostatinas diseñadas con ayuda de modelos computarizados (11). Estos análogos retienen el dominio de reconocimiento de las briostatinas pero han sido simplificadas mediante direcciones o modificaciones de otros dominios. Tales modificaciones conllevan diferentes afinidades de los análogos por las diferentes isoenzimas de la familia PKC, y varios de los derivados han demostrado actividad antitumoral significativa en líneas celulares tumorales *in vitro*.

DEPSIPÉPTIDO

Depsipéptido (NSC 630176) es un péptido bicíclico aislado de una cepa de *Chromobacterium violaceum*

ceum (12). Es un inhibidor de la histona deacetilasa, y reduce la expresión de ARNm del oncogén c-MYC, e inhibe el crecimiento de la línea celular transformada por Ha-RAS, NIH-3T3 (13). Este compuesto no afecta a la síntesis de ADN, y causa una inhibición de la progresión del ciclo celular a nivel de G0/G1. El depsipéptido presenta actividad antitumoral en varios modelos de tumores murinos y humanos incluyendo cáncer de estómago, colon, mama y melanoma. Hay actualmente dos estudios de fase I en curso utilizando una infusión de 4 horas semanal o bisemanal, cada 21 días.

DOLASTATINAS

Las dolastatinas son péptidos citotóxicos, cíclicos o lineales, derivados de la *Dolabella auricularia*, un molusco aislado del Océano Índico (14). Las dolastatinas constituyen un grupo de 10 a 15 péptidos de reducido tamaño con capacidad para interaccionar con la tubulina. La dolastatina 10 (NSC376128) fue inicialmente seleccionada para desarrollo clínico debido a su mejor perfil farmacológico preclínico. Este compuesto es extremadamente potente *in vitro*. Su capacidad para inhibir el ensamblaje del aparato microtubular causa un arresto celular en metafase. La dolastatina 10 ha mostrado actividad antitumoral en modelos tumorales *in vivo* frente a leucemias y tumores sólidos. Su estudio clínico se inició con un esquema de administración en bolo cada 3 semanas (15). La TLD fue mielosupresión, y otras toxicidades observadas incluyeron irritación local, flebitis y neuropatía periférica. No se ha visto actividad significativa hasta la fecha en un amplio programa de fase II en tumores sólidos (16).

DIDEMMINAS

Didemmina B es un depsipéptido cíclico aislado del tunicado *Trididemnum solidum* (17). Este compuesto fue evaluado por el NCI hace más de dos décadas, y mostró actividad en diferentes modelos tumorales, siendo ésta dependiente del esquema de infusión. En los estudios clínicos de fase I-II realizados se comprobó su potencial antitumoral principalmente en linfomas y otras neoplasias hematológicas. El desarrollo clínico del fármaco se vio, sin embargo, truncado por su perfil de toxicidad, que incluía neurotoxicidad y cardiotoxicidad. Estos hechos condujeron a la búsqueda de análogos con mejor ventana terapéutica. Posteriormente otro dipsipéptido, la dihidrodidemmina B (aplidina), fue aislado del tunicado Mediterráneo *Aplidium albicans* (18). Este compuesto presenta un amplio perfil de actividad contra tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*. Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, y se ha involucrado su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas (mediante la inhibición de la liberación de EFa1), inhibir la ornitina decarboxilasa y la palmitoil-proteína tioesterasa.

Recientemente se ha apreciado que la apolidina inhibe la expresión de VEGF-R1 en líneas celulares, y que el fármaco provoca una interferencia del ciclo celular a nivel de G1. Durante la evaluación preclínica el compuesto ha mostrado un mejor perfil de neurotoxicidad y cardiotoxicidad que la didemmina B (19).

Hasta el momento se han implementado 5 estudios de fase I con este compuesto evaluando diferentes esquemas de administración (20,21). Las DLTs han sido típicamente toxicidad neuromuscular y emesis. Otras toxicidades observadas incluyen irritación local, mialgias, calambres, astenia y transaminitis. Hallazgos recientes sugieren que los efectos tóxicos neuromusculares pudieran prevenirse (o atenuarse) con la administración concomitante de L-carnitina. Durante el programa de fase I se observó una notable actividad antitumoral en pacientes con tumores sólidos avanzados incluyendo carcinoma renal, melanoma, tumores neuroendocrinos y carcinoma medular de tiroides. Actualmente existen ensayos clínicos de fase II en curso en cáncer renal, colorrectal y medular de tiroides.

ECTEINASCIDINAS

Las ecteinascidinas derivan del tunicado del Caribe *Ecteinascidia turbinata* (22). De estos compuestos con actividad antitumoral significativa contra líneas celulares tumorales murinas y humanas, ET-743 fue seleccionado para posterior desarrollo. Este compuesto es un alcaloide tetrahidroisquinolínico que actúa mediante alquilación selectiva de los residuos ricos en guanina del DNA (23). ET-743 también interactúa con proteínas nucleares y con el aparato microtubular.

ET-743 ha sido inicialmente estudiado en 5 estudios de fase I con diferentes tiempos de infusión (1-72 horas) (24). Las toxicidades más relevantes del compuesto incluyen mielosupresión, astenia, transaminitis y flebitis. Tempranamente se ha observado que los pacientes con elevaciones en las cifras de bilirrubina o fosfatasa alcalina previas a la administración del fármaco, presentan una mayor exposición sistémica al fármaco, y secundariamente mayor toxicidad. Durante el programa de fase I se observaron respuestas objetivas en diversos tumores sólidos incluyendo melanoma, cáncer de mama y ovario, y preferentemente en tumores mesenquimales. Este hecho ha condicionado que el programa inicial de fase II se focalizase en sarcomas previamente tratados (tasa de respuesta: 10-12%) y no tratados (tasa de respuesta: 17%) (25-27). Adicionalmente se ha apreciado una tasa de remisiones significativa (17%) en pacientes con cáncer de mama previamente expuestos a antraciclinas y/o taxanos (28). En la actualidad existen múltiples estudios en curso con el fármaco como agente único (cáncer de pulmón, cáncer renal, melanoma, cáncer de ovario, tumores pediátricos) y en combinación con antraciclinas, platinos y otros compuestos. Asimismo esta próximo a iniciarse un ensayo aleatorizado de fase III de ET-743 frente a DTIC en pacientes con sarcomas previamente tratados.

OTROS COMPUESTOS

Otros compuestos antineoplásicos aislados a partir de organismos marinos en diferentes partes del mundo han demostrado actividad en diversos modelos preclínicos. Entre ellos cabe destacar el Kahalalido F, agente obtenido del molusco hawaiano *Elysia rubefescens*, que parece presentar un perfil citotóxico selectivo contra tumores de mama y próstata (29) El compuesto induce la desestabilización lisosomal y consiguientemente apoptosis no mediada por p53. Este compuesto ha iniciado recientemente evaluación clínica en estudios de fase I en España y Holanda, y resultados preliminares apuntan a transaminitis transitoria como DLT en los esquemas con infusiones de corta duración (30).

Otros compuestos de interés comprenden las cryp-

tofisinias, una familia de antimicrotubulares no taxanos obtenidos de cianobacterias. Un derivado sintético de estos compuestos, LY355703, ha finalizado su evaluación clínica en estudios de fase I, siendo las DLTs mielosupresión y neurotoxicidad (31). El fármaco no parece tener actividad clínicamente significativa. Otro fármaco que parece interferir con la función microtubular es la halichondrina B, obtenida de la esponja japonesa *Halichondria okaday* (32). El tunicado brasileño *Ascidian didemnum granulatum* es la fuente de los alcaloides aromáticos granulatumida y isogranulatumida, que parecen actuar también como inhibidores del ciclo celular a nivel de G2-M (33). Otros compuestos en estudio comprenden topsentina y hamacantina, ácido paraiggnico, macalubaminos y otros polipéptidos activos (34,35).

BIBLIOGRAFÍA

- Cragg GM, Newman DJ, Snader KM, et al. Natural products in drug discovery and development. *J Nat Prod* 1997; 60: 52-60.
- Schwartzmann G, da Rocha AB, Berlinck RGS, Jimeno J. Marine organisms as a source of new anticancer agents. *Lancet Oncol* 2001; 2: 221-25.
- Schwartzmann G. Marine organisms and other novel natural sources of new cancer drugs. *Ann Oncol* 2000; 11: 235-43.
- Cragg GM, Newman DJ. Discovery and development of antineoplastic agents from natural sources. *Cancer Invest* 1999; 17: 153-63.
- Schweitzer J, Handley FG, Edwards J, et al. Summary of the workshop on drug development, biologic diversity, and economic growth. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1294-98.
- Rinehart KL. Antitumor compounds from tunicates. *Med Res Rev* 2000; 20: 1-27.
- Pettit GR, Kamano Y, Herald CL. Antineoplastic agents, 118. Isolation and structure of bryostatin-1. *J Nat Prod* 1986; 49: 661-64.
- Hornung RL, Pearson JW, Beckwith M, Longo DL. Preclinical evaluation of bryostatin as an anticancer agent against several murine tumor cell lines: in vitro and in vivo activity. *Cancer Res* 1992; 52: 101-07.
- Varterasian ML, Mohammad RM, Eilender DS, et al. Phase I study of bryostatin-1 in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16: 56-62.
- Ahmad I, Al-Katib AM, Beck FW, Mohammad RM. Sequential treatment of a resistant chronic lymphocytic leukemia patient with bryostatin 1 followed by 2-chlorodeoxyadenoside: case report. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1328-32.
- Wender PA, Hinkle KW, Koehler MF, Lipka B. The rational design of potential chemotherapeutic agents: synthesis of bryostatin analogues. *Med Res Rev* 1999; 19: 388-407.
- Moore RE. Cyclic peptides and depsipeptides from cyanobacteria: a review. *J Ind Microbiol* 1996; 16: 134-43.
- Ueda H, et al. Action of FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum* No. 968 on Ha-ras transformed NIH3T3 cells. *Biosci Biotech Biochem* 1994; 58: 1579-83.
- Poncet J. The dolastatins, a family of promising antineoplastic agents. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 139-62.
- Pitot HC, McElroy EA, Reid JM, et al. Phase I trial of dolastatin-10 (NSC 376128) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 525-31.
- Wright JJ, Blatner G, Cheson BD. Clinical trials referral resource. *Clinical trials of dolastatin-10. Oncology* 1999; 3: 68-70.
- Shin DM, Holoye PY, Murphy WK, et al. Phase I/II clinical trial of didemnin B in non-small cell lung cancer: neuromuscular toxicity is dose-limiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 29: 145-49.
- Urdiales JL, Morata P, Nunez de Castro I, Sanchez-Jimenez F. Antiproliferative effect of dehydrodidemnin B (DDB), a depsipeptide isolated from Mediterranean tunicates. *Cancer Lett* 1996; 102: 31-37.
- Geldof AA, Mastbergen SC, Henrar REC, Faircloth GT. Cytotoxicity and neurocytotoxicity of new marine anticancer agents evaluated using in vitro assays. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 312-18.
- Anthony A, Paz-Ares L, Twelves C, et al. Phase I and pharmacokinetic (PK) study of aplidine (APL) using a 24-hour, weekly schedule. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 189.
- Raymond E, Ady-Vago N, Ribrag V, et al. Phase I and pharmacokinetic study of alydine, a marine derived compound, given as a 24h infusion every 2 weeks in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000; 11: 134.
- Garcia-Rocha M, Garcia-Gravalos MD, Avila J. Characterisation of antimetabolic products from marine organisms that disorganize the microtubule network: ecteinascidin 743, isohomohalichondrin-B and LL-15. *Br J Cancer* 1996; 73: 875-83.
- Zewails-Foote M, Hurlley LH. Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove. *J Med Chem* 1999; 42: 2493-97.
- Delalogue S, Yovine A, Taamma A, et al. Ecteinascidin-743: A marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients—preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1248-55.
- Demetri G. ET-743 the US experience in sarcomas of soft tissues. *Anticancer Drugs* 2002; 13:S7-S9.
- Delalogue S, Yovine A, Taamma A, et al. Ecteinascidin-743: a marine derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients - preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1248-55.
- Le Cesne A, Judson I, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft-tissue sarcoma (ASTS) in adult: a STBSG-EORTC trial. *Ann Oncol* 2000; 11: 126.
- Zelev L, Yovine A, Brain E, et al. Preliminary results of phase II study of Ecteinascidin-743 (ET-743) with the 24 hour (H) continuous infusion (CI) Q3weeks schedule in pretreated advanced/metastatic breast cancer (A/MBC) patients (Pts). Proceedings of the NCI-EORTC-AACR conference. Amsterdam, November 7-10, 2000: 85 (Abstr 212).
- Kan Y, Fujita T, Sakamoto B, et al. A new cyclic depsipeptide from the hawaiian green alga bryopsis species. *J Nat Prod* 1999; 62: 1169-72.

30. Ciruelos C, Trigo JM, Pardo B, Paz-Ares L, Estaun N, Cuadra C, et al. A phase I clinical and pharmacological (PK) study with Kahalalide F (KH) in patients (pts) with advanced solid tumors (AST) with a continuous weekly (W) 1-hour iv infusion schedule. *Eur J Cancer* 2002; 38: S33 (abstr 95).
31. Menon K, Alvarez E, Forler P, et al. Antitumor activity of cryptophycins: effect of infusion time and combination studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46: 142-49.
32. Kitagawa I, Kobayashi M. Antitumor marine natural products. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17: 322-29.
33. Berlinck RGS, et al. Granulatimide, isogranulatimide and didemnimide E, aromatic alkaloids isolated from the Brazilian ascidian *didemnum granulatum*: structure elucidation, synthesis and G2 checkpoint inhibition activity. *J Org Chem* 1998; 63: 9850-56.
34. Rein KS, Borrone J. Polyketides from dinoflagellates: origins, pharmacology and biosynthesis. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1999; 124: 117-31.
35. McDaniel R, et al. Rational design of aromatic polyketide natural products by recombinant assembly of enzymatic units. *Nature* 1995; 375: 549-54.

Alimta en el tratamiento de los tumores sólidos

A. RODRÍGUEZ-LESCURE, J. GALLEGO PLAZAS, N. RODRÍGUEZ BANACLOCHA, A. CARRATO MENA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante

INTRODUCCIÓN

Alimta surge dentro del armamentario antitumoral a finales de la pasada década, como un novedoso agente antifolato, derivado de la pirrolo [2,3-d] pirimidina. Como tal, actúa como sustrato de la folilpoliglutamato sintetasa (FPGS). La generación de poliglutamatos, particularmente los tri y pentaglutamatos, así como su prolongada vida media intracelular, se consideran la base de su actividad antitumoral. Los poliglutamatos de Alimta, son potentes inhibidores competitivos de varias enzimas dependientes de folato que intervienen en el metabolismo de los folatos. Entre ellas, se encuentran la timidilato sintetasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR), glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GRFT), aminoimidazol carboxamida ribonucleótido formiltransferasa (AICRFT), la C-1 tetrahidrofolato sintetasa (THFS) y la C-1 tetrahidrofolato deshidrogenasa (THFDH).

La citotoxicidad celular de Alimta puede ser parcialmente revertida con la adición de timidina a los cultivos celulares. Sin embargo, al añadir timidina e hipoxantina, se consigue la reversión completa de dicha citotoxicidad. Este hecho sugiere que la TS no es el blanco único y principal de Alimta, sino que DHFR y las enzimas de la síntesis de purinas *de novo*, constituyen el blanco de la acción citotóxica principal de Alimta.

ACTIVIDAD

Los estudios fase I, han caracterizado a la C_{max} y al AUC como dos funciones lineales cuando se utilizan dosis de 10-600 mg/m² cada 21 días. El pico plasmático se alcanza en 30 minutos y la vida media se sitúa entre las 4 y las 5 horas. El aclaramiento de Alimta disminuye con la edad y con la insuficiencia renal y existen datos escasos de que la ingesta de aspirina puede disminuir dicho aclaramiento plasmático. La C_{max} asciende a 70-200 mcg/ml para dosis de 500-600 mg/m²; dicho rango para la concentración pico, excede con mucho la IC₅₀ (7 ng/ml) contra la línea celular de cáncer colorrectal CCRF-CEM.

Los estudios fase II en monoterapia, a dosis de 600 mg/m², han demostrado una eficacia diversa en térmi-

nos de actividad de Alimta en cáncer colorrectal (RR: 40%; 6/40 pts.), cáncer de páncreas exocrino (RR: 6%; 2/35 pts.), cáncer de mama (RR: 24%; 11/38 pts.), cáncer de mama segunda línea con antraciclinas previas (RR: 21%; 15/72 pts.), cáncer de esófago (RR: 0%; 0/20 pts.), cáncer no microcítico de pulmón (RR: 15,7%; 8/51 pts.), cáncer renal metastásico en primera línea (RR: 6%; 2/36 pts.), cáncer de vejiga irresecable o metastásico en primera línea (RR: 31,6%; 6/19 pts.), y en adenocarcinoma gástrico en primera línea (RR: 2/27 pts.)

Con dosis de 500 mg/m², Alimta ha resultado inactivo en carcinoma colorrectal refractario a 5-FU e irinotecan (RR: 0%; 0/31 pts.), refractario a 5-FU (RR: 3%, 1/35 pts.), refractario a 5-FU y a 5-FU-irinotecán (RR: 1,4%; 1/72 pts.). A la misma dosis, Alimta es activo en cáncer no microcítico de pulmón en segunda línea (RR: 13,2%; 9/68 pts.), cáncer epidermoide de cabeza y cuello previamente tratado con quimioterapia y/o radioterapia (RR: 26%; 9/35 pts.), cáncer de cérvix irresecable, inoperable, recurrente o metastásico (RR: 23%; 8/35 pts.), cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, previamente tratado con antraciclinas y taxanos (RR: 6 RP/53 pts.) y en cáncer de mama avanzado previamente tratado con antraciclinas, taxanos y capecitabina (RR: 2 RC, 2 RP en 58 pts.).

En combinación con cisplatino (75 mg/m²), Alimta se mostró eficaz en el tratamiento de cáncer no microcítico de pulmón utilizando 500 mg/m² cada 21 días (RR: 38,9%; 13/36 pts.).

En combinación con gemcitabina (1.250 mg/m², días 1 y 8), Alimta (500 mg/m², día 8), obtuvo 2 respuestas parciales en 48 pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastásico de páncreas exocrino. Un segundo estudio (estudio JMDL) se ha acompañado de una eficacia del 15% (6/339 pts.) con una mediana de supervivencia de 6,5 meses. En la actualidad se desarrolla un estudio fase III que compara Alimta + Gemcitabina vs Gemcitabina sola en cáncer de páncreas metastásico o no resecable.

Una de las áreas en las que Alimta ha suscitado un mayor interés, es el mesotelioma maligno pleural, neoplasia en la que el fármaco se ha revelado como una terapia activa. En un ensayo fase I en combinación con cisplatino, se constataron 5 respuestas entre 11 pacien-

tes (1). Un estudio fase II ha evaluado la actividad de 500 mg/m² de Alimta con o sin suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂, en mesotelioma pleural maligno. Los 43 pacientes que recibieron fólico y B₁₂, presentaron un 16% de respuestas y completaron una mediana de 6 ciclos. El tiempo a la progresión (TTP) fue de 4,8 meses, con una mediana de la supervivencia de 13 meses. Los pacientes que no recibieron suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂, presentaron una tasa de respuestas de 9,5%, tras poder recibir una mediana de tan sólo 2 ciclos, con un TTP de 3 meses y una mediana de supervivencia de 3 meses. Al añadir ácido fólico y B₁₂, no sólo se obtuvo una eficacia diferente, sino que el perfil de toxicidad hematológica fue muy distinto en ambas poblaciones: La toxicidad hematológica grado 3/4 fue en el primer grupo: neutropenia: 4,7/4,7%, Leucopenia: 9,3/0%; trombopenia: 2,3/0%). En el segundo grupo, estas toxicidades fueron, respectivamente: 14,3/38,1%; 28,6/9,5%; 1,6/1,6% (2).

En esta misma patología, se ha desarrollado un estudio (Estudio EMPHACIS: *Evaluation of Mesothelioma in a Phase III Study of Alimta with Cisplatin*) fase III, en el que se comparaba cisplatino en monoterapia a dosis de 75 mg/m² cada 21 días, frente a cisplatino a la misma dosis más Alimta (500 mg/m² cada 3 semanas). En el Congreso ASCO 2002, fueron comunicados en presentación oral los resultados de este estudio, en el que se objetivaron ventajas a favor de la combinación (3). En dicho estudio, se ponen de manifiesto las diferencias en eficacia y toxicidad dependientes de los suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ que anteriormente se ha reseñado.

Al igual que con cisplatino, Alimta ha sido evaluado en combinación con carboplatino. Recientemente se ha establecido en un estudio fase I una dosis recomendada de Alimta 500 mg/m² cada 3 semanas, seguido de carboplatino a un AUC₆. El estudio registró 27 pacientes diagnosticados de mesotelioma maligno y escaló dosis desde Alimta 400 mg/m² + carboplatino AUC₄, hasta Alimta 500 mg/m² + carboplatino AUC₆. En este último nivel de dosis se estableció la dosis máxima tolerable. Con este esquema se objetivaron 8 respuestas parciales de entre 25 pacientes evaluables, con un TTP de 305 días y una mediana de la supervivencia de 451 días (4).

Hasta la actualidad, la actividad de los antimetabolitos antifolatos en el mesotelioma pleural carecía de fundamento biológico molecular demostrado. Bueno y colaboradores analizaron ARNm en tejido fresco de 61 muestras de tejido pulmonar normal, tejido pleural y mesotelioma. En el 72% de los casos de mesotelioma se detectó expresión del receptor alfa de folato, a niveles entre 2 y 4 veces superiores a los de los tejidos normales no tumorales (5).

En cáncer no microcítico de pulmón, se han presentado en ASCO 2002 los resultados de un estudio fase II de Alimta (500 mg/m², día 8) en combinación con gemcitabina (1.250 mg/m², días 1 y 8). El estudio registró 60 pacientes con estadios IIIB y IV. Se objetivaron 9 respuestas parciales de 54 pacientes evaluables (RR: 17%) con un TTP de 5,1 meses y una mediana de supervivencia de 11,3 meses (supervivencia a 1 año: 46%) (6).

Este mismo esquema está siendo objeto de estudio en un ensayo fase II en cáncer de mama metastásico.

También en la última edición de ASCO, se han comunicado los resultados de un estudio fase I de Alimta en combinación con oxaliplatino, alcanzando la toxicidad limitante de dosis con Alimta 500 mg/m² y oxaliplatino 130 mg/m², ambos cada 21 días. De este estudio se ha derivado el inicio de un fase II con 500 y 120 mg/m², respectivamente (7).

En cáncer de mama localmente avanzado, Alimta presenta un 34% de respuestas (20/59 pts.), en primera línea de tratamiento, a dosis de 500 mg/m² cada 3 semanas (8). Además de la combinación con gemcitabina, en la actualidad se halla en desarrollo un estudio fase II que explora la combinación de Alimta 400 mg/m² con irinotecán a dosis de 250 mg/m², administrados ambos cada 3 semanas. El estudio es de relevante importancia, a tenor de los resultados presentados por Edith Pérez sobre CPT-11 en el cáncer de mama avanzado en la última edición de ASCO.

PERFIL DE TOXICIDAD

La toxicidad limitante de dosis de Alimta es la neutropenia, con una incidencia combinada de grados 3 y 4 del 48%. Son frecuentes, asimismo, las elevaciones de transaminasas, astenia, exantema, estomatitis y diarrea. El exantema suele ser eritematoso y afecta predominantemente a la cara tronco y extremidades. En la actualidad, la pauta profiláctica con dexametasona el día anterior, el día del tratamiento y el día siguiente, reduce notablemente la incidencia de esta toxicidad. La toxicidad puede incrementarse con aclaramientos de creatinina bajos y, en general, se contraindica el uso de Alimta con aclaramientos inferiores a 45 ml/min. Aunque hay pocos datos en humanos, por este mismo motivo, se aconseja evitar la ingesta de AINEs concomitantes con Alimta.

En un estudio encaminado a evaluar los factores predictivos de toxicidad hematológica grado 4 y la neutropenia febril, se determinó en el análisis multivariante que los niveles basales de homocisteína constituían el único factor capaz de predecir todas estas toxicidades (se evaluaron edad, sexo, albúmina, bilirrubina, transaminasa, fosfatasa alcalina, AUC, plaquetas, recuento absoluto de neutrófilos, peso, tratamientos previos y estirpe tumoral). Los niveles elevados de homocisteína se relacionaron con toxicidad severa y muertes tóxicas. Los suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ reducen los niveles de homocisteína y la toxicidad hematológica grado 4 (6,4 vs 37%) así como la tasa de muertes tóxicas (0 vs 3,9%) (9). El punto de corte para la homocisteína basal, se sitúa en 12 mM y, desde que este hecho es conocido, todos los estudios nuevos o en marcha han incluido los suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ en todos los pacientes que reciben Alimta.

En conclusión, Alimta se presenta como un antifolato con toxicidad manejable si se acompaña de tratamiento con ácido fólico, vitamina B₁₂ y dexametasona oral. Presenta actividad relevante en combinación con

platinos en mesotelioma maligno pleural. Asimismo, en los estudios realizados hasta la fecha, se objetiva efica-

cia en el tratamiento del cáncer no microcítico de pulmón, mama, páncreas y colon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thödtmann R, Depenbrock H, Dumez H, et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3009-16.
2. Shin DM, Scagliotti G, Kindler H, et al. A phase II trial of pemetrexed in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: clinical outcome, role of vitamin supplementation, respiratory symptoms and lung function. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:294a. #1175.
3. Vogelzang NJ, Rusthoven J, Paoletti P, et al. Phase III single-blinded study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin alone in chemo-naive patients with malignant pleural mesothelioma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 2a. #5.
4. Hughes A, Calvert P, Azzabi A. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3533-44.
5. Bueno R, Appasani K, Mercer H, et al. The alpha folate receptor is highly activated in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 225-33.
6. Ettinger DS, Monnerat C, Kelly K, et al. Phase II trial of pemetrexed + gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: importance of survival over response. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 311a. #1243.
7. Misset JL, Gamelin E, Campone M, et al. Pemetrexed/oxaliplatin (LOHP) combination. Results of a phase I study in metastatic solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 107a. #427.
8. Gómez HL, Hanauske AR, Santillana S, et al. A phase II trial of pemetrexed in previously untreated breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 57a. #225.
9. Bunn P, Paoletti P, Niyikiza C, et al. Vitamin B12 and folate reduce toxicity of Alimta (Pemetrexed disodium, LY231514, MTA), a novel antifolate/antimetabolite. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 76a. #300.

Epotilonas

M. MARTÍN, J. GARCÍA-DONAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Las epotilonas son una nueva familia de fármacos antitumorales que fueron inicialmente aislados por Höfle, Reichenbach y cols. en 1992, a partir del sobrenadante de la fermentación del cultivo del myxobacterium *Sorangium cellulosum*. El interés por estos productos creció a raíz de los estudios de Bollag y cols., autores que demostraron que dos de los productos del grupo (epotilonas A y B) (Fig. 1), tenían un mecanismo de acción antitumoral similar al de los taxanos. Las epotilonas se unen a los microtúbulos en el mismo sitio de acción del Taxol®, originando aglomerados de tubulina en las células sensibles. A consecuencia de esta unión, se produce un bloqueo del ciclo en la fase G-2/M y ulterior muerte celular. A diferencia del Taxol® y las antraciclinas, estos fármacos apenas son reconocidos por el sistema de eflujo de la glicoproteína p-170, lo que podría explicar su actividad en líneas celulares con alta expresión de glicoproteína-p que anteriormente se mostraron resistentes al Taxol®.

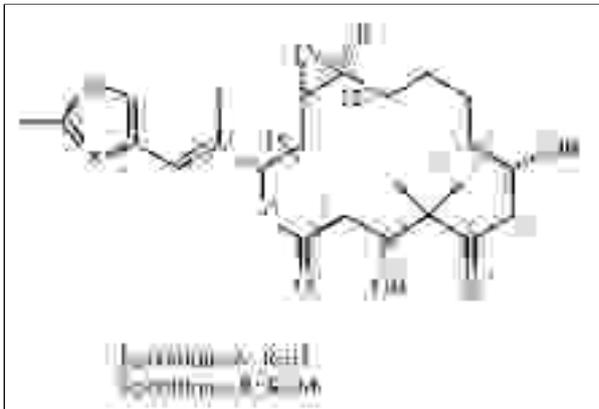


Fig. 1. Fórmula genérica de las epotilonas.

Los estudios iniciales que evaluaron el interés de las epotilonas A y B demostraron que estas sustancias tenían una actividad *in vitro* tan sólo modesta, a causa de su pobre estabilidad metabólica, sus características farmacocinéticas desfavorables y su estrecha ventana terapéutica, por lo que la mayoría de los investigadores se plantearon modificaciones de las moléculas para obtener derivados con mayor índice terapéutico.

BMS-247550

Debido a las limitaciones teóricas de las epotilonas A y B, investigadores de Bristol-Myers Squibb iniciaron un programa de modificaciones bioquímicas de estas moléculas, encaminado a optimizar su perfil biológico. Como resultado de este programa, se generaron 300 análogos semisintéticos, que fueron probados en diversos sistemas experimentales *in vitro* e *in vivo*. La molécula BMS-247550, un análogo lactámico semisintético de epotilona B, fue seleccionada como la más prometedora y sometida a ulteriores estudios preclínicos y clínicos. Esta molécula fue sintetizada con el fin de disminuir la gran inestabilidad que la epotilona B tenía en el plasma murino y su fuerte metabolización microsomal, a la vez que se intentaba aumentar su índice terapéutico.

Lee y cols. demostraron que el BMS-247550 tenía un modo de acción similar al del paclitaxel (estabilización de microtúbulos), aunque era el doble de potente *in vitro*. Este fármaco induce una parada celular en la transición G-2/M, lo que lleva a la muerte apoptótica de la célula tumoral sensible. Como el paclitaxel, BMS-247550 es un potente citotóxico capaz de destruir las células tumorales a concentraciones nanomolares, pero retiene su actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* frente a líneas tumorales de cánceres humanos que son naturalmente resistentes a paclitaxel o que han desarrollado resistencia a este fármaco (resistencia espontánea: Pat-7, Pat-21, Pat-26; resistencia por mutación de la tubulina beta: A2728 Tax; resistencia por sobreexpresión de MDR1: HCT116/VM 46).

Una ventaja adicional del BMS-247550 frente al Taxol® es su biodisponibilidad por vía oral.

Los estudios en fase I mostraron que la máxima dosis tolerada (MTD) en administración de una hora por vía intravenosa cada 3 semanas era de 50 mg/m², siendo la mielosupresión la toxicidad limitante de dosis. Otros potenciales efectos secundarios del fármaco son reacciones infusionales, neuropatía periférica, artralgias y mialgias. Las reacciones infusionales se reducen drásticamente con premedicación oral (antihistamínicos H1 y H2). Se ha tratado de reducir la neurotoxicidad aumentando el tiempo de infusión del fármaco a 3 horas y reduciendo la dosis a 40 mg/m². En estos estudios se observaron respuestas en cánceres de mama y ovario

resistentes al Taxol®, así como en NSCLC, melanoma y cáncer de vulva. La farmacocinética del BMS 247550 es lineal y no se influye por el consumo simultáneo de inhibidores de potencia moderada del citocromo CYP3A4.

Otros dos estudios fase I han estudiado la toxicidad del fármaco en administración semanal. La MTD con este esquema fue de 25 a 30 mg/m²/semana y las principales toxicidades mielosupresión, astenia, mialgias y neuropatía periférica. Es de resaltar que se observaron respuestas en pacientes con cánceres de ovario, colon, cabeza y cuello y GITS.

Un tercer esquema ensayado en fase I es la administración durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. La MTD es de 8 mg/m²/día y la toxicidad limitante de dosis la neutropenia. Se observaron respuestas en cánceres de mama y ovario refractarios al Taxol® y en un cáncer de cérvix uterino. La dosis recomendada para fase II es de 6 mg/m²/día.

Bristol-Myers Squibb ha iniciado un amplio programa de estudios en fase II con BMS-247550. Los estudios en cáncer de mama se encuentran ya finalizados, mientras que se están iniciando o se van a iniciar próximamente estudios en cáncer de ovario resistente a taxanos y sales de platino (GOG), cáncer de vejiga refractario a platino (ECOG), cáncer de próstata hormono-refractario (SWOG, MSK en combinación con estramustina), hipernefoma (NCI), cáncer colorrectal (Universidad de Chicago), hepatoma (Universidad de Chicago), páncreas en primera línea (SWOG), melanoma (NYU/Australia), y cáncer de cabeza y cuello (ECOG).

Los estudios fase II con este fármaco en cáncer de mama han finalizado recientemente. En pacientes con enfermedad refractaria a taxanos, la tasa de respuestas en el análisis preliminar es de 25%, mientras que en las

enfermas sin exposición previa a taxanos (aunque sí a antraciclinas) es de 63%. Estos prometedores resultados han llevado a BMS a planificar un estudio fase III de registro cuyo diseño provisional compara capecitabina con capecitabina más BMS-247550 en mujeres con cáncer de mama y previa exposición a taxanos y antraciclinas.

Los resultados preliminares de los estudios fase II en otros tumores son también esperanzadores (14% de respuestas en NSCLC pretratado con platino y 92% de respuesta serológica en combinación con estramustina en cáncer de próstata hormono-resistente).

BMS-310705

Es otro derivado de epotilona desarrollado por Bristol-Myers Squibb que, a diferencia del BMS-247550, se presenta en formulación acuosa libre de cromóforo. Se encuentra actualmente en fase I, en esquema de administración única cada 3 semanas y semanal por 3 semanas con una semana de descanso. Las toxicidades hasta ahora observadas han sido diarrea, neutropenia y neuropatía. Se ha apreciado actividad con este fármaco en NSCLC y cáncer de ovario.

EPO 906

La epotilona B de origen natural (EPO 906) está siendo desarrollada por el laboratorio Novartis. Se han comunicado los resultados preliminares del primer estudio fase I con este fármaco, sin encontrarse toxicidades grado 4 en los niveles de dosis hasta ahora estudiados (8 mg/m² cada 3 semanas). Una paciente con cáncer de mama refractario obtuvo una respuesta parcial.

BIBLIOGRAFÍA

- Höfle G, Bedorf N, Steinnietz H, Schemburg D, Gerth K, Reichenbach U. Epothilone A and B-novel 16-membered macrolides and cytotoxic activity: isolation, crystal structure, and conformation in solution. *Angew Chem Int Ed Engl* 1996; 35: 1567-1569.
- Bollag DM, McQueney PA, Zhu J, Hensens O, Koupal L, Liesch J, Goetz M, Lazarides E, Woods CM. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a Taxol-like mechanism of action. *Cancer Res*, 55 1995; 2325-2333.
- Lee FYF, Vite G, Borzilleri R, Arico M, Clark J, Fager K, Kan D, Kennedy K, Kim S, Smykla R, Wen ML, Kramer R. Preclinical pharmacology of the epothilone B analog BMS-247550, an epothilone analog possessing potent activity against paclitaxel-sensitive and -resistant human tumors. *Clin. Cancer Res* 2000; 6 (Sup.): 4580s.
- Lee FYF, Borzilleri R, Fairchild CR, et al. BMS-247550: A Novel Epothilone Analog with a Mode of Action Similar to Paclitaxel but Possessing Superior Antitumor Efficacy. *Clinical Cancer Res* 2001; 7: 1429-1437.
- Mani S, McDavid H, Shen HJ, Sparano JA, et al. Phase I evaluation of an epothilone B analog (BMS 247550): clinical findings and molecular correlates. *Proceedings ASCO* 2001; 20: 269.
- Roche H, Delord A, Bunnell CA, Pérez EA, Yelle L, Martin M, Dutil N. Phase II studies of the novel epothilone BMS-247550 in patients (pts) with taxane-naïve or taxane-refractory metastatic breast cancer. *Proceedings ASCO* 2002; 21: 56^a.
- Lavelle F. Nouveaux taxanes et dérivés de'epothilone en course d'études cliniques. *Bull Cancer* 2002; 89: 343-50.

Genetic testing for chemotherapy in non-small cell lung cancer

R. ROSELL, ON BEHALF OF THE SPANISH LUNG CANCER GROUP

Medical Oncology Service. Germans Trias i Pujol Hospital. Badalona, Barcelona

The most commonly used chemotherapy strategy in NSCLC today is the combination of two drugs, mainly cisplatin with another drug (gemcitabine, vinorelbine, taxanes or irinotecan). In the last decade attempts have been made to overcome CT resistance based on dose intensity and on duration of CT, but these approaches have enhanced outcome in only a small proportion of NSCLC (1). These results can be interpreted as a reflection of the failure of chemotherapy in advanced NSCLC, which seems unable to progress beyond the frontier of 8-month median survival. One example of this "plateau" is the result from the four-arm Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial in advanced NSCLC (2): all four platinum-based combination chemotherapy regimens attained the same pattern of response, median survival and one- and two-year survival rates. In the control arm (cisplatin 75 mg/m² plus paclitaxel 135 mg/m² by 24-hour infusion), the response rate was 21%, median survival 7.8 months, one-year survival 31%, and two-year survival 10%. Similar results were observed in patients treated with cisplatin plus gemcitabine, cisplatin plus docetaxel, and carboplatin plus paclitaxel.

At present, research in cancer survival is focused on translational pharmacogenomics, with the goal of providing individualized CT based on different genetic traits, such as polymorphisms, gene mutation and overexpression of drug target gene transcripts (3), and several molecular assays can be used to tailor chemotherapy in the care of lung cancer patients. Conventional chemotherapy trials, even those including new cytotoxic drugs or novel targeting approaches, are hampered by a lack of genetic information, and cancer management today urgently needs to adopt predictive genetic tests.

Accumulated evidence indicates that several genetic markers are related to cisplatin resistance. Since cisplatin has long been the scaffolding of chemotherapy in lung cancer, one of the most important goals in translational research is to investigate the clinical use of the DNA repair pathways that influence cisplatin chemosensitivity.

There are several major DNA repair pathways (4). Excision repair, including nucleotide excision repair (NER) has been strongly linked to cisplatin resistance. Base excision repair (BER) also plays an important role in chemotherapy resistance. The repair of double-strand

breaks, induced by cytotoxic agents, radiotherapy, and reactive oxygen species, is carried out by homologous recombination and non-homologous DNA end joining. Other pathways are MMR and one-step repair (OSR), meaning the direct reversal of DNA damage. The repair protein O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase, also known as O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), intervenes in OSR through removal of an alkyl group from the O6-atom of guanine in the DNA of cells exposed to alkylating agents.

Like many DNA alkylators, cisplatin acts as a cross-linker, inhibiting DNA replication, which is the critical target in cancer chemotherapy. Cross-links between guanine bases are induced by cisplatin, carboplatin and oxaliplatin. Cisplatin and carboplatin form an identical cross-link, while the oxaliplatin cross-link is structurally very different due to the bulky 1,2-diaminocyclohexane group in the adduct (5).

It is a common belief that cisplatin exerts its cytotoxic effect by disrupting the DNA macromolecule, mainly through the formation of intrastrand adducts and inter-strand cross-links that are repaired through the NER pathway. UV light, BPDE DNA adducts and cisplatin DNA adducts are effective blocks to RNA polymerase II and thus block transcription. These DNA lesions are removed by NER, which is split into subpathways: transcription-coupled repair (TCR) and global genomic repair (GGR). Importantly, TCR repairs transcription-blocking lesions in transcribed DNA strands of active genes, whereas GGR repairs the lesions in the nontranscribed strand of active genes and nontranscribing genome (6). When transcribing RNA polymerase II encounters the lesion, two TCR-specific factors, CSA and CSB, are implicated for the activation of the common NER molecular pathway. The clinical implications of TCR lie in the fact that cisplatin-resistant tumors show an intact TCR system, while tumors are sensitive to cisplatin when the TCR subpathway is deficient. For GGR, the XPC complex is activated. Along with the basal transcription factor (TFIIH), an XPG binds to the DNA around the lesion. TFIIH contains two helicases, XPB and XPD, which open approximately a 30-base-long DNA segment around the damage. This open intermediate is stabilized by replication protein A and XPA. The DNA strand that contains the damaged base(s) is excised by the two NER

endonucleases, XPG and XPF/ERCC1. XPG cleaves the damaged DNA strand 3' from the lesion, and XPF/ERCC1 cleaves the damaged strand 5' from the DNA lesion. Finally, the resulting gap is filled in by DNA polymerases in the presence of replication factors.

Molecular deficiencies (in both GGR and TCR sub-pathways) in primary fibroblasts confer marked hypersensitivity to cisplatin compared to normal primary fibroblasts. These results demonstrate that any one deficiency in XPA, XPD, XPF, or XPG confers marked hypersensitivity to cisplatin (6).

Around 30 proteins participate in this repair process; above all, ERCC1 has a crucial role in the incision process, which is the rate-limiting step of the pathway. ERCC1 is a 15-kb repair gene located on human chromosome 19. ERCC1 forms a heterodimer with XPF, and the ERCC1/XPF complex is responsible for the incision to cleave the damaged strand at the phosphodiester bonds between 22 and 24 nucleotides 5' to the lesion. Functional ERCC1 is important in the repair of cisplatin DNA adducts and in cisplatin sensitivity in intact cells. ERCC1 mRNA levels, measured by quantitative PCR, were examined in gastric cancer patients treated with cisplatin/FU. cDNA was obtained from primary gastric tumors before chemotherapy. The ERCC1 mRNA level for the 17 responders was 4.9, while the median ERCC1 mRNA level for the 16 resistant patients was 8. The difference between responders and non-responders was statistically significant (7). The median survival for patients with ERCC1 mRNA levels <5.8 was not reached at the time the report was published, while median survival for those with levels >5.8 was only 5.4 months. The difference was highly signifi-

cant, disclosing for the first time that intratumoral levels of ERCC1 mRNA influence the outcome of gastric cancer patients treated with cisplatin/FU. This study gave no conclusive results on whether ERCC1 mRNA levels could be an independent predictive marker for cisplatin benefit.

Along the same lines, ERCC1 mRNA levels have been correlated with oxaliplatin resistance in colorectal cancer patients. Median survival for patients with ERCC1 expression <4.9 was 10 months, while for patients with ERCC1 expression >4.9, it was 1.9 months (8). These findings indicate that intratumoral ERCC1 mRNA may be an independent predictive marker for oxaliplatin combination chemotherapy. We have analyzed the role of ERCC1 expression in metastatic NSCLC patients treated with gemcitabine/cisplatin. mRNA was isolated from paraffin-embedded primary tumor specimens obtained by bronchoscopy biopsy. The median ERCC1 expression in 56 patients analyzed, relative to the expression of the control beta-actin, was 6.7. Patients with ERCC1 expression >6.7 had a median survival of 5 months, in contrast with those with lower levels, where the median survival was 15 months. This difference was statistically significant, and importantly, in a Cox multivariable analysis, ERCC1 levels surfaced as an independent predictive variable. The fact that the cutoff was higher than previously described indicates that a certain level of ERCC1 is required for synergism between gemcitabine and cisplatin (Lord et al, 2002).

Overall, ERCC1 stands out as a potential predictive marker for cisplatin-based chemotherapy and it could be the basis for customized chemotherapy.

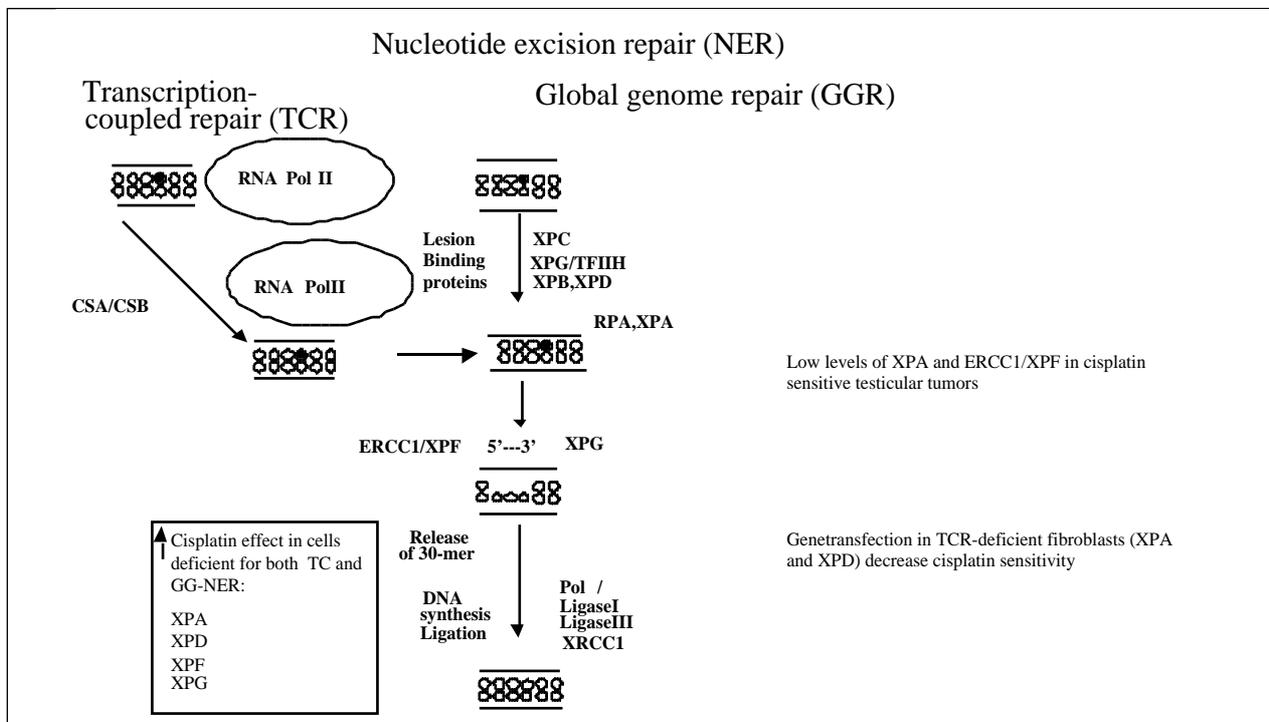


Fig. 1.

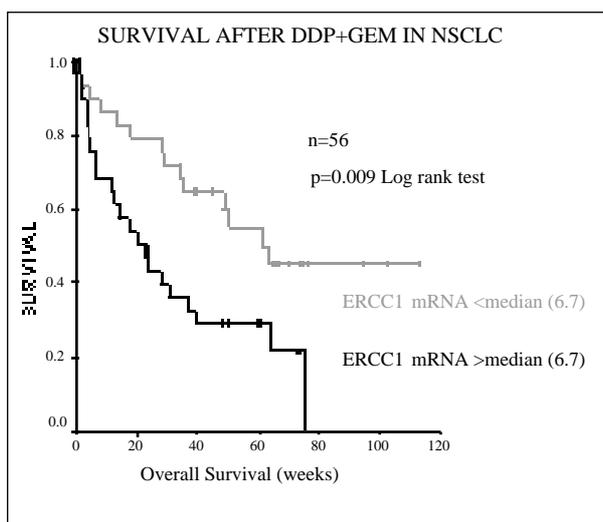


Fig. 2

When the correlation between the expression of eight genes involved in NER and DRC was examined, only ERCC1 and XPD mRNA levels were highly correlated both with each other and with DRC (9). ERCC1 and XPD (also known as ERCC2) are closely linked on chromosome 19q13.2-13.3. More recently, the same investigators observed a strong correlation between ERCC1 and OGG1 mRNA levels in peripheral lymphocytes. OGG1 encodes the 8-oxo-guanine-DNA glycosylase, which removes 8-oxoguanine from DNA as part of the BER pathway (10). XPD polymorphism has been related to lower DRC (11). Approximately half of the population examined had the genotype Lys751Lys and also had Asp312Asp. These patients had a good

DRC and therefore are presumably resistant to cisplatin. In an epidemiological study matching 341 lung cancer cases with 360 smoker control subjects, a host-cell reactivation assay measuring the activity of the CAT gene was used in cells transfected with plasmids treated with benzo(a)pyrene diol epoxide (BPDE). DRC was lower in the lung cancer patients than in the controls. The variants Gln751Gln and Asn312Asn had suboptimal DRC, with a significant increase in the hazard ratio, in contrast with the wild-type genotypes both in cases and controls, which exhibited the most proficient DRC (10). The frequency of homozygous variants was 10% for either codon. In an intermediate group with heterozygous polymorphisms, the frequency was 40% at either codon. The clinical interest of these findings lies in their potential usefulness in identifying in constitutional DNA from lymphocytes the polymorphisms associated with suboptimal DRC and their potential role in identifying patients with better response to cisplatin chemotherapy.

In a pilot study, we have examined XPD polymorphisms at codons 751 and 312 in DNA isolated from peripheral blood from 85 gemcitabine/cisplatin-treated locally advanced non-small-cell lung cancer patients (Taron et al, ASCO May 2002 -abstract 1322-). A significant correlation ($p < 0.01$) was observed in median time to progression (4,5 vs 9,4 months) according to XPD genotype. By April 2003 the final analysis of 250 gemcitabine/cisplatin patients will be disclosed. The preliminary analysis indicate that XPD polymorphisms could become the first genetic testing to identify the sub-set of patients who are sensitive or resistant to different cisplatin combinations.

The map of the nucleotide excision repair pathway can be used to design translational research studies to identify and validate predictive markers of response to cisplatin.

REFERENCES

1. Booton R, Thatcher N. Chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer: indication, intensity, and duration. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(2): 191-8.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
3. Sàrries C, Haura EB, Roig B, et al. Pharmacogenomic strategies for developing customized chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Pharmacogenomics* 2002; 3:763-780.
4. Rosell R, Taron M, Ariza A, et al. Molecular Predictors of Response to Chemotherapy in Lung Cancer. *Sem Oncol* 2003 (accepted, in press).
5. Siddik ZH. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA-interactive alkylating agents and antitumour platinum-based drugs. In: Alison MR, ed. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group, 2002. p. 1295-313.
6. Furuta T, Ueda T, Aune G, et al. Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* 2002; 62: 4809-2.
7. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 309-16.
8. Shirota Y, Stoecklacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4298-304.
9. Vogel U, Dybdahl M, Frenz G, et al. DNA repair capacity: inconsistency between effect of over-expression of five NER genes and the correlation to mRNA levels in primary lymphocytes. *Mutat Res* 2000; 461: 197-210.
10. Spitz MR, Wu X, Wang Y, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 1354-7.
11. Vogel U, Moller P, Dragsted L, et al. Inter-individual variation, seasonal variation and close correlation of OGG1 and ERCC1 mRNA levels in full blood from healthy volunteers. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1505-9.

Quimioterapia de segunda línea: carcinoma no microcítico de pulmón

V. ALBEROLA, O. JUAN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Arnau Vilanova. Valencia

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han producido cambios importantes en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastático. Diferentes ensayos aleatorizados que comparan el tratamiento quimioterápico con cuidados de soporte han demostrado un beneficio tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de los pacientes tratados con combinaciones de platino (1,2), por lo que la mayoría de pacientes con buen estado general reciben alguna de las combinaciones consideradas estándar en primera línea (platinos asociados a taxanos, vinorelbina o gemcitabina). Sin embargo la eficacia terapéutica es modesta, con respuestas parciales en general inferiores al 50% y de corta duración, tras las cuales la práctica totalidad de los pacientes progresa. La eficacia y la tolerancia de los nuevos fármacos en monoterapia han abierto la posibilidad de seguir tratando a los pacientes que no responden o progresan tras la quimioterapia de primera línea siempre que conserven un buen estado general. De la importancia de la quimioterapia de segunda línea puede darnos una idea el porcentaje de pacientes que reciben este tratamiento en los grandes ensayos fase III donde se hace una referencia explícita a los segundos tratamientos (Tabla I).

Una revisión sistemática de la quimioterapia de segunda línea permite identificar diferentes fármacos con eficacia contrastada en monoterapia o en combinación en múltiples ensayos fase II. Sólo el docetaxel ha sido investigado en ensayos aleatorizados fase III donde el beneficio obtenido en la supervivencia y calidad de vida ha permitido su aprobación de uso en estos pacientes donde se considera el tratamiento estándar. Si bien es cierto que este ha sido un paso importante en la consideración de la quimioterapia de segunda línea, no lo es menos que estamos lejos de definir el lugar que van a ocupar los nuevos fármacos o combinaciones investigadas.

ESTUDIOS CON MONOTERAPIA

DOCETAXEL

El docetaxel ha sido el fármaco más extensamente estudiado como segunda línea de quimioterapia en el

TABLA I

PORCENTAJE DE PACIENTES INCLUIDOS EN ENSAYOS FASE III QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Autor	QT 1ª línea	Total pacientes	QT 2ª línea (%)
Alberola (3)	Cisplatino-gemcitabina	182	65 (36)
	cisplatina-gem.-vinorelbina	188	45 (24)
Sandler (4)	Cisplatino-gemcitabina	260	47 (18)
Rosell (5)	Cisplatino-paclitaxel	309	72 (23)
	Carboplatino-paclitaxel	309	74 (24)
Scagliotti (6)	Cisplatino-gemcitabina	205	43 (21)
	Carboplatino-paclitaxel	201	47 (23)
	Cisplatino-vinorelbina	201	34 (17)
Socinski (7)	Carboplatino-paclitaxel	230	62 (27)

CPNM. A dosis de 75 ó 100 mg/m² cada 3 semanas muestra una actividad consistente con un índice de respuestas que se sitúa entre 15-22%, una mediana de supervivencia entre 5,8-11 meses y una supervivencia al año del 25-40%. La toxicidad mayor es la neutropenia grado 3-4 que alcanza el 68% con dosis de 100 mg/m² (8-14).

En dos estudios fase 3 aleatorizados el docetaxel a dosis de 75 ó 100 mg/m² se ha mostrado superior al mejor tratamiento de soporte (BSC) (15) o al tratamiento con vinorelbina o ifosfamida (16). En la tabla II se resumen los resultados de los dos estudios publicados; puede observarse que el beneficio mayor se expresa en el porcentaje de supervivientes al año en tanto que apenas hay diferencias en la mediana de supervivencia. La toxicidad hematológica (neutropenia) es importante y cerca del 30% de pacientes que reciben 100 mg/m² de docetaxel precisaron factor estimulador de colonias (fil-gastrim).

Recientemente se ha evaluado una pauta de administración del docetaxel semanal con la intención de valorar su eficacia y sobre todo de disminuir la toxicidad hematológica. Las dosis administradas se sitúan entre

TABLA II
ESTUDIOS ALEATORIZADOS FASE 3 DE DOCETAXEL COMO QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA EN EL CPNM

Autor	Tratamiento	RG	Spv (m)	Spv1a	Toxicidad 3-4*
Shepherd (15)	Docetaxel 100	5,5%	7,5	37%	85%
	Docetaxel 75	6,3%	5,9	19%	67%
	BSC	—	4,6	19%	—
Fosella (16)	Docetaxel 100	10,8%	6,6	32%	77%
	Docetaxel 75	6,7%	5,8	32%	54%
	VNR o IF	0,8%	5,6	10%	31%

RG: respuesta global. Spv: mediana supervivencia. Spv1: supervivencia al año.

* Neutropenia. VNR: vinorelbina (30 mg/m², d1, 8,15). IF: ifosfamida (2 g/m², d1, 2,3)

25-43 mg/m², 6 semanas cada 8. Existe una gran dispersión de resultados con RP entre 0 a 26,5% (media 11%), mediana de supervivencia de 5,2 a 12 meses y supervivencia al año de 17 a 42% (17-22). La toxicidad hematológica grado 3-4 está prácticamente ausente. En dos estudios aleatorizados (23,24) la pauta semanal muestra una eficacia similar a la de 3 semanas, con toxicidad neurológica poco relevante.

GEMCITABINA

Por su eficacia en primera línea y su perfil favorable de toxicidad la gemcitabina como fármaco único se ha utilizado en esquemas de 2-3 semanas a la dosis de 1.000 mg/m² en más de 700 pacientes tras fracaso de la quimioterapia de primera línea. Todos los estudios publicados son ensayos fase 2 y la mayoría en forma de *abstracts*. El índice de respuestas obtenido varía entre el 6 y el 20% con una mediana de supervivencia de todos los pacientes acumulados de 6,3 meses y una supervivencia al año del 27%. La toxicidad predominante es la hematológica; el porcentaje de toxicidad grado 4 (trombopenia o neutropenia) referida en los diferentes estudios se sitúa entre 0 a 12%.

Las diferencias observadas hay que atribuir las a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los diferentes ensayos con respecto a los factores pronósticos como PS, refractariedad al primer tratamiento y tiempo a la progresión. En la tabla III se describen los resultados de 3 estudios significativos.

PACLITAXEL

El paclitaxel como fármaco único o en combinación ha demostrado una actividad importante como tratamiento de primera línea en el CPNM, con respuestas parciales del 10 al 38% y una mediana de supervivencia de 6 a 11 meses (28). Su actividad en segunda línea a dosis de 130-250 mg/m² en pautas de administración de 1, 3, 24 y 96 h cada 3-4 semanas en series que incluyen pequeño número de pacientes es limitada con respuestas parciales del 0-38% (29-32). Estudios preclínicos sugieren que la duración de la exposición juega un importante papel en la actividad citotóxica del paclitaxel y que ésta se consigue con relativas bajas concentraciones séricas (0,01 mmol/L) (33,34). Exposiciones prolongadas a estas concentraciones se consiguen con esquemas semanales de paclitaxel que han demostrado su eficacia como quimioterapia de primera línea en ensayos fase II (35-37).

Recientemente el paclitaxel semanal como quimioterapia de segunda línea ha suscitado interés por cuanto con esta pauta se consigue una mayor intensidad de dosis que con la administración siendo menor la toxicidad hematológica. La tabla IV recoge los resultados de los ensayos fase II publicados.

En el estudio de Socinski todos los pacientes habían recibido previamente quimioterapia con la combinación de carboplatino y paclitaxel. En un análisis de subgrupos según la respuesta a la quimioterapia previa se observa que de las 6 respuestas obtenidas, 5 se dan en pacientes previamente sensibles a la quimioterapia por

TABLA III
RESULTADOS CON GEMCITABINA EN SEGUNDA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN EL CPNM

Autor	Pacientes	RP	EE	Supervivencia	Toxicidad 4
Crinó (25)	83 24 refractarios	19%	31%	Mediana: 7 m 1 año: 45%	1%
Lara (26)	50 35 refractarios	6%	54%	Mediana: 10,8 m	12%
Langer (27)	43 20 refractarios	16%	NR	Mediana: 7 m 1 año: 31%	0%

TABLA IV
ENSAYOS FASE II DE PACLITAXEL SEMANAL COMO QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA EN EL CPNM

Autor	Nº pts	Dosis	RG	Spv (m)	Spv1a	Toxicidad 3-4
Koumakis (38)	24	90 mg/m ²	29%	5	—	12%*
Socinski (39)	62	80 mg/m ²	8%	5,2	20%	10%** 30%***
Juan (40)	40	80 mg/m ²	37%	9,7	37,7%	5%* 10%***

*Náuseas y vómitos grado 3. **Hematológica grado 3. ***Neurológica grado 3

lo que el análisis de respuesta en este subgrupo la sitúa en el 18%. En el estudio de Juan, realizado en nuestro centro, de los 40 pacientes sólo 3 habían recibido previamente paclitaxel; en 22 pacientes la quimioterapia inicial había conseguido una RP mientras que en 10 había EE. Estas diferencias importantes con el estudio de Socinski pueden explicar los resultados muy favorables de nuestro estudio con una curva de supervivencia (Fig. 1) y supervivencia al año superponibles a la quimioterapia de primera línea.

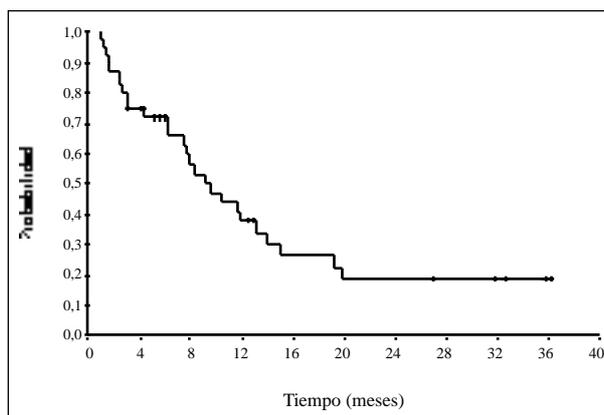


Fig. 1. Paclitaxel semanal como quimioterapia de segunda línea Curva de supervivencia (Kaplan-Meier).

COMBINACIONES DE FÁRMACOS

COMBINACIONES SIN CISPLATINO

Los fármacos previamente citados activos en monoterapia en el CPNM se han utilizado en combinación y existe experiencia de su actividad y tolerancia en el tratamiento de primera línea. Es lógica pues su incorporación en el tratamiento de segunda línea. En estos momentos se han publicado sólo ensayos fase 2 de diferentes combinaciones con escaso número de pacientes. Los resultados de las dos combinaciones con mayor experiencia se resumen en la tabla V. Puede observarse que, independientemente de la respuesta, la supervivencia mediana en todos los estudios se sitúa alrededor de 7 meses con porcentaje de supervivencia al año superior al 20%. Sin embargo la toxicidad hematológica grado 3-4 con estas combinaciones es importante (30-70%) lo que ha condicionado que en algún estudio se utilice sistemáticamente G-CSF (41).

COMBINACIONES CON DERIVADOS DE PLATINO

Se conocen algunas alteraciones genéticas que condicionan la respuesta al platino, como la sobre-expresión de ERCC1 pero sabemos poco sobre otros mecanismos de resistencia a platinos. Se ha observado que pacientes que progresan tras respuesta a combinaciones que incluyen platinos combinaciones pueden seguir respondiendo a una quimioterapia de segunda línea que incluya

TABLA V

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA EN EL CPNM CON COMBINACIONES SIN DERIVADOS DE PLATINO

Combinación	Dosis mg/m ²	Nº pts	RG %	Spv (meses)	Spv1a (%)
DCT/GEM (41-43)	100/800-1.000	117	15,6-33	6,5-8,5	28-32
GEM/VNR (44-46)	800-1.000/20-30	169	2,6-22,5	6,5-7,7	17-35

DCT: Docetaxel. GEM: Gemcitabina. VNR: Vinorelbina. RG: Respuesta global. Spv: mediana supervivencia. Spv1: supervivencia al año

este fármaco. El carboplatino asociado a docetaxel consigue respuestas en el 37 y 19% con supervivencias de 7 y 8 meses (47,48). Resultados similares se han referido con la combinación carboplatino-vinorelbina (49). El irinotecán asociado a cisplatino se ha mostrado como una combinación activa (22% de RP y supervivencia de 8 meses) y bien tolerada en pacientes previamente tratados con combinaciones de docetaxel (50).

CONCLUSIONES

Dos estudios aleatorizados han demostrado que los pacientes con CPNM avanzado que progresan tras la quimioterapia de primera línea pueden beneficiarse de la administración de docetaxel. Diferentes ensayos fase II han puesto de manifiesto la eficacia y buena tolerancia de otros fármacos como la gemcitabina y el

paclitaxel. Este último, según nuestra experiencia en pauta de administración semanal, se muestra especialmente activo y poco tóxico en pacientes no refractarios.

Muchas preguntas sobre la quimioterapia de segunda línea están pendientes de respuesta. Los estudios fase II muestran una gran heterogeneidad de resultados y la eficacia de nuevos fármacos en monoterapia o en combinación que parece desprenderse de los mismos debe contrastarse y confirmarse en estudios fase III. Por otro lado sería importante identificar factores pronósticos y predictivos de respuesta en relación con la quimioterapia de primera línea para decidir la población a tratar y la elección terapéutica. Los resultados deberían definirse de acuerdo a estratificación previa por factores como quimiosensibilidad, resistencia o refractariedad a la quimioterapia de primera línea (PS) tiempo tras la primera quimioterapia y conocimiento o no de resistencia cruzada con los fármacos utilizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994; 106: 861-5.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin/Gemcitabine (CG) vs Cisplatin/Gemcitabine/Vinorelbine (CGV) versus sequential doublets of Gemcitabine/Vinorelbine followed by Ifosfamide/Vinorelbine (GV/IV) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a Spanish Lung Cancer Group phase III trial (GCEP/98-02). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 308a (abstract).
- Sandler AB, Nemunaitis J, Denma C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-30.
- Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel / carboplatin with paclitaxel / cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-49.
- 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.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335-43.
- Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1238-44.
- Fossella FV, Lee JS, Shin DM, et al. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 645-51.
- Gandara DR, Vokes E, Green M, et al. Activity of docetaxel in platinum-treated non-small cell lung cancer: results of a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 131-5.
- Gridelli C, Frontini L, Barletta E, et al. Single agent docetaxel plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II study and review of the literature. *Anticancer Res* 2000; 20: 1077-84.
- Teixeira E, Sotto-Mayor E, Borges M, et al. Docetaxel in patients with non-small cell lung cancer relapsed or progressed after first-line chemotherapy. *Lung Cancer* 2000; 29 (Supl. 1): 32 (A101).
- Quoix E, Lebeau B, Jacoulet P, et al. Preliminary results of a randomized phase II study comparing the efficacy of 2 doses of docetaxel 100 mg/m²/ 3 weeks versus 75 mg/m²/ 3 weeks in treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of a previous cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2000; 29 (Supl. 1): 60 (A194).
- Massacesi C, Marcucci F, Lippe P, et al. Single agent docetaxel as salvage chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34 (Supl. 1) S36.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
- García-López JL, Dómine M, Garrido P, et al. Early phase II of docetaxel in second-line of advanced non-small cell lung cancer: preliminary results. *Proc ASCO* 2000; 19: 537a (A 2113).
- Lin C. Phase II study of weekly docetaxel as second-line chemotherapy in patients with inresectable or metastatic non-small cell lung cancer. *ASCO* 2001; 20: 275 (A2853).
- Libenbaun RC, Schwartz MA, Seigel L, et al. Phase II trial of weekly docetaxel in second-line therapy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2001; 92: 2158-63.
- Canfield VA, Gargield DH, Gregurich MA, et al. Phase II of single-agent weekly docetaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 2002; 21: 2138b (A2775).
- Petrioli R, Pozzessere D, Messinese S, et al. Weekly low-dose docetaxel in advanced non-small cell lung cancer previously treated with two chemotherapy regimens. *Lung Cancer* 2002; 39: 85-9.
- Ardizzoia A, Fagnani D, Giordano M, et al. Weekly docetaxel in pre-treated advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) patients: a phase II trial. *Proc ASCO* 2002; Abstract 2730.
- Gervais R, Ducloux AMD, Breton JL, et al. Multicenter randomized, phase II trial of docetaxel 75 mg/m² q3w versus 40 mg/m² weekly in patients pretreated non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 2002; 21: 310 (A1238).

24. Shüttle W, Nagel S, Lautenschlager B, et al. Randomized phase III study of weekly versus three-weekly docetaxel as second-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 2002; 21: 308a (A1228).
25. Crinó L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2081-8.
26. Lara P, Law L, Reddy GR, et al. Salvage gemcitabine (GEM) in platinum treated non-small cell lung cancer(NSCLC): a phase II California cancer consortium trial. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15,2000; Tokyo, Japan. Abstract 187.
27. Langer C, Schilder R, Millenson M, et al. Salvage therapy with gemcitabine (Gem) in advanced non-small cell carcinoma (NSCLC) progressing after platinum-taxane chemotherapy. Program and abstracts of the 9th World Conference on Lung Cancer; September 11-15,2000; Tokyo, Japan. Abstract 10.
28. Socinski MA. Single-agent paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 1999; 4: 408-16.
29. Murphy WK, Winn RJ, Huber M, et al. Phase II study of Taxol in patients with non-small cell lung cancer who have failed platinum-containing chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 134: 363 (Abstract 1224).
30. Hainsworth JD, Thompson DS, Greco FA, et al. Paclitaxel by 1-hour infusion: an active drug in metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1609-14.
31. Socinski MA, Steagall A, Gillenwater H, et al. Second-line chemotherapy with 96-hour infusional paclitaxel in refractory non-small cell lung cancer: report of a phase II trial. *Cancer Invest* 1999; 17: 181-8.
32. Sculier JP, Berghmans T, Lafitte JJ, et al. A phase II study testing paclitaxel as second-line single agent treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer failing after a first-line chemotherapy. *Lung Cancer* 2002; 37: 73-7.
33. Jordan MA, Wendell K, Gardiner S, et al. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentration of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death. *Cancer Res* 1996; 56: 816-25.
34. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J, Tong W, Tepler I, Currie V, et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3353-61.
35. Akerley W, Choy H, Safran H, Sikov W, Rege V, Sambandam S, et al. Weekly paclitaxel in patients with advanced lung cancer: Preliminary data from a phase II trial. *Semin Oncol* 1997 (Supl. 12); 4: S12-10-S12-13.
36. Akerley W, Glantz M, Choy H, Rege V, Sambandam S, Joseph P, et al. Phase I trial of weekly paclitaxel in advanced lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 153-8.
37. Chang AY, Rubins J, Asbury R, et al. Weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 14: 10-3.
38. Koumaki G, Demiri M, Baurbounis W, et al. Is weekly paclitaxel superior to paclitaxel given every 3 weeks? Results of a phase II trial. *Lung Cancer* 2002; 35: 315-7.
39. Socinski MA, Schell MJ, Bakri K, et al. Second-line low-dose, weekly paclitaxel in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. *Cancer* 2002; 95: 1265-73.
40. Juan O, Albert A, Ordoño F, et al. Low-dose weekly paclitaxel as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 449-59.
41. Kakolyris S, Papadakis E, Tsiafiaki X, et al. Docetaxel in combination with gemcitabine plus rhG-CSF support as second-line treatment in non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2001; 32: 179-87.
42. Spiridonis CH, Laufman LR, Carman L, et al. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer with monthly docetaxel and weekly gemcitabine: a phase II trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 89-4.
43. Kosmas C, Tsavaris N, Vadiaka M, et al. Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy for patients with non-small cell lung carcinoma who fail prior paclitaxel plus platinum-based regimens. *Cancer* 2001; 92: 2902-10.
44. Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Gemcitabine and vinorelbine in second-line treatment of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer* 2000; 15: 1353-8.
45. Kosmas C, Tsavaris N, Panopoulos C, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy in non-small cell lung cancer after prior treatment with taxane+platinum-based regimens. *Eur J Cancer* 2001; 37: 972-8.
46. Pectasides D, Kalofons HP, Samantas E, et al. An out-patient second-line chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer previously treated with cisplatin-based chemotherapy. A phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Anticancer Res* 2001; 21: 3005-10.
47. van Putten JW, Watchers FM, Maas F, et al. Phase II study of docetaxel and carboplatin combination as second-line treatment in metastatic non-small cell lung cancer. *Proc ASCO* 2002, Abstract 2667.
48. Laak E, Dierlamm T, Knuffmann C, et al. Docetaxel and carboplatin as second-line chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 303-7.
49. Agelaki S, Bania H, Couroussis Ch, et al. Second-line treatment with vinorelbine and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2001; 34: S77-S80.
50. Kakolyris S, Koroussis Ch, Souglakos J, et al. Cisplatin and irinotecan (CPT-11) as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: S71-S76.

Cáncer de pulmón no microcítico: tratamiento neoadyuvante

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Conocemos que sólo un porcentaje de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) operables y resecables, sometidos a cirugía, van a curarse. Así, sólo el 50-70% de los estadios IA y el 35-50% de los II van a estar vivos, sin evidencia de recaída a los 5 años.

Los estadios III, fundamentalmente los III A, van a tener un comportamiento muy heterogéneo, en función de que presenten afectación ganglionar mediastínica homolateral macro o microscópica, o se traten de estadios con importante volumen tumoral, con infiltración de estructuras mediastínicas o costales pero sin que haya ganglios mediastínicos colonizados por la enfermedad (T4 N0 M0). A pesar de ser tumores resecables, la supervivencia a los 5 años se sitúa entre el 5 y el 30%.

Los patrones de recaída de estos enfermos es en su mayoría a distancia, según se señala en la tabla I.

TABLA I
PATRÓN DE RECAÍDAS EN EL CPCNP RESECADO

Estadios	Recaídas (%)	
	Locales	A distancia
I	30	70
II	21	79
III A	10*	90

* Estudios con radioterapia postoperatoria

Con el fin de destruir la posible enfermedad micro-metastásica que pudiese justificar estos resultados se han estudiado varios procedimientos terapéuticos sistémicos. Tanto los tratamientos neoadyuvantes como los complementarios potscirugía intentan aumentar las tasas de supervivencias y evitar o retrasar las recaídas.

Aunque desde hace años se conoce el beneficio del uso de una quimioterapia neoadyuvante en los estadios III A, en los últimos años se está investigando en los estadios más precoces.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN LOS ESTADIOS INICIALES DEL CPCNP

Desde el año 2000 se han publicado varios estudios fase II con esquemas neoadyuvantes en los estadios I y II del CPCNP. Los datos del ensayo BLOT de Pisters y cols. permitían demostrar en 94 pacientes con estadios T2 N0, T1-2 N1 o T3 N0-1 que la combinación de paclitaxel y carboplatino precirugía producía un índice de respuestas del 56%, una tasa de resección del 86% y una cumplimentación de la quimioterapia preoperatoria del 96%. Asimismo, se observaba un 5% de respuestas completas patológicas y la supervivencia al año era del 85%.

El estudio fase III comparativo de Depierre y cols, utilizando un esquema citostático clásico (MIC), ha sido publicado en el *Journal Clinical Oncology* en el año 2002, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia mediana (Tabla II).

TABLA II
ESTUDIO FASE III CON QTP NEOADYUVANTE EN LOS ESTADIOS I-III A DEL CPCNP (Depierre y cols. JCO. 2002)

	QTP neoadyuvante	Cirugía
Nº pacientes	186	187
Evaluables	176	179
Estadios III A	43%	51%
Índice de respuestas	114 (65%)	—
Tasa de resecciones	94%	99%
Superv. Mediana	37 meses	29 meses
Superv. a 3 años	49%	41%

En la actualidad existen varios estudios en marcha que contemplan actitudes citostáticas prequirúrgicas. El estudio CHEST intenta comparar la eficacia de la cirugía sola frente a la administración preoperatoria de cisplatino y gemcitabina en 700 pacientes con estadios T2-3 N0, T1-2 N1 y T3 N1. El objetivo principal será la supervivencia libre de progresión.

Prácticamente todos los grupos cooperativos han puesto en marcha estudios comparativos que demost-

rán el papel real de estos tratamientos en la supervivencia de los pacientes con CPCNP en estadios iniciales.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GCEP) puso en marcha en abril del año 2000 el estudio NATCH que compara tres brazos terapéuticos: cirugía vs quimioterapia neoadyuvante vs quimioterapia adyuvante tras la cirugía, utilizando una combinación citostática de carboplatino y paclitaxel. A finales del año 2002 se habían incluido 237 pacientes, sin haberse observado toxicidades significativas en los brazos que incluían quimioterapia. Actualmente se está finalizando el reclutamiento del estudio y después habrá que esperar unos años para obtener unos resultados maduros para poder sacar conclusiones. El estudio NATCH también incluye la valoración de diferentes proteínas y/o marcadores moleculares en suero y en el tejido tumoral resecado para correlacionar con el pronóstico de estos procesos.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL ESTADIO III

Los estudios fase II con quimioterapia neoadyuvante en el estadio III han utilizado habitualmente 2-4 ciclos de combinaciones citostáticas con cisplatino previos a la cirugía. Algunos de aquéllos añaden algún ciclo de quimioterapia ± radioterapia postcirugía. En general, en estos ensayos se han observado respuestas clínicas en el 70-80% de los pacientes, de las cuales el 10% son completas. La resecabilidad se consigue en el 50-75% y el índice de respuestas completas histológicas es del 5-15%. La supervivencia mediana de 18-25 meses y a los 5 años están libres de enfermedad el 25% de los pacientes.

Los estudios de Roth y Rosell han demostrado en ensayos comparativos fase III la superioridad de los regímenes multidisciplinarios sobre la cirugía sola.

En esta modalidad terapéuticas también se han utilizado los nuevos agentes citostáticos alcanzando resultados similares, si no superiores, a los clásicos

(Tabla III), así como tripletes de fármacos sin que se hayan observado mejores resultados que con dos citostáticos (Tabla IV).

El GCEP puso en marcha hace varios años un estudio de tratamiento neoadyuvante en estadio III utilizando tres ciclos de la combinación con cisplatino, gemcitabina y docetaxel, individualizando el tratamiento ulterior a la cirugía según los hallazgos quirúrgico-patológicos o la presencia de DNA neoplásico en el suero del paciente (Fig. 1). A finales del año 2002 se pudieron evaluar 54 pacientes de los 108 incluidos, pudiendo observar una tasa de respuestas objetivas clínicas próxima al 55%.

Andre y cols. publicaron los factores pronósticos negativos entre 702 pacientes con CPCNP y enfermedad N2 resecada. Los que observaron que eran significativos fueron los siguientes:

- Estadio clínico N2
- Afectación de múltiples niveles ganglionares
- Estadios T3 o T4 patológicos
- Ausencia de quimioterapia preoperatoria (Superv. 5 años: 18 vs 5% para pacientes con N2 clínicos tratados con o sin quimioterapia preoperatoria)

Desde el punto de vista clínico, las alteraciones en los genes pueden ayudar a predecir la respuesta a la quimioterapia y es preciso realizar investigación farmacogenética para intentar individualizar el tratamiento quimioterápico en los pacientes con cáncer de pulmón resecables.

En la actualidad se están estudiando una serie de agentes dirigidos específicamente frente a objetivos moleculares como el cetuximab, iressa, OSI-774, rhu-Mab VEGF, trastuzumab, etc. Habrá que esperar los resultados de estos ensayos para comprobar el verdadero papel de aquéllos en el incremento o mantenimiento del intervalo libre de enfermedad y supervivencia global de los estadios III sometidos a un tratamiento neoadyuvante.

TABLA III

ESTUDIOS FASE II CON NUEVOS AGENTES EN LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DEL ESTADIO III

	<i>CIS DOC</i>	<i>CARBO PAC</i>	<i>CIS GEM</i>	<i>CIS NVB</i>
Nº pac. (eval.)	21	40	31	30
R.Obj. (95% IC)	66% (37-81%)	59% (47-74%)	77,5%	60%
RC	12%	—	5,5%	—
RP	54%	59%	72%	60%
Estab.	30%	18%	5,5%	23%
Progres..	4%	23%	3%	17%

TABLA IV

TRIPLETES EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL ESTADIO III

<i>Autor</i>	<i>Régimen</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Respuesta</i>	<i>Resección completa</i>
Krug (Asco 2000)	D/CDDP/Gem	9	44%	69%
Rosell (Rev Oncol 2001)	D/CDP/Gem	32	50%	25%
Capuzzo (Asco 2002)	P/CDP/Gem	42	72%	58%

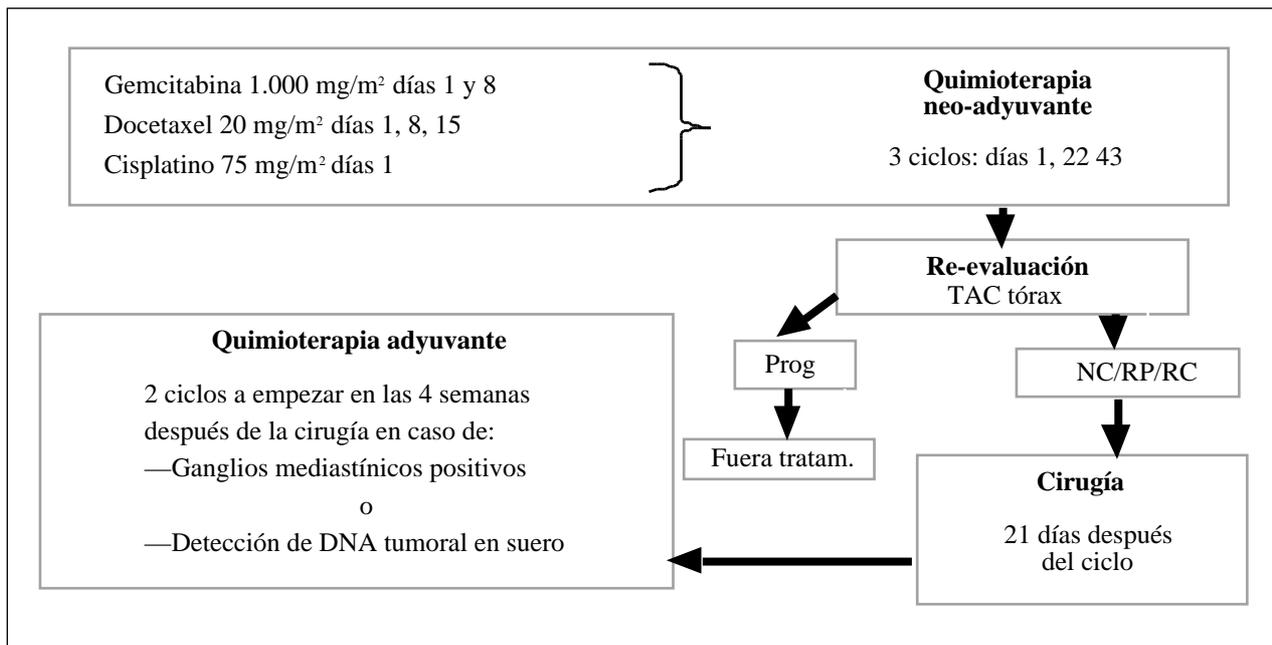


Fig. 1. Estudio preoperatorio GECP en CPCNP estadios III.

A modo de resumen, podemos concluir:

1. Está firmemente demostrado el beneficio en la supervivencia de los pacientes con estadios III A que reciben quimioterapia neoadyuvante.

2. Los estudios con combinaciones citostáticas de inducción en los estadios III A con nuevos fármacos (cisplatino + gemcitabina o carboplatino + taxanos) parecen producir una mayor eficacia en relación con los esquemas clásicos (índice de respuestas: 66–70%, *downstaging*: 53–60%, resecciones completas: 75% y supervivencia mediana).

3. El conocimiento de las alteraciones genéticas que se producen en cada CPCNP y de los mecanismos de resistencia a cada fármaco facilitarán la individualización de los tratamientos.

4. Deben estudiarse los nuevos agentes dirigidos contra objetivos moleculares en el CPCNP resecable, intentando incrementar el número de curaciones o la supervivencia libre de enfermedad.

5. Los estudios de Depierre y Pisters permiten ser optimistas en el papel del tratamiento neoadyuvante de los estadios iniciales.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D., et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1 N0), II and IIIa non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:247-253.
2. Rosell R., Gómez-Codina J., Camps C., et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assesment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
3. Roth J., Atkinson E., Fosella F., et al. Long-term follo-up of patients enrolled in a randomised trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.
4. Andre F., Gfrunenwald D., Pignon J.P., et al.: Survival of patients with resectaed N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a sub-classification and implications. *J.Clin.Oncol.* 2000;18:2981-2989.
5. Griesinger F., Lahmann F., Leugering J., et al. FDG-PET after induction chemotherapy in NSCLC IIIA and IIIB is highly predictive for disease-free survival in the group of CT-responders. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 2002;128 (suppl 1):S76.
6. Betticher D.C., Schmitz S.F., Gauthier Y., et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin in patients with non-small-cell lung cancer, stage IIIA, N2, is highly active with few toxicities. *Proc. ASCO* 1999; 18 (abstr. 1824).
7. Zanedwijk N. Van., Crino L., Kramer G.W.. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin as induction regimen for patients with stage IIIA non small cell lung cancer by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Proc. ASCO* 1998;17 (abstr.1799).

Lugar de la hormonoterapia en cáncer de mama

V. GUILLEM PORTA

Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

El tamoxifeno (TAM), tratamiento endocrino de elección en todos los estadios del cáncer de mama desde su aparición en 1975, evidencia limitaciones biológicas y clínicas. Estudios clínicos recientes con nuevos compuestos (anti-aromatasa) o combinaciones (TAM más agonista LH-RH) en primera línea metastásica hacen presagiar el inicio de una nueva etapa en el manejo hormonal del cáncer de mama.

PRIMERA LÍNEA HORMONAL EN PREMENOPAUSIA

Desde la primera ablación quirúrgica en 1896, la castración ovárica (ablación o radical), se estableció como tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas; con tasas de RO de 16-45%. El TAM, con una eficacia similar (RO: 20-47%) y mejor perfil de tolerancia, sustituyó a la castración como primera opción; a pesar de que los dos únicos estudios randomizados objetivaron una equivalencia en RO (25% vs 24%), DMR y SG.

La aparición de los agonistas LHRH (13 estudios en monoterapia con RO 38%-50%), permitió la realización de bloqueos estrogénicos completos. Un reciente meta-análisis, analizando 506 pacientes, mostró, a pesar de sus limitaciones, que la combinación de agonista LHRH + TAM es superior al tratamiento en monoterapia tanto en SG ($p=0,02$), TLP ($p=0,0003$) y RG ($p=0,03$).

PRIMERA LÍNEA HORMONAL EN POSTMENOPAUSIA

El tamoxifeno ha sido durante muchos años el tratamiento de elección en estas pacientes. Sin embargo, en los últimos años, la tercera generación de inhibidores de la aromatasa (IA3), bien de origen esteroideo, tipo I, o inactivadores (exemestano) o de origen no esteroideo, tipo II, o inhibidores (anastrozole, letrozole), han demostrado una elevada actividad antitumoral y un excelente perfil de tolerancia, habiéndose implantado como segunda línea hormonal tras TAM, desplazando a los progestágenos en base a estudios randomizados, y en los últimos años están siendo comparados al TAM no sólo en primera línea metastásica, sino también en situaciones de adyuvancia y neoadyuvancia.

En la actualidad, existen suficientes evidencias preclínicas y clínicas (fases II y III) para pensar que los IA3 puedan ser superiores al TAM como primera línea hormonal del cáncer de mama avanzado.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

El tamoxifeno ha sido hasta la fecha el máximo representante de la eficacia del tratamiento hormonal en estadios precoces, siendo utilizado en ensayos clínicos y en la práctica diaria desde hace más de 20 años. El metaanálisis del EBCTCG (1998), basado en más de 37.000 mujeres que participaron en 55 ensayos randomizados, objetivó una reducción del 47% en la tasa de recidivas y del 26% en la mortalidad, tras diez años de tamoxifeno, en mujeres con cáncer de mama y expresión de receptores estrogénicos (RE). Este beneficio se mantiene independientemente de la edad y estado hormonal de las pacientes.

Sin embargo, tres factores han despertado en la última década el interés en la búsqueda de nuevas formas de terapia hormonal adyuvante en el cáncer de mama: el reconocimiento de las limitaciones del tamoxifeno, tanto por sus efectos adversos como por su falta de actividad en determinadas situaciones; la caracterización de nuevos factores biológicos potencialmente predictivos de la eficacia; y la aparición de nuevos compuestos con perfiles de actividad y tolerancia similares o superiores al tamoxifeno en enfermedad avanzada como son los agonistas LHRH, los antiestrógenos selectivos, antiestrógenos puros y la tercera generación de antiaromatasa.

En mujeres premenopáusicas, la HT supresiva fue el primer tratamiento adyuvante propuesto desde inicios de 1950. Pero, y a pesar de su ancianidad, su vigencia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama permanece extremadamente discutida, y su práctica está poco estandarizada. Son numerosos los ensayos clínicos actualmente en curso que tratan de definir la posición real de la castración en todas sus formas (quirúrgica, radical, química) frente al tamoxifeno y a la quimioterapia.

Un nuevo análisis por parte del EBCTCG está previsto para mediados de este año, con inclusión de datos

de los cuatro estudios iniciados a finales de los 80, con criterios de inclusión bien definidos (presencia de receptores hormonales en el tumor y situación premenopáusicas) que utilizan mayoritariamente la castración química reversible con agonistas LHRH.

Sin embargo, los resultados del ATAC y otros estudios están cambiando el panorama del tratamiento hor-

monal adyuvante del cáncer de mama. En los próximos 3 años se dispondrá de resultados, suficientemente sólidos, para responder a cual es el mejor tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas, así como el papel de los nuevos antiestrógenos y de la tercera generación de inhibidores de la aromatasas (anastrozole, letrozole y exemestano) en mujeres postmenopáusicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baum M, Houghton J on behalf of the ATAC steering committee, UK 1998 Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant trial in post-menopausal breast cancer. *European Journal of Cancer* 34 (Suppl 1) S39 Abstract 99.
2. Bonneterre J, Robertson J, Thürlimann B, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57.
3. Buchanan RB, Blamey RW, Durrant KR, Howell A, Paterson AG, Preece PE, et al. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1326-30.
4. Dixon JM, Love CDB, Renshaw T, et al. Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. *Endocrine Related Cancer* 1999; 6: 227-30.
5. Early Breast Cancer Trialists' Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
6. Ellis MJ, Jaenicke F, Llombart-Cussac A, et al. A randomized double-blind multicenter study of pre-operative tamoxifen versus femara (letrozole) for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer ineligible for breast-conserving surgery. Correlation of clinical response with tumor gene expression and proliferation. 23rd SABCS; *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 29.
7. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881-94.
8. Holli K. Adjuvant trials of toremifene vs tamoxifen: the European experience. *Oncology* 1998; 12: 23-7.
9. Jayesimi IA, Buzdar AU, Decker DA et al. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13: 513-29.
10. Llombart-Cussac A, Bellet M, Guillem-Porta V, et al. Efficacy and tolerability of two doses of the SERM LY-353381 in locally advanced or metastatic breast cancer: a randomised double blind phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 36: 157.
11. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-606.
12. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609.
13. Patidaens R, Dirix L, Lohrisch C, et al. Promising activity and safety of exemestane as first-line hormonal therapy in metastatic breast cancer patients: Final results of an EORTC randomised phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 36: 157.

Tratamiento de las metástasis óseas del cáncer de mama

A. BARNADAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

INTRODUCCIÓN

El hueso es la localización metastásica más frecuente en las pacientes con cáncer de mama. Alrededor de un 80% de enfermas que fallecen por una neoplasia mamaria poseen diseminación ósea y ésta es el lugar más frecuente de recurrencia de enfermedad tras un tratamiento primario por un cáncer de mama (1). La incidencia de las metástasis óseas varía según la serie que se analice pero la mayoría de las mujeres que presentan diseminación de su enfermedad acaban desarrollando con el tiempo metástasis óseas. La mediana de supervivencia de las mujeres con una enfermedad única o de predominio óseo no supera los 3 años.

La extensión del cáncer de mama al hueso puede producir una morbilidad notable en las pacientes que la sufren. En este apartado debemos citar todos aquellos eventos relacionados con las complicaciones secundarias a la progresión de la enfermedad ósea y que pueden ser resumidas en: a) aparición de dolor; b) la hipercalcemia; c) la necesidad de administrar radioterapia; d) el riesgo de fracturas óseas; e) el riesgo de aparición de un síndrome de compresión medular. Todo ello puede limitar la movilidad de las pacientes y en definitiva minar la calidad de vida de estas mujeres. La incidencia de estos eventos es particularmente alta entre aquellas mujeres con lesiones óseas de un cierto tiempo de evolución. De este modo entre el 25-40% de las mujeres pueden necesitar una irradiación paliativa para aliviar un dolor óseo y entre el 25 y el 50% de las enfermas pueden padecer una fractura vertebral o bien otro tipo de fracturas óseas.

En condiciones fisiológicas existe un verdadero equilibrio entre la destrucción del hueso y su nueva remodelación. La remodelación ósea es más notable en la región yuxta-medular que en la superficie cortical. Los osteoclastos son los responsables de la reabsorción ósea y los osteoblastos de su aposición. Tras una destrucción ósea se produce una inmediata reconstrucción. La existencia de metástasis óseas produce un desequilibrio del proceso descrito. Las metástasis líticas del cáncer de mama son el resultado de un incremento de la actividad reabsortiva de los osteoclastos. Este proceso está mediado por diferentes moléculas entre las que debemos destacar: el factor de necrosis tumoral beta (TNF- α) y las interleucinas 1 y 6 (2).

El tratamiento del cáncer de mama es paliativo y su objetivo primordial es conseguir una mejoría sintomática de las enfermas y de su calidad de vida. El tratamiento sistémico con quimioterapia o bien con hormonoterapia puede conseguir este objetivo, pero la incorporación de los bifosfonatos ha permitido poder asumir este propósito con mayor seguridad. Por otra parte, diferentes estudios *in vitro* han sugerido que los bifosfonatos tienen un efecto antitumoral y en este sentido pueden ejercer un papel sinérgico con la quimioterapia. Este efecto ha sido utilizado como fundamento en el diseño de los estudios de bifosfonatos en el tratamiento complementario del cáncer de mama para evitar o retrasar la aparición de metástasis óseas.

ACTIVIDAD CLÍNICA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato endógeno en los que un átomo de carbono sustituye el átomo central. Esta sustitución por carbono provoca que estos compuestos sean resistentes a la hidrólisis y permite la adición de otras cadenas laterales de estructura variable. Existen tres generaciones de bifosfonatos con potencia distinta. Los bifosfonatos de tercera generación como es el caso del ácido zoledrónico presenta una potencia 100.000 veces superior a la del etidronato (3).

Los primeros estudios con bifosfonatos se efectuaron con el clodronato. Paterson y cols. efectuaron un estudio aleatorizado con 173 mujeres con metástasis óseas de un cáncer de mama, unas recibieron clodronato a una dosis de 1.600 mg/día y las otras placebo. Todas las enfermas recibieron tratamiento sistémico para su enfermedad, y todas ellas tenían enfermedad diseminada de un año de evolución. El clodronato demostró reducir de forma significativa la incidencia de hipercalcemia y de fracturas vertebrales, sin embargo, los autores no detectaron una reducción significativa de las fracturas no vertebrales (4).

El estudio publicado por el grupo del Hospital MD Anderson incluyó un total de 320 pacientes afectas de un cáncer de mama diseminado que como mínimo tenían una lesión lítica de 1 cm y recibían quimioterapia. Estas enfermas fueron aleatorizadas a recibir pamidronato 90 mg cada 28 días administrados por vía endovenosa.

Durante el primer año de tratamiento se objetivó una reducción significativa de la incidencia de fracturas no vertebrales, un menor número de indicaciones de radioterapia paliativa ósea, una disminución de los episodios de hipercalcemia y un menor número de indicaciones de cirugía ortopédica. Sin embargo, no se detectó un efecto sobre la frecuencia de fracturas vertebrales. El tiempo hasta la primera complicación ósea fue más largo en el grupo de pacientes que recibió pamidronato (5). Durante el segundo año de tratamiento la incidencia de fracturas no-vertebrales o los requerimientos de cirugía ortopédica fueron menores en el grupo de enfermas que había recibido pamidronato, pero el número de indicaciones de radioterapia resultó ser similar en ambos grupos de tratamiento.

El estudio comunicado por Thierault y cols. del mismo Hospital MD Anderson tiene un diseño similar al del estudio anterior, pero en él se incluyeron enfermas con metástasis óseas tratadas con hormonoterapia. Durante el primer año, la utilización de pamidronato permitió reducir las necesidades de radioterapia y se detectó una tendencia a la reducción en el número de fracturas patológicas no vertebrales. El tiempo hasta la primera complicación ósea fue más largo en las pacientes que recibieron pamidronato en comparación con el grupo control. Sin embargo, al concluir el segundo año de tratamiento, únicamente se detectó una reducción en la incidencia de la hipercalcemia sin disminución en la frecuencia de otros eventos relacionados con el esqueleto (6).

Por otra parte, el estudio de Hultborn incluyó un total de 404 mujeres con metástasis óseas y fueron aleatorizadas a recibir o bien pamidronato a dosis de 60 mg o bien placebo. El grupo que recibió el bifosfonato presentó una reducción en la incidencia de los síntomas relacionados con el esqueleto y un retraso en la aparición de los mismos, sin embargo, no se detectó una disminución de la frecuencia de aparición de las fracturas esqueléticas o del número de indicaciones de radioterapia paliativa (7).

En la tabla I se resumen los resultados de los estudios aleatorizados efectuados con bifosfonatos de primera y segunda generación.

El zoledronato es un bifosfonato de tercera genera-

ción que ha mostrado tener una potencia anti-reabsortiva muy superior a la del pamidronato. Los estudios iniciales comparativos de ambos fármacos se efectuaron para determinar si ambos fármacos tenían una actividad equiparable en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a metástasis óseas en pacientes con cualquier tipo de neoplasia, demostrándose en los estudios 036 y 037 una superioridad del ácido zoledrónico en comparación con el pamidronato, tanto en conseguir una reducción más rápida de las cifras de calcio como un mantenimiento de las cifras normales del mismo durante un tiempo más largo con un menor índice de recurrencias (9). En este estudio se compararon dos niveles de dosis de zoledronato 4 mg *versus* 8 mg, demostrándose una completa equivalencia entre ambos niveles de dosis.

El estudio 010 aleatorizó un total de 566 mujeres afectas de metástasis óseas de un cáncer de mama a dos grupos de tratamiento: a) ácido zoledrónico a dosis de 4 mg administrados en una infusión de 15 minutos; b) pamidronato 90 mg en infusión de 90 minutos. El estudio pretendía demostrar una equivalencia entre ambos grupos de tratamiento, detectándose en este estudio una ausencia de inferioridad entre ambas opciones de tratamiento. Los autores concluyeron que el zoledronato es capaz de reducir la incidencia de las complicaciones relacionadas con las metástasis óseas, con un adecuado perfil de tolerancia, presentando la ventaja de su tiempo de administración (10).

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama tiene una finalidad paliativa y su objetivo principal es conseguir una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de las pacientes. Los bifosfonatos han demostrado tener una acción notable en la prevención de las complicaciones de la evolución natural de la diseminación ósea, independientemente del tratamiento sistémico con hormonoterapia o quimioterapia. Las indicaciones para la utilización de los bifosfonatos han sido establecidas de acuerdo a los resultados de los estudios publicados (13). En esencia su utilización está aceptada para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama y metástasis

TABLA I

RESUMEN DE LOS ESTUDIOS FASE III ALEATORIZADOS DE BIFOSFONATOS RESPECTO A PLACEBO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DISEMINADO

Autor	Nº ptes.	Fármaco	Dosis (mg)	RDT	Reducción eventos óseos		
					Hipercalc.	Fr. vert.	Fr. no vertr.
Paterson (4)	173	Clodronato	1.600	ns	SI	SI	ns
Kanis (8)	133	Clodronato	1.600	ns	ns	ns	ns
Hortobagyi(5)	382	Pamidronato	90	SI	SI	ns	SI
Thierault (6)	371	Pamidronato	90	SI	SI	ns	ns
Hultborn (7)	404	Pamidronato	60	ns	SI	NE	ns

SI: estadísticamente significativo; ns: no significativo; NE: no evaluado; Hipercalc.: hipercalcemia; Fr. Vert.: fractura vertebral; Fr. no vertr.: fractura no vertebral.

óseas sintomáticas. La duración del tratamiento no está claramente establecida, pero los expertos recomiendan mantener su administración hasta que exista una reducción notable del estado físico de la paciente (13).

El pamidronato ha mostrado tener un perfil adecuado para cubrir los objetivos citados. Sin embargo, la incorporación del ácido zoledrónico representa una ganancia en el manejo de la mujer con metástasis óseas de un carcinoma mamario, en esencia por su perfil de actividad y por su facilidad de administración.

Existen aún algunas cuestiones pendientes de ser contestadas. Entre ellas debemos distinguir: a) la duración óptima de la terapia; b) si es posible efectuar tratamientos intermitentes que pueden permitir mejorar la accesibilidad a los tratamientos ambulatorios en régi-

men de hospital de día; c) la posibilidad de alargar el periodo libre de síntomas secundarios a la enfermedad ósea plantea la posible administración de los bifosfonatos en la etapa asintomática de las pacientes; y d) la hipotética administración de los bifosfonatos en la etapa de tratamiento complementario podría retardar la aparición de las metástasis óseas. Todas estas cuestiones están en proceso de investigación y el grupo GEICAM tiene en estos momentos dos proyectos en marcha para intentar resolver algunos de los aspectos planteados en los apartados b y c.

La aparición de nuevas moléculas permitirá asentar con mayor confianza el papel de los bifosfonatos en el manejo de la enfermedad metastásica del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168: 337-56.
2. Taube T, Elomaa I, Blomqvist C, et al. Histomorphometric evidence for osteoclast mediated bone resorption in metastatic breast cancer. *Bone* 1994; 15: 161-6.
3. Mc Closkey EV, Guest JF, Kanis JA. The clinical and cost considerations of biphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. *Drugs* 2001; 61: 1253-74.
4. Paterson A, Powles T, Kanis J, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
5. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91.
6. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-control-led trial. Protocol 18. Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
7. Hultborn R, Gundesen S, Ryden S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Res* 1999; 19: 3383-92.
8. Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19: 663-7.
9. Major Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy – A pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
10. Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid vs pamidronate in the treatment of skeletal metastases patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A Phase III double-blind comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87.
11. Coukell AJ, Markman A. Pamidronate: a review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumor-induced hypercalcemia and Paget's disease of bone. *Drugs and Aging*; 1998; 12: 149-68.
12. Tyrell CT, Bruning PF, May-Levin F, et al. Pamidronate infusions as single-agent therapy for bone metastases: A phase II trial in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1976-80.
13. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the role of biphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.

Anticuerpos monoclonales anti-HER2

R. COLOMER

Instituto Catalán de Oncología. Girona

El anticuerpo monoclonal Herceptin® está aprobado para su uso en cáncer de mama metastásico en España desde el año 2000. ¿Qué hemos aprendido desde entonces y cuáles son las nuevas investigaciones con este anticuerpo en cáncer de mama en el año 2003?

Esta revisión presentará los últimos estudios clínicos que se conocen sobre Herceptin® en cáncer de mama, agrupados en los siguientes apartados: Nuevas combinaciones de Herceptin® en cáncer avanzado, estudios en adyuvancia, y positividad de HER2 en el cáncer metastásico.

NUEVAS COMBINACIONES DE HERCEPTIN® EN CÁNCER METASTÁSICO

Cuatro estudios de fase II han evaluado la combinación de docetaxel con Herceptin®. Las respuestas clínicas han oscilado entre el 50 y el 60%, y han sido algo más altas en los casos con expresión de HER2 de 3+.

	Núm. de pacientes		Respuestas (%)	
			Total	IHC 3+
Kuzar et al. 2000	21	D q 3sem + H	44	54
Nicholson et al. 2000	21	D q sem + H	63	73
Esteva et al. 2001	30	D q sem + H	63	63
Hurley et al. 2002	34	D q 3sem + Cis + H Neoadyuvante	pCR = 26	-
Steger et al, 2002	9	D q 3 sem + Epi + H	pCR = 22	-

H = Herceptin®; D = docetaxel; cis = cisplatino; Epi= epirubicina; pCR = respuesta completa patológica

El grupo cooperativo BCIRG está especialmente interesado en la combinación de Herceptin® con docetaxel + cisplatino o carboplatino. Las respuestas han oscilado entre el 55% y el 75%, y el grupo cooperativo ha decidido utilizar la combinación de Herceptin® con docetaxel y una sal de platino en su estudio adyuvante BCIRG 006.

Estudio	Pacientes	Respuestas (%)	TP (meses)
BCIRG 101 (TCisH)	Total	79	9,9
	FISH+	77	12,7
BCIRG 102 (TCarbH)	Total	56	12,0
	FISH+	64	17,0

Existen 3 estudios clínicos de fase II que han explorado la combinación de Herceptin® con vinorelbina, en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama Her2 positivo. Es notable la elevada tasa de respuestas que han obtenido los tres estudios, en torno al 65%-80%.

Esquema vinorelbina	Pacientes	Resp (%)
25 mg/m ² semanal	Total (n=50)	64
	IHQ 3+ (n=30)	80
30 mg/m ² semanal	Total 1ª línea (n=37)	78
	IHQ 3+ (n=22)	82
25mg/m ² semanal ³	Total (n=35)	77
	IHQ 3+ (n=27)	92

Dos pequeños ensayos clínicos de fase II han analizado la combinación Herceptin®-Xeloda® con porcentajes de respuesta entre el 50 y el 60%.

Esquema Xeloda®	Núm de pacientes	Resp (%)
1125 mg/m ² semanal q12h días 1-14 q3sem	13	62
1000 mg/m ² semanal q12h días 1-14 q3sem	17	53

<i>Ensayo</i>	<i>Reclutamiento previsto</i>	<i>Selección de pacientes</i>	<i>Tiempo de reclutamiento (años)</i>	<i>Seguimiento (años)</i>	<i>Endpoint Primario</i>
HERA	3.192	N+ y IHQ 3+ o FISH+	4	10	DFS
NSABP B31 OS	2.700	N+ y IHQ 3+ o FISH+		4.75	15
Intergroup					
N9831 DFS	3.000	N+ y IHQ 3+ o FISH+		4.5	15
BCIRG 006	3.000	N+ y FISH+	NA	NA	DFS

HERCEPTIN® ADYUVANTE

Existen cuatro estudios clínicos fundamentales que analizan el papel del Herceptin® en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo. Más de 3.500 pacientes han sido ya tratados en alguno de estos estudios clínicos.

Los análisis interinos de cardiotoxicidad de los estudios NSABP B31 y el Intergroup N9831 han permitido continuar reclutando pacientes en todas las ramas de tratamiento.

Dos estudios más se realizan en el contexto adyuvante, el ensayo ECOG E2128 ha confirmado que la combinación de paclitaxel y Herceptin® no es cardiopélica, y que por tanto es segura para utilizarse en la adyuvancia, y el ensayo multiinstitucional francés PACS 04, que tiene dos randomizaciones, una a FEC vs ET y otra a Herceptin® o no en las pacientes HER2 positivo.

HERCEPTIN® NEOADYUVANTE

Este mismo año, Burstein y cols han publicado los resultados del primer estudio clínico de Herceptin® en neoadyuvancia, combinado con paclitaxel. Los resultados de este ensayo clínico muestran que la combinación es eficaz. Hurley y Steger han comunicado en ASCO de 2002 dos estudios neoadyuvantes en marcha. Un nuevo estudio neoadyuvante es el denominado NOAH, diseñado para cáncer de mama localmente avanzado, HER2 positivo.

INMUNOHISTOQUÍMICA Y FISH

Este año se ha publicado un estudio español que compara IHQ y FISH en 101 pacientes con cáncer de

mama, y confirma los últimos datos en los que las dos técnicas ofrecen resultados prácticamente superponibles cuando las series de casos no son seleccionados.

FISH AD AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES OF HER2/NEU STATUS IN OUR SERIES OF 101 PATIENTS WITH BREAST CANCER

<i>IHC score</i>	<i>FISH normal</i>	<i>FISH amplified</i>
0	5	0
1+	2.5	0
2+	4.3	3
3+	2	2.3

POSITIVIZACIÓN DE HER2 CON LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Desde hace algún tiempo es conocido que la expresión de HER2 es más frecuente en el cáncer metastásico de mama que en los cánceres primarios. Los datos de Zidan et al, presentados en la reunión de San Antonio de este año, confirman que una proporción significativa de los cánceres metastásicos que eran negativos para HER2 en la pieza original del carcinoma primario, se vuelven positivos en las metástasis

	HER2 positivo en cáncer primario	HER2 positivo en cáncer metastásico
Zidan et al, SABCS 2002	6/40 (15%)	11/40 (27%)

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis R, Bagnall AM, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J, Riemsma R, ter Riet G. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002; 6 (13): 1-71.
- Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin®). *Endocr Relat Cancer* 200; 9 (2): 75-85.
- Gianni L. The future of targeted therapy: combining novel agents. *Oncology* 2002; 63 (Supl. 1): 47-56
- Bell R. What can we learn from Herceptin® trials in metastatic breast cancer? *Oncology* 2002; 63 (Supl. 1): 39-46.
- Tan-Chiu E, Piccart M. Moving forward: Herceptin® in the adjuvant setting. *Oncology*. 2002;63 (Supl. 1): 57-63
- Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 46-53.
- Fehm T, Gebauer, Jager W. Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 97-106.
- Salido M, et al. A comparative study of HER2/neu amplification and overexpression using fluorescence in situ hybridization (FISH) and immunohistochemistry (IHC) in 101 breast cancer patients. *Rev Oncología* 2002; 4: 255-259

Adriamicina con formulación liposomal en el tratamiento del cáncer de mama

E. ALBA CONEJO

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

INTRODUCCIÓN

La adriamicina es en la actualidad uno de los agentes más eficaces en el cáncer de mama. En el cáncer de mama metastásico la tasa de respuesta en monoterapia oscila entre el 30-50%. Cuando se comparan regímenes con y sin antraciclinas en el cáncer de mama metastásico, aquellos que utilizan antraciclinas obtienen una mayor tasa de respuesta, un mayor tiempo hasta la progresión y una mayor supervivencia. Asimismo, en el último metaanálisis del EBCTCG, las combinaciones con antraciclinas obtuvieron una mayor reducción de la tasa de recurrencia y mortalidad que las combinaciones sin antraciclinas en el contexto del tratamiento adyuvante (1,2).

Aunque la forma óptima de la administración de adriamicina no está definida, la forma más frecuente de utilización es como un bolus intravenoso cada 3 semanas. Con menos frecuencia se utiliza la administración semanal y la infusión continua. La toxicidad aguda más frecuentemente observada con la administración en bolus es mielosupresión, náusea y vómito, mucositis, alopecia y riesgo de extravasación. Sin embargo la toxicidad que más dificulta su uso y limita su utilización es la cardiotoxicidad crónica. Cuando se alcanza la dosis total de 500 mg/m² un 7% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva. La dosis máxima tolerable desde el punto de vista de la toxicidad cardíaca es de 450-550 mg/m² para la adriamicina y de 800-900 mg/m² para la epirrubicina. La cardiotoxicidad crónica esta aumentada cuando la adriamicina se combina con paclitaxel o trastuzumab (3,4).

La toxicidad cardíaca esta relacionada con el pico plasmático del fármaco tras su administración y esta mediada, se cree, por la formación de radicales libres con intensa capacidad oxidativa (5). Con el objetivo de disminuir la frecuencia de esta toxicidad crónica se han utilizado diferentes estrategias terapéuticas como son: el uso de la infusión continua, la administración semanal, la utilización de protectores celulares de los radicales libres, como el dexrazoxane, la utilización de análogos menos cardiotóxicos como la epirrubicina y el mitoxantrone y finalmente la utilización del fármaco encapsulado dentro de liposomas.

En la actualidad hay dos preparaciones de adriamici-

na encapsulada en liposomas, una adriamicina liposomal pegilada (liposoma de 85-100 nm) (Caelyx®) y una adriamicina liposomal no pegilada (liposoma de 150-180 nm) (Myocet®).

FACTORES FÍSICOS Y FARMACOCINÉTICA DE LOS LIPOSOMAS

La formulación liposomal se prepara hidratando una película seca de fosfatidilcolina/colesterol en proporción 55/45 en ácido cítrico 150mM seguido de un proceso de calentamiento y enfriamiento durante 5 ciclos, filtrándose las vesículas resultantes a través de un filtro de policarbonato que contiene poros de 200 nm. Posteriormente se realiza una incubación de la vesícula con adriamicina en un medio de hidróxido de sodio con pH 7,8 y con una relación fármaco/lípido de 0,25/1 en peso. La muestra resultante se calienta a 60 °C durante 5 minutos y el 98% de la adriamicina queda atrapada en la vesícula. La solución resultante se disuelve en cloruro sódico. La retención estable del fármaco encapsulado, su remoción de la circulación y su acceso a los tejidos diana esta íntimamente relacionada con el tamaño y composición de los liposomas. El tamaño de los liposomas oscila entre 25-15.000 nm pero, en general, liposomas mayores de 50-100 nm no pasan a través de la red vascular normal. En áreas de formación de nuevos vasos como son las áreas de tumor en crecimiento o inflamación se observa el paso de liposomas de mayor tamaño, hasta 200 nm, de forma que la administración de fármacos en esta forma puede obtener una liberación más selectiva a nivel tumoral con respecto a tejidos normales.

La estabilidad del liposoma en el plasma depende del tamaño, composición lipídica y la temperatura, pero su interacción con las proteínas plasmáticas, especialmente las lipoproteínas de alta densidad es de gran importancia. Los liposomas convencionales son rápidamente removidos de la circulación por las células fagocíticas del sistema mononuclearfagocítico especialmente en el hígado y bazo. En general, cuanto menor es el tamaño del liposoma más lenta es su remoción del torrente sanguíneo. A finales de los años 80 se observó que la inclusión en la membrana de fosfolípidos saturados que

umentaban su rigidez junto con colesterol consiguen aumentar el tiempo de circulación en comparación con los liposomas compuestos de la forma insaturada del lípido. La inclusión de polímeros hidrofílicos como el polietilenglicol a la superficie del liposoma (pegilación) también reduce la velocidad de desaparición del liposoma del plasma.

Después de su administración *in vivo*, ciertas proteínas plasmáticas (opsoninas) se adhieren a las paredes del liposoma, poniendo en marcha el reconocimiento y atrapamiento de dichos liposomas por el sistema mononuclearfagocítico. La presencia del polímero hidrofílico a la superficie del liposoma atrae una película de agua a su superficie que provoca una disminución de la adherencia de las opsoninas a la superficie y por ende un aumento del tiempo de circulación del liposoma. El término comercial STEALTH se ha aplicado desde entonces a dichos liposomas.

La posibilidad de modificar las características estructurales de los liposomas ha permitido el diseño de diferentes fármacos con diferentes objetivos. Los liposomas que son rápidamente removidos del torrente circulatorio por el sistema mononuclearfagocítico pueden ser utilizados para administrar fármacos antiparasitarios mientras que aquellos que se extravasan preferentemente en vasos neoformados son útiles para administrar fármacos antineoplásicos.

La adriamicina atrapada en un liposoma está protegida del metabolismo y no es activa hasta que no es liberada. Una vez liberada en la circulación su actividad es la misma que el fármaco libre.

ESTUDIOS CON CAELYX® EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

A continuación se describe brevemente la experiencia con Caelyx® en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Estudios fase II. Dos estudios fase II han sido realizados con Caelyx® en cáncer de mama metastásico, uno en Reino Unido y otro en Israel. En el primero de ellos se incluyeron 71 pacientes sin exposición previa a las antraciclínas, 28 con un régimen de quimioterapia previo para la enfermedad metastásica (casi todas tratadas con CMF) y 43 de ellas sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Se exploraron varios esquemas de dosis que oscilaron de 45-60 mg/m² cada 3-4 semanas. La tasa de respuesta fue del 31% y la mediana de tiempo a la progresión fue de 9 meses. La toxicidad subjetiva fue pequeña excepto la eritrodisestesia palmo-plantar grado III-IV que se observó en el 54% de las pacientes que recibieron 60 mg/m² cada 3 semanas. Los autores recomiendan una dosis de 45 mg/m² cada 4 semanas (6). En el estudio de la Universidad Hadassah de Israel se trataron 45 pacientes previamente pretratadas (32 de ellas con antraciclínas) recibieron 6 esquemas distintos de Caelyx®, con dosis de entre 35-70 mg/m² a intervalos de 3-6 semanas. La mielosupresión, la alopecia y la náusea y vómito fueron infrecuentes. La mucositis estuvo relacionada con la dosis total por ciclo

y el síndrome mano-pie estuvo relacionado con el intervalo entre ciclos. La tasa de respuesta fue del 33% y se observó un caso de cardiotoxicidad (7).

Estudios fase III. Hay dos estudios aleatorizados que investigan la eficacia y toxicidad de Caelyx® en cáncer de mama metastásico. En uno de ellos se compara en primera línea con adriamicina en monoterapia y en el otro se compara con navelbina o mitomicina/vinblastina en pacientes con fallo a taxanos.

En el primero de ellos, el I97-328, 509 pacientes se aleatorizaron a recibir adriamicina 60 mg/m² cada 3 semanas hasta dosis total acumulada de 550 mg/m² o Caelyx® 50 mg/m² cada 4 semanas hasta progresión. El 15% de las pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante con antraciclínas. Los parámetros de eficacia fueron similares para ambos tratamientos; en la rama con adriamicina la tasa de respuesta, el tiempo hasta progresión de enfermedad y la supervivencia general fueron de 38%, 7,8 meses y 22 meses respectivamente y en la rama de Caelyx® fueron 33%, 6,9 meses y 21 meses. Estas diferencias no fueron significativas. Caelyx® presentó con más frecuencia síndrome mano-pie y tuvo menos toxicidad subjetiva como alopecia y náusea y vómito. Ninguna paciente tratada con Caelyx® tuvo cardiotoxicidad clínica mientras la presentaron 10 pacientes tratadas con adriamicina (8).

En el estudio I96-352 se aleatorizaron 301 pacientes con fallo a taxanos (uno o dos regímenes previos de quimioterapia para la enfermedad metastásica) a recibir Caelyx® o un régimen estándar en segunda línea (navelbina o mitomicina/vinblastina). La tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia general fueron de 9 y 11%, 2,8 y 2,5 meses, y 10,4 y 9 meses respectivamente. Estas diferencias no fueron significativas. La toxicidad fue similar en ambas ramas, con mayor frecuencia de síndrome mano-pie en la rama con Caelyx® y neutropenia y neurotoxicidad en la rama de navelbina o mitomicina/vinblastina (9).

Cardiotoxicidad con Caelyx®. La toxicidad cardíaca crónica con repercusión clínica ha sido muy pequeña en los estudios con Caelyx®. En una revisión realizada por Safra y cols. de 41 pacientes con tumores sólidos tratados con una mediana de 660 mg/m² de Caelyx® (rango 500-1500 mg/m²). La disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuyó solamente un 2% en relación a su valor pretratamiento (10).

ESTUDIOS CON MYOCET® EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Myocet® ha sido utilizado en estudios fase II en cáncer de mama metastásico (11,12). Asimismo se han publicado tres estudios aleatorizados que comparan este fármaco con la adriamicina convencional.

En el primero de ellos, 297 pacientes con cáncer de mama metastásico sin tratamiento quimioterápico previo para la enfermedad avanzada (32-39% habían recibido quimioterapia adyuvante) se aleatorizaron a adriamicina 60 mg/m² o Myocet® 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² hasta progresión o toxicidad intolerable. Los pará-

metro de eficacia fueron similares para ambos tratamientos con una tasa de respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia de 43%, 5,5 meses y 16 meses y 43%, 5,1 meses y 19 meses respectivamente. La disminución del FEV fue más frecuente con AC, 21 *versus* 6% y se observaron 5 casos de insuficiencia cardíaca (dosis mediana de adriamicina 480 mg/m²) en la rama de AC por ningún caso en la rama de MC (13).

En el segundo de ellos 224 pacientes prácticamente con los mismos criterios de inclusión del estudio anterior (40% con quimioterapia adyuvante) se aleatorizaron a adriamicina o Myocet® 75 mg/m² en monoterapia cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. La eficacia fue similar en ambas ramas de trata-

miento y la cardiotoxicidad fue más frecuente en las pacientes tratadas con adriamicina (29% con una mediana de comienzo de 570 mg/m²) que en la rama con Myocet® (13% con una mediana de comienzo de 785 mg/m²) (14).

En un tercer estudio publicado en forma de resumen se comparó epirrubicina o Myocet® más ciclofosfamida en cáncer de mama metastásico. Los parámetros de eficacia y de toxicidad, incluyendo cardiotoxicidad, fueron similares para ambos grupos (15).

Actualmente se está investigando la eficacia y la toxicidad de ambos fármacos en combinación con otros fármacos efectivos en el cáncer de mama como los taxanos, navelbina, ciclofosfamida y trastuzumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. A'Hern RP, et al. Br J Cancer 1993; 67: 801-805.
2. EBCTCG. Lancet 1998; 352: 930-942.
3. Von Hoff DD, et al. Ann Int Med 1979; 91: 710-717.
4. Slamon D, et al. N Eng J Med 2001; 344: 783-792.
5. Singal P, et al. N Eng J Med 1998; 13: 900-905.
6. Ranson MR, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 3185-3191.
7. Lyass O, et al. Cancer 2000; 89: 1037-1047.
8. Wigler N, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002:177.
9. Keller A, et al. Proc Am Soc Oncol, 2001. p. 115.
10. Safra T, et al. Ann Oncol 2000; 11: 1029-1033.
11. Valero V, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 1425-1434.
12. Shapiro CL, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 1435-1441.
13. Batist G, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1444-1454.
14. Harris L, et al. Cancer 2002; 94: 25-36.
15. Erdkamp F, et al. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999. p. 459.

Melanoma maligno: tratamiento adyuvante

J. A. MORENO NOGUEIRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Los melanomas representan el 2-3% de todas las neoplasias excluyendo los tumores de la piel no melanomas. El 95% de los melanomas se presentan como neoplasias dermatológicas y el 5% restante se originan en melanocitos localizados en cavidad oral, ojos, ano, genitales, etc.

En los EE.UU. fueron diagnosticados 35.000 nuevos casos en 1995, falleciendo 7.200, observándose un incremento en el periodo 1973-76 al 1989-91 del 7,5 a 13,5 por 100.000 habitantes. En España la incidencia es menor del 2-3 por 100.000 habitantes en los registros de Zaragoza y Navarra y de 7-8 en los de Granada y Sevilla.

A pesar del aumento del número de casos, especialmente en las localizaciones cutáneas, la mortalidad está estable, probablemente por la clara mejoría en el campo del diagnóstico y la precocidad de las indicaciones terapéuticas quirúrgicas. Esto es concordante con la mejoría de la supervivencia a cinco años para todas las edades en los países europeos, al compararse los periodos 1978-80 y 1987-89, con una ganancia del 8,6%.

La edad de presentación es de tipo bimodal con un pico en la década de los cuarenta en la mujer y de los cincuenta en el varón y con un nuevo pico de incremento después de los setenta en ambos sexos.

El melanoma es más frecuente en la raza blanca, especialmente de piel blanca, ojos claros y pelo rubio, que en la raza negra. Existe una relación que explica su mayor incidencia en regiones próximas al Ecuador, por ser más frecuentes en pieles expuestas al sol y en individuos con alteraciones dérmicas inducidas por el sol.

La radiación ultravioleta es la responsable de la iniciación del melanoma en el 90% de los casos. Todas las longitudes de onda encierran el peligro pero sobre todo las que están entre 290-320 nm. El riesgo es aún mayor si existe una predisposición genética como sucede con el síndrome del nevus displásico.

El desarrollo de un melanoma constituye un proceso complejo por el cual el melanocito normal termina transformándose en una célula maligna y donde la radiación ultravioleta juega un papel importante por el daño genético que origina; este daño o mutación genética puede suceder por otras causas, dando lugar al melanoma, primero *in situ* con posterior crecimiento radial y en profundidad, y finalmente se transformaría en un

melanoma metastásico. Las alteraciones genéticas se han descrito a nivel del cromosoma 9, genes supresores p53, p16, ras, etc.

Las células del melanoma tienen la capacidad de degradar la matriz extracelular mediante la producción de enzimas proteolíticas, lo que unido a la pérdida de cadherinas y a una alteración de la expresión de integritinas, explicaría la capacidad de invasión y posteriores metástasis.

Otra particularidad de las células del melanoma es la expresión antigénica. Así, se ha identificado el MAGE 1, MART 1, glucoproteína 100, la sialoglucoproteína p97 etc. que representan posibles dianas de anticuerpos monoclonales.

La historia natural del melanoma suele estar en general bien caracterizada, la mayoría de los melanomas se originan en un nevus preexistente, menos del 30% son lesiones *de novo*. Inicialmente aparece un crecimiento radial (melanoma lentigo maligno, melanoma de extensión superficial y acral lentiginoso) y posteriormente un crecimiento vertical que implicaría la colonización linfática. En el melanoma nodular sólo se presentaría el crecimiento vertical, sin fase previa de crecimiento radial y de ahí su peor pronóstico.

La afectación ganglionar se hace de manera ordenada, cadena por cadena, sin existir en general saltos. La presencia de metástasis en tránsito en los alrededores del tumor primario, representa colonizaciones de los linfáticos superficiales de la piel. La diseminación hematogena explica las metástasis a nivel de pulmón, hígado, intestino, cerebro, hueso, etc. A veces el tumor primario ha podido regresar y sólo se manifiesta por las metástasis, comportándose como un tumor metastásico de primario desconocido.

Desde el punto de vista diagnóstico es esencial la identificación de la transformación de un nevus preexistente por los cambios de color, irregularidad de los bordes, asimetría y cambios de tamaño. La biopsia escisional se impone con márgenes adecuados. Confirmado el diagnóstico debe realizarse el estudio de extensión el cual debe ser cuidadoso en las áreas ganglionares de drenaje y en general de toda la piel, incluso con técnicas de epiluminiscencia. Todo esto debe completarse con otras exploraciones como radiología de tórax, TAC y/o ecografías ante la sospecha de metástasis. El PET puede

aportar un estudio de extensión más útil en los melanomas de alto riesgo. El estudio anatomopatológico de la lesión primaria y las exploraciones complementarias nos llevarán a la estadificación por estadio como paso previo a una planificación terapéutica posterior. La valoración del grado de invasión de Clark y del espesor de Breslow nos mide el crecimiento vertical del melanoma ("T"), mientras que las exploraciones complementarias nos valoran la afectación ganglionar regional ("N") y las metástasis a distancia ("M"). La clasificación del año 2001 de la AJCC/UICC publicada en 2002, tiene evidentes diferencias en relación con la de 1997. Simplifica el Breslow a 1, 2 y 4 mm y tiene en cuenta la presencia o no de ulceración. Tipifica adecuadamente la afectación ganglionar y sobre todo en la fase metastásica distingue tipos de metástasis y el valor pronóstico de la elevación de la LDH. Finalmente la nueva clasificación patológica incluye la valoración por el ganglio centinela. En un futuro los estudios de los perfiles de expresión génica por técnicas de *microarray* que completaran el diagnóstico de melanoma y se podrá perfilar más adecuadamente la susceptibilidad, el pronóstico e individualización del tratamiento.

El tratamiento de elección del melanoma primario localizado (estadios I y II) es la cirugía y si existe afectación ganglionar regional se deberá completar con la linfadenectomía. La escisión debe ser ampliada según grosor de la lesión primaria. Se acepta que la amplitud de márgenes debe ser de 1 cm para lesiones de 1 mm de grosor. Para melanomas de 1-4 mm, se recomiendan unos 2 cm y para lesiones de un grosor superior a 4 mm, unos 3 cm. La linfadenectomía regional electiva no se recomienda salvo si se tiene establecido el estudio del ganglio centinela y éste resulta positivo, ya que hasta en un 37% de estos casos se encuentran ganglios afectados. La linfadenectomía terapéutica deberá realizarse cuando se diagnostican metástasis ganglionares. La cirugía debe nuevamente ser valorada en la enfermedad metas-

tásica, especialmente en metástasis cutáneas, o solitarias en órganos, ya que pudieran ser candidatos a tratamiento adyuvante.

TABLA I

ESQUEMA DE ALTAS DOSIS DE KIRKWOOD

Inducción: interferón alfa 2b: 20 millones/m², i.v., 5 día a la semana por cuatro semanas

Mantenimiento: interferón alfa 2b: 10 millones/m², s.c., tres veces por semana cada 48 semanas

El tratamiento adyuvante admitido en melanomas de alto riesgo (> 4 mm o afectación ganglionar regional) es el interferón a altas dosis según esquema de Kirkwood (Tabla I), que en su estudio inicial el 1684, encontró que pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presentaban una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 37% frente a un 26% (p=0,0023) del grupo no tratado. La supervivencia global a cinco años también fue significativamente mejor (46 vs 37%, p=0,0273), datos que permitieron aprobar el IFN-alfa 2b como tratamiento adyuvante en melanomas de alto riesgo por la FDA de EE.UU., e igualmente por el Ministerio de Sanidad de España. Estos datos han sido confirmados en otros estudios como aparecen en la tabla II. La toxicidad es controlable cuando dicho tratamiento se realiza en Servicios de Oncología con experiencia. El tratamiento con interferón a dosis bajas no ha demostrado beneficios significativos en diversos estudios y con interferón a dosis intermedias están pendientes los datos del estudio de la EORTC (Tabla III). Otras modalidades de tratamiento adyuvante (vacunas, quimioterapia, etc.) no han dado hasta la fecha resultados positivos.

TABLA II

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS CUATRO ESTUDIOS ECOG/INTERGROUP CON ALTAS DOSIS DE IFN alfa-2b EN 1.616 PACIENTES CON MELANOMA DE ALTO RIESGO

<i>Estudio</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Comparación</i>	<i>Impacto significativo</i>	<i>Media seguimiento → Presente análisis</i>	
E1684	287	Observación	SLE, SG	82	145 m
E1690	642	Observación	SLE	43	74 m
E2696	107	Vacuna GMK	SLE	15	29,3 m
E1694	880	Vacuna GMK	SLE, SG	16	22,2 m

J. M. Kirkwood et al. ASCO 1395, 2001.

TABLA III
ESTUDIOS EN FASE III CON INTERFERÓN ALFA EN ESTADIOS II-III

<i>Estudio</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>
Kirwood et al (E 1694)	774	Altas dosis (1 año)	+ (p=0,0009)	+ (p=0,046)
Eggermont et al (EORTC 18952)	1.418	Dosis intermed. (2 años)	+ (p=0,0145)	N. A.
Hancock et al	654	Dosis bajas	N. S.	N. A.

A. M.M. Eggermont. Current Opinion in Oncology, 14, 2002. Semin Oncol 2002; 29 (4): 382-8.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDA

1. Álvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, Díaz Rubio E, González Larriba JL, Guillem Porta V, López López JJ, Moreno Nogueira JA, Serrano Ortega S, Toribio Pérez J. Panorámica actual del melanoma. Acción Medica, 1997.
2. Moreno Nogueira JA. Factores pronósticos en el melanoma maligno. Madrid: Ed. Ergon, 1997.
3. Roos M. Modifying the criteria of the American joint commission on cancer staging system in melanoma. Current Opinion in Oncology 1998; 10: 153-61.
4. Sondak VK, Wolfe JA. Adjuvant therapy for melanoma. Current Opinion in Oncology 1997; 9: 189-204.
5. Kirkwood JM, et al. High- and low- dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial e-1690/s9111/c9190". J Clin Oncol 2000; 24:44-24.
6. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. Current Opinion in Oncology 1997; 9: 205-13.
7. González-Larriba JL, Serrano S, Álvarez-Mon M, Moreno Nogueira, et al. Cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk melanoma patients in Spain. (Ed. Española). Eur J Cancer 2001 ; 1: 191-9.
8. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: Results of Intergroup trial e1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001; 19: 2370-80.
9. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Lawson DH, et al. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: Results of the multicenter Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial E2696. J Clin Oncol 2001; 19: 1430-6.
10. Kirkwood JM, Ibrahim J, Sondak VK, et al. Pooled-analysis of four ECOG/Intergroup trial of High-dose interferon alfa-2b in 1916 patients with high-risk resected cutaneous melanoma. ASCO 2001; 1395.
11. Hancock BM, Wheatley K, Harrison G, et al. Aim high-adjuvant interferon in melanoma (high-risk), a Unite Kingdom co-ordinating committee on Cancer Researct (UKCCCR) randomised study of observation versus adjuvant low dose extended duration interferon alfa-2^a in high risk resected malignant melanoma. ASCO 2001; 1393.
12. Wheatley K, Hancock B, Gore M, et al. Interferon alfa what adjuvant therapy for melanoma: a meta-analysis of the randomised trial. ASCO 2001; 1394.
13. Kilbridge KL, Weeks JC, Saber A, et al. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. J Clin Oncol 2001; 19: 812-23.
14. Buzaid AD, Balch CM. Prognostic factor and the New American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. 2002 Educational Book. ASCO 2002; 421-7.
15. Carr KM, Bittner ML, Trent JM. Gene expression profiling in human cutaneous melanoma. 2002 Educational Book. ASCO 2002; 428-35.
16. Kefferd RF. Clinical approach to genetic risk for melanoma. 2002 Educational Book. ASCO 2002; 436-45.
17. Eggermont AMM, Gore M. European approach to adjuvant treatment of intermediate and High-Risk malignant melanoma. Semin Oncol 2002; 29: 382-8.
18. Thompson JA. The revised American Joint Committee on Cancer Staging System for melanoma. Semin Oncol 2002; 29: 361- 9.

Cáncer de próstata: tratamiento con quimioterapia

J. CASSINELLO

Unidad de Oncología. Hospital General Universitario. Guadalajara

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer en el mismo. Afecta a pacientes de edad avanzada portadores de otros trastornos que en ocasiones limitan el tratamiento y van a ser la causa real del fallecimiento. Es raro que aparezca en pacientes menores de 40 años y, por el contrario, está presente de forma microscópica en el 80-90% de los varones mayores de 80 años. El riesgo de padecer un cáncer de próstata aumenta con la edad un 3-4% anual.

Los pacientes con enfermedad avanzada son tratados mediante terapéuticas hormonales a las que progresan en el intervalo aproximado de 18 meses. Las segundas líneas hormonales pueden conseguir entre un 14-45% de respuestas pero son de corta duración. Tras progresión a los tratamientos hormonales, se debe valorar ya la posible indicación de tratamiento quimioterápico. Si bien es cierto que la quimioterapia todavía no ha demostrado un impacto real en la supervivencia de los pacientes con carcinoma prostático, sí ha mostrado una suficiente actividad, tanto en tasas de respuesta objetiva como en el descenso del PSA y tanto en la mejoría en la calidad de vida como en la paliación de los síntomas de los pacientes. Como afirma Logothetis (1), *“las tasas de respuesta que consigue la quimioterapia en el cáncer de próstata son similares a las que se obtienen en otros tumores sólidos, en los que se logra un impacto en la supervivencia, con la combinación de quimioterapia y cirugía aplicadas precozmente, cuando la enfermedad progresa”*.

Con el empleo generalizado del PSA se consigue la detección precoz de progresión de la enfermedad en el paciente todavía asintomático, lo que debería permitir que la toma de decisiones terapéuticas se haga en enfermos con buen PS y con todavía poca carga tumoral. Esta situación redundará en una posible mayor eficacia de los tratamientos en general y de la quimioterapia en particular.

QUIMIOSENSIBILIDAD DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La propensión del cáncer de próstata a metastatizar predominantemente en el hueso, hace difícil cuantifi-

car la respuesta del tratamiento, dada la lenta y compleja *curación* de la lesión ósea respondedora. Por ello no se deben aplicar los criterios de respuesta de lesiones medibles en el cáncer de próstata con enfermedad ósea.

Ésta es la razón por la que, hasta 1994, el carcinoma de próstata era considerado un tumor refractario a la quimioterapia, con cifras globales de respuesta que oscilaban entre 4,5 y 8,7% (2). Estas cifras tan bajas eran fruto de la aplicación estricta de los criterios de respuesta de la quimioterapia a esta enfermedad.

Se acepta, hoy día, como *respuesta* en esta enfermedad el descenso del PSA superior al 50% mantenido un mínimo de 4 semanas. Y esto es así porque, en estudios retrospectivos, los cambios en el PSA se correlacionan con la actividad del cáncer de próstata en todos los estudios y su reducción con la mejora en la calidad de vida y con la supervivencia de los pacientes (3).

El descenso de PSA debe acompañarse de un adecuado control de síntomas y de una mejoría en los perfiles de la calidad de vida del paciente. Existe, además, la tendencia creciente por parte de muchos investigadores a informar separadamente en los pacientes de: a) el descenso del PSA; b) la respuesta en la enfermedad medible, si la hubiera; c) la posible respuesta en la gammagrafía ósea; y d) la respuesta sintomática del paciente.

Respecto a este último aspecto, cabe destacar que la primera combinación de quimioterapia –mitoxantrona + prednisona– fue aprobada en el cáncer de próstata precisamente por conseguir una buena paliación de los síntomas frente a la prednisona sola. Queda como gran reto la demostración clara de que la quimioterapia consigue un aumento de la supervivencia en esta enfermedad.

La aplicación del tratamiento quimioterápico en este tipo de pacientes debe hacerse, en lo posible, de forma precoz, dadas las características basales tan negativas de esta población: supervivencia mediana entre 9-12 meses, riesgo de compresión medular y aparición de fracturas patológicas en el 30% de los casos, posible desarrollo de anemia, caquexia, dolor óseo, progresivo empeoramiento del estado general, etc. El inicio precoz del tratamiento quimioterápico será más beneficioso, ya lo hemos dicho, con menor carga tumoral y mejor PS del paciente; incluso debería valorarse quizá cuando todavía responde a las manipulaciones hormonales.

Tomando en consideración los antecedentes comentados, el análisis de los datos actuales permite calificar al cáncer de próstata como una enfermedad quimiosensible: sólo es preciso modificar los criterios de medición de respuesta y definir con precisión los objetivos del tratamiento.

DEFINICIÓN PRECISA DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES Y DE LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Antes de iniciar un tratamiento con quimioterapia es necesario precisar a qué tipo paciente se le ofrece, dada la muchas veces heterogénea población portadora de cáncer de próstata resistente a hormonas. Así, algunas preguntas que debemos hacernos son:

1. ¿Es un paciente andrógeno-independiente o es ya hormono-independiente? ¿Cuántas líneas de hormonoterapia ha recibido?
2. ¿Debe seguir con tratamiento hormonal aunque reciba incluso quimioterapia?
3. ¿Se ha ensayado la retirada de los andrógenos durante un mínimo de 4-6 semanas antes de iniciar la quimioterapia?
4. ¿Cuál es el tipo o extensión de la radioterapia administrada, en relación a la reserva de médula ósea que tiene?
5. ¿El paciente está sintomático o estamos ante una recaída bioquímica con aumento del PSA únicamente?

Otro aspecto muy importantes es definir con precisión cuál es el objetivo del tratamiento con quimioterapia y la forma en que vamos a medir la respuesta al mismo:

1. ¿Es la enfermedad medible por criterios clásicos o sólo disponemos de los niveles de PSA como criterio de respuesta?
2. ¿Perseguimos sólo el aumento de la calidad de vida o también evaluaremos el alivio del dolor y el cambio en el patrón de analgesia?
3. ¿Determinaremos únicamente el tiempo a la progresión o también la supervivencia global?

Con todos estas consideraciones se han definido 4 grupos de pacientes: a) pacientes con enfermedad medible en progresión; b) pacientes con metástasis óseas en progresión; c) pacientes con PSA en ascenso y estabili-

dad en las localizaciones metastásicas; y d) pacientes con ascenso de PSA sin evidencia de enfermedad.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

TRATAMIENTO CLÁSICO

Como ya se ha comentado, hasta 1994 el carcinoma de próstata era considerado un tumor refractario a la quimioterapia, con cifras globales de respuesta que oscilaban entre 4,5 y 8,7%. Los fármacos que mayor actividad habían demostrado, hasta la llegada de los taxanos, eran las antraciclinas, 5-Fluorouracilo, mitomicina C, carboplatino, ciclofosfamida y etopósido. En la tabla I se exponen las combinaciones de quimioterapia más comúnmente usadas, hasta el momento actual, en el cáncer de próstata. Así, por ejemplo, cabe destacar la combinación de adriamicina con ketoconazol que, en un número pequeño de pacientes, lograba hasta un 55% de respuestas en el PSA y que llegaba hasta el 58% (7 de 12) de respuestas objetivas en tejidos blandos. Otro fármaco activo en esta enfermedad es la ciclofosfamida. Raghavan (4) trató con ciclofosfamida oral a dosis de 100 mg/m² durante 14 de 28 días a 30 pacientes: en 18 (60%) mejoraron los síntomas mientras que en 6 (20%) se obtuvo una respuesta parcial.

MITOXANTRONA CON PREDNISONA

Tannock (5) publicó un largo estudio en el que randomizó a pacientes con enfermedad metastásica a recibir mitoxantrona + prednisona frente a sólo prednisona. Se objetivó un descenso de >50% del PSA en el 34% de los pacientes asignados a la rama de quimioterapia frente a tan sólo el 21% en la rama de prednisona. Aunque se consiguió un mejoría sintomática, no se demostró ninguna ventaja en la supervivencia. Una evaluación económica publicada años después descartaba costes adicionales para el tratamiento de quimioterapia. Este estudio sirvió para la aprobación por la FDA de la mitoxantrona en el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata hormono-refractario.

El estudio de Tannock fue confirmado por el de Kantoff (6), en el que se demostró que el PSA es un *subro*-

TABLA I
COMBINACIONES CLÁSICAS DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Régimen	RG	PSA <50%	Sm
Adriamicina + ciclofosfamida	33%	28%	11,6
Etopósido + epirrubicina + carboplatino	12%	25%	11
Ciclofosfamida + etopósido	35%	25%	11
Ketokonazol + adriamicina	58%	55%	15,5
Mitomicina D + adriamicina + 5-Fluorouracilo	7,9%	16%	9

gado de la supervivencia al correlacionarse el descenso de aquél con ésta. En este estudio se randomizaron 242 pacientes a mitoxantrona 14 mg/m² con hidrocortisona 40 mg/día o a solo hidrocortisona. La supervivencia fue similar en ambos brazos (12,3 frente a 12,6 meses) aunque la supervivencia libre de progresión fue mejor con la combinación (3,7 meses frente a 2,3 meses, $p=0,025$), así como la calidad de vida.

ESTRAMUSTINA

El fosfato de estramustina es un conjugado de mostaza nitrogenada con fosfato de estradiol. Actúa mediante la inhibición del ensamblaje de los microtúbulos, lo que parece tener efecto sinérgico con los alcaloides de la vinca y con los taxanos, que actúan a nivel de la tubulina.

Como agente único tiene una limitada actividad (respuestas únicamente del 14% en el PSA) en el cáncer de próstata hormono-refractario. Debe subrayarse que el empleo de estramustina se asocia en ocasiones con una toxicidad no despreciable: las complicaciones trombóticas asociadas a la estramustina son uno de los efectos secundarios más frecuentes y preocupantes; en este sentido, los esquemas con dosis más bajas y menor tiempo de administración de estramustina podrían disminuir su incidencia. También se ha propuesto la utilización profiláctica de AAS o dicumarínicos, medida que ha resultado eficaz en algunos estudios.

ESTRAMUSTINA Y ALCALOIDEOS DE LA VINCA

La estramustina se muestra más activa en combinación con otras drogas que ejercen también su acción citotóxica a nivel de los microtúbulos. Así, la combinación de estramustina con los alcaloides de la vinca (vinblastina, vinorelbina), que se unen a la tubulina y producen la detención de la mitosis, constituye una combinación atractiva por su potencial sinergia.

Con la combinación de estos alcaloides con la estramustina se han obtenido tasas de respuestas objetivas que en algunos casos superan el 50-60%: su combinación con vinblastina en 3 fases II muestran una actividad (descenso > 50 % en el PSA) entre el 46-61% (7) y en aquéllos con enfermedad medible del 24%.

Se han realizado dos fases III con estramustina y vinblastina. En uno de ellos se comparó 4 mg/m² semanal de vinblastina con o sin estramustina 600 mg/m²/día durante 6 semanas (8). Se obtuvo con la combinación un aumento en la supervivencia libre de progresión y en la duración de respuestas del PSA, sin impacto inicial en la supervivencia. Una reciente actualización de este estudio presentada en ASCO de 2002 sí mostraba una mejor supervivencia con la combinación (9): se asoció con una supervivencia libre de progresión más prolongada (3,7 frente a 2,2 meses, $p<0,004$), y un mayor número de pacientes con un descenso mantenido del PSA de al menos del 50% (25,2 frente a 3,2%, $p<0,0001$). La supervivencia fue superior sólo margi-

nalmente (12,5 frente a 9,4 meses; $p=0,051$). En el segundo estudio de la EORTC publicado en 1998, sólo en forma de *abstract*, no hubo diferencias entre ambos brazos y se cerró por la elevada toxicidad de la estramustina (10).

ESTRAMUSTINA Y TAXANOS: COMBINACIONES CON PACLITAXEL Y DOCETAXEL

Los taxanos son una de las familias de fármacos que mayor actividad han mostrado en combinación con estramustina, en diversas fases II en el carcinoma de próstata. Esta combinación supera en actividad al paclitaxel o al docetaxel como agentes únicos. El estudio de Hudes que combina paclitaxel con estramustina, mostró una tasa de respuesta en el PSA del 65% y respuestas en enfermedad medible del 57% (11). Otro estudio de Kelly (12) mostró también respuestas con la combinación de paclitaxel semanal, estramustina y carboplatino mensual: descenso en el PSA en el 67% con una duración media de 6+ meses y una respuestas en enfermedad medible en el 45% de los pacientes. El tiempo mediano a la progresión fue de 21 semanas y la supervivencia mediana de 19,9 meses.

Existe un estudio en marcha de la EORTC que compara la combinación de paclitaxel semanal a dosis de 80 mg/m² y estramustina a dosis de 10 mg/kg/día frente a prednisona 20 mg/día. Este estudio, caso de ser favorable a la combinación, otorgará carta de naturaleza de actividad al paclitaxel frente al brazo sin quimioterapia.

El docetaxel también ha mostrado actividad en combinación con estramustina. En un estudio fase I, 34 pacientes fueron tratados con docetaxel y estramustina y experimentaron un descenso del PSA del 63% (IC 95% 28-81%) y respuestas objetivas en 5 de 18 medibles (13). Las dosis recomendadas para la fase II son de docetaxel 70 mg/m² cada 3 semanas (o de 60 mg/m² si están muy pretratados) en combinación con estramustina 280 mg cada 8 horas durante 5 días.

La máxima dosis tolerable de docetaxel cada 3 semanas en combinación con estramustina fue investigada por Kreis y resultó ser de 70 mg/m² cada 3 semanas de docetaxel y de 14 mg/kg/día de estramustina; en este estudio se obtuvieron respuestas en 14 de 17 pacientes. Las toxicidades limitantes de dosis de esta combinación fueron leucopenia grado 4 y diarrea y astenia grado 3.

Los estudios que combinan docetaxel y estramustina obtienen, generalmente, una respuesta en el PSA del 39-82% y una respuestas objetivas del 25%, que se acompañan de una mejoría del PS y de un adecuado control sintomático en el 53-88% de los pacientes. La supervivencia mediana informada en el estudio fase I de Petrylak fue de 22,8 meses (13).

Recientemente y con la intención de mejorar la tolerancia a la combinación de los taxanos con estramustina, se tiende a emplear menores dosis de ésta con esquemas semanales de taxanos. Son varios los estudios publicados con esta combinación. El estudio de ECOG combinó en 63 pacientes hormono-refractarios, 280 mg/m² de estramustina el día del tratamiento, el día antes y el día

después de la administración de paclitaxel a dosis de 90 mg/m² semanal (15). Este régimen ha mostrado tener actividad y es mejor tolerado que otras combinaciones de paclitaxel. En otro estudio randomizado con 166 pacientes (16) se comparaba paclitaxel semanal solo frente a paclitaxel combinado con estramustina; las respuestas de la combinación fueron superiores a la del agente único (48 vs 25%).

Existen en marcha dos estudios fase III que son importantes en cuanto a consagrar a los taxanos como agentes eficaces en el cáncer de próstata. El primer estudio es el denominado TAX 327 y randomiza a mitoxantrona y prednisona (rama C) o a docetaxel y prednisona, empleando el docetaxel cada 3 semanas (rama A) o cada semana (rama B); a ambos subgrupos (ramas A y B) se les asocia estramustina a dosis de 850 mg/d x 5 días. El objetivo primario es la supervivencia y los secundarios son la respuesta y la calidad de vida. Se precisan 804 pacientes en este estudio. En ASCO 2002 se han presentado los resultados preliminares de este ensayo con datos de respuesta de 50 pacientes y de toxicidad para todos ellos (17): el grupo tratado con docetaxel presentó una significativa elevación del índice de respuestas en el PSA (16% en el brazo A y 17% en el brazo B, por 0% en el brazo C). Hubo un mayor número de trombosis venosas en el grupo del docetaxel y una menor toxicidad hematológica en el grupo tratado con docetaxel semanal. Debido al desarrollo de complicaciones vasculares, se plantea incluso un tratamiento profiláctico para la trombosis venosa para el grupo tratado con docetaxel.

El segundo estudio es el SWOG 9916 y randomiza, a los 620 pacientes necesarios, a recibir estramustina y docetaxel o mitoxantrona y prednisona, según esquema de Tannock. En este estudio el objetivo primario es la supervivencia y el secundario es el tiempo a la progresión.

También en ASCO 2002 se presentó un estudio fase II de CALGB con la combinación de estramustina a dosis de 560 mg/día/5 días, docetaxel 70 mg/m²/día 2 y carboplatino AUC 5 día 2, con uso profiláctico de G-CSF. De los 38 pacientes incluidos se obtuvo un 71% de disminución del PSA y una mediana de tiempo a la progresión de 7 meses. La tolerancia fue aceptable con una incidencia de neutropenia G3-G4 en el 29% de los pacientes; apareció trombosis venosa profunda en el 5% de los pacientes.

La tabla II expone las combinaciones de algunos citostáticos con estramustina (EMP).

VINORELBINA

La vinorelbina, como ya se ha comentado, también ha demostrado tener actividad en el cáncer de próstata hormonorrefractario. A dosis de 25 mg/m² días 1,8 cada 21 y en combinación con 140 mg de estramustina administrado 3 veces al día durante 14 días, se obtuvo una disminución mantenida > 50% en el PSA en 6 de 25 pacientes (24%; IC 95% 9-45%) y ninguna respuesta objetiva. La supervivencia mediana fue de 14,1 meses (19).

Recientemente se ha publicado un fase II de la combinación de vinorelbina con estramustina en el cáncer de próstata hormonorrefractario (20). En este estudio, 23 pacientes recibieron, respectivamente, 20 mg/m² semanales y 280 mg tres veces al día durante tres días por semana. En 15 de 21 pacientes (71%; 95% IC 49-89%) se produjo un descenso superior al 50% en el PSA mantenido al menos durante dos meses. Existen ya en marcha estudios con la combinación de taxanos y vinorelbina, de alto interés en cuanto a su eficacia y toxicidad.

ETOPÓSIDO

El etopósido, ya ha sido expuesto, también ha sido utilizado en el cáncer de próstata hormonorrefractario. Un estudio publicado en 1999 asoció estramustina oral, etopósido oral y paclitaxel intravenoso (21), a dosis respectivas de 10 mg/kg/día x 14 días cada 21, 50 mg/m²/día x 14 días y 135 mg/m² cada 21 días.

De los 37 pacientes incluidos, 22 presentaban enfermedad medible y en 10 de ellos se obtuvo respuesta parcial (45%; IC 95% 24-68%); a su vez, en 26 pacientes (65%, IC 95% 48-79%) se asistió a un descenso del PSA superior al 50%.

Las combinaciones de quimioterapia se están incorporando ya a estadios más iniciales de la enfermedad, incluso en protocolos de neo-adyuvancia (22) que, al menos, ponen de manifiesto la factibilidad de su administración y con los que se intenta modificar el curso de la enfermedad. Como ya se ha comentado queda como gran reto la demostración de que la quimioterapia consiga un impacto real sobre la supervivencia (Tabla III).

CONCLUSIONES

Es ya indiscutible que la quimioterapia es activa en el cáncer de próstata avanzado y que debe ser ofrecida a los pacientes hormono-refractarios. Diversas combinaciones de citostáticos han mostrado ser superiores al tratamiento de soporte en lo que a paliación de síntomas y beneficio clínico se refiere, además de producir respuestas en el PSA y en la enfermedad medible. Queda por demostrar de forma definitiva, en estudios randomizados, que la administración de quimioterapia incrementa la supervivencia. El empleo generalizado del PSA puede servir, en este sentido, para tratar a los pacientes precozmente, con mejor PS y menor carga tumoral. Esta situación ofrece las mejores posibilidades de obtener el máximo beneficio de la quimioterapia en esta enfermedad.

Cabe destacar, como resumen, que los estudios con agentes únicos llevados a cabo en los años 80 mostraban tasas de respuesta del 8-12% y una supervivencia de sólo 9 a 12 meses en pacientes andrógeno independientes; posteriormente la combinación de mitoxantrona con prednisona demostró unos indiscutibles beneficios paliativos. Actualmente, las combinaciones de estramustina con agentes antitubulina (alcaloides de la

TABLA II
COMBINACIONES DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS CON ESTRAMUSTINA

<i>Régimen</i>	<i>RG</i>	<i>PSA <50%</i>	<i>Sm</i>
EMP 10 mg/kg/d + VBL 4 mg/m ² x s	40%	54%	NR
EMP 600 mg/m ² 7 d + VBL 4 mg/m ² x s	14%	61%	NR
EMP 10 mg/kg/d+VP16 50 mg/m ² x 14 d	53%	39%	12,9
EMP 400 mg/m ² +VP16 50 mg/m ² x 14 d+VNR	67%	56%	11,7
EMP 10 mg/kg/d+ VP-16 50 mg/m ² x 14+paclitaxel	45%	65%	12,8
EMP 280 mg/12 x 3d+VNR 20 mg/m ² x s	12,5%	71%	15,3
EMP 600 mg/m ² /d + paclitaxel 20 mg/m ²	44%	53%	15,9
EMP 240 mg/12 h + paclitaxel 100 mg/m ² x s+carbo	45%	67%	19,9
EMP 10 mg/kg/d x 5 + docetaxel 70 mg/m ²	28%	63%	22,8
EMP 14 mg/kg/d + docetaxel 40-80 mg/m ²	28%	63%	NR
EMP 280 mg/6 h x 5 + docetaxel 70 mg/m ²	25%	39%	NR

Sm: supervivencia mediana

TABLA III
QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA. SUPERVIVENCIA EN ESTUDIOS RANDOMIZADOS

<i>Régimen</i>	<i>Sm</i>	<i>p</i>
Mitoxantrona + Prednisona	10	ns
<i>Prednisona</i>	10	
Adriamicina + Prednisona	8,4	ns
<i>Prednisona</i>	8,8	
Suramina + Prednisona	9,2	ns
<i>Prednisona</i>	9,4	
EMP + Vinblastina	12,5	p= 0,051
<i>Vinblastina</i>	9,4	
EMP + Paclitaxel	NR	NR
<i>Paclitaxel</i>		
EMP + Docetaxel + Prednisona	NR	NR
<i>Mitoxantrona + Prednisona</i>		

Sm: supervivencia mediana

vinca y taxanos) han mostrado una prometedora actividad en fases I-II con una supervivencia mediana de 16-22 meses, reducciones del PSA del 50-80% y una mejoría en el estado clínico de los pacientes. Los estudios fase III en marcha arrojarán más luz sobre la eficacia de estos nuevos fármacos en el cáncer de próstata.

El siguiente paso en los próximos años será diseñar estrategias de tratamiento que combinen la quimioterapia

con los nuevos fármacos dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas (inhibición de la angiogénesis, inhibición de los factores de crecimiento, anticuerpos monoclonales, vacunas, etc.).

¿Podrá modificar esta estrategia la historia natural del cáncer de próstata? Éste parece el camino y sólo el tiempo podrá confirmar estas interesantes hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Logothetis Ch J. A rational basis for the integration of therapy in human prostate cancer. *Avances en cáncer de próstata. Reunión de trabajo SEOM. Guadalajara, 2001.*
2. Yadoga A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Supl. 3): 1098-109.
3. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate specific antigen as a measure of disease outcome in hormone refractory prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-15.
4. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, et al. Oral cyclophosphamide for hormone refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72: 625-8.
5. Tannock IF, Osaba D, Stocker MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 756-1764.
6. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13.
7. Hudes G. Estramustine based chemotherapy. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 13-9.
8. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastina versus vinblastina plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fos Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160-6.
9. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy. Final report of a Hoosier Oncology Group and Fos Chase Network phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 177a. (abs 704).
10. Albrecht W, Horenblas S, Marechal JM, et al. A randomized phase II trial assessing estramustine and vinblastina combination versus estramustine alone in patients with hormone escaped progressive metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33 (Supl. 1): 47 (abstract 187).
11. Hudes G, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96 hours paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3156-63.
12. Kelly WK, Cuyrley T, Slovin S, et al. Paclitaxel, estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 44-53.
13. Petrylak D, Macarthur R, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 958-67.
14. Kreis W, Budman DR, Fettes J, et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 33-8.
15. Hudes GR, Manola J, Conroy J, et al. Phase II of weekly paclitaxel by 1 hour infusion plus reduced-dose oral estramustine in metastatic hormone refractory prostate carcinoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 175 a (abstract 697).
16. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, et al. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic hormone-refractory metastatic carcinoma of the prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 175a (abstract 696).
17. Oudard S, Beuzebec P, Dourthe LM, et al. Preliminary results of a phase II randomized trial of docetaxel, estramustine and prednisone –two schedules– versus mitoxantrone and prednisone in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 177a (abstract 706).
18. Oh WK, Halabi S, Kelly WK, et al. A phase II study of estramustine, docetaxel and carboplatin with G-CSF support in men with hormone refractory prostate cancer: CALGB 99813. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 195a (abstract 779).
19. Smith MR, Kaufman D, Oh William, et al. Vinorelbine and estramustine in androgen-independent metastatic prostate cancer. *Cancer* 2000; 89: 1824-8.
20. Sweeney CJ, Monaco FJ, Jung S-H, et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 435-40.
21. Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1664-71.
22. Pettaway CA, Pisters LL, Troncos P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy for local advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1050-7.

Quimioterapia en el cáncer de páncreas

E. MARCUELLO GASPAR

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

El cáncer de páncreas exocrino es uno de los tumores malignos humanos más agresivo en los países desarrollados debido a su alta mortalidad, de tal manera que las tasas de incidencia se solapan con las de mortalidad. En España se sitúa en el 6º lugar en el varón con tasas ajustadas de 5,3/100.000 y en el 3º lugar en la mujer con tasas de 3,8/100.000 habitantes, durante el periodo 1995-1996. El cáncer de páncreas se ha incrementado sustancialmente en los varones en el periodo 1988-1997. La supervivencia (SV) es la más baja de entre los tumores malignos, inferior al 5% a los 5 años, y aún en los tumores localizados y con posibilidades de cirugía de resección, lo que ocurre en menos del 15% de los casos, tienen sólo una probabilidad de SV inferior al 20%. *Esta gran agresividad se atribuye a un crecimiento rápido, y con gran capacidad de extensión local, regional y a distancia.*

Con gran frecuencia el carcinoma de páncreas se acompaña de *extensa reacción desmoplásica*, ocasionando grandes dificultades para la diferenciación histológica de las lesiones tumorales, y creando dificultades para la valoración de la respuesta con las técnicas de imagen. Otras características clínicas son la frecuente *invasión perineural* asociada, causante de dolor en más del 80% de los casos, debido a la afectación de los plexos nerviosos del retroperitoneo, y de difícil control, y la temprana aparición de la ictericia obstructiva por la compresión o infiltración del árbol biliar distal. En más del 80% de los casos el tumor es diagnosticado como un tumor localmente avanzado e irsecable, o con metástasis a distancia, y los pacientes en estas situaciones tienen un gran alteración del estado general, con desnutrición acentuada y alteraciones digestivas importantes, como náuseas y vómitos, y alteración del ritmo intestinal, predominantemente con diarreas; el cuadro clínico puede completarse con ascitis en alrededor del 20% de los casos. Por lo tanto, con estas condiciones generales tan alteradas y con grados subjetivos >2 (ECOG) en la mayoría de los pacientes, difícilmente pueden esperarse respuestas antitumorales a las drogas citotóxicas, por lo cual el cáncer de páncreas continúa siendo un tumor con *quimiosensibilidad limitada*. Desde 1991 se conoce que es el tumor maligno que con una mayor proporción (90%) exhibe el fenómeno de *resistencia múltiple a fármacos*

(MDR), mediante la expresión de la glicoproteína P, y ello puede explicar en parte la baja quimiosensibilidad.

El 5-fluorouracilo (5-FU) es el citostático más investigado y fue considerado el tratamiento estándar hasta la llegada de la gemcitabina (GEM). El índice de respuestas es inferior al 10%, cuando se han analizado con rigor en una evaluación radiológica de expertos independiente.

La QT en el cáncer de páncreas localmente avanzado y/o metastásico tiene un efecto paliativo y puede prolongar la SV, pero este efecto beneficioso, si es que existe, es muy escaso. La mediana de SV (MSV) de los pacientes con tumores localmente avanzados e irsecables y metastásicos es de 6 y 4 meses, respectivamente.

Los intentos de modulación del 5-FU con el ácido folínico, o su uso en infusión intravenosa, e incluso en infusión continua (PVI), no han demostrado superioridad sobre el uso del 5-FU en bolus, pero hoy en día se utilizan aquellas formas de administración del 5-FU, cuando se combina con otras drogas.

Otros citostáticos que demostraron actividad en menor grado fueron la mytomicina C (MMC), las antraciclinas, la estreptozotocina, las nitrosoureas, el CDDP y la ifosfamida.

Las combinaciones del 5-FU con los otros fármacos activos, no han demostrado superioridad sobre la monoterapia, aunque algunas combinaciones [FAM=37% de RO (Smith, 1980); SMF=43% de RO (Viggans, 1978)], y el esquema de Mallinson (1980) con 5-FU, ciclofosfamida, metotrexato y mantenimiento con 5-FU y mytomicina C, que exhibió un incremento de la MSV hasta 44 semanas, comparada con 9 semanas del grupo control con tratamiento de soporte sólo, ofrecieron incremento en las respuestas y SV en los primeros estudios, pero después estas ventajas no fueron confirmadas en estudios posteriores fase II y fase III.

En 1997, el ensayo fase III de Burris y cols. demostró un efecto paliativo sustancial con GEM (23,8%), aunque una débil eficacia antitumoral en respuestas objetivas (5,4%), con mejores resultados que los obtenidos por el 5-FU en bolus, tanto en beneficio clínico, como en respuestas, 4,4 y 0%, respectivamente, para el 5-FU. Además la GEM incrementó la MSV de 4,4 a 5,6 meses. La medida del beneficio clínico fue un análisis

de la mejoría experimentada por los pacientes, en cuanto al dolor, el estado general y el peso, lo cual ha servido después para una valoración más real del efecto beneficioso de la droga.

Numerosos estudios fase II con la combinación de GEM y 5-FU, bien en infusión continua intravenosa PVI o modulado con ácido fólico (AF), han conseguido aumentar las remisiones objetivas a alrededor del 20%, el beneficio clínico cerca del 50%, y la MSV a unos 8 meses (Hidalgo, 1999; Rodríguez-Lescure, 1999; Louvet, 2001). Sin embargo, en un ensayo fase III reciente (Berlín J, ECOG 2001 y J Clin Oncol 2002) las respuestas fueron muy bajas en ambas ramas de tratamiento, sin diferencias en la MSV para los pacientes con la combinación (6,7 meses). En otro estudio fase II randomizado, la infusión continua PVI no ha demostrado mejorar el porcentaje de respuestas (13 contra 9%), ni la MSV (6 meses contra 6 meses), obtenidas con GEM (Di Constanzo (GOIRC), ASCO 2001). Tampoco la asociación de la capecitabina con la GEM ha mejorado los resultados sobre los obtenidos con GEM sola (Sheithauer W, ASCO 2002).

La combinación de MMC y 5-FU en infusión continua intravenosa de 300 mg/m² en un ensayo fase III de 208 pacientes (Maisey N, J Clin Oncol 2002) ha confirmado mejores respuestas, 17,6 contra 8,4%, que las del 5-FU, pero no hubo mejoría en la SV. Este estudio ha mostrado la tolerabilidad y eficacia de la infusión PVI del 5-FU y la confirmación del beneficio en el uso de las fluoropirimidinas en el cáncer de páncreas.

Muy recientemente, una nueva fluoropirimidina oral, sintetizada en el Japón (Hayashi K, Oncology Reports 2002, y Ann Oncol 2002) ha exhibido una gran actividad antitumoral en varios tumores sólidos, incluido el cáncer de páncreas: el S-1 es un nuevo citostático que consiste en tegafur y 2 moduladores, 5-cloro-4 dihidro-xipirimidina, que inhibe la DPD, incrementando la concentración de 5-FU en la sangre, y oxonato de potasio (Oxo) que inhibe la orotato fosforibosyl-transferasa, que convierte el 5-FU a fluorouridín-5'-monofosfato. En el estudio fase II randomizado S-1 consiguió 24% de RO en 25 pacientes evaluables, y 48% de RO en 29 pacientes tratados con S-1+CDP. Los autores han subrayado que si estos resultados son confirmados con mayor número de casos, la combinación de S-1 y CDP podría llegar a ser el tratamiento estándar en el cáncer avanzado de páncreas.

La combinación de GEM+CDP ha demostrado gran actividad antitumoral en estudios fase II con 28% de RO (Copur MS, ASCO 2001), e incluso los resultados han sido superiores a la GEM sola, 31 *versus* 10%, en un ensayo fase II randomizado (Colucci G (GOIM), ASCO 1999).

Gemcitabina y docetaxel combinan muy bien, y ha sido ensayada en 37 pacientes obteniéndose 24% de RO y 27% de SV en el primer año (Schneider BP, ASCO 2002). En otro estudio (Schmidt C, Ann Oncol 2002) se han obtenido 24% de RO y una MSV de 9 meses en 37 casos. Estos 2 estudios claman para que se haga una comparación de GEM+docetaxel *versus* GEM sola en un ensayo clínico fase III.

Un ensayo fase II randomizado de la OERTC (Lutz MP, ASCO 2002) en 61 pacientes evaluables no ha demostrado diferencias ni en las respuestas, 16% en cada una de las 2 ramas de tratamiento, ni en la MSV, 7,6 y 7,1 meses, al comparar GEM+docetaxel *versus* GEM+CDP. Los autores han subrayado que la combinación de docetaxel y GEM tiene un buen perfil de toxicidad manejable y una actividad antitumoral prometedora y se han embarcado en un ensayo fase III para confirmar los resultados.

Oxaliplatino (OXHP) y GEM (GEMOX) exhiben también actividad antitumoral importante y tienen un buen perfil de toxicidad en estudios fase II (Louvet C, ASCO 2001) con 31% de RO en 64 pacientes tratados y MSV de 9,2 meses. Una dosis de OXHP de 100 mg/m² en el día 1º y de GEM de 1g/m² el día 1º y 8º, ha sido recomendada en estudios fase I (Alberts SR, Ann Oncol 2002), pero en el estudio fase II, realizado en 38 pacientes, la tasa de RO de 13% y la MSV de 5,7 meses han sido más bajas de lo esperado (Alberts SR, ASCO 2002), y no difieren mucho de lo que se obtiene con GEM sola.

Todas estas asociaciones, indicadas antes, de GEM+5-FU, GEM+CDP, GEM+docetaxel, y GEM+OXHP, y otras como GEM+irinotecán, GEM+raltritexed, y GEM+MMC, han demostrado en general mejores resultados en respuestas y SV que los obtenidos con GEM sola, en estudios fase II, publicados en forma de *abstracts* y con escaso número de casos analizados, por lo que deben ser considerados con precaución, no pudiendo ser recomendadas por ahora para el uso clínico. Apenas existen estudios comparativos randomizados fase II y fase III, con los cuales realizar una valoración correcta de la eficacia de esas combinaciones comparadas con la gemcitabina sola.

Se han observado muy altas respuestas con la combinación de 4 drogas (PEF-G): GEM, 5-FU infusión continua PVI, CDP y epirrubicina, con 58% de RP, MSV de 9 meses y beneficio clínico de 78% en 43 pacientes (Reni M, ASCO 2000), y la combinación de 5-FU bolus e infusión i.v., leucovorin, GEM y OXHP (FOLFUGEMOX) con 29% de RO (11% RC y 18% RP) y MSV de 8 meses en 28 pacientes tratados (Garnier C, ASCO 2001), pero se precisa su validación en ensayos fase III.

Dos ejemplos de estudios en marcha fase III son los iniciados con GEM y CDP *vs* GEM por el grupo alemán (Heineman V, 2001) y el grupo italiano, y con GEM y OXHP (GEMOX) *vs* GEM del grupo francés-italiano (GERCOD-GISCAD), cuyos resultados, si fuesen a favor de las combinaciones, animarían el panorama de la investigación clínica de los grupos cooperativos en el cáncer de páncreas.

Mientras tanto el tratamiento estándar de QT en el cáncer de páncreas es el uso de la gemcitabina. Deben estimularse los estudios comparativos fase III intergrupos para validar la definitiva eficacia de las combinaciones de 2 ó 3 drogas, valorando fundamentalmente el beneficio clínico y la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Abad E. Cáncer de páncreas. In: Cortés-Funes, Díaz Rubio E, García Conde J, et al (Eds). *Oncología Médica*. Madrid: Nova Sidonia Oncología- Grupo Aula Médica, SA, 1999; 543-53.
2. Alberts SR, Townley PM, Goldberg RM, et al. Gemcitabina y Oxaliplatino para pacientes con cáncer de pancreático avanzado o metastásico: estudio en fase I del NCCTG. *Ann Oncol* 2002; 13: 553-7.
3. Alberts SR, Townley P, Cha SS, et al. Oxaliplatin and Gemcitabine for patients with pancreatic adenocarcinoma: a NCCTG phase II study. *ASCO* 2000; 21:126^a (Abst 501).
4. Berlin J, Catalano P, Thomas J, et al. Phase III study of Gemcitabine in combination with 5-FU versus Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: an Eastern cooperative oncology group. *ASCO* 2001; 20:127a (Abst. 505).
5. Berlin J, Catalano P, Thomas JM, et al. Phase III study of Gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3270-5.
6. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 1997;15: 2403-13.
7. Colucci G, Riccardi F, Giuliani F, et al. Randomized trial of Gemcitabine alone or with Cisplatin in the treatment of advanced pancreatic carcinoma. A phase II multicentric study of the Southern Oncology Group. *ASCO* 1999; 18: 250A (Abst 961).
8. Copur MS, Sedakis P, Bolton M, et al. Weekly Cisplatin and Gemcitabine in patient with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *ASCO* 2001; 20: 156A (Abst. 619).
9. Di Constanzo F, Sdrobolin A, Carlini P, et al. Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a GOIRC randomized phase II trial. *ASCO* 2001; 20: 154 a (Abst. 612).
10. Evans DB, Abruzzese JL, Rich TA. Cancer of the pancreas. In: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven, 1997. p. 1054-87.
11. Garnier C, Rebschung C, Chirpar E, et al. Phase II study of a combination with leucovorin, 5-FU bolus and infusion, Gemcitabine and Oxaliplatin (FOLFUGEMOX regimen) in locally advanced and metastatic pancreatic carcinoma. *ASCO* 2001; 20:156a (Abst. 620).
12. Glimelius B, Hoffman K, Sjoeden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of live in advanced pancreatic biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996; 7: 593-600.
13. Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K. High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Oncology Reports* 2002; 9: 1355-61.
14. Hayashi K, Imaizumi T, Ucgida K, et al. High response rate in patient with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5); 195, Abst 721P.
15. Heineman V, Wilke H, Possinger K, et al. Gemcitabine and Cisplatin in the treatment of advanced metastatic pancreatic cancer. Final results of a phase II study. *ASCO* 1999;18:271a (Abstract).
16. Hidalgo M, Castellano, D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of Gemcitabine and Fluorouracil as a continuous infusión in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 585-92.
17. Louvet C, André T, Hammel P, et al. Ensayo fase II de leucovorin, 5-FU y gemcitabina quincenales para el adenocarcinoma pancreático avanzado (FOLFUGEM). *Ann Oncol (Edición española)* 2001; 10,7: 928-32.
18. Louvet C, André T, Lledó G, et al. Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) combination in advanced pancreatic carcinoma: a GERCOR multicentric phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1512- 8.
19. Lutz MP, Ducreux M, Wagener T, et al. Docetaxel /Gemcitabine or Docetaxel/Cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: a randomized phase II study of the OERTC-GI Group. *ASCO* 2002; 21:125a (Abst. 498).
20. Maisey N, Cha I, Cunningham D, et al. Multicenter randomised phase III trial comparing protracted versus infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus Mytomicin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130-6.
21. Reni M, Passoni P, Villa E, et al. Definitive results of a phase II trial of PEF-G in stage IV pancreatic carcinoma. *ASCO* 2000; 19:262a (Abstract).
22. Schmidt C, Fahike J, Rettner E, et al. Phase II multicentric study of gemcitabine and docetaxel in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5): 194, 720P.
23. Schneider BP, Ganjoo KN, Seitz DE, et al. Phase II study of gemcitabine and docetaxel in combination for advanced pancreatic cancer. A Hoosier oncology group study. *ASCO* 2002; 21:137a (Abst 546).
24. Sheithauer W, Shüll B, Ulrich-Pur H, et al. Gemcitabine alone or in combination with capecitabina in patients with advanced pancreatic carcinoma. *ASCO* 2002, 21. 126a (Abst. 500).

Tumores cerebrales: quimioterapia

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

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

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

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

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

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

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

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

Si nos centramos en la primera de las razones podremos observar que, en las últimas décadas, se han estado utilizando fármacos y esquemas que conseguían, en el mejor de los casos, algunas estabilizaciones. Esto estaría debido, en parte, a las dificultades para encontrar fármacos que lleguen a las concentraciones adecuadas al tumor y, por otro, por la presión de pacientes y sociedad en general, para encontrar nuevas vías terapéuticas.

En cuanto a la utilización de métodos inadecuados de valoración nos referimos a los siguientes apartados:

1. *Selección de pacientes*: en los mismos estudios se han incluido pacientes con distintas histologías y distintos factores pronósticos.

2. *Valoración de la respuesta*: las técnicas actuales de interpretación de resultados ante un determinado tratamiento no parecen ser las más adecuadas para reconocer el efecto positivo de un tratamiento. Probablemente nuevas técnicas diagnósticas, como el PET, y el uso de escalas de función neurológica (Barthel) permitan tener una idea más real sobre la eficacia de los tratamientos utilizados.

3. *Objetivo final de los estudios*: dadas las dificultades de interpretación de las respuestas al tratamiento sería más práctico valorar la supervivencia global en relación con el uso de una determinada terapéutica más que un análisis estadístico de respuestas.

4. *Calidad de vida*: algo inherente a cualquier ensayo clínico pero que en el caso de los gliomas de alto grado toma más fuerza dada la incurabilidad de estos tumores y las escasas diferencias, en términos de supervivencia, que puede haber entre distintos esquemas de tratamiento.

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

Pero, tras el análisis de por qué no se ha evolucionado como era de esperar en este tipo de cáncer, hay una pregunta que es obligada hacer: ¿cuál es el tratamiento estándar, si es que existe, para los gliomas de alto grado de nuevo diagnóstico? Si tuviéramos que dar una respuesta sintética diríamos que la cirugía y la radioterapia; sin embargo, en algunos casos, el tratamiento quimioterápico adyuvante con nitrosoureas (o una combinación que las contenga) puede aumentar la supervivencia (Tabla I).

TABLA I

ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS CON QUIMIOTERAPIA EN ADYUVANCIA EN GLIOMAS DE ALTO GRADO

<i>Fármaco</i>	<i>Autor</i>	<i>AP</i>	<i>n</i>	<i>Tasa RG (%)</i>	<i>Mediana TP (sem)</i>	<i>Mediana SG (sem)</i>
BCNU	Walker (1978)	AA/GM	72	–	–	34,5
	Walker (1980)	AA/GM/AOA	92	–	–	51
	Green (1983)	AA/GM/Otros	124	–	–	50
	Solero (1979)	AA/GM	34	–	–	52
	Levin (1990)	GM	29	–	34	57
	Levin (1990)	AA/AOA	37	–	63	82
	Solero (1979)	AA/GM	36	–	–	69
	Walker (1980)	AA/GM/AOA	91	–	–	42
CDDP	Fein (1983)	AA/GM/Otros	22	–	21	53
CDDP+BCNU	Yung (1992)	AA/GM/AO	33	–	34,5	76
Carbo+VP16	Jeremic (1999)	GM	35	–	52	60
Procarbacin	Green (1983)	AA/GM/Otros	128	–	–	47
Temozolamida	Friedman (1998)	AA/GM	38	63	–	–
Topotecán	Friedman (1999)	GM	14	36	–	–
	Friedman (1999)	AA	7	57	–	–
	Friedman (1999)	AO	4	100	–	–
PCV	Levin (1990)	GM	31	–	37	50
	Levin (1990)	AA/AOA	36	–	126	157
Metaanálisis	Stewart (2000)					

AP: Anatomía patológica; N: Tamaño muestral; Tasa RG: Tasa respuestas globales; TP: Tiempo a la progresión; SG: Supervivencia global; AA: Astrocitoma anaplásico; GM: Glioblastoma multiforme; AOA: Oligoastrocitoma anaplásico; AO: Oligodendroglioma anaplásico.

El uso de quimioterapia adyuvante es controvertido; estudios randomizados no han demostrado aumento en la mediana de supervivencia tanto en mono como poliquimioterapia, aunque en el metaanálisis de Fine y cols. se detectó un incremento significativo de la supervivencia, pasando de un escaso 5% de largos supervivientes a 15-20%. En el año 2002 se han presentado los resultados de un metaanálisis realizado por el Grupo de Metaanálisis en Gliomas donde, tras revisar los datos de más de 3.000 pacientes, se concluye que la quimioterapia adyuvante a la cirugía y radioterapia en gliomas de alto grado produce una reducción relativa de la mortalidad del 15%; o lo que es lo mismo, un aumento absoluto de la supervivencia al año del 6% y, a los 2 años, del 5%.

En cuanto al esquema a utilizar, probablemente sea lo mismo administrar un esquema de poliquimioterapia, como el PCV, o una nitrosourea (como la carmustina) en monoterapia, eso sí, con menos efectos secundarios. A este respecto es importante señalar que los avances moleculares en el campo de la farmacogenómica nos pueden seleccionar qué pacientes van a responder a agentes alquilantes, en función de la presencia de metilación del promotor del gen AGT.

En el momento en que el paciente ha recaído las opciones son pocas y se intenta dar el máximo beneficio con la menor toxicidad. Para ello disponemos de las nitrosoureas (si no se administraron en la adyuvancia) así como otros agentes (Tablas II y III). A este respecto comentar el interés de moléculas como la temozolamida que, con un perfil de toxicidad leve y forma de administración oral, consigue resultados similares a los de los

esquemas utilizados hasta este momento.

Pero, ¿por dónde pasa el futuro del tratamiento quimioterápico de los gliomas de alto grado? Probablemente se podría resumir en los siguientes puntos:

1. *Mejor selección de pacientes:* en ocasiones basados en factores pronósticos clásicos y, en otras, en nuevos hallazgos moleculares (AGT, PTEN).

2. *Nuevas técnicas de evaluación de respuesta:* RNM 3D, PET.

3. *Combinaciones de citostáticos:* la temozolamida presenta un perfil ideal para combinar con otras drogas y/o radioterapia.

4. *Nuevas terapias:* en la actualidad se están investigando con nuevas drogas que permitan bloquear selectivamente algunos puntos de la vía carcinogénica de los gliomas: interferones, ácido retinoico, inhibidores de la angiogénesis (talidomida), inhibidores de las metaloproteasas (marimastat), bloqueantes de receptores tirosinquinasa, anticuerpos monoclonales antiherbB1, inhibidores VEGFR (PTK787), inhibidores PDGFR (SU101), inhibidores de la vía ras (CI-1040), inhibidores PKC (ISI3521, tamoxifeno), inhibidores de las integrinas (EMD121974), proapoptóticos (rapamicina), terapia génica (ONYX-015), *stem cells*, etc.

En conclusión, el futuro del tratamiento de los gliomas de alto grado pasa por un mejor conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad así como un diseño de los ensayos más acorde con la realidad de esta patología y, probablemente, por el diseño de terapias “a la medida” que combinen distintos fármacos en función del perfil molecular del cáncer.

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO EN RECAÍDA

Fármaco	Autor	AP	n	Tasa RG (%)	Mediana TP (sem)	Mediana SG (sem)
Nitrosoureas	Huncharek (1998)	AA/GM	–	–	31±7	32±14
Platinos	Huncharek (1998)	AA/GM	–	–	13±47	32±9
Carbo	Yung (1991)	AA/GM	14	57	12,5	36,5
	Yung (1991)	AA	15	40	10	31
Carbo+VP16	Poisson (1991)	GM	19	42	-	26
	Jeremic (1992)	GM	30	47	14	43,5
	Jeremic (1992)	AA	8	75	34	45
	Buckner (1990)	AA/GM/AO	33	36	12	25
Procarbazina	Newton (1990)	AA/GM	35	57	52	–
	Rodríguez (1989)	AA	46	28	49	–
	Rodríguez (1989)	GM	37	27	30	–
	Yung (1999)	GM	113	32	8	25
Temozolamida	Yung (1999)	GM	112	46	12,5	32
	Yung (1999)	AA	162	62	23	58
	Brandes (2001)	GM/AA/AO	40	22,5	22,3	37,1
	Brada (2001)	GM	138	8	9	24
VP16	Fulton (1996)	AA/GM/AO	45	42	8,8	24,5
	Fulton (1996)	AA	15	–	9,1	35,9
	Fulton (1996)	GM	20	–	7,5	11,6
CPT11	Friedman (1999)	GM	48	62,5	18	42
	Friedman (1999)	AA	10	70	12	>40
Tamoxifeno	Caldwell (1996)	AA	12	50	–	69
	Caldwell (1996)	GM	20	40	–	31
13cisretinoico	Yung (1996)	GM/Otros	43	53	16	52
TPDC-FUHU	Levin (1992)	AA/Otros	38	74	–	–
	Levin (1992)	GM	37	60	–	–
BCNU+DFMO	Prados (1989)	AA/Otros	21	57	23	56
	Prados (1989)	GM	10	30	8	21

AP: Anatomía patológica; N: Tamaño muestral; Tasa RG: Tasa respuestas globales; TP: Tiempo a la progresión; SG: Supervivencia global; AA: Astrocitoma anaplásico; GM: Glioblastoma multiforme; AOA: Oligoastrocitoma anaplásico; AO: Oligodendroglioma anaplásico; TPDC-FUHU: Tioguanina, bromodulcitol, procarbazina, CCNU, 5FU, OHurea; DFMO: alfadifluorometilornitina.

TABLA III
ENSAYOS RANDOMIZADOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO

Terapéutica	Autor	Fármacos	AP	n	Comentarios
Adyuvante	MRCBTWP (2001)	RT	AA/GM/Otros	674	No diferencias
		RT-PCV			
	Prados (2001)	Hiperfr±DFMO	GM	231	No diferencias
		Estan±DFMO			
Recaída	Levin (2001)	RT+PCV	GM	272	No diferencias
		RT+PCV+DFMO			
	Prados (1999)	RT+PCV	AA	281	Suspendido precozmente
		RT+PCV+BudR			
Recaída	Yung (2000)	TMZ	GM	225	Mejor SG y TP para TMZ
		PCB			

AP: Anatomía patológica; N: Tamaño muestral; MRCBTWP: Medical Research Council Brain Tumor Working Party; RT: Radio-terapia; Hiperfr: Hiperfraccionamiento; DFMO: alfadifluorometilornitina

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2572-8.
2. Prados MD, et al. Malignant Glioma. *Seminars in Oncology* 2000; 27 (3) Supl. 6; 1-46.
3. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18 (4); 708-19.
4. Prados MD, Scott C, Curran WJ, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine /PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 1189-95.
5. Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 509-18.
6. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolamide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83 (5): 588-93.
7. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-97.
8. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-8.
9. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1246-56.

Role of adjuvant and neoadjuvant treatment strategies in muscle invasive bladder cancer

J. BELLMUNT

Medical Oncology Service. Vall d'Hebron University Hospital. Barcelona

ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Radical cystectomy is the standard treatment for patients with muscle invasive bladder cancer. Overall 5-year survival is approximately 50%, however, for the subgroup of patients with disease outside the bladder wall or with positive lymph node the 5-year survival after radical cystectomy can go down to only 25-35% (1-4). Because of that, adjuvant chemotherapy is suggested to be useful in patients with pT3-pT4a and/or pN+ M0 disease in order to treat the occult systemic disease, to delay recurrence and to prolong survival.

Adjuvant (in comparison neo-adjuvant) chemotherapy has several advantages. First: local definitive treatment is performed immediately and micrometastases are treated when really are at a low volume. Second, there is no delay in local therapy and no time is wasted in case of refractory disease (and that could be the case for neoadjuvant). Third and of utmost importance treatment decisions regarding further therapy can be based on strict pathologic criteria.

The major disadvantage to adjuvant chemotherapy is the delay in giving systemic therapy for occult metastases while treating the primary tumor. An additional disadvantage may be that it is more difficult to administer chemotherapy following cystectomy due to a delayed recovery after surgery and because of the appearance of some degree of renal function impairment. However a recent phase III trial to investigate the timing of chemotherapy with respect to surgery for patients with resectable but high-risk urothelial cancer found no preferred sequence of given chemotherapy (5).

The increasing skillful of urologist in performing orthotopic bladder substitutions and the decreased morbidity of cystectomy are additional reasons to perform cystectomy and adjuvant chemotherapy.

Two small trials have suggested benefit from adjuvant chemotherapy. Skinner reported a significant increase in time to progression and survival in patients who were randomized to receive chemotherapy following cystectomy (6). While chemotherapy appeared to prolong the median time to recurrence by 14 months, there was no residual advantage at 2 years. Stockel published the other well-known adjuvant study (7,8)

conducted in a poor risk population. Patients were randomized to either cystectomy or cystectomy followed by M-VAC or M-VEC. The study was prematurely closed after an interim analysis revealed a benefit for the chemotherapy arm. Survival was markedly different between the 2 arms, because the authors did not treat the patients at relapsed in the observation arm (8). In Freiha's trial using CMV only benefit in PFS was seen (9).

Although these trials appear to show a difference in favor of adjuvant chemotherapy, serious methodological flaws have been found. Deficiencies in sample size, early stopping of patient entry, statistical analyses, reporting of results and drawing conclusions were found (10,11).

Based on the aim to definitively clarify the role of adjuvant chemotherapy in high risk bladder cancer, the EORTC together with many other international groups have now begun a new very large trial that will enlist 1,344 patients world-wide, in the adjuvant setting, after cystectomy. This is a study evaluating 4 cycles of immediate chemotherapy –either M-VAC, high dose M-VAC (HD-M-VAC) or gemcitabine/cisplatin (GC)– (12-14) *versus* therapy at the time of relapse in high-risk patients with pT3-pT4 or node positive disease.

Another multicenter adjuvant trial is now ongoing and seeks to evaluate patients with low stage T1-T2 tumors, who are randomized after surgery to M-VAC *versus* observation based on their p53 status. Patients with wild type p53 are entered on the study and observed, and patients with mutant p53 are randomized between 3 cycles of M-VAC and observation (15,16). They have also found that patients with altered p53 are more likely to benefit from chemotherapy. However, USC results have been questioned (17,18) in the literature.

Several other adjuvant trials are ongoing. The Spanish Group (SOGUG) is comparing the triple schedule of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine (19) with therapy at relapse looking for a 15% improvement of survival at 2 years. The MSKCC is comparing the dose dense sequential combination AG (adria-gem) x 4 followed by TP (paclitaxel-platinum) x 4 *versus* GC (4 cycles) with the aim to demonstrate a 16% improvement in event free survival.

NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Neo-adjuvant chemotherapy is given before cystectomy or in some instances before radiation therapy. Although neo-adjuvant chemotherapy was devised to eliminate micrometastases present at diagnosis (in order to improve survival) it has found its mayor potential application for bladder preservation (1,20). In addition, it has also been used to determine response to chemotherapy –being used as an in vivo marker- and to serve as a predictive prognostic factor.

One of the major disadvantages of neo-adjuvant chemotherapy have to do with the difficulties in assessing response, because clinical rather than pathological criteria are used and responses are based upon the results from the transurethral resection of the bladder (TURB), which can be misleading. Another disadvantage is that definitive local therapy (cystectomy or radiotherapy) is delayed in addition to the added toxicity of chemotherapy.

The Nordic cystectomy I trial using a regimen containing doxorubicin, cisplatin and radiation prior to cystectomy was the first to report a small difference only in a subgroup analysis of patients with T3-T4 (21), but did not confirm these results in the subsequent Nordic cystectomy II trial in 317 patients with muscle-invasive disease, which employed methotrexate and cisplatin instead of the Nordic I regimen (22) (Tabla I).

The largest trial (976 patients enrolled from 106 institutions in 20 countries over 5 1/2 years) of neo-adjuvant chemotherapy ever reported is The International EORTC/MRC trial of chemotherapy prior to cystectomy or radiotherapy versus cystectomy or radiotherapy (23). It showed a small difference in survival, in favor of the chemotherapy group that was not statistically significant at conventional levels of significance. A 15% reduction in the risk of death, which translated into a

3-years survival difference of 5.5% (50% in the no chemotherapy arm and 55.5% in the chemotherapy arm) was observed.

These results have been updated at 2002 ASCO meeting (24). The 5-year survival rate was 44 *versus* 50% and the 7-year survival rate was 37 *versus* 43% (HR=0.85 95% CI 0.72-1.00 p=0.048). The results have reached statistical significance in favor of patients treated with CMV chemotherapy but the endpoint of 10% improvement of survival in the initial trial design has not been reached (Fig. 1).

The eagerly awaited SWOG Intergroup trial was reported at ASCO 2001. Patients were randomized between 3 cycles of neo-adjuvant M-VAC chemotherapy prior to cystectomy versus cystectomy alone (25). This trial of 307 patients reported a difference in median survival in favor of M-VAC chemotherapy when using a 1-sided p value design (26). The authors reported that median survival was 43.2 months for the cystectomy patients as compared to 44.7 months in M-VAC treated patients. 5-year survival was 42.1% for cystectomy alone *versus* 57.2% for M-VAC treated patients (p=0.044; 1-sided, p=0.08 2-sided testing) (Fig. 2).

Thus far, randomized trials in the literature have failed to definitively demonstrate an improvement in survival in patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. Although the results seem to be in favor of neo-adjuvant chemotherapy. To clarify this issue a meta-analysis is being performed by the MRC.

NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND BLADDER PRESERVATION

Following neo-adjuvant chemotherapy, bladder preservation may be possible in highly selected cases, specifically in those who are good responders to pre-emp-

TABLA I

RANDOMIZED TRIALS OF NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY

<i>Grupo</i>	<i>Invest. Arm</i>	<i>Stand. Arm</i>	<i>Patients</i>	<i>Results</i>
Canada	DDP/Rt Cist	Rt o Rt/Cist	99	ND (better Local)
Austr/UK	DDP/Rt	Rt	255	ND
Cueto	DDP/Cist	Cist	121	ND (DFS)
Nordic 1	ADM/DDP/Rt/Cis	Rt/Cist	311	15% T3T4a
EORTC	CMV/Rt o Cist	Rt o Cist.	975	ND (5.5%, 3 yr)
USA Int	MVAC/Cist	Cist	266 (298)	Diff
Italy (GISTV)	MVEC/Cist	Cist	171 (240)	ND
Italy (Genoa)	DDP/5FU/Cist	Cist	184	ND
Nordic 2	MTX/DDP/Cist	Cist	316	ND
MGH/RTOG	CMV/DDP/RT	DDP/Rt	123(174)	ND

Meta-analysis. Ghersi D, Br J Urol 1995; 75: 206-13 HR0.91(0.75-1.1) 9% RR Death

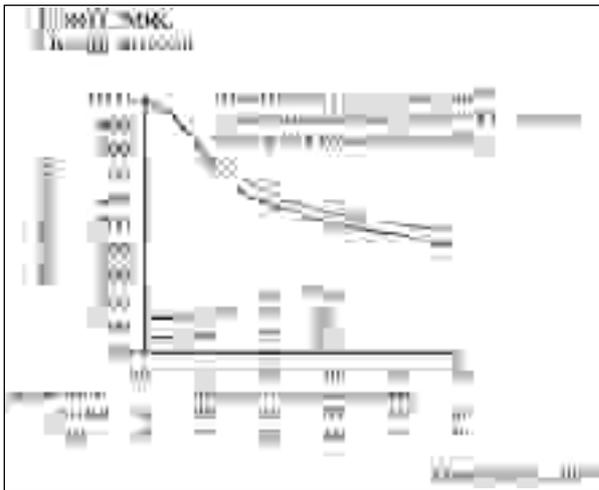


Fig. 1.

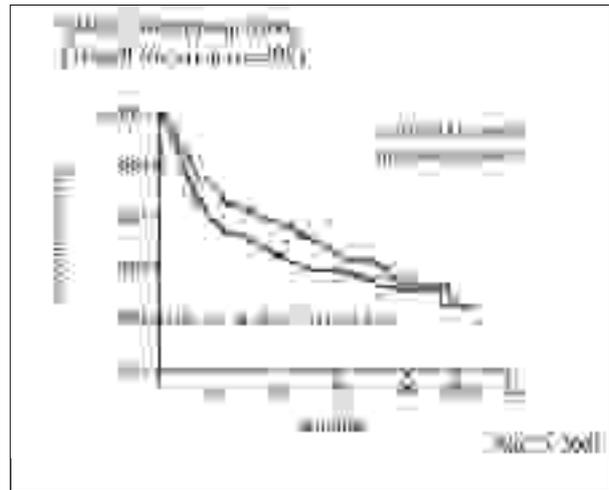


Fig. 2.

tive therapy (27). Response to chemotherapy is an important prognostic factor (28-31) although this may represent a patient selection factors and therefore, response may just predicate the biology of the tumor.

There is a similarity between contemporary cystectomy series (3,4) and selected bladder preservation series (31,32), although the interpretation of results may be difficult due to the differences between clinical and pathologic staging.

Patients who elect to preserve the bladder must accept: frequent follow-up, multiple invasive procedures, the possibility that cystectomy may eventually

became necessary and uncertainty of tumor relapse. Patients who respond to chemotherapy are good candidates for bladder preservation protocols, and bladder preservation is a good alternative for patients who are not candidates for radical cystectomy.

Definitive chemoradiation can produce significant 5-years survival rates in nonoperative candidates and those desiring bladder preservation.

Bladder sparing in selected patients on the basis of response to neo-adjuvant chemotherapy is a feasible approach but must be confirmed in prospective randomized trials.

REFERENCES

- Bellmunt J, Albiol S. New chemotherapy combinations for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2001; 111: 517-22.
- Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G et al. Prognostic Factors of Outcome after Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Retrospective Study of a Homogeneous Patient Cohort. *J Urol* 1999; 161(5): 1494-7.
- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-75.
- Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H et al. Cystectomy for Bladder Cancer: A Contemporary Series. *J Urol* 2001; 165: 1111-6.
- Millikan R, Dinney C, Swanson D, et al Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4005-13.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-67.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 nad pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148: 302-7.
- Stockle M, Meyenburg W, Wellek S. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995; 153: 47-52.
- Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495-9.
- Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: What we do not know and why. *Ann Oncol* 2000; 11: 851-6.
- Sternberg CN. Current perspectives in muscle invasive bladder cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 (4): 460-7.
- Wit de R, Bellmunt J. Chemotherapy in metastatic urothelial cancer. Current and future treatment options. *Am J Cancer* 2002; 1: 23-31.
- Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized Phase III Trial of high dose intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2638-46.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (17): 3068-77.

15. Cote RJ, Esrig D, Groshen S, Jones PA, Skinner DG. p53 and treatment of bladder cancer. *Nature* 1997; 385(6612): 123-5.
16. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, Stein JP, Shi SR, Tran QC et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998; 58(6): 1090-4.
17. Williams SG, Gandour-Edwards R, Deitch AD, Toscano S, Fan JJ, Sternberg CN et al. Differences in gene expression in muscle-invasive bladder cancer: a comparison of Italian and American patients. *Eur Urol* 2001; 39 (4): 430-7.
18. McShane LM, Aamodt R, Cordon-Cardo C, Cote R, Faraggi D, Fradet Y et al. Reproducibility of p53 immunohistochemistry in bladder tumors. National Cancer Institute, Bladder Tumor Marker Network. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (5): 1854-64.
19. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares JL, et al. A Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3247-55.
20. Sternberg CN, Raghavan D, Ohi Y. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in locally advanced disease: what are the effects on survival and prognosis? *Int J Urol* 1995; 2 (2): 76-88.
21. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *J Urol* 1996; 155: 1903-6.
22. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Nilsson S, Hellsten S et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic cystectomy trial 2. *Eur Urol* 1999; 35 (Supl. 2): 60-(abstract 238).
23. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354 (9178): 533-40.
24. Hall, R. R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 21(1), 178a. 2002.
25. Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B, Vogelzang N, Trump DL, Speights VO, de Vere White R, Crawford ED. SWOG 8710 (INT-0080): Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant M-VAC and Cystectomy versus Cystectomy alone in Patients with Locally Advanced Bladder Cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 20(1), 2a. 2001.
26. Sternberg CN, Parmar MKB. Neo-Adjuvant Chemotherapy is Not (Yet) Standard Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (Supl. 1): 21S-6S.
27. Sternberg CN, Pansadoro V. Transitional cell carcinoma of the urinary tract: bladder preserving treatments: chemotherapy and conservative surgery. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 496-505.
28. Bellmunt J, Ribas A, Albanell J, et al. M-CAVI, a neoadjuvant carboplatin-based regimen for the treatment of T2-4N0M0 carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 344-8.
29. Hall RR, Roberts JT, Marsh MM. Radical TUR and chemotherapy aiming at bladder preservation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 353: 163-8.
30. Splinter TAW, Pavone-Macaluso M, Jacqmin D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary group phase 2 study of chemotherapy in stage T3-4N0-xM0 transitional cell cancer of the bladder: Evaluation of clinical response. *J Urol* 1992; 148: 1793-6.
31. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Emiliozzi P, De Paula F, Scarpone P, De Carli P, Pizzo M. Can we select patients for bladder preservation based upon response to chemotherapy? *J Urol* 2000; 163: 216.
32. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60: 62-7.

Quimioterapia en tumores localmente avanzados de cabeza y cuello

J. J. CRUZ HERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico. Salamanca

En el 2000 se diagnosticaron 41.000 nuevos casos de cánceres de cabeza y cuello en EE.UU.

Pese a su relativamente fácil diagnóstico y accesibilidad, más de la mitad de los pacientes son diagnosticados con enfermedad locorregional avanzada, lo que implica mal pronóstico

Los pacientes diagnosticados en estadios I y II son tratados con cirugía y/o radioterapia con buenos resultados (60-90% de supervivencia a los 5 años).

De los pacientes diagnosticados en estadios III y IV, sólo un pequeño porcentaje puede ser tratado con adecuada resección quirúrgica, sin comprometer la función y con buenos resultados de supervivencia. En los restantes, la cirugía con fines curativos compromete o sacrifica funciones importantes y tiene un altísimo porcentaje de recaídas locorregionales y a distancias. La radioterapia suele ser el tratamiento utilizado, en los pacientes sin posibilidades quirúrgicas, con pobres resultados en relación con el control local y la supervivencia. Esta última modalidad terapéutica sólo consigue buenos resultados en un pequeño grupo de pacientes con tumores de nasofaringe o T3 de laringe (Schantz, 1997).

La mayoría de los pacientes con tumores en estos estadios recaen de forma local y un porcentaje no desdeñable con metástasis a distancia o ambos.

Por ello desde los años 70 se intentan las terapias combinadas con el objetivo de mejorar el control local y la supervivencia.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA

El uso primero de la quimioterapia fue en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Un problema muy importante para su administración son las enfermedades frecuentemente concomitantes en estos pacientes. Su objetivo era paliar síntomas y mejorar supervivencias.

Agentes activos en monoterapia eran: metotrexate, cisplatino, carboplatino, bleomicina y 5 fluoruracilo. Se obtenían respuestas objetivas en el 15-30%, de los pacientes, eran de corta duración y rara vez respuestas completas. Se han ensayado combinaciones logrando más altas tasas de respuestas (30-40%) que con agentes simples evidentemente a costa de una mayor toxicidad.

Ensayos randomizados comparando cisplatino (CDDP) + 5 fluoruracilo (5 FU), respecto a agentes simples, se han observado mayor número de respuestas con poco impacto sobre la supervivencia. Un metaanálisis realizado por Browman en 1994, comparando las diferentes combinaciones de quimioterapia en pacientes metastásicos o recidivados, concluye que la combinación de CDDP + 5FU es mejor que los otros agentes, tanto a nivel de respuestas como de supervivencia. Por tanto, es hoy la terapia estándar en pacientes con buen performans status (Browman, 1994).

Desde 1990 se han introducido nuevos agentes, como son la ifosfamida, los taxanos, vinorelbina, topotecan y gencitabina.

Los más estudiados han sido los taxanos tanto solos como en combinación.

Las combinaciones de paclitaxel y docetaxel con cisplatino y 5-fluoruracilo, ofrecen interesantes porcentajes de respuestas con toxicidades manejables (Forastiere, 2000).

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS

NEOADYUVANCIA

Durante los años 80 en pacientes con tumores localmente avanzados y sin tratamientos previos, las combinaciones de CDDP + 5FU en distintos esquemas, con distinto número de ciclos, modulados o no con leucovorin, o con otras drogas han logrado (Posner, 2000):

1. Respuestas parciales (RP) en el 70-100 % de los pacientes
2. Respuestas completas (RC) en el 30-60 % de los pacientes
3. Respuestas patológicas en 2/3 50% de los casos con RC.
4. Toxicidad muy variable aunque controlable.

Los objetivos de la quimioterapia neoadyuvante son mejorar la supervivencia y evitar cirugías demolitivas (preservar órganos y función).

Pese a las teóricas ventajas y a los altos índices de respuesta, los resultados hasta la fecha son contradictorios (Forastiere, 2000).

En relación a la supervivencia, los primeros resultados de estudios randomizados no mostraron beneficio respecto de la terapia locorregional establecida (cirugía, radioterapia o cirugía y radioterapia), sólo el estudio dirigido por Pacanella demostró beneficio claro de la supervivencia en pacientes irresecables (Pacanella 1994). Posiblemente, este fracaso, se deba al empleo de esquemas de quimioterapia con escasa tasa de respuestas completas, al escaso número de ciclos empleados, al tiempo transcurrido entre la quimioterapia de inducción y la terapia local, incluir tumores con grandes masas y por tanto con clones resistentes y a lo heterogéneo de la población estudiada.

El otro gran objetivo de la quimioterapia neoadyuvante ha sido preservar órganos

El ya clásico estudio del grupo de veteranos de EE.UU. demostró la eficacia de la quimioterapia tipo CDDP + 5 FU para preservar la laringe en pacientes con tumores localmente avanzados sin comprometer la supervivencia. Los pacientes que obtuvieran RP o RC, tras dos ciclos de quimioterapia, se les añadía un tercer ciclo y después pasaban a radioterapia; los pacientes sin respuestas pasaban directamente a cirugía (VALCSG, 1991).

Un estudio de la EORTC demuestra en 1996, la posibilidad de evitar cirugía en pacientes con tumores localmente avanzados de hipofaringe, después de tratamiento con quimioterapia tipo CDDP + 5 FU, sin comprometer supervivencia. En este estudio sólo se seleccionaban para preservación de órgano a los pacientes con RC (Lefebvre, 1996).

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE O ALTERNANTE

Uno de los fracasos de la quimioterapia neoadyuvante es la posibilidad de la aparición de clones resistentes en el tiempo transcurrido entre las distintas terapias o bien que no se hayan erradicado totalmente dichas clones con la quimioterapia. Una forma de tratar de evitar esas resistencias sería administrar ambas terapéuticas a la vez.

Hay drogas que aumentan la eficacia de la radioterapia, son las llamadas radiosensibilizantes. Se han empleado la bleomicina, el metotrexate, la mitomicina, el cisplatino y recientemente los taxanos.

En la última década se han realizado múltiples estudios de quimioterapia alternante o concomitante con radioterapia, pretendiendo potenciar la acción de la radioterapia para mejorar el control local y también si es posible disminuir las micrometástasis (Haffty, 1991).

Un modelo de quimioterapia alternante con radioterapia, fue el de Merlano, publicado en 1994, que demostró aumento de supervivencia en pacientes con tumores irresecables de cabeza y cuello, en el grupo de terapia combinada *versus* los pacientes con sólo radioterapia (Merlano, 1994).

En relación a localizaciones específicas de tumores de cabeza y cuello es obligatorio mencionar el estudio de Al Sarrat en nasofaringe, que demuestra también la superioridad de la terapia combinada, en relación a

radioterapia (Al-Sarrat, 1998), o los estudios de Calais en 1999, en pacientes con tumores de orofaringe (Calais, 1999)

En los últimos años se han publicado tres metaanálisis (Munro, 1995; El-Sayed, 1996 y Pignon, 2000), que de alguna forma sostienen el uso de la quimioterapia en el tratamiento integrado de los tumores de cabeza y cuello.

En los metaanálisis para valorar supervivencia, Munro incluye 51 estudios randomizados, publicados entre 1963 y 1993, El Sayed incluye 25 ensayos publicados entre 1975 y 1993 y por último Pignon incluye 63 estudios publicados desde 1980. En total más de 23.000 pacientes analizados en el que un brazo incluye quimioterapia y tratamiento local y el otro sólo tratamiento local.

Los tres metaanálisis, concluyen que la quimioterapia aumenta significativamente la supervivencia global entre el 4 y el 6%. En relación a la quimioterapia de inducción, aumenta la supervivencia en los tres estudios, pero no de forma significativa en el de El Sayed y en el de Pignon. Sin embargo la quimioterapia concurrente o concomitante, aumenta la supervivencia de forma significativa en los tres metaanálisis.

De estos estudios se deduce que la quimioterapia concurrente o concomitante es superior sólo al tratamiento local en términos de supervivencia. Pero no se puede ser tan tajante en relación a la quimioterapia de inducción; sin embargo hay que señalar dos hechos fundamentales, el primero, en los metaanálisis se incluían ensayos donde se empleaba la quimioterapia para preservar órganos y el segundo, es que, en el estudio de Pignon, cuando se analizaron sólo los ensayos de quimioterapia que incluían protocolos con CDDP y 5 FU, sí se observaron diferencias significativas a favor de los enfermos sometidos a terapia combinada *versus* los de sólo tratamiento local.

Antes de finalizar, debemos citar los estudios que se están llevando a cabo con taxanos tanto en inducción como concomitante.

Ambos taxanos han demostrado una alta tasa de respuestas concomitando con radioterapia (Posner, 2000).

En protocolos de inducción, el docetaxel ha logrado en combinación con cisplatino y 5 fluoruracilo en tres ensayos diferentes unas altas tasas de respuestas completas y una duración de las respuestas muy interesantes (Posner, 2000). Hay estudios con paclitaxel que también logran alta tasa de respuestas (Hitt, 1997).

El grupo español para tratamiento de los tumores de cabeza y cuello (TTCC), ha realizado un ensayo fase II randomizado, comparando CDDP + taxotere *vs* CDPP + 5 Fu con similares resultados (Cruz, 2002).

En resumen, podemos decir que:

La quimioterapia de inducción en pacientes con tumores de cabeza y cuello ha permitido preservación de órganos sin menoscabo de la supervivencia y en pacientes con tumores irresecables hay estudios que demuestran aumento de supervivencia.

La quimioterapia concurrente o alternante con radioterapia ha demostrado aumento de la supervivencia en pacientes con tumores irresecables en general y en algu-

nas localizaciones en particular como nasofaringe. En estos momentos es posible que la quimioterapia concomitante con radioterapia pueda preservar órganos sin disminuir supervivencia (Forastiere, 2001), pero sólo se ha comunicado en congreso.

Con los datos actuales podemos afirmar que la quimioterapia juega un papel fundamental en los tumores

localmente avanzados de cabeza y cuello, pero debemos aun definir:

1. Esquemas de quimioterapia y radioterapia
2. Secuencia, dosis y esquemas de ambas modalidades.
3. Indicaciones tanto por estadios como por tipo y localización de tumores que deben entrar en estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Sarrat M, Le Blanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 91: 2081-86.
2. Browman GP and Cronin I : Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from Randomized Trials. *Semin Oncol* 1994; 21: 311-319
3. Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al. Radiation therapy versus concomitant chemoradiotherapy for stages III / IV oropharynx cancer. A GORTEC randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 1999. p. 2081-2086
4. Cruz JJ, Grau JJ, Fonseca E, et al. Randomized phase II , multicenter trial of induction chemotherapy in patients with locally advanced head and neck carcinoma . DP vs PF. Interims results. *Proceedings ASCO* 2002; 21: 920.
5. El-Sayed S and Nelson N : Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region . A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14 : 838-847.
6. Forastiere A.- Head and neck cancer : Overview of recent developments and future direcciones. *Semin Oncol* 2000; 27: 4, 1-4.
7. Forastiere A., Berkey B., Moar R. et al. Phase III trial to preserve larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy vs chemoradiotherapy vs radiotherapy alone. *Proceedings ASCO* 2001; 20: 4.
8. Haffty BG. Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 91: 2081-2086.
9. Hitt R, Paz-Ares L, Hidalgo M, et al. Phase II study of paclitaxel/ cisplatin as first line therapy for locally advanced head and neck cancer . *Semin Oncol* 1997; 24: S 19, 20-24.
10. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubois B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trials. *J Natl Cancer Inst*. 1996, 88 : 890-899.
11. Merlano M, Vitale V, Rosso R et al. : Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327: 1115-1121.
12. Munro A J. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
13. Pacanella A, Orlando A, Marchiori C. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancer. A study by Gruppo di studio sui tumori della testa e del collo. *J. Natl Cancer Ints* 1994; 86: 265-272.
14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data . *Lancet* 2000; 355: 949-955.
15. Posner M, Colevas D, Tishler R: The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Seminars in Oncology* 2000; 27 (Supl. 8): 13-24.
16. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA: Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and orofarynx, in De Vita Jr, Rosenberg SA, Hellman S (ed.) *Cancer : Principles and Practice of Oncology* (ed 5). Philadelphia PA, Lippincott, 1977. p. 741-801.
17. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiotherapy compared with surgery plus radiotherapy in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690.

Papel de la quimioterapia en el tratamiento del mesotelioma pleural

P. LIANES BARRAGÁN

Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos. Hospital de Mataró. Consorcio Sanitario del Maresme. Barcelona

El mesotelioma pleural es una neoplasia todavía infrecuente (1,4-1,6 casos/100.000) pero con una incidencia en aumento en diversas partes del mundo. Su desarrollo está ligado a la exposición prolongada a asbestos en la mayoría de los casos (60% ocupacional, 20% paraocupacional). El riesgo de padecerlo en las personas expuestas es al menos del 20%. Afecta mayoritariamente a varones, en una proporción 4-10: 1 según zonas.

En cuanto al diagnóstico, es histológicamente confundido inicialmente con un adenocarcinoma. Por ello, ante la sospecha clínica o radiológica, se recomienda siempre disponer de biopsia con suficiente material histológico para realizar inmunohistoquímica (panel de citoqueratinas, CEA, LeuM1, vimentina, calretinina) y proceder a estudio por microscopía electrónica si es preciso.

El tratamiento de los estadios iniciales debe ser quirúrgico, pero implica la realización de una neumectomía extrapleural, operación compleja que implica disponer de equipos quirúrgicos entrenados de referencia, ya que aún en pacientes seleccionados se le atribuye una mortalidad del 6-30%.

Otra técnica que se realiza en ocasiones consiste en una decorticación pleural, asociado o no a radioterapia.

A la radioterapia se le atribuye un papel paliativo en el control del dolor, que en ocasiones es necesario y conveniente utilizar.

En la enfermedad localmente avanzada están en fase de investigación: la administración de quimioterapia intracavitaria después de la resección o el tratamiento multimodal con cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Históricamente, el tratamiento médico de los pacientes con mesotelioma en fase avanzada consistía en pleurocentesis y pleurodesis exclusivamente.

Se habían ensayado multitud de citostáticos, aunque en ocasiones sin demasiado rigor. De hecho todavía carecemos de un estudio de investigación, obligatorio en esta y otras neoplasias, que compare el mejor tratamiento de soporte con quimioterapia.

Diversos estudios fase II de agentes únicos, no han superado un nivel de eficacia del 15%.

Los estudios de combinación han consistido en asociaciones con doxorubicina con tasas de respuestas globales de alrededor del 28%.

En los últimos años se han ensayado diversos citostá-

TABLA I

NUEVAS DROGAS EN MESOTELIOMA PLEURAL

-
- Pemetrexed
 - Gemcitabine
 - Raltritexed
 - Oxaliplatino
 - Onconase
 - Liposomal-NDDP (intrapleural)
 - Terapia génica
-

TABLA II

COMBINACIONES DE GEMCITABINE + PLATINO

Cisplatino es uno de los fármacos más activos en monoterapia

- Byrne, et al – 2 estudios (JCO '99 & Ann. Oncol'00). 0,13-0,32 e; RG 47% & 26%; MST 41 & 30 meses
 - EORTC 25 pcs – RG 16%
 - SWOG 44 pcs – RG 9%
 - Gem-Oxaliplatin (Schutte Proc. ASCO 2002) 0,12 e; RG 40%
-

ticos como carboplatino, raltitrexed, oxaliplatino, gencitabina, pemetrexed, vinorelbina... que solos o en combinación están aportando eficacia para tratar a pacientes con enfermedad avanzada.

Así en un ensayo fase I-II, Calvert ha demostrado que con la combinación de carboplatino-pemetrexed obtuvo tasas de repuestas de 31%, y lo que es muy importante un alivio sintomático en más del 70%.

Otra combinación que se ha implantado en la práctica clínica, a pesar de sus resultados discordantes en diversas fases II, es cisplatino-gencitabina.

Comentaremos en la presentación el diseño y resultados de uno de los mejores estudios fase III realizados en esta enfermedad comparando la asociación de pemetrexed+cisplatino con cisplatino+placebo.

TABLA III

ACTIVIDAD DE LOS NUEVOS FOLATOS EN MESOTELIOMA

Author	Drug	#. of patients	RR (%)
Kindler, 1999	Edatrexate	20	25
Kindler, 1999	Edatrexate, leucovorin	40	16
Solheim, 1992	Methotrexate	60	37
Scagliotti, 2002	Pemetrexed	64	14
Calvert, 2000	Pemetrexed/Carbo	20	50
Thodtmann, 1999	Pemetrexed/DDP	11	45
Fizazi, 2000	Raltitrexed/Oxalipl.	58	26
Vogelzang, 1995	Trimetrexate	52	12

TABLA IV

PEMETREXED EN MPM

- Pemetrexed + Cisplatin. Estudio fase I
- Pemetrexed + Carboplatin. Estudio fase I
- Pemetrexed phase II study (front-line) - accrual complete, data presented
- Estudio fase III: Pemetrexed + Cisplatin vs Cisplatin
- Estudio fase III: Pemetrexed + BSC vs BSC en segunda línea

Finalmente, el mesotelioma pleural es un tumor biológicamente muy interesante que está siendo estudiado por diversos grupos y que está permitiendo testar también nuevos fármacos en esta enfermedad.

El tratamiento de los pacientes con mesotelioma pleural ha de consistir por tanto, en un abordaje multidisciplinar en estadios iniciales y para aquellos enfermos en situación avanzada de su enfermedad; habrá que valorar la eficacia de las combinaciones de quimioterapia junto con la calidad de vida y alivio sintomático que podamos proporcionar sin olvidar probablemente el costo.

TABLA V

NUEVOS ABORDAJES FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA

- SU5416 (TKI anti-VEGF)
- Bevacizumab (MoAb Anti-VEGF)
- Talidomida
- Gleevec & PTK787 (anti-PDGF)
- GC+Bevacizumab

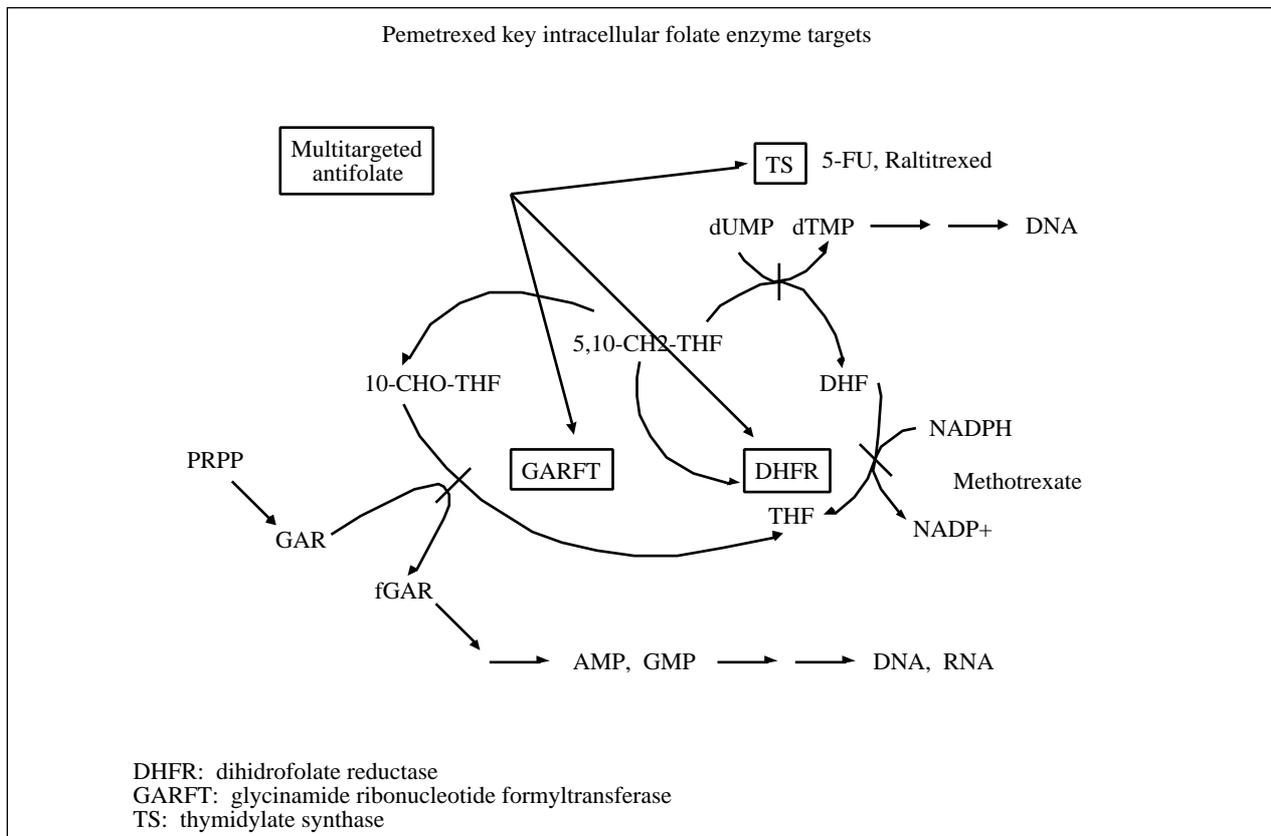


Fig. 1. Pemetrexed.

Importancia de la anemia y su tratamiento en cáncer

J. M. LÓPEZ VEGA

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

INTRODUCCIÓN

Siendo la anemia un hallazgo muy frecuente en pacientes neoplásicos (1), tradicionalmente se la tomaba como un rasgo “menor” de mielodepresión o como un signo intrascendente que a lo sumo requería transfusiones esporádicas. Este concepto ya no es sostenible. No sólo la anemia “moderada” (con Hb de 10 a 12 g/dL) conlleva una importante merma de la calidad de vida (2), sino que la anemia es un factor pronóstico negativo en cuanto a supervivencia (3). Tal hecho efecto es particularmente ostensible en tumores subsidiarios de radioterapia, como los de cabeza y cuello, recto o cérvix (4-6). Quizás esto refleja la radiorresistencia inducida por la hipoxia anémica, aunque también se sabe que la anemia desempeña un papel en la neoangiogénesis tumoral (7,8). De acuerdo con esta visión, combatir la anemia no es un mero aspecto de la terapia “de soporte”, sino una exigencia del tratamiento oncológico “específico”.

Las transfusiones de hematíes entrañan riesgos de inmunosupresión, infección y reacciones hemolíticas, de modo que sólo se recurre a ellas con cifras de Hb realmente muy bajas, cuando la anemia ya ha generado efectos biológicos perniciosos y quizás irreversibles (9). El rendimiento terapéutico de las transfusiones per se es sólo hipotético, mientras que hay información sólida derivada del uso de factores eritropoyéticos, aunque su coste sea mayor (10).

EPOETINA

Es la denominación genérica de la EPO humana recombinante. Su empleo a dosis farmacológicas tiene suficiente justificación biológica (11) y caben pocas dudas acerca de su eficacia y seguridad (12,13). El grueso de la información disponible se refiere a la epoetina alfa, aunque hay una forma beta de la que empieza a haber datos en oncología (14).

A dosis apropiadas, la epoetina alfa eleva la hemoglobina al menos 2 g/dL en alrededor del 60% de los pacientes oncológicos. Esto ocurre cuando el paciente no recibe quimioterapia (15) y cuando sí se le administra, sea con cisplatino o sin él (16). De entrada, se logran menores necesidades transfusionales (17). También se ha señalado un efecto positivo en la calidad de

vida (18,19), aunque éste sea un campo abonado para la controversia (20,21). Por último, hay indicios preliminares de que el tratamiento con epoetina alfa mejora la supervivencia aportada por la quimioterapia (22) y el rendimiento terapéutico de la radioterapia (22).

Recientemente, ASCO y ASH han difundido criterios generales para el uso de epoetina en pacientes con Hb por debajo de 12 g/dL (23). No hay disposiciones particulares según el tipo de tumor, aunque en cáncer de mama se ha confirmado el buen perfil clínico de la epoetina (24). En todo caso, entre los factores predictivos de la eficacia de la epoetina, un grupo español ha subrayado la elevación de la Hb a las 4 semanas es el mejor factor predictivo de la eficacia de la epoetina (25).

DARBEPOETINA

Es otra denominación de la NESP (*novel erythropoiesis-stimulating protein*), un análogo mutagénico de la epoetina alfa que contiene más ácido siálico en superficie, lo que en esencia prolonga su vida activa (26). Investigadores españoles han contribuido a demostrar que, en cáncer de pulmón, darbepoetina es superior a placebo como agente hemopoyético (27).

Darbepoetina se ha enfrentado a la epoetina alfa, con 2 diseños distintos; en el primero, la dosis de epoetina fue la estándar de 150 UI/kg 3 veces por semana, mientras que la darbepoetina se administró 1 vez por semana, pero a dosis variables entre 0,5 y 8 microg/kg; en el segundo, epoetina se administró a dosis de 40.000 UI/semana, pero la darbepoetina se usó a dosis de 3 a 9 microg/kg cada 2 semanas (28). En realidad no está claro que la darbepoetina comporte ventajas sustanciales, puesto que hay buena experiencia con dosis semanal única de epoetina alfa (29).

CONCLUSIÓN

La corrección de la anemia no sólo tiene trascendencia a título sintomático, sino que ayuda a optimizar la eficacia del tratamiento antineoplásico (en particular, de la radioterapia). Salvo por consideraciones económicas, habría que integrar los factores eritropoyéticos en el tratamiento de pacientes con determinadas cifras de Hb. Entre ellos, la epoetina alfa goza en la actualidad del mayor soporte bibliográfico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-11.
2. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al. *Br J Cancer* 2002; 86: 1243-9.
3. Watine J, Bouarioua N. *Cancer* 2002; 94: 2793-6 (discusión pp. 2796-7).
4. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1069-75.
5. Phan T, Crane C, Mendoza T, et al. *Proc ASCO* 2001; 20: 151a.
6. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
7. Dunst J, Becker A, Lautenschlager C, et al. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 436-441.
8. Gasinska A, Urbanski K, Adamczyk A, et al. *Acta Oncol* 2002; 41: 437-43.
9. Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT, et al. *Br J Cancer* 2002; 87: 1066-71.
10. Kavanagh BD, Fischer BA, Segreti EM, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 435-41.
11. Lee SJ, Kwon JH, Jung CW. *Int J Hematol* 2001; 74: 416-20.
12. Turner R, Anglin P, Burkes R, et al. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 954-65.
13. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-14.
14. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-94.
15. Quirt I, Robeson C, Lau CY, et al. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4126-34.
16. Glaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD. *Oncologist* 2002; 7: 126-35.
17. Scott SN, Boeve TJ, McCulloch TM, et al. *Laryngoscope* 2002; 112: 1221-9.
18. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. *Cancer* 2002; 95: 888-95.
19. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
20. Bottomley A, Thomas R, van Steen K, et al. *Lancet Oncol* 2002; 3: 145-53.
21. Littlewood TJ, Cella D, Nortier JW. *Lancet Oncol* 2002; 3: 459-60.
22. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-15.
23. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.
24. Demetri GD, Gabrilove JL, Blasi MV, et al. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 45-51.
25. González-Barón M, Ordóñez A, Franquesa R, et al. *Cancer* 2002; 95: 2408-13.
26. Egrie JC, Browne JK. *Br J Cancer* 2001; 84 (supl 1): 3-10.
27. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-20.
28. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, et al. *Br J Cancer* 2002; 87: 268-76.
29. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82 (comentarios en *J Clin Oncol* 2002; 20: pp 878, 2757-8 y 3182-4).

Infecciones bacterianas, fúngicas y víricas

P. SÁNCHEZ ROVIRA, R. DUEÑAS GARCÍA, A. JAÉN MORAGO

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Ciudad de Jaén

Los procesos infecciosos constituyen una de las primeras causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer y por otro lado el uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, la posibilidad de nuevas líneas de tratamiento y el aumento en la frecuencia de procedimientos invasivos en el contexto de un paciente inmunocomprometido ocasionan un aumento en la frecuencia de nuevas infecciones oportunistas de tipo viral o fúngico, así como un cambio en el espectro de infecciones bacterianas.

Existen factores que predisponen a un determinado tipo de infección oportunista si bien es cierto que muchos de estos factores se solapan, así como el tipo de infecciones. Su conocimiento es importante a la hora de elegir un tratamiento, que muchas veces tiene que ser empírico, para aplicarlo de forma precoz y evitar el potencial patógeno. Entre los factores predisponentes que pueden contribuir a esta susceptibilidad podemos destacar la existencia de neutropenia, defectos en la respuesta inmune celular y humoral, factores locales que pueden afectar a la barrera mucosa o implantes de catéteres.

A continuación revisaremos de forma muy simplificada los patógenos más frecuentemente responsables de procesos infecciosos.

INFECCIONES BACTERIANAS

Durante los últimos años se ha producido un cambio en el espectro de infecciones bacterianas dando lugar a un marcado aumento en la proporción de infecciones y bacteriemias producidas por especies de estafilococos, hasta sobrepasar incluso el 50%, y a expensas sobre todo de *estafilococos coagulasa* negativos, muchos de ellos resistentes a penicilinas antiestafilocócicas.

La aparición de resistencias a distintos regímenes de antibioterapia es un aspecto de suma importancia ya que desde la primera descripción en 1961 de cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina su frecuencia ha ido en aumento. En España desde el primer estudio multicéntrico realizado en 1987 y en el que participaron 74 hospitales, en donde se obtuvo un 1,5% de resistencias la frecuencia ha aumentado al 17,9% en el estudio llevado a cabo en 1996. Igualmente si nos centramos en el grupo de *S. coagulasa* negativos el incremento de resistencias a meticilina es todavía más acusado registrándose un aumento del

32,5% en 1987 al 50,7% en 1996. Si bien como se ha comentado los estafilococos meticilin resistentes son sensibles a la vancomicina, en Mayo de 1996 se aisló en Japón la primera cepa de *Estafilococo aureus* que presentaba sensibilidad disminuida a la vancomicina, y posteriormente se han descrito en EE.UU., Francia y Alemania. En nuestro país, si bien no se han aislado cepas de resistencia homogénea (VISA) si se han aislado cepas de resistencia heterogénea. El conocimiento de estos datos es de vital importancia ya que implica un cumplimiento estricto de las medidas encaminadas a evitar su transmisión y la utilización correcta de los antimicrobianos.

Por otro lado, el empleo de regímenes profilácticos tales como las fluoroquinolonas, han permitido una disminución en la incidencia de patógenos gram-negativos, pero no en la profilaxis de infecciones gram-positivas, particularmente en las debidas a estreptococos. Este hecho debe ser tenido en cuenta, ya que en la fiebre neutropénica estos patógenos se aíslan en el 10 al 15% de los episodios y la ceftazidima, utilizada en las pautas de antibioterapia empírica, tiene escasa actividad frente a ellos. Igualmente se han aislado no sólo resistencias a cefalosporinas, sino también a macrólidos y quinolonas, lo que supone un importante problema terapéutico en algunos casos. En nuestro medio se ha puesto de manifiesto un incremento en la incidencia de bacteriemias por *estreptococos* grupo *viridans* altamente resistentes a penicilina entre pacientes neutropénicos con cáncer, habiéndose además comprobado que la administración previa de beta-lactámicos era un factor de riesgo en la aparición de estas resistencias. Estos hechos suponen importantes implicaciones clínicas, tanto en la selección de la profilaxis antimicrobiana como en el tratamiento empírico de estos pacientes.

Otro hecho a tener en cuenta es que en el 15-25% de los casos la infección es polimicrobiana, especialmente en el contexto de neumonías, enterocolitis neutropénica e infecciones perirrectales. Estos procesos suponen una mortalidad mucho más elevada, incluso superior al 50%, que cuando se debe a un solo germen. Además las infecciones debidas sólo a gram-positivos o anaerobios son infrecuentes, y en el caso de septicemia, se aísla al menos un bacilo gram-negativo en el 80% de los casos, por lo que debe considerarse el uso de carbapenems de primera elección debido a su resistencia a beta-lactámicos, especialmente en el contexto de una infección nosocomial.

INFECCIONES VÍRICAS

Las infecciones virales no son infrecuentes en pacientes sometidos a trasplante y pacientes diagnosticados de leucemia o linfoma en el transcurso de una neutropenia febril.

La familia de los herpes virus son aquellos que con más frecuencia se diagnostican, especialmente herpes simple, varicela-zoster (HVZ) y citomegalovirus (CMV), y deben ser tenidos en cuenta en mucositis severas o cuadros neumónicos de evolución torpida en pacientes con neutropenia profunda. Igualmente se producen infecciones por herpes virus del tipo 1 y 2 o CMV, así como reactivación de dichos procesos en pacientes seropositivos, en el 70 y 50% respectivamente de los casos en aquellos sujetos con leucemia sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) de ahí, la necesidad de profilaxis con aciclovir. Una vez establecido el proceso los antivirales de elección son el aciclovir, famciclovir o valaciclovir entre otros. La reactivación del HVZ se produce con más frecuencia en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped sometidos a inmunosupresión prolongada.

Otros virus como el de Epstein-Barr, adenovirus, virus respiratorio sincitial (VRS) o influenza si bien no tan frecuentes son también causa importante de morbimortalidad especialmente el VRS en pacientes con leucemia y TMO. En este último caso, la mortalidad puede llegar a ser del 80%, por lo que es fundamental un diagnóstico precoz y el inicio de un tratamiento con ribavirina e inmunoglobulina intravenosa.

Por último el virus de la hepatitis debe sospecharse en pacientes con alteración de tests hepáticos ya que su frecuencia oscila entre el 5 y 15%. La reactivación del VHB es más frecuente que el del VHC durante el tratamiento quimioterápico si bien raramente se asocia a fallo hepático salvo la forma mutada de precore VHB que asocia con una mortalidad de en torno al 30% en algunas series.

INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones por hongos oportunistas normalmente causan infecciones superficiales si bien dan cuenta de la mayor parte de las infecciones invasivas del paciente neutropénico con cancer. En este grupo *C. albicans* y *Aspergillus spp.* continúan siendo los más frecuentes aunque se observan cada vez en mayor proporción *Candida no albicans* y hongos patógenos causantes de infecciones previamente poco frecuentes como el *Fusarium spp.*, cigomicetos y los hongos dematiáceos como *P. boydii*. Estos últimos junto con *C. neoformans*, *H. capsulatum* y *Trichosporum* son comunes debido al uso de catéteres intravasculares.

Es difícil llevar a cabo una estimación precisa de la frecuencia de infecciones invasivas en pacientes oncológicos, si bien un reciente estudio multicéntrico demuestra un 5% de procesos fúngicos invasivos en pacientes con tumores sólidos. Por otro lado su diagnóstico sigue siendo dificultoso debido al hecho de que los hemocultivos carecen de suficiente sensibilidad para la candidemia y no son apropiados para infecciones por hongos filamentosos con

la excepción de *Fusarium spp.* Para vencer esta dificultad se están ensayando técnicas de detección de antígenos o metabolitos derivados del hongo mediante enzimoimmunoanálisis y detección de dianas genéticas específicas de hongos e incluso de género y especie mediante PCR.

Por lo que respecta al tratamiento, después de cuatro décadas en el que la anfotericina B ha sido prácticamente el único fármaco eficaz en las formas graves y posteriormente la incorporación del fluconazol y el itraconazol, en la última década empiezan a observarse esperanzadores progresos en la disponibilidad de nuevos fármacos como los nuevos triazoles con mayor amplitud de espectro antifúngico y posología más cómoda (voriconazol, posaconazol, ravuconazol), nuevos inhibidores de la pared celular como las equinocandinas (sobre todo la caspofungina) y nicomicina, pradimicinas, sordarinas o las nuevas formulaciones de viejos antifúngicos como la anfotericina y nistatina liposómica, que podrían resultar en una mejora de la eficacia terapéutica y permitir el rescate de pacientes que no responden de forma adecuada a los antifúngicos clásicos (Tabla I).

NEUTROPENIA FEBRIL

La neutropenia es el principal factor que predispone al paciente con cáncer a la infección y la existencia de una neutropenia febril constituye una urgencia médica.

Para una valoración clínica inicial puede ser útil catalogar al paciente según los criterios de gravedad de Talcott que permite establecer un pronóstico en función del tipo de tumor, comorbilidad y signos clínicos asociados así como si están en situación de respuesta o progresión al tratamiento. Más recientemente la Asociación Multinacional de Terapia de Soporte en Cáncer (MASCC) ha desarrollado un sistema validado internacionalmente basado en un estudio prospectivo con más de 1300 pacientes con la intención de identificar a los pacientes de bajo riesgo. Para ello se asigna una puntuación en función de los síntomas, hipotensión, existencia de enfermedad pulmonar obstructiva, tumor sólido e inexistencia de infección fúngica previa, deshidratación, paciente ambulatorio y edad menor de 60 años, identificando a los pacientes de bajo riesgo a aquellos con una puntuación mayor de 21 (Tabla II). Los pacientes de bajo riesgo podrían ser asignados a pautas de terapia ambulatoria si existe fácil acceso a la atención hospitalaria en caso de complicación (proximidad geográfica y adecuados servicios de atención primaria). Posteriormente deberán examinarse cuidadosamente todos los posibles portales de entrada de procesos infecciosos, la existencia de signos y síntomas (no siempre presentes) de un foco infeccioso específico, así como la obtención de hemocultivos y muestras de orina y esputo u otros fluidos si existe sospecha de su implicación en el cuadro infeccioso.

Una vez valorado clínicamente el paciente deberá iniciarse una pauta empírica de antibioterapia que puede variar en función de cada centro aunque suelen establecerse unas pautas comunes tal como se especifica en la figura 1. En este apartado hay que tener en cuenta dos aspectos de especial importancia:

TABLA I
AGENTES ANTIFÚNGICOS

<i>Antifúngicos que actúan a nivel de membrana celular</i>	
<i>Antifúngicos triazoles</i>	
Voriconazol (UK 109496)	Interacción con citocromo p-450, inhibición de C-14 desmetilación de lanosterol.
Posaconazol (Sch 56592)	
Ravuconazol (BMS207147)	
<i>Antibióticos Poliénicos</i>	
Nistatina Liposomal	Interacción con ergosterol, incrementando la permeabilidad de la membrana celular y produciendo muerte celular.
<i>Pradimicina</i>	
Benanomicina A	Calcio dependientes, uniéndose con proteínas estructurales de pared con perturbación de la membrana celular y produciendo la muerte celular.
<i>Antifúngicos de acción de pared celular</i>	
<i>Echinocandinas y Pneumocandinas</i>	
LY 303366 MK 0991 (L743872)	Inhibición de glucano sintasa b-(1-3) llevando a la deplección de glucanos de pared celular e inestabilidad osmótica.
<i>Nikomycinas</i>	
Nikomomicina Z	Inhibición del chitin sintasa, llevando a inhibición del crecimiento y fragilidad osmótica.
<i>Antifúngicos que actúan a nivel de síntesis de proteínas</i>	
<i>Sordarinas</i>	Interacción con el factor fúngico de elongación 2

TABLA II

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO SEGÚN MODELO MASCC	
<i>Características</i>	<i>Puntos</i>
Síntomas: Ausencia	5
Moderados	3
No hipotensión	4
Ausencia de enfermedad pulmonar	4
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica	4
Ausencia deshidratación	3
Paciente ambulatorio	3
Edad menor 60 años	2

—El cambio experimentado en los últimos años en cuanto a los patógenos predominantes aislados, ya que los microorganismos gram-positivos representan actualmente las dos terceras partes de las bacteriemias documentadas y, dentro de este grupo, el aumento proporcional de *estafilococos coagulasa*-negativos asociados a un mayor uso de catéteres y *estreptococos viridans* en pacientes con mucositis o profilaxis con quinolonas.

—La aparición creciente de resistencias a los antibióticos más comúnmente empleados de amplio espectro. Así, se ha detectado un aumento en el porcentaje de beta-lacta-

masas en especies de *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *Escherichia coli* que les confiere resistencia a beta-lactámicos, si bien se mantienen sensibles a cefepima o carbapenems. Igualmente han aparecido cepas de *Pseudomona aeruginosa* resistentes a carbapenems y quinolonas y patógenos poco comunes hasta ahora como *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a la mayoría de antibióticos de amplio espectro y para los que deben usarse polimixinas. Dentro de los cocos gram-positivos a la existencia de resistencias dentro del grupo de estafilococos ya comentada, hay que tener en cuenta el desarrollo de cepas de neumococos y estreptococos viridans penicilin y macrólido resistentes en muchas instituciones. Por último quizás el aspecto más preocupante lo constituye la existencia de enterococos, especialmente el *E. Faecium*, altamente resistentes a penicilinas, aminoglucósidos y vancomicina. Para este grupo, si bien han aparecido nuevos fármacos como linezolid o quinupristin/dalfopristin, sigue siendo fundamental prevenir la transmisión intrahospitalaria.

Por lo que respecta al uso de G-CSF se ha comprobado en estudios comparativos, que su uso una vez iniciada la neutropenia febril tan solo reduce la duración de la neutropenia en 1-2 días. No obstante este beneficio no siempre se asocia con la disminución de la estancia hospitalaria, complicaciones, coste o mortalidad. Por tanto su uso sigue siendo controvertido y de hecho no se aconseja su uso rutinario salvo para pacientes de alto riesgo (neumonía, hipotensión, deshidratación, infección fúngica).

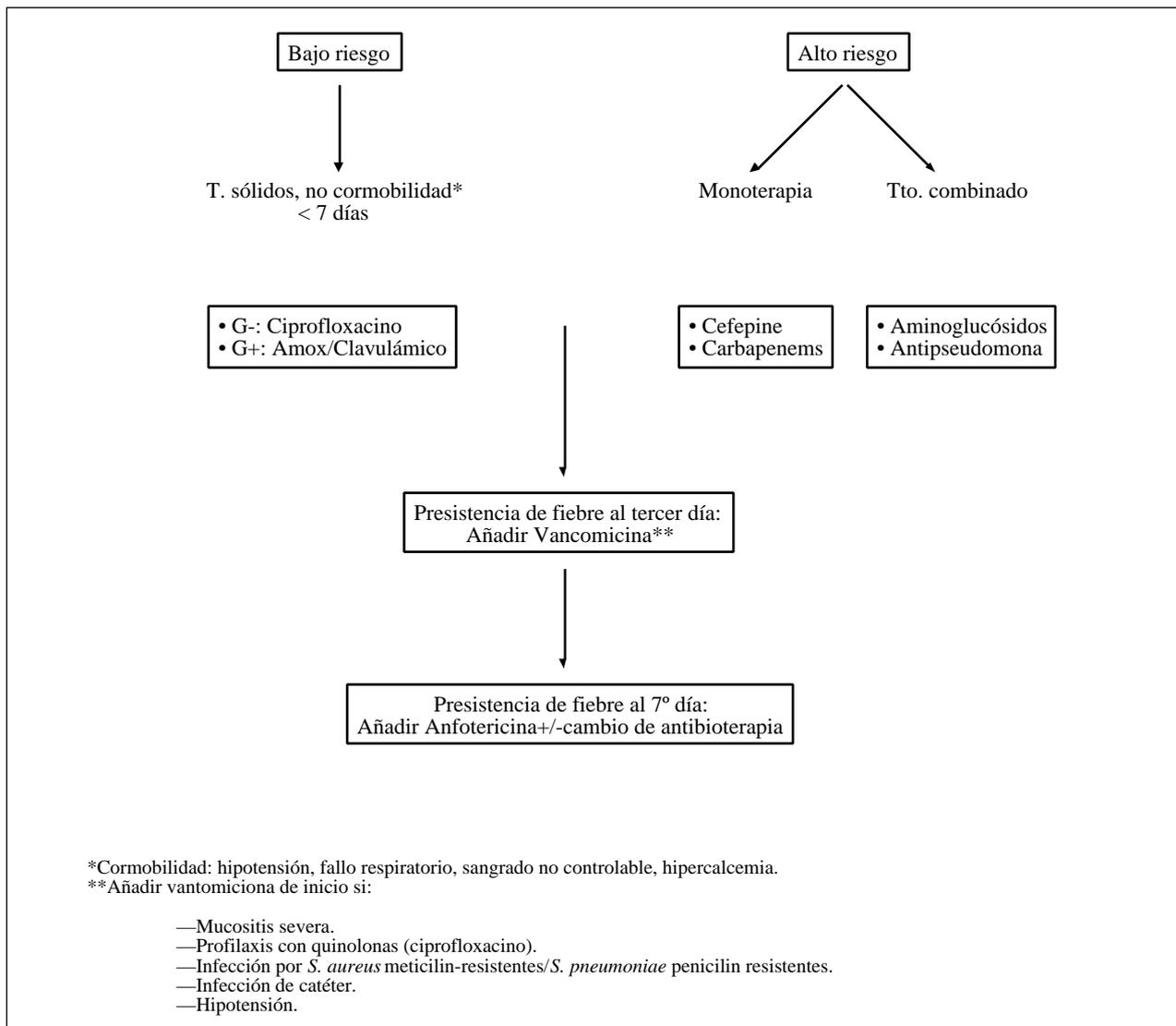


Fig. 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Muñoz A, García-Carbonero R, Cortes-Funes H, Paz-Ares L. Evolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Oncologia*, 2002; 4 (6): 297-307.
2. Sanz MA, Salavert M, Jarque I. Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes oncohematológicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2002; 1 (2): 4-12.
3. Segal BH, Walsh TJ, Holland SM. Infections in the Cancer Patient. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. De Vita, Hellman and Rosenberg Ed. 6TH Edition Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. New York. 2001.
4. Chiou C, Groll AH, Walsh TJ. New Drugs and Novel Targets for Treatment of Invasive Fungal Infection in Patients with Cancer. *The Oncologist* 2000; 5 (2): 124-39.
5. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Sem Oncol*, 2000; 27 (3): 335-46.
6. Vadell C, Fabregat X. Tratamiento de las Infecciones en el Paciente con Cáncer. En: Cortes Funes H, Diaz-Rubio E, Garcia Conde, et al. *Oncología Médica 2ª Edición*. Grupo Aula Médica. Madrid 1999; 1677-87.

Analgesia por vía transdérmica

J. SANZ ORTIZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

La demanda social en los aspectos paliativos de la medicina se ha incrementado notablemente en las post-trimerías del siglo XX. Varios han sido los factores desencadenantes. El progresivo envejecimiento de la población (el porcentaje de ancianos ha pasado en España del 11% en 1981 al 16% en 2001). El aumento del número de enfermos con cáncer y SIDA. El incremento del fracaso de órganos y de las enfermedades crónicas y degenerativas. En el 2015 morirán 62 millones de personas en el mundo: 39% de enfermedades cardiovasculares, 16% de enfermedades infecciosas y 15% de cáncer (1). En la comunidad europea uno de cada tres europeos desarrolla cáncer en la segunda mitad de la vida y uno de cada cuatro fallece a causa del tumor, muriendo al año 730.000 personas (2). En España se esperan 150.000 casos nuevos al año con 92.000 muertes anuales. En un estudio prospectivo de síntomas en 100 enfermos de cáncer de pulmón un 86% de ellos se encuentra con dolor, 70% con disnea y con anorexia un 68%. La media de síntomas por enfermo es de 9 (límites 1-23) (3). De 2.600 enfermos con dolor de países desarrollados más del 50% no tienen aliviado este síntoma. Entre un 60-80% de los enfermos que mueren de cáncer tienen dolor de intensidad elevada en la fase final de la enfermedad (4). Las actitudes erróneas y los prejuicios de los profesionales sanitarios hacia el uso de los opioides no favorecen el control adecuado del dolor. Desafortunadamente los pacientes con enfermedad en fase avanzada pasan semanas e incluso años de sufrimiento no comprendido, con síntomas múltiples y sin un alivio eficaz.

En la mayoría de los pacientes oncológicos con dolor, los opioides orales pueden proporcionar una analgesia efectiva, siendo ésta de hecho la vía de elección a emplear (5,6). Sin embargo, a menudo la alternancia en las vías de administración del opioide permite mejorar la eficacia analgésica. Al progresar la enfermedad el deterioro cognitivo del paciente se incrementa, las dificultades para la deglución de la medicación oral son mayores por lo que es necesario sustituir la vía de administración oral de medicamentos. Por otro lado, y respecto a la administración oral, hay que tener en cuenta que la morfina y la mayoría de opioides sufren un

importante primer paso de metabolismo hepático, lo cual conlleva una pérdida de potencia cuando se compara con las dosis requeridas para producir el mismo grado de analgesia con otras vías de tratamiento. Aproximadamente el 50% de pacientes en tratamiento con opioides requieren más de una vía de administración concomitante durante el último mes de vida (7).

VÍA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

El sistema de administración transdérmico se conoce desde hace siglos. Esta vía fue utilizada por los griegos para el tratamiento de la cefalea (migraña) (8). En la actualidad, varios medicamentos se administran diariamente por esta vía, por ejemplo los parches de nitroglicerina en la cardiopatía isquémica, parches nicotina para deshabitación tabáquica, en la terapia hormonal (estrógenos) sustitutiva en la menopausia y en la prevención de la quinetosis (escopolamina). Los fármacos usados por vía transdérmica deben presentar ciertas propiedades que optimicen la absorción, como son la liposolubilidad y el bajo peso molecular. La absorción se realiza por difusión pasiva a través del estrato córneo, por medio de la microcirculación cutánea.

En España, hasta la actualidad, sólo el fentanilo (Durogesic®) se podía administrar como analgésico transdérmico, la dosis de fármaco liberada está en relación con la superficie de membrana del parche que mantiene un rango constante de absorción. En Alemania la buprenorfina (Transtec®) está disponible con este sistema administración desde septiembre del año 2000.

BUPRENORFINA

Es un opioide semisintético derivado de la tebaína (estructura molecular). Los componentes fenólicos del opio derivados de la tebaína se conocen con el nombre de "oripavinas". Este grupo tiene una eficacia analgésica 10.000 veces más potente que la morfina. La potencia de la buprenorfina es 30 veces superior. Con un peso molecular de 467 es muy liposoluble y al mismo tiempo hidrosoluble lo que permite su penetración tisular por vía transdérmica o transmucosa (10).

1. Mecanismo de acción de los opioides y receptores.

Los opioides actúan activando los receptores tipo proteína-G de membrana: mu, kappa y delta. Un cuarto receptor denominado orphan o nociceptin ha sido descrito en 1998 (11). Los ligandos endógenos son: endorfinas, dinorfinas, encefalinas y endomorfina. La unión ligando-receptor activa dos cadenas de señales intracitoplasmáticas: a) adenilciclase, fosfolipasa C, canales de calcio y potasio; y b) fosfolipasa A2, activación MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e inhibición de exocitosis. Como resultado se reduce la excitabilidad neuronal y disminuye la neurotransmisión nociceptiva. Un opioide es agonista cuando se fija al receptor (afinidad) y al mismo tiempo tiene actividad intrínseca (obtiene respuesta máxima de 100%). Un antagonista tiene afinidad pero ninguna actividad intrínseca. Un agonista parcial tiene afinidad pero su actividad intrínseca no alcanza la respuesta del 100%, es decir, tiene un *plateau* o techo terapéutico. La buprenorfina ha sido catalogada como agonista parcial de los receptores mu, antagonista de receptor kappa y agonista débil del receptor delta (12). Estudios en animales han demostrado que la administración de buprenorfina es agonista opioide mu y a dosis bajas no tiene techo terapéutico (13-15). En humanos la respuesta analgésica a buprenorfina en dosis de 0,1-10 mg se comporta como agonista puro sin evidencia de aplanamiento de la curva dosis respuesta a menos del 100% de actividad (16-18). El techo terapéutico aparece a partir de la dosis de 16-32 mg lejos del rango usual de 0,2-1,0 mg vía sublingual. El grado de fijación de la buprenorfina al receptor es alto y tiene repercusión en el perfil farmacológico: a) prolonga la duración del efecto; b) si se suprime bruscamente no se produce síndrome de abstinencia; y c) sus efectos agudos son difíciles de antagonizar con antagonistas puros (naloxona). El efecto analgésico se produce a partir de un 5-10% de ocupación del receptor por lo que el comienzo de la analgesia es rápido: 5-15 minutos vía intravenosa y 15-45 minutos vía sublingual. La buprenorfina no induce internalización del receptor proteína-G opioide con lo que la posibilidad de desarrollar tolerancia o dependencia está muy reducida (19). La vida media de disociación del receptor opioide es de 1-2 horas. La fuerte fijación al receptor opioide es balanceada por la baja actividad intrínseca. A bajas dosis se comporta como agonista mu puro. También induce aumento del número de receptores mu.

2. Vía sublingual.

A dosis de 0,6 mg es bien absorbida por la mucosa oral con un pico plasmático a las dos horas de 0,7-4,0 ng/ml. Noventa y seis por ciento de unión a proteínas. Biodisponibilidad 50-60%. La mínima concentración efectiva analgésica se encuentra entre 100 y 500 pg/ml. Comienzo de acción analgésica entre los 15 y 45 minutos. Vida media 5 horas. Metabolización hepática e intestinal a norbuprenorfina que tiene escasa acción analgésica pero deprime la respiración 10 veces más. Esta circunstancia no tiene efecto clínico porque su penetración en sistema nervioso central es muy baja. Eliminación hepatobiliar 90% y renal 10%. Existe evidencia de ser más efectiva que otros opioides en el dolor neuropático (20).

3. Vía transdérmica (sistema TDS) Transtec®.

La estrategia para tratar el dolor crónico intenso según la OMS en 1986 se fundamenta en tres objetivos: a) asegurar una liberación del analgésico de forma continuada y sin oscilaciones en sus niveles séricos; b) minimizar los efectos no deseados previniendo concentraciones excesivas a nivel plasmático; y c) utilizar formas galénicas o formulaciones de acción prolongada. La administración por vía transdérmica de buprenorfina cumple todos los requisitos. La nueva presentación de buprenorfina en forma de parche matricial (TDS) contiene 20, 30, o 40 mg que equivalen a tasas de liberación de TDS 35 µg/h, TDS 52,5 µg/h y TDS 70 µg/h (dosis diaria equivalente de buprenorfina: 0,8 mg, 1,2 mg y 1,6 mg respectivamente). Se administra cada 72 horas. Esta forma galénica está especialmente indicada para el dolor crónico oncológico. En caso de existir crisis agudas de dolor incidental o irruptivo se puede combinar con rescates de buprenorfina por vía sublingual o morfina de liberación inmediata por vía oral o subcutánea; 0,3 mg de buprenorfina ocupan sólo el 0,28% de los receptores opioides mientras que 10 mg de morfina ocupan el 5,6% por lo que farmacológicamente se justifica por qué hay respuesta clínica al combinar buprenorfina y morfina. El sistema de almacenaje y liberación es una matriz polimérica adhesiva de polietileno que permite la difusión pasiva del opioide a los capilares cutáneos. Tiene la ventaja respecto a otros sistemas de liberación transdérmica de que no es posible manipularlo mecánicamente. La superficie del parche-matricial es proporcional a la dosis a administrar (Tabla I). Otras propiedades físicas del parche son: buena adherencia incluso en partes pilosas, resistencia al agua y al sudor, se puede cortar en caso de necesidad para reducir dosis sin que pierda ninguna de sus propiedades.

Entre 12 y 24 horas se alcanza el nivel plasmático mínimo eficaz de 100 pg/ml (Tabla I). La vida media de la buprenorfina administrada vía transdérmica se recoge en la tabla I.

4. Perfil de seguridad.

Náuseas y vómitos 6-8% de pacientes que responden bien a antieméticos antagonistas dopaminérgicos, pero la tietilperazina o el haloperidol son más efectivos. Sólo cuando la buprenorfina se administra en altas dosis (no requeridas para obtener la analgesia eficaz) su efecto no es reversible con naloxona (22).

APLICACIÓN CLÍNICA

Entre los beneficios que aporta el método podemos citar: a) la dosis de opioide liberado a la circulación está en función tanto de las propiedades del sistema transdérmico como de la variabilidad de absorción del estrato córneo; la medicación absorbida directamente a través de la piel no está sujeta a variaciones en el sistema gastrointestinal, como el primer paso de metabolismo hepático; b) elimina el problema de algunos pacientes para tomar medicación oral (estomatitis dolorosa) o dificultades para la deglución; y c) evita el dolor de las inyecciones intramusculares o subcutáneas, y el males-

TABLA I
DOSIS BUPRENORFINA Y TAMAÑO DE LOS PARCHES MATRICIALES

	TDS 25 µg/h	TDS 52,5 µg/h	TDS 70 µg/h
Área (cm ²)	25	37	50
Tasa liberación (µg/h)	35	52	70
Dosis día (mg)	0,8	1,2	1,6
C _{max} plasma (pg/ml)	305	624	3.625
Vida media (h)	34	33	37

TABLA II
DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE OPIOIDES

Opioides	Parenteral	Oral
Morfina	10 mg	30 mg
Buprenorfina	0,3 mg	0,4 mg
Hidromorfona	1,5 mg	7,5 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Pentazocina	60 mg	180 mg
Petidina	75 mg	300 mg
Tramadol	80 mg	120 mg

Palliative Medicine. Symptomatic and Supportive care for patients with Advanced Cancer and AIDS. Roger Woodruff (ed). Oxford University Press. 1999. p. 75.

tar que conllevan los sofisticados métodos de infusión endovenosa. Las principales ventajas de esta vía son:

1. Las variaciones en los niveles en plasma y LCR son minimizadas, reduciendo el tiempo en que el paciente está expuesto a niveles por encima o debajo del rango terapéutico.

2. La absorción de dosis controladas permiten seleccionar y mantener los niveles plasmáticos deseados del fármaco por un periodo largo de tiempo.

3. Los niveles obtenidos por este sistema son similares a los conseguidos por infusión endovenosa, aunque se alcanzan más lentamente que por esta última vía.

4. Dado que se trata de un sistema fácil y cómodo de usar, puede ser una vía útil en los pacientes que requieren regímenes con opioides durante periodos prolongados de tiempo, siempre y cuando se trate de pacientes que precisen dosis estable y conocida.

Una propiedad analgésica añadida de la buprenorfina es que puede aliviar algunos tipos de dolor neuropático insensible a otros opioides (23).

Teniendo en cuenta que siempre hay que disponer de morfina oral de liberación inmediata para las crisis de dolor agudo o incidental, a nuestro juicio las indicaciones son las siguientes:

1. Aquellos enfermos con dolor crónico tratados con opioides por vía oral que tienen una dosis regular eficaz estable.

2. Pacientes con alteraciones funcionales de la deglución y del aparato digestivo.

3. Enfermos que presentan efectos secundarios intensos con opioides orales (neurotoxicidad, estreñimiento). El paso a RCF (rotación opioides) con dosis equivalentes permite continuar con un tratamiento analgésico eficaz.

4. Permite rescatar pacientes que no tienen una respuesta analgésica adecuada con morfina (cambio de opioides).

5. Intolerancia a la morfina.

6. Dolor neuropático resistente.

Tratamiento racional del dolor oncológico:

1. Establecer: causa, intensidad, y función renal.

2. Contemplar el carácter multidimensional dolor (factores psicoemocionales y espirituales).

3. Selección de fármaco adecuado, establecer vía de administración e intervalo de dosis.

4. Uso apropiado de fármacos adyuvantes.

5. ¿Está recibiendo opioides con anterioridad y a qué dosis? ¿Es tolerante a opioides? Es importante conocer esta circunstancia por dos razones: a) la administración de fentanilo en enfermos que no están recibiendo opioides de forma regular aumenta el riesgo de depresión respiratoria; y b) es necesario conocer la dosis previa para establecer la farmacoequivalencia entre opioides (Tabla II).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stjernswärd J. Palliative medicine. A global perspective. En: Doyle D, Hanks GWC, Mac Donald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press. Oxford 1993: 803-15.
2. Moeller JO, Esteve J, Moeller H, Regnar H. Cancer in the EC and its Member States. European Journal Cancer 1990; 26: 1167-256.
3. Krech RL, Davis J, Walsh D, Curtis EB: Symptoms of lung cancer. Palliat Med 1992; 6: 309-15.
4. Bonica JJ, Loeser JD. Medical evaluation of the patient with pain. En: Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR, Fordyce WE, eds. The Management of Pain. 2nd edn. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1990: 563-80.
5. Walsh D. Oral morphine in chronic cancer pain. Pain 1984; 18: 1-11.
6. Jaffee JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonist. In: Gillman AG, Goodman LS, Rall TW, et al., eds. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York: Mac-millan, 1985; 491-531.
7. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Characteristics of terminal illness in advanced cancer patients: pain and other symptoms during the last four weeks of life. J Pain Sympt Man 1990; 83-93.
8. Gunther RT. The Greek herbal of Dioscorides. Oxford University Press, 1934; 458.
9. Sanz Ortiz J. Fentanilo transdérmico: reservorio cutáneo de fentanilo (RCF). En: El control del sufrimiento evitable. Terapia Analgésica. Jaime Sanz Ortiz (ed). You & Us S. A. Madrid 2000; pp 117-25.
10. Budd K. Buprenorphine: a review. In: Hayward Medical Communications (ed). Evidence Based Medicine in practice London 2002; pp: 1-24.
11. Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. Orphanin FG/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends Neurosci 1998; 21 (5): 215-21.
12. Lewis JW. Buprenorphina. Drug Alcohol Depend. 1985; 14: 363-72.
13. Sadée W, Rosenbaum JS, Herz A. Buprenorphina: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo. J Pharmacol Exp Ther 1982; 223 (1): 157-62.
14. Jasinki DR, Peynick JS, Grffith JD. Human pharmacology and abuse potencial of analgesic buprenorphina: a potential agent for treating narcotic addiction. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 501-16.
15. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 569-80.
16. Budd K. Experience with partial agonists in the treatment of cancer pain. In: Doyle D (ed). Opioids in the treatment of cancer pain. International Congress & Symposium Series N°. 146, London: Royal Society of Medicine, 1990: 51-5.
17. Budd K. High dose buprenorphine for postoperative analgesia. Anaesthesia 1981; 36: 900-3.
18. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: A review of its pharmacological properties and therapeutc efficacy. Drugs 17: 81-110.
19. Zaki PA, Keith DE, Brine GA, et al. Ligand induced changes insurface of mu-opioid receptor number: relationship to G protein activation? J Pharmacoln Exp Ther 2000; 292 (3): 1127-34.
20. McCormack K. Signal transduction in neuropathic pain, with special emphasis on the analgesic role opioids- Part II: Moving basic science towards a new pharmacotherapy. Pain Reviews 1999; 99-131.
21. Freye E. Planificación de la terapia analgésica farmacológica en dolor oncológico. En: Freye E (ed) Opioides in der Medizin. 5th edn. Berlin: Springer Verlag, 2001: 64-7.
22. Budd K. Buprenorphine. Clin Anaesth 1983; 1: 147-79.
23. Benedetti F, Vighetti S, Amancio M, Casadio C, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. Pain 1998; 74: 205-11.

Treatment of metastatic breast cancer

P. CONTE, A. GENNARI

Division of Medical Oncology. Department of Oncology. University of Modena and Reggio Emilia. Italy

Metastatic breast cancer population is represented by an heterogeneous group of patients and the objectives of therapy range from symptom palliation and minimization of toxicity in elderly women with indolent disease to prolongation of survival in younger women with good performance status and aggressive visceral disease.

In particular, for patients with receptor negative disease, or for those whose disease has become resistant to endocrine therapy and in whom impending organ failure requires a rapid response, cytotoxic chemotherapy with the most active drugs is generally the first treatment option to be considered.

The administration of anthracyclines was associated with an increase in response rate, remission duration and survival of patients with metastatic disease, with approximately 20% of complete responders still disease free ten years after achieving a complete response (1-4).

Beyond anthracyclines, taxanes are the most active drugs in breast cancer, with a different mechanism of action and non complete cross resistance; for this reason, the association of paclitaxel or docetaxel with doxorubicin or epirubicin has been extensively studied (5).

However, data from phase III trials comparing anthracycline/taxane regimens to conventional anthracycline containing combinations indicate that the anthracycline/taxane regimens are more active, and can induce a limited but significant prolongation in progression free-survival while, with the exception of one trial no significant survival advantage is observed. Possible explanations for this lack of clear superiority, in spite of promising premises, include: negative pharmacokinetic interferences, (doxorubicin/paclitaxel combinations, prolonged paclitaxel infusion), sub optimal doses of one or both agents (mainly anthracyclines/docetaxel combinations), short treatment duration (all trials, mainly because of incidence of cumulative cardiotoxicity and peripheral neuropathy or risk due to prolonged myelosuppression) and, finally, relatively low percentage of long lasting complete remissions (6, 7).

In the attempt to investigate some of these limitations, and to identify subgroups of MBC patients who might benefit from an anthracycline/taxane containing regimen, we have performed 2 retrospective analysis on MBC patients treated in our institution and enrolled in prospective clinical trials. The first research analy-

sed the activity and efficacy of an epirubicin/paclitaxel regimen in patients who received a previous chemotherapy in the adjuvant setting. In fact, the relationship between activity of first line chemotherapy for metastatic breast cancer and prior adjuvant treatment is controversial, since some studies demonstrated a poorer outcome whereas others showed an outcome similar to patients who had not received prior adjuvant chemotherapy (8-15). This analysis evaluated the effect of adjuvant anthracyclines on the activity of Epirubicin/Paclitaxel based CT in MBC. Data from 291 patients enrolled in 5 prospective trials performed in our institution between 1994 and 2001 were analysed. One-hundred-fifty patients received epirubicin 90 mg/sqm + paclitaxel 200 mg/sqm, 64 patients Gemcitabine 1000 mg/sqm + epirubicin 90 mg/sqm + paclitaxel 175 mg/sqm, and 77 patients epirubicin 120 mg/sqm x 4 courses followed by paclitaxel 250 mg/sqm x 4 courses. One-hundred-one patients (35%) were chemo-naive, 109 (37%) received CMF and 81 (28%) an anthracycline-based adjuvant CT. Patients characteristics were: median age 55 years (range 30-73), PS 0 (0-2); dominant metastatic sites were viscera in 206 patients, bone in 46 and soft tissue in 39. ER status was positive in 150 patients, negative in 69 and unknown in 72. Overall response rate (ORR) was 66%, with a CR rate of 16%. ORR was 69% for prior adjuvant anthracyclines, 63% for prior CMF and 70% for no prior CT (p=0.5). CR rate was 14% both in case of prior CMF or anthra-based CT and 22% for no prior adjuvant CT; however, this difference was not statistically significant (p=0.1). On a multivariate analysis the probability of achieving a response (CR or PR) was not affected by prior adjuvant CT. The main prognostic factor seems to be the age of the patients. Moreover, we observed that younger patients (<50 years) had a statistically significant increased probability to obtain a response (p<0.005). Median PFS was 10.2 months for prior adjuvant anthracyclines, 11.0 months for prior CMF and 12.5 months for no prior adjuvant CT (p=0.3). Median OS was 20.2 months for prior adjuvant anthracyclines, 23.8 months for prior CMF and 27.4 months for no prior adjuvant CT (p=0.6). By multivariate analysis prior adjuvant CT was not significantly associated with OS and PFS.

In conclusion this analysis indicates that the activity and efficacy of first-line chemotherapy for metastatic disease including epirubicin and paclitaxel is not significantly affected by the administration of prior adjuvant chemotherapy. For this reason, 1st line CT with epirubicin plus paclitaxel in MBC should be considered also for patients who received an adjuvant anthracycline; moreover, in this patient population re-treatment with epirubicin after adjuvant anthracycline does not increase the probability of congestive heart failure up to cumulative doses of 900 mg/sqm (16).

The aim of our second analysis was to identify predictive and prognostic factors in a population of MBC patients receiving first line CT. Prospectively collected data from 640 MBC patients treated in consecutive series of protocols between 1994 and 2001 were analysed. The Cox proportional hazards model was used to assess the independent effect of each variable on Progression Free (PFS) and Overall Survival (OS). The following variables were included in the model: age, nodal status, prior adjuvant CT, dominant metastatic site, disease free interval, first line CT including pacli-

taxel. Two-hundreds-ninety-one patients received epirubicin plus paclitaxel (ET) as 1st line CT for MBC and 349 patients the FEC combination. Overall response rate (ORR) was 67% (CR 17%) in patients who received ET and 50% (CR 15%) in patients who received FEC. Multivariate analysis suggested that the ET combination was an independent predictor of PFS HR = 0.61 (95% C.L. 0.51 - 0.74 ; $p < 0.0001$) and OS HR = 0.59 (95% C.L. 0.47 - 0.74; $p < 0.0001$) and was associated with 40% reduction in the hazard of progression or death. Apparently the effect of ET on survival was not entirely accounted for by its effect on response.

CONCLUSIONS

The chance for improved PFS and OS with 1st line CT for MBC is increased when paclitaxel is included in the CT programme. Moreover, this effect seemed to be independent from the type of response achieved to 1st line CT and from previous adjuvant chemotherapy.

REFERENCES

1. Falkson G, et al. Ten-year follow up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1453-8.
2. Rahman ZU, et al. Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer* 1999; 85: 104-11.
3. A'Hern RP, et al. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer patients: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993; 67: 801-5.
4. Fossati R, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*: 1998; 6: 3439-60.
5. Gianni L, et al. Paclitaxel (Taxol) efficacy in patients with advanced breast cancer resistant to anthracyclines. *Semin Oncol* 1994; 21 (Suppl 8): 29-33.
6. Crown J, et al. Chemotherapy for metastatic breast cancer – report of a European expert panel. *The Lancet* 3: 2002; 719-27.
7. Conte PF, et al. Dose-finding study and pharmacokinetics of epirubicin and paclitaxel over 3 hours: a regimen with high activity and low cardiotoxicity in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2510-7.
8. Chauvin F, et al. Prognostic factors in the response of a first line chemotherapy in advanced breast cancer. *Bull Cancer*: 1990; 77: 941-7.
9. Bonnetterre J, et al. Response to chemotherapy after relapse in patients with or without previous adjuvant chemotherapy for breast cancer. The French Epirubicin Study Group. *Cancer Treat Rev* 1993; 19 (Suppl B): 21-30.
10. Venturini M, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 764-73.
11. Pierga JY, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 2001; 91: 1079-89.
12. Buzdar AU, et al. Management of breast cancer patients failing adjuvant chemotherapy with adriamycin containing regimens. *Cancer* 1981; 47: 2798-802.
13. Bitran JD, et al. Response to secondary therapy in patients with adenocarcinoma of the breast previously treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1983; 51: 381-4.
14. Valagussa P, et al. Salvage treatment of patients suffering relapse after adjuvant CMF chemotherapy. *Cancer* 1986; 58: 1411-7.
15. Kardinal C, et al. Responses to chemotherapy or chemohormonal therapy in advanced breast cancer patients treated previously with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1988; 61: 415-9.
16. Gennari A, et al. Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors. *J Clin Oncol*. 1990; 17: 3596-602.