

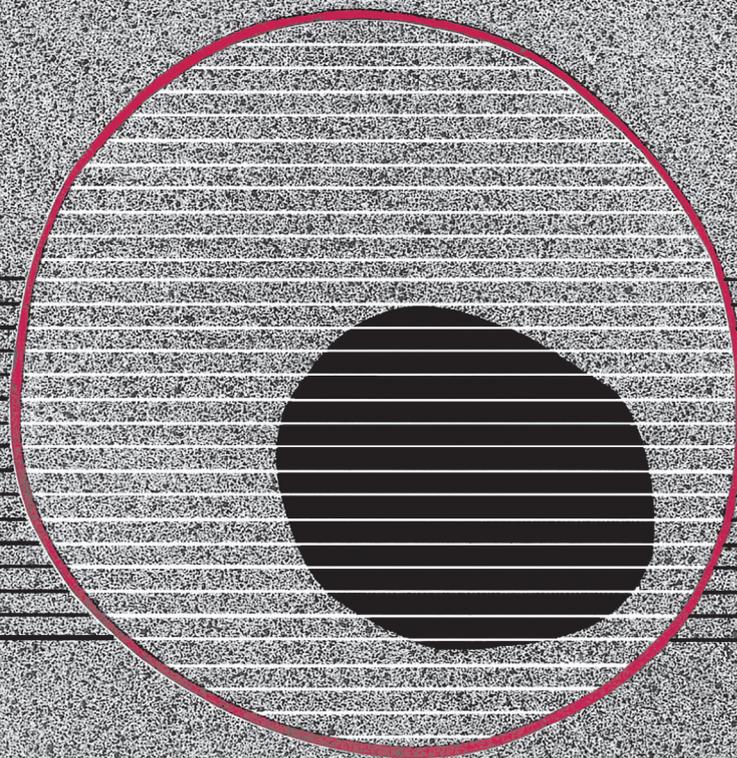
revisiones en

CANCER

IV SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2003

VOL. 16, SUPL. 1, 2002



ARAN

Aspectos generales y evaluación de la eficacia de los nuevos fármacos

J.R. GERMÀ LLUCH

Servicio de Oncología Médica. Hospital Duran i Reinalts. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona

Como comentario a una de las comunicaciones plenarios del pasado congreso de la ASCO, cuyos resultados por inusuales, a pesar de proceder de estudios con un número pequeño de pacientes, abrieron un antes y un después del 2001, Charles L. Sawyers introducía dos cuestiones: ¿es STI571 un ejemplo único? o, ¿es el comienzo de una nueva era en el tratamiento del cáncer?

La primera pregunta constataba la realidad de la gran dificultad de aplicar un modelo simplista (un único evento oncogénico en un cáncer de baja incidencia) a la gran mayoría de las neoplasias en las cuales hemos identificado, a duras penas, algún paso necesario para la iniciación de la malignidad y que éste sea además esencial para la posterior progresión del tumor.

La segunda nos abría las puertas a un modelo de un gran atractivo molecular, preclínico, clínico y farmacológico, que probablemente prepara el camino para el tratamiento dirigido del cáncer. Nuestra incertidumbre actual está en que nos movemos dubitativos entre esas dos preguntas.

Esta historia de un fármaco diseñado para un determinado trastorno molecular y que resultó aplicable a la clínica, es básica a la hora de hacer una reflexión sobre lo que está cambiando en cuanto a métodos de evaluación científica de estas drogas no citotóxicas.

Frente al paradigma tradicional que utiliza la estrategia derivada de modelos tumorales quimioterapiables como linfomas, leucemias en niños, y tumores germinales, que parte de la premisa de que es necesario erradicar del todo la célula tumoral y utiliza el binomio de “máxima citorreducción con mínima resistencia a drogas”, surgen nuevas estrategias de evaluación de nuevos fármacos. El esquema clásico nos ha proporcionado agentes con actividad en realidad marginal y poco extrapolable a la mayor parte de los tumores sólidos, siempre siguiendo la tradicional correlación dosis/respuesta, dosis/toxicidad.

Por el contrario muchos de los nuevos agentes son fármacos antiproliferativos que se clasifican según su diana específica o su mecanismo general de acción y consideran suficiente detener el crecimiento tumoral. Su evaluación depende de la diana celular/molecular y en general no muestran un perfil de eficacia dependiente de la dosis ni muchos han logrado alcanzar la toxicidad limitante de dosis.

Estos agentes han precisado nuevos diseños de ensayos clínicos para ser evaluados con profundidad y, en su mayor parte, todavía no han demostrado un papel relevante en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

Las novedades introducidas en la evaluación de agentes en *fase I* se puede ver resumida a continuación:

—Muchos de los nuevos compuestos no han alcanzado la máxima dosis tolerada, por lo que se utiliza otro concepto, la dosis óptima biológica, como aquella capaz de producir el efecto biológico esperado.

—El proceso de incremento de dosis puede estar basado en otros parámetros, por ejemplo, en la consecución de una concentración plasmática particular, siempre que se sepa que esta concentración produce, por ejemplo, el efecto citostático requerido.

—Es posible que el esquema clásico de cohortes de 3 y 6 pacientes pueda ser inapropiado en algunos de estos compuestos.

—El concepto de “toxicidad inaceptable pasajera”, típica de los productos citotóxicos, debe parangonarse con la “toxicidad tolerable permanente” que algunos de los productos antiproliferativos inducen, y que a la larga pueden ser a su vez “intolerables”. Estos conceptos precisan de una mayor precisión definitoria.

—Aunque no hay datos suficientes para admitirlo en este momento, la definición de un parámetro objetivo basado en el efecto biológico del producto podría ser un criterio para pasar sin dilación a la fase II.

También se pone en tela de juicio la necesidad y utilidad de la *fase II*. Su objetivo fundamental sigue y debe seguir siendo la búsqueda de una actividad clínicamente relevante aunque se modifiquen los diseños. Es decir, debe haber un criterio claro de cuál es esa actividad clínicamente relevante, aunque no sea la respuesta tal y como la conocemos clásicamente.

Dado que con estos productos muchas veces no se esperan respuestas habrá que buscar un parámetro fiable y rápido de valoración de la actividad de un fármaco: tiempo a la progresión, % de pacientes sin progresión en un tiempo cercano, modificación biológica, disminución de marcadores.

Con muchos de estos fármacos no se espera detener el crecimiento del tumor, pero sí reducir su tasa de crecimiento; por lo que a pesar de que tumores progresen, los pacientes pueden obtener una prolongación de la supervi-

vencia libre de progresión y de la supervivencia global.

Otra situación posible es que se produzca una estabilización real de la enfermedad y el tratamiento, por tanto, deba mantenerse. Entonces, ¿a qué atribuiremos el efecto estabilizador, a los vaivenes de crecimiento asociados a la historia natural de cada tumor o a la actividad del fármaco? En todos estos casos es de gran utilidad la randomización con un grupo control, y el uso de los diseños *fase II/III*, que son más pragmáticos, ahorros, y aplicables a estos productos.

Tal como comentábamos anteriormente será necesario definir una serie de “metas alternativas” (“*surrogate end-points*”) para poder conocer con la máxima antelación posible si el fármaco que tenemos entre manos es activo y potencialmente eficaz en los pacientes en que lo estamos ensayando. Estos parámetros pueden ser de diferentes tipos:

1. *Farmacológicos*: actividad antitumoral en relación con la diana a nivel plasmático

2. *Efectos-diana*: en muestras de tejido razonablemente “alcanzables”: sangre, pelo, piel, mucosa bucal, etc. Se busca un parámetro que directa o indirectamente observe si se produce el efecto deseado: inhibición de la proliferación o de la apoptosis, etc.

3. *Técnicas de imagen y de laboratorio*:

—PET: decrecimiento proliferación celular determinación del índice proliferativo

—Ultrasonidos en 3 D: valorar angiogénesis

—Determinación seriada de marcadores tumorales.

En cuanto a los estudios en *fase III*, a la hora de seleccionar la población del estudio cabe preguntarse si se debe incluir sólo a pacientes seleccionados sobre la base de la diana o incluir cualquier paciente y, si es posible, determinar a lo largo del estudio la expresión requerida. Cuando haya datos maduros sabremos si correlacionan la expresión con la respuesta, supervivencia, etc.

Los nuevos fármacos suelen prever administraciones prolongadas, incluso permiten continuar con su administración al progresar el paciente al tratamiento, pues suponemos que si el defecto diana persiste, ¿por qué no continuar con el fármaco?

Al ser dispensados muchos de ellos por vía oral y tener lógicamente una biodisponibilidad muy variable, puede producirse una variabilidad en la respuesta clínica, que debe ser tenida en cuenta. Además es evidente que la adherencia al tratamiento oral por parte del paciente puede ser un problema.

Estas y otras muchas cuestiones están pendientes de respuesta y, aunque algunos de estos fármacos han

NUEVOS AGENTES

- *Anticuerpos monoclonales*: anti-HER2, anti-CD20, anti-EGFR, otros
- *Pequeños péptidos* dirigidos contra puntos críticos de las vías aberrantes de la *transducción de señales*: receptores de factores de crecimiento, tirosina-kinasas, proteína-kinasas, otras proteínas
- *Inhibidores del ciclo celular*
- *Inhibidores de la angiogénesis*
- *Inhibidores de las metaloproteinasas*
- Vectores de terapia génica

EVALUACIÓN DE NUEVOS AGENTES ANTITUMORALES

Paradigma tradicional

- *Modelo*: tumores como linfomas, leucemias en niños, t. germinales, enfermedad trofoblástica maligna.
- *Premisa*: es necesario erradicar completamente la célula maligna.
- *Estrategia*: agentes que consigan una máxima citorreducción, mínima resistencia a droga.

Agentes con:	Poco extrapolable
–Actividad marginal	a la mayor parte de
–Relación dosis/respuesta	los tumores sólidos.
–Dosis/toxicidad	

NUEVOS AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

Nuevas estrategias

- Es suficiente detener el crecimiento tumoral
- Agentes antiproliferativos que se clasifican según su diana específica/mecanismo general de acción
- Se están probando en todos los tipos tumorales
- Evaluación dependiente de la diana celular/molecular
- No relación dosis/respuesta ni dosis/toxicidad.

pasado a la práctica clínica con cierto éxito, nos preguntamos si estamos asistiendo a un cambio sustancial y si seremos capaces de crear un fármaco de diseño capaz de producir un cambio sustancial en la curación de los carcinomas con mayor incidencia.

De no ser así, no acallarán las voces de los que piensan que el advenimiento masivo de las drogas antiproliferativas no es más que una enorme maniobra de marketing condicionada por el listón al que había llegado la efectividad de la quimioterapia convencional.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Eisenhauer EA, et al. Phase I clinical trial design in cancer drug development. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 684-92.
2. Gelmon KA, et al. Anticancer agents targeting signaling molecules and cancer cell environment. Challenges for drug development? *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91 (15): 1281-7.
3. Hidalgo M., Eckhart SG. Inhibidores de la metaloproteinasas de matriz: ¿Cómo optimizar su desarrollo? *Annals of Oncology* 2001; 10: 547-9.
4. Korn EL, et al. Clinical trials designed for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 265-72.
5. Mauro MJ, Drucker BJ. STI571: atacar al BCR-ABL como tratamiento para la LMC. *The Oncologist*, 2001; 6: 255-60.
6. Rowinsky EK. The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agents. *Drugs* 2000; 60 Suppl 1: 1-14; discussion 41-2.
7. Tan AR. Novel agents: Clinical trial design. *Semin Oncol* 2001 Oct; 28(5 Suppl 16): 148-53.

Anticuerpos monoclonales antiher2

R. COLOMER

Servicio de Oncología Médica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

El Herceptin® (trastuzumab) fue aprobado por la FDA norteamericana en 1998, y por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) en 2000. Es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el dominio extracelular de la oncoproteína HER2 (erbB-2). El trastuzumab es una IgG1, que contiene las regiones de determinación antigénica del anticuerpo murino 4D5, que son las que se unen a HER2, y el resto es componente humano. HER2 se expresa normalmente en los tejidos epiteliales y se sobreexpresa en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama.

El Herceptin® ha recibido la aprobación para su uso, como agente único, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2, y que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. El Herceptin® también se aprobó, en combinación con taxol, para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2 y que no han recibido quimioterapia para la enfermedad avanzada.

El oncogen HER2 codifica una proteína con estructura de receptor de factores de crecimiento, de 185 kDa. La sobreexpresión de HER2 se ha asociado con un pronóstico adverso de las pacientes y con una menor eficacia de la quimioterapia adyuvante. El dominio extracelular de HER2 puede secretarse, y en la sangre de las pacientes se puede encontrar una proteína circulante de aproximadamente 110 kDa.

El Herceptin® ejerce su acción antineoplásica mediante una citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC), que se ejerce con preferencia en las células que sobreexpresan HER2. Además, tiene un efecto citostático directo, que ocurre en las células que sobreexpresan HER2.

HERCEPTIN® COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

El Herceptin® es un tratamiento útil en el cáncer avanzado de mama que sobreexpresa HER2. Un estudio clínico multicéntrico en 222 pacientes que habían recibido uno o dos regímenes previos, ha demostrado que la respuesta objetiva, evaluada por observadores independientes, fue del 15%. La duración de las respuestas fue de 8 meses.

Solamente 2 pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios. Se detectó una reducción asintomática de la fracción de eyección en 6 pacientes, y sintomática en tres.

HERCEPTIN® COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Se ha realizado un ensayo clínico de Herceptin® en primera línea de cáncer metastásico de mama. En este estudio multicéntrico de fase II se trataron 114 pacientes con cáncer de mama avanzado y sobreexpresión de HER2. La mayoría de las pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante y tenían enfermedad visceral.

Las pacientes se randomizaron a recibir bien la dosis estándar de Herceptin® (2 mg/kg/semana, precedido de una dosis de 4 mg/kg), o bien una dosis mayor (4 mg/kg/semana, precedido de una dosis de 8 mg/kg). El tratamiento con las dosis más altas se asoció a una mayor incidencia de efectos secundarios, aunque la mayoría fueron leves. Dos pacientes desarrollaron cardiotoxicidad. La incidencia de leucopenia, trombopenia o estomatitis fue menor del 1%. El índice de respuestas con Herceptin® en primera línea fue de 26%, y un 10% adicional de pacientes presentó una estabilización de más de 6 meses. No hubo diferencias de eficacia entre la dos dosis de Herceptin®.

Este estudio ha demostrado que que el Herceptin® en primera línea de tratamiento tiene una eficacia mayor que en segunda línea, y que la toxicidad era leve y manejable.

HERCEPTIN® EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA

Un estudio multicéntrico randomizado evaluó Herceptin® en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico de mama. Las pacientes recibieron adriamicina (o epirrubicina) más ciclofosfamida (AC) si no habían recibido previamente antraciclinas en el tratamiento postoperatorio (aproximadamente el 60% de las pacientes), o bien taxol (175 mg/m²). Las pacientes se randomizaron a

recibir Herceptin® (2 mg/kg/semana, precedido por una dosis de 4 mg/kg), o no tratamiento con Herceptin®. Un comité independiente evaluó la eficacia del tratamiento. Se observaron unos índices de respuesta más altos con la combinación de Herceptin® y quimioterapia (Tabla I). La diferencia en la eficacia con la combinación fue más marcada en el caso del Taxol. El uso de Herceptin® más Taxol produjo un índice de respuestas del 38%, frente al 15% obtenido con Taxol sólo, mientras que la combinación de Herceptin® más AC produjo un 50% de respuestas, frente al 38% de AC solo. Estos hallazgos sugieren una interacción entre el Herceptin® y la quimioterapia, especialmente el Taxol. El tiempo al fallo del tratamiento fue más largo en las pacientes tratadas con Herceptin® más quimioterapia que con quimioterapia sola. Se observó un aumento en la toxicidad cardíaca en las pacientes que se trataron con Herceptin® más AC, como se mostrará más adelante.

Por tanto, la administración simultánea de Herceptin® más quimioterapia es más activa que la quimioterapia sola en el cáncer de mama avanzado.

Desde la aprobación del Herceptin®, se han comunicado diversas combinaciones de Herceptin® con fármacos de quimioterapia. De ellas, las más notables son la combinación de Herceptin® con Vinorelbina, que obtuvo respuestas en 24/34 pacientes (71%), y la de Herceptin® con Taxotere®, que observó respuestas en 7/13 pacientes (54%).

PREDICTORES DE RESPUESTA

El índice de respuestas al Herceptin® fue mayor en las pacientes con expresión 3+, que eran aproximadamente el 75% de los casos, que en las 2+. En los ensayos de Herceptin® como agente único en primera y segunda línea, la eficacia fue del 31 y del 17% en las pacientes 3+, mientras que fue del 0 y del 4% en las pacientes 2+, respectivamente. Esto indica que una selección más restrictiva de los casos puede optimizar la eficacia del Herceptin®.

TOXICIDAD

Los efectos secundarios más frecuentes del Herceptin® son las reacciones en la infusión, que consisten en fiebre y escalofríos y ocurren en el 30% de las pacientes, sobre todo en el primer ciclo. Estas reacciones son generalmente leves o moderadas y se tratan con paracetamol o difenhidramina. El 25% de las pacientes tratadas con Herceptin® como agente único tuvieron diarrea. La toxicidad hematológica es rara (1%). El uso de Herceptin® solo no ha producido toxicidades grado 4.

La incidencia de disfunción cardíaca en pacientes tratadas con Herceptin® como agente único fue del 4,7%. La mayoría de estas pacientes tenían factores de riesgo, como tratamiento previo con antraciclinas o irradiación de la pared torácica. Cuando el Herceptin® se administró con antraciclinas, la incidencia de cardiotoxicidad fue del 27%.

Recientemente, se ha presentado una evaluación de la toxicidad cardíaca del Herceptin®, realizado por un Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (CREC). En total, se analizaron 1024 pacientes que recibieron Herceptin® en distintos ensayos. Se observó algún grado de disfunción cardíaca en 97 pacientes (9,5%). La disfunción cardíaca fue más frecuente cuando se combinó Herceptin® con quimioterapia. La asociación de Herceptin® con AC fue especialmente cardiotoxica, y fue también más cardiotoxica que AC solo. La mayoría de pacientes respondieron al tratamiento médico estándar.

Se realizó un análisis multivariante para identificar los factores de riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Los factores de riesgo que se identificaron fueron edad mayor de 60 años, y uso concomitante de quimioterapia con antraciclinas. Ni el tratamiento previo con antraciclinas ni la dosis acumulada de antraciclinas previas fueron factores de riesgo independientes.

En las pacientes que recibieron Herceptin® como agente único, la incidencia de disfunción cardíaca evaluada por el CREC fue del 4%. La toxicidad cardíaca de Herceptin® en las pacientes del estudio de primera línea, sin embargo, fue de menos del 2%, lo cual puede reflejar una exposición menor a antraciclinas previas.

TABLA I
RESULTADOS DEL ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE HERCEPTIN® CON QUIMIOTERAPIA

	<i>Pacientes</i>	<i>Respuestas (%)</i>	<i>Tiempo al Fallo del Tratamiento (meses)</i>
Quimioterapia	234	29	4,5
Quimioterapia + Herceptin®	235	45**	7,2*
Taxol®	96	15	2,5
Taxol® + Herceptin®	92	38**	6,7*
AC	138	38	5,7
AC + Herceptin®	143	50	7,6*

*p < 0,001 por log-rank. **p < 0,001 por X2. AC = adriamicina/ciclofosfamida.

CONCLUSIÓN

En los últimos años ha existido un considerable interés en el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer. En la actualidad, el anticuerpo monoclonal Herceptin® ha demostrado ser suficientemente eficaz y seguro para recibir la aprobación de distintas agencias reguladoras en Europa y los Estados Unidos. El Herceptin® es, además, especialmente atractivo para su utilización en la práctica clínica, pues representan la primera incorporación real al armamentario oncológico, de los grandes descubrimientos en biología molecular de los últimos 20 años. En el futuro cercano se conocerán muchos de los aspectos que en la actualidad se encuentran en estudio, y que se resumen en la tabla siguiente.

Direcciones futuras con Herceptin®

- Combinación con otros fármacos
- Esquemas
- Selección de pacientes
- Monitorización de la respuesta
- Duración del tratamiento
- Toxicidad
- Utilización Adyuvantes y Neoadyuvante
- Resistencia

Anticuerpos monoclonales Anti-CD20

J. GÓMEZ CODINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Fe. Valencia

En los próximos años, el tratamiento del cáncer va a experimentar grandes cambios merced a la llegada de nuevas dianas terapéuticas. Algunas se encuentran en fases precoces de desarrollo, pero otras son ya una realidad presente. Entre estas, los Anticuerpos Monoclonales (AcMo) están contribuyendo ya a la mejoría del pronóstico de un número significativo de pacientes.

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 de tumores ideal 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 parecen ofrecer unas respuestas superiores a las de la quimioterapia aislada (RO del 97%), 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. Con toda probabilidad, el esquema R-CHOP va a convertirse 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, ibritumomab 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), que requiere estudios de confirmación.

Por último Campath 1-H en 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 no es desdeñable.

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.

BIBLIOGRAFIA

RITUXIMAB

1. Maloney DG, Grillo-Lopez 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-Lopez 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-Lopez 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-Lopez 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. Czuczman MS, Grillo-Lopez 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.
8. 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.
9. 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 (Suppl 1): 123-126.
10. Howard OM, Gribben JG, Neuberger D, et al. Rituximab/CHOP induction therapy in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 1999; 94 (Supl.1): 631a.
11. 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.
12. 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.

TOSITUMOMAB

13. Johnson TA, Press OW. Therapy of B-cell lymphomas with monoclonal antibodies and radioimmunoconjugates: the Seattle experience. *Ann Hematol* 2000; 79:175-182.

14. 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.
15. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1974-1981.
16. 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.
17. Kaminski MS, Estes J, Tuck M, et al. Iodine I 131 Tositumomab Therapy for Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL). *Proc ASCO* 2000: 11a.

IBRITUMOMAB

18. 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.
19. 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.
20. Witzig TE, Leigh BR, Gordon LI, et al. Interim Results from a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Zevalin Radioimmunotherapy to Rituximab Immunotherapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Resistance to Prior Chemotherapy vs. Response Rate. *Proc ASCO* 2000: 105a.

CAMPATH 1-H

21. 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

22. Foon KA. Monoclonal antibody therapies for lymphomas. *Cancer J* 2000; 6: 273-278.
23. Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignances. *Oncologist* 2000; 5: 376-384.

MONOGRAFIA

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

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

J. ALBANELL MESTRES

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

El EGFR juega un papel crítico en la biología epitelial y en muchos tumores humanos. Este receptor es una glucoproteína de 170-kd, localizada en la membrana plasmática, compuesta de un dominio extracelular al que se unen los ligandos (factores de crecimiento; p.ej. factor de crecimiento epidérmico [EGF]), un segmento lipofílico transmembrana, y un dominio intracelular con actividad tirosina kinasa (TK). Tras la unión del ligando, los receptores dimerizan y se activa la TK del dominio intracelular. La activación de la TK del receptor es el suceso clave que inicia la cascada de señales de transducción intracelulares que regulan la proliferación, la diferenciación, la supervivencia celular y la angiogénesis (Fig. 1). Una serie de observaciones apoyaron el

concepto del EGFR como diana para el tratamiento del cáncer: 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; y la sobreexpresión de EGFR se correlaciona con mal pronóstico en diversas neoplasias. Además, en los años 80 se demostró que anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR pueden inhibir el crecimiento tumoral *in vitro* e *in vivo* (1).

En base al papel crítico de la actividad TK del EGFR para la activación del receptor y de sus vías de transducción, se han desarrollado una serie de moléculas con capacidad para inhibir la actividad TK del EGFR (Fig. 2). Hay

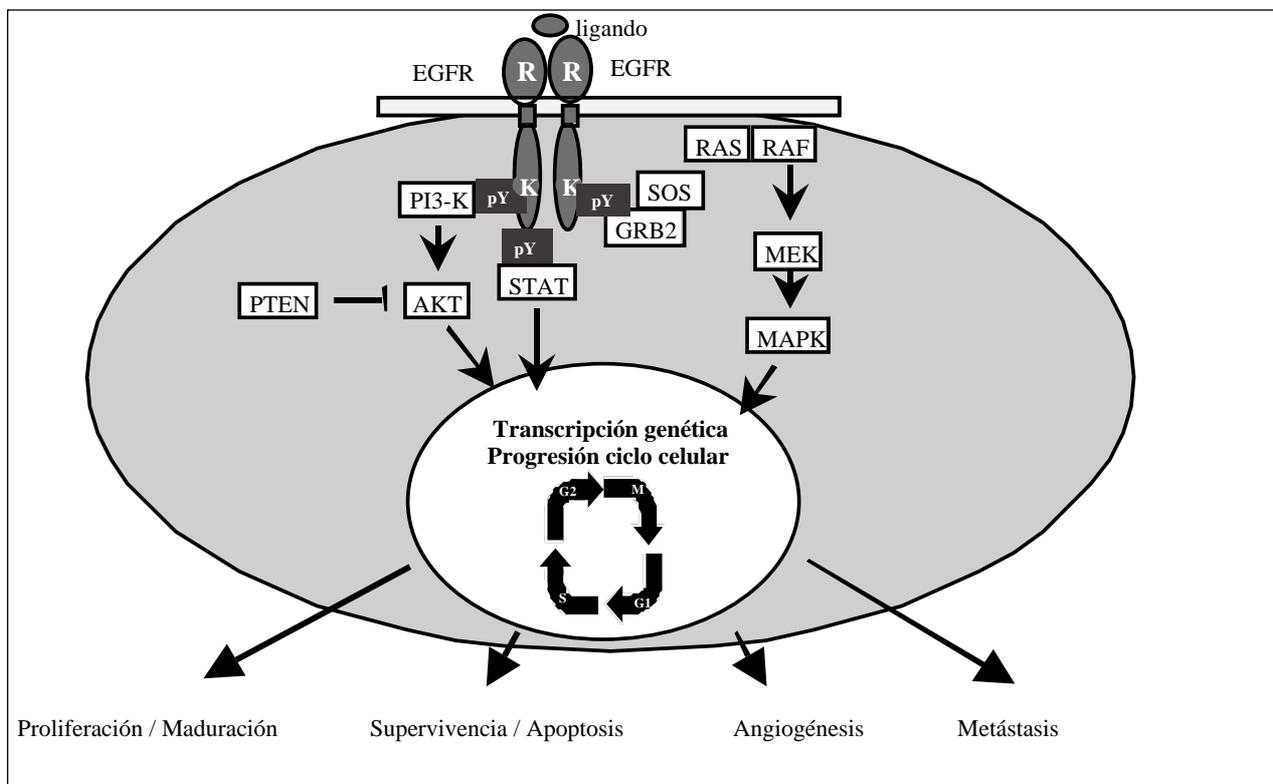


Fig. 1. La dimerización del EGFR activa el dominio tirosina kinasa (K), causando la fosforilación de residuos tirosina (pY) del receptor y la activación de sus vías de transducción de señal.

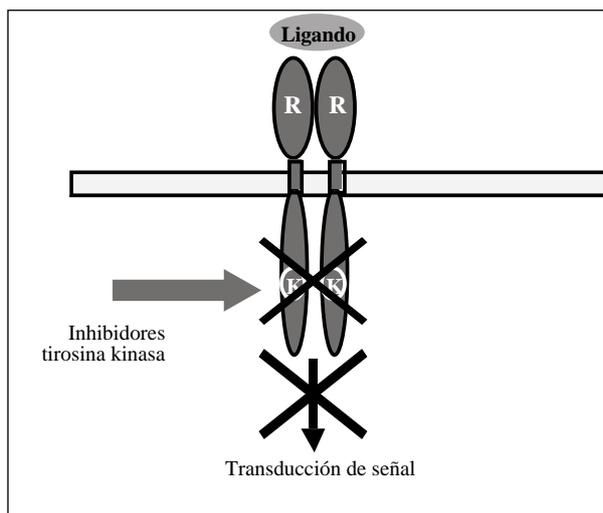


Fig. 2. Los inhibidores de la tirosina quinasa (K) del EGFR impiden la fosforilación del receptor y, como resultado, se bloquea la transducción de señal.

dos quinazolonas, ZD1839 ('Iressa') y OSI-774 ('Tarceva'), en fase avanzada de desarrollo clínico (Tabla I) (2-6). 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.ej. MAPK) e inhibición de proliferación (Fig. 3) y aumenta la actividad antitumoral de agentes quimioterápicos convencionales (3). En base a su prometedora actividad preclínica, se han realizado ensayos fase I para definir su seguridad, farmacocinética y seleccionar la dosis óptima para ensayos futuros (2,6). Este último punto es importante dado que es preferible utilizar una dosis biológica óptima (una dosis que resulte en inhibición completa del receptor) en lugar de la máxima dosis tolerada que se utiliza con la quimioterapia convencional. En relación a este novedoso concepto, demostramos en los ensayos fase I que ZD1839 inhibe la activación del EGFR *in vivo* en la

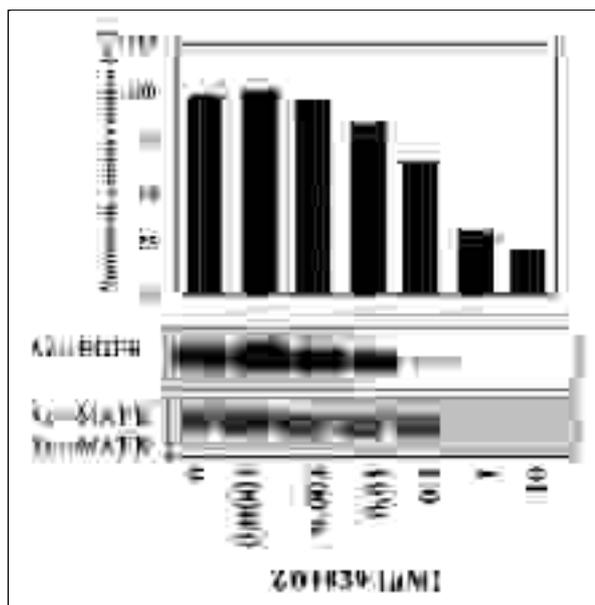


Fig. 3. Iressa (ZD1839) inhibe el crecimiento celular a concentraciones que inhiben la activación del EGFR y de MAPK (Ref. 3).

piel humana (que expresa EGFR) (Fig. 4), 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 (6). Todos estos efectos se observaron a dosis de ZD1839 marcadamente inferiores a las que produce toxicidad inaceptable (diarrea limitante a 1.000 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. En un ensayo 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 del 18,7% y una tasa global de control de la enfermedad del 52,9%. La dosis de 250 mg/día tuvo un

TABLA I

INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA DEL EGFR EN DESARROLLO CLÍNICO

Agente	Características	Actividad clínica	Estadio de desarrollo
ZD1839	Selectivo del EGFR	CPCNP, próstata	Fase II y III finalizadas
OSI-774	Selectivo del EGFR	CPCNP, cabeza y cuello, ovario	Fase II finalizadas
CI-1033	Inhibidor pan-ErbB	Piel	Fase I
EKB-569	Selectivo del EGFR		Fase I
PKI-166	Selectivo del EGFR		Fase I
GW-2016	Inhibidor pan-ErbB		Fase I

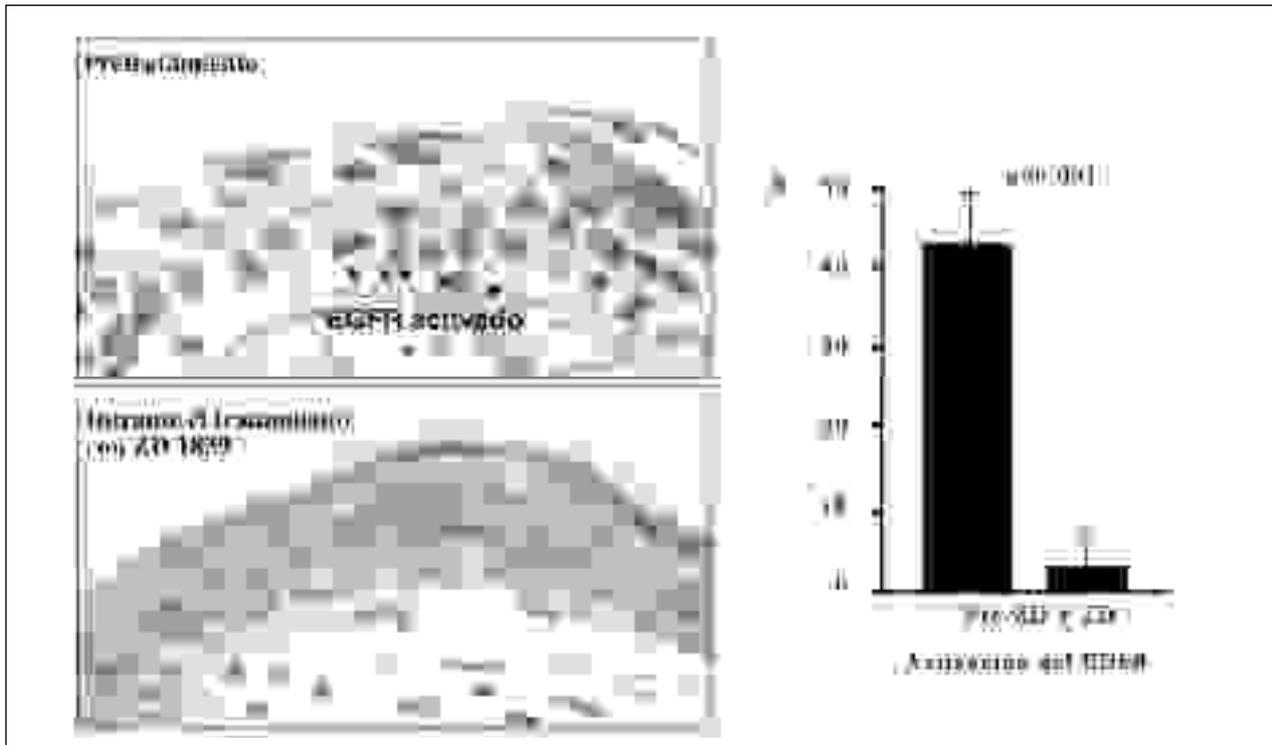


Fig. 4. Inhibición de la activación del EGFR en piel en pacientes tratados con Iressa (ZD1839) en un ensayo fase I (Ref. 6).

nivel de actividad similar, pero mejor tolerancia, que la dosis de 500 mg/día (4). Se han completado recientemente estudios randomizados en cáncer de pulmón avanzado de ZD1839 o placebo en combinación con gemcitabina/cisplatino o paclitaxel/carboplatino, cuyo objetivo principal es aumento de supervivencia. Están en marcha además una serie de estudios de ZD1839, solo o con quimioterapia, en otros tipos de tumores. En particular, estamos llevando a cabo un ensayo fase II y farmacodinámico de ZD1839 como agente único en cáncer de mama.

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) (5). 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 periodos relativamente prolongados de enfermedad estable en diversos carcinomas epidermoides, la mayoría de los cuales expresaban el EGFR. 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%). En conjunto estos estudios establecen OSI-774 como un agente activo y bien tolerado en varios tipos de tumores. Hay otros inhibidores TK selectivos de EGFR (p.ej. EKB-569, PKI-166) o capaces de inhibir la TK de los distintos miembros de la familia ErbB (inhibidores panErbB; p.ej. CI-1033, GW-2016) que han entrado recientemente en ensayos fase I (Tabla I).

BIBLIOGRAFÍA

1. Albanell J, Baselga J. The ErbB receptors as targets for breast cancer therapy. *J Mammary Gland Biology and Neoplasia* 1999; 4: 337-51.
2. Baselga J, Herbst R, LoRusso P, Rischin D, Ranson M, Plummer R, et al. Continuous administration of ZD1839 (Iressa), a novel oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), in patients with five selected tumor types: evidence of activity and good tolerability. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 177a (abs 686).
3. Albanell J, Codony-Servat J, Rojo F, Del Campo JM, Sauleda S, Anido J, et al. 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-EGF receptor treatments. *Cancer Res*, 2001; 61: 4744-9.
4. Baselga J, Yano S, Giaccone G, Nakagawa K, Tamura J, Douillard J, et al. Initial results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) as second and third line monotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Proceedings of the 2001 AACR-NCI-EORTC International Conference*, 630^a.
5. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, 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.
6. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, et al. Pharmacodynamic studies of the EGF receptor inhibitor ZD1839 ('Iressa') in skin from cancer patients: histopathological and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol* (en prensa).

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: (Fig. 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,

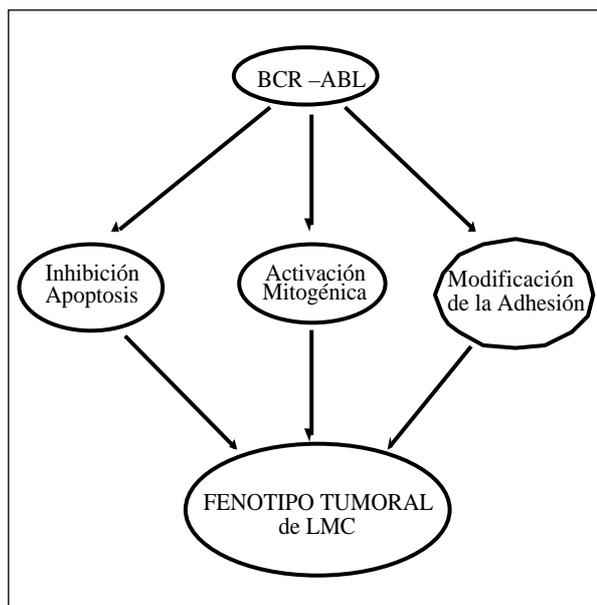


Fig. 1. Actividad de BCR-ABL en la LMC.

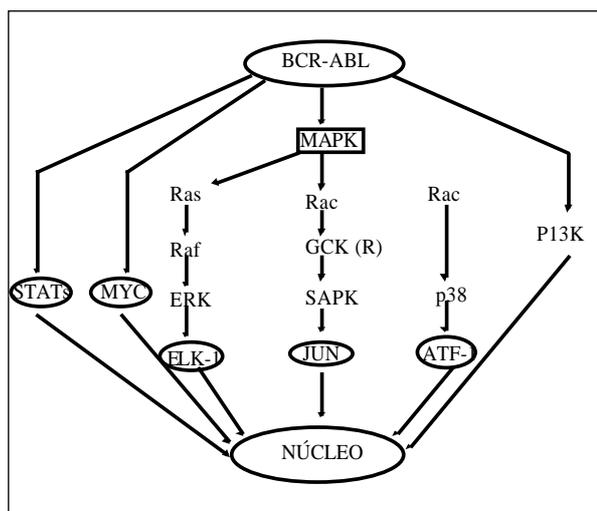


Fig. 2. Vías de transducción de señales activadas en la transformación BCR-ABL.

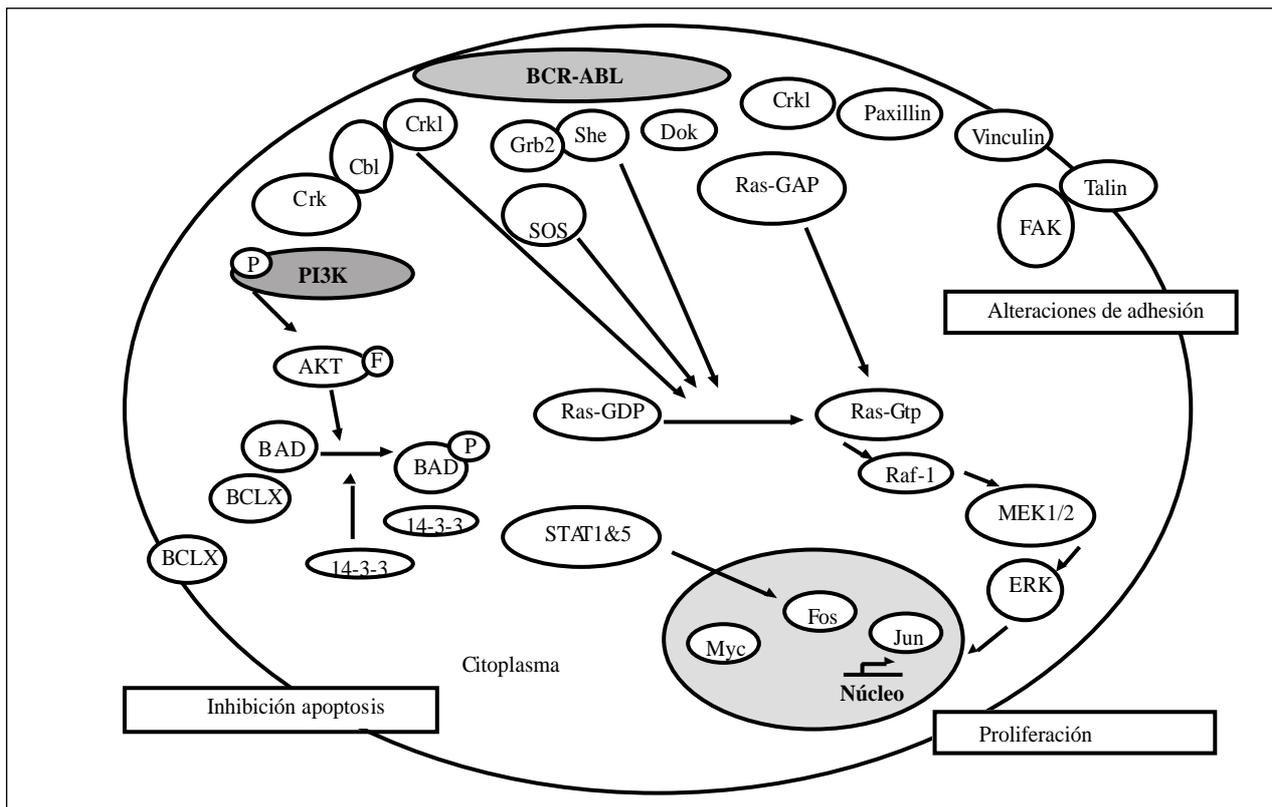


Fig. 3. Vías de transducción de señales activadas en la transformación BCR-ABL y un efecto sobre apoptosis, adhesión y proliferación.

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 espe-

cífica 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 quinazas (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- <i>Src</i>	> 10
c-kit	0,1	JAK-2	> 100

—Inducción de apoptosis:

• Liberación de Bad por disminución de AKT quinaasa y disminución de NFkB.

• Sensibiliza a la vía del Fas.

—Inhibe la proliferación de las células leucémicas.

• Bloqueo de actividad quinaasa 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 600mg/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 simultáneo.
- 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.

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).

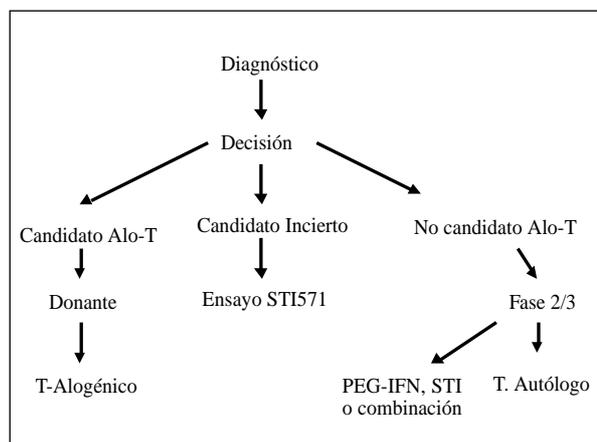


Fig. 4. Decisiones en la elección del tratamiento para la LMC.

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.
8. O'Dwyer ME, Druker BJ. STI571: an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase for the treatment of chronic myelogenous leukaemia. *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.

Inhibidores de metaloproteinasas

M. A. IZQUIERDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Duran i Reinalts. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, el descubrimiento de fármacos anticancerosos se ha basado en compuestos que interfieren de forma inespecífica en procesos intracelulares. Más recientemente, los avances en biología molecular han permitido la identificación de alteraciones moleculares que están preferencialmente alteradas en células cancerosas y que están implicadas en los procesos de transformación, progresión, invasión y metástasis. Varias de las alteraciones moleculares identificadas se han convertido en atractivas dianas terapéuticas. Entre ellas se encuentran las metaloproteinasas de matriz (MMP).

DEFINICIÓN

Las MMPs constituyen una familia de endopeptidasas que colectivamente están implicadas en procesos de degradación y remodelación de todos los componentes de la matriz extracelular. De esta manera, juegan un papel importante en diferentes procesos fisiológicos, como reabsorción ósea y curación de heridas. La familia de MMPs está formada por al menos 18 miembros estructuralmente relacionados que se agrupan en cinco subgrupos de acuerdo a su estructura y especificidad de sustrato.

Nombre subgrupo	Miembros
Colagenasas	MMP-1, MMP-8, MMP-13
Gelatinasas	MMP-2, MMP-9
Stromelisin	MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11, MMP-12
MMPs de membrana	MT-1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP, MT4-MMP
No clasificadas	MMP-18/19, MMP-20, MMP-23/24

Impar

REGULACIÓN DE LAS MMPs

Las MMPs no están expresadas, en general, de forma constitutiva *in vivo*. La transcripción de los genes de MMPs está inducida por una variedad de estímulos extracelulares (p. ej. citoquinas, factores de crecimiento, interacciones célula-célula e interacciones célula-matriz extracelular). La mayor parte de MMPs se secretan en forma de precursores que son proteolíticamente activados en el espacio extracelular. Por otra parte, la actividad proteolítica de las MMPs está inhibida por inhibidores inespecíficos (p. ej. alfa-2-macroglobulina, alfa-1-antiproteasa) y por los inhibidores específicos de tejido de MMPs, denominados TIMPs. La familia de los TIMPs está constituida por cuatro miembros (TIMP-1, -2, -3 y -4). Los TIMPs inhiben tanto la activación de las MMPs como la función de las formas activas.

FUNCIÓN DE LAS MMPs EN EL CRECIMIENTO NEOPLÁSICO, INVASIÓN Y METÁSTASIS

La transformación y la progresión neoplásica es un proceso extremadamente complejo que incluye división y proliferación celular, digestión proteolítica de la matriz extracelular, migración celular a través de la membrana basal, intravasación y extravasación en órganos distantes dando lugar a metástasis. Existe amplia evidencia experimental *in vitro* e *in vivo* que indica que las MMPs intervienen activamente en diferentes niveles de este proceso, lo que las convierte en potenciales dianas terapéuticas. Las MMPs son producidas no solo por las células tumorales sino también por las células del estroma y células inflamatorias. Estas células pueden producir citoquinas y proteínas que inducen la producción de MMPs por las células cercanas, creando una red extracelular de secreción y activación de MMPs.

EXPRESIÓN DE MMPs EN TUMORES HUMANOS Y SU REPERCUSIÓN CLÍNICA

La expresión de MMPs es nula o reducida en tejidos normales. Por el contrario, su expresión está aumentada

en una gran proporción de tumores humanos. Existen numerosos estudios en diferentes tipos tumorales (p.e. colon, mama, pulmón, páncreas) que demuestran una sobreexpresión de MMPs en tejido tumoral con relación al tejido sano adyacente. Numerosos estudios clínicos de diversa índole sugieren que las MMPs juegan un papel en transformación y progresión tumoral también en clínica. Dichos estudios se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Los niveles urinarios y plasmáticos de MMPs están elevados en pacientes con cáncer respecto a voluntarios sanos.

2. Análisis paralelos de tejido tumoral representativo de las diferentes fases de progresión tumoral desde el tejido normal hasta cáncer invasivo indican que la sobreexpresión de MMPs es un acontecimiento característico del fenotipo de malignidad.

3. El estudio de la expresión de MMPs en tumores primitivos y en sus correspondientes metástasis ganglionares indica un aumento de expresión en el tejido metastásico. Este hallazgo sugiere que las MMPs son un componente importante del proceso de diseminación ganglionar.

4. La sobreexpresión de MMPs en tejido tumoral se asocia a un peor pronóstico clínico en diferentes tipos de cáncer.

Existe controversia respecto a si hay determinados miembros de la familia de MMPs que están asociados con oncogénesis. En general, las gelatinasas MMP-2 y MMP-9 son las que se han detectado de forma más consistente en tumores y se han correlacionado con agresividad tumoral, potencial metastásico y peor pronóstico. El papel de las MMPs en desarrollo tumoral se complica más al considerar el balance de éstas proteínas con los TIMPs. Los TIMPs tienen varias funciones y son, en general, anti-oncogénicos. Su expresión se ha asociado a una menor agresividad biológica del tumor y a un pronóstico favorable en pacientes con cáncer

LAS MMPs COMO DIANAS MOLECULARES EN TERAPIA ANTICANCEROSA

Los datos pre-clínicos indican que las MMPs juegan un papel importante en la progresión tumoral. En consecuencia, la inhibición farmacológica de la actividad de las MMPs parece una estrategia terapéutica atractiva para inhibir la capacidad de invasión y metástasis de los tumores clínicos y así, producir un beneficio en los pacientes con cáncer. Existen diferentes posibilidades de inhibición de la actividad de MMPs.

1. Inhibición la expresión de MMPs mediante el bloqueo de la vía de transmisión de señales mediada por MAP quinasas. Inhibidores específicos de MAP quinasas como PD 98059 y SB 203560 reducen de manera importante la expresión de MMPs *in vitro*.

2. Inhibición la expresión de MMPs mediante oligonucleótidos antisentido específicos de MMPs. Experimentos *in vivo* en modelos de cáncer de colon han demostrado que este enfoque es factible. Una ventaja potencial de esta estrategia es su gran selectividad para

un subtipo específico de MMPs con la resultante de una menor probabilidad de efectos secundarios.

3. Inhibición la actividad de MMPs mediante TIMPs. La utilización de inhibidores naturales parece un método atractivo de inhibición específica. No obstante, la ausencia de métodos eficaces de administración sistémica de los correspondientes genes ha limitado el uso clínico de esta estrategia.

4. Inhibición la actividad de MMPs mediante inhibidores sintéticos. Este ha sido el sistema más utilizado en el desarrollo clínico de inhibidores de MMPs.

INHIBIDORES SINTÉTICOS DE MMPs: COMPUESTOS EN DESARROLLO

CLINICO

Los inhibidores sintéticos de MMPs pueden clasificarse en tres grupos: a) peptidomiméticos y no-peptidomiméticos de colágeno; b) derivados de tetraciclinas y c) bifosfonatos. A continuación se resume la experiencia con compuestos de cada uno de estos grupos.

1. Inhibidores de MMPs peptidomiméticos de colágeno

Son compuestos sintetizados con una estructura similar a la zona del colágeno en donde se unen las MMPs para fragmentarlo. Estos inhibidores se unen reversiblemente a la zona activa de las MMPs y queda el átomo de zinc presente en el área de activación del enzima. Los fármacos en desarrollo clínico incluyen:

1.1. Batimastato

Fue el primer inhibidor de MMPs introducido en ensayos clínicos en oncología. Es un inhibidor de MMPs de amplio espectro (p.e. MMP-1, -2, -3, -7 Y -9). Debido a su pobre solubilidad y biodisponibilidad oral, se ha administrado vía intraperitoneal o intrapleural. Induce toxicidad sistémica moderada siendo bien tolerado. En pacientes con derrame pleural se ha objetivado beneficio clínico.

1.2. Marimastato

Es un inhibidor sintético de MMPs de bajo peso molecular y de administración oral. De forma similar al batimastato, marimastato es un inhibidor de amplio espectro, inhibiendo MMP-1, -2, -3, -7 Y -9. Los ensayos fase I indicaron que dosis de hasta 800 mg/día se toleran bien. No obstante los ensayos fase II evidenciaron que marimastato inducía toxicidad musculoesquelética importante y que dicha toxicidad era frecuente a dosis superiores a 10-20 mg dos veces al día. Los ensayos fase II utilizaron como parámetro de respuesta la evolución de marcadores tumorales en tumores de ovario, páncreas, colon y próstata. Se evidenció que

marimastato era capaz de disminuir la velocidad de elevación de marcadores en un porcentaje sustancial de pacientes. No obstante, ensayos fase III randomizados en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de mama (fase II randomizado) y glioblastoma multiforme, no han aportado evidencia de que marimastato tenga efecto beneficioso.

2. Inhibidores de MMPs no-peptidomiméticos de colágeno

Los inhibidores peptidomiméticos tienen una pobre biodisponibilidad (excepto marimastato) y una relativa inespecificidad para la MMPs relacionadas con progresión tumoral. Con el objetivo de obviar estos inconvenientes se diseñaron y sintetizaron otras moléculas no-peptidomiméticas de colágeno. Los fármacos en desarrollo clínico incluyen:

2.1. AG3340 (Prinomastato)

Es un fármaco oral que actúa como potente inhibidor de MMP-2, -3, -9 y -13. Los ensayos fase I y fase II tempranos indican que la administración prolongada de dosis superiores a 25 mg/día produce toxicidad musculoesquelética que ocasionaba la suspensión del tratamiento en más de la mitad de los pacientes. Estudios de combinación con quimioterapia demuestran que dicha dosis se puede combinar de forma segura con quimioterapia. Se han efectuado o están en marcha ensayos fase III que comparan quimioterapia más placebo versus quimioterapia más AG3340 en pacientes con cáncer de próstata refractario y pacientes con cáncer de pulmón no-célula pequeña. Los resultados de estos ensayos no han demostrado beneficio al añadir AG3340.

2.2. BAY 12-9566

Es un fármaco oral que actúa como potente inhibidor de MMP-2, -3 y -9. Los estudios fase I indicaron que el fármaco es bien tolerado. Produce únicamente plaquetopenia y moderada elevación de transaminasas sin relevancia clínica. La dosis recomendada para estudios posteriores fue de 800 mg dos veces al día. Se han efectuado ensayos fase III en pacientes con cáncer de ovario, páncreas y pulmón de célula pequeña. Los resultados de estos ensayos han sido negativos y el desarrollo clínico del fármaco suspendido.

2.3. BMS-275291

Es un fármaco oral que actúa como potente inhibidor de MMP-2, y -9. A diferencia de otros compuestos de esta familia de inhibidores de MMPs, BMS-275291 no produce la escisión del dominio extracelular del TNF (responsable de la toxicidad musculoesquelética de

varios de estos compuestos). En monos, no produce toxicidad a este nivel. Los ensayos fase I no evidenciaron toxicidad limitante de dosis hasta dosis de 2400 mg/día. Las toxicidades más importantes observadas fueron elevación de AST, rash cutáneo y grado 1-2 artromialgias (no se observaron artromialgias grado 3-4 ni artritis). La dosis recomendada para posteriores estudios fue de 1200 mg/día.

2.4. CGS 27023

Es un fármaco oral que actúa como potente inhibidor de amplio espectro de MMPs. Los ensayos fase I indican que dosis superiores a 300 mg dos veces al día producen toxicidad cutánea y musculoesquelética. Como la mayoría de inhibidores de MMPs, la administración conjunta con quimioterapia es sinérgica.

3. Inhibidores de MMPs derivados de tetraciclinas.

Los inhibidores de MMPs derivados de tetraciclinas inhiben tanto la producción como la actividad de MMPs.

3.1. Doxiciclina

Este anti-microbiano se ha estudiado como agente anti-canceroso. *In vitro*, inhibe la producción y la actividad de MMP-2 y MMP-9. Un estudio fase I indica que dosis de 400 mg dos veces al día da lugar a toxicidad limitante de dosis en forma de astenia, confusión, náuseas y vómitos. La dosis recomendada para estudios ulteriores es de 300 mg dos veces al día.

3.2. Col-3 (metastat)

El grupo de tetraciclinas modificadas está constituido por al menos 10 análogos que difieren en su especificidad y potencia para inhibir MMPs. Presentan ventajas respecto a las tetraciclinas convencionales (p. ej. no-toxicidad gastrointestinal, mayores concentraciones plasmáticas, vida media más larga, dosificación menos frecuente). Col-3 (también CMT-3 o metastat) es un potente inhibidor de la producción y actividad de MMP-2 y MMP-9. Se está evaluando en ensayos fase I mediante administración oral prolongada. La tolerancia es buena hasta dosis de 70 mg/m²/día. Los efectos secundarios más frecuentes son fotosensibilidad y astenia. Estudios farmacodinámicos demuestran que Col-3 disminuye la producción de MMP-2 Y MMP-9 en pacientes con cáncer.

4. INHIBIDORES DE MMPs BIFOSFONATOS

Además de sus efectos inhibitorios sobre la función osteoclástica, los bifosfonatos tiene un efecto inhibito-

rio de la función de MMPs. Es posible que alguno de los efectos beneficiosos de los bifosfonatos se deba, al menos en parte, a su acción sobre la actividad de MMPs.

CONCLUSIÓN

A pesar de que existen datos pre-clínicos y clínicos que indican que las MMPs juegan un papel decisivo

en diferentes etapas de la progresión tumoral, los ensayos fase III en diferentes tumores, en pacientes con cáncer avanzado, no han demostrado beneficio del tratamiento con esta primera generación de inhibidores de MMPs introducidos en la investigación clínica. El análisis crítico de los datos disponibles debería indicarnos la razón de estos resultados negativos y nos debería proporcionar nuevas vías para explotar desde el punto de vista terapéutico la inhibición de MMPs.

Inhibidores de la farnesiltransferasa

M. GUIX, S. GONZÁLEZ, F. VÁZQUEZ, I. MARIMÓN, J. TABERNEIRO

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

El conocimiento de los mecanismos por los cuales los genes mutados confieren a las células su fenotipo neoplásico permite definir dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales. La familia de proteínas del Ras constituye una de las dianas terapéuticas que más desarrollo ha tenido en los últimos años.

En las células eucariotas no neoplásicas los genes del ras se establecen como reguladores críticos de un gran número de procesos fisiológicos. Las proteínas del Ras, además, están permanentemente activadas por cambios mutacionales en el 30% de tumores humanos. Hasta el 78% de los carcinomas pancreáticos, el 36% de los adenocarcinomas de colon y el 21% de los carcinomas de pulmón de célula no pequeña tienen mutaciones de los genes del ras. Estos tumores con genes del ras mutados producen proteínas Ras mutadas que permanecen siempre en estado activado, produciendo señales proliferativas mantenidas e incontroladas.

El Ras, tras ser inicialmente estimulado por varios factores de crecimiento y citocinas, activa varios efectores inferiores incluyendo la vía Raf-1/MAPK y la vía. Sobre el Ras nativo se producen una serie de modificaciones post-translacionales que facilitan su fijación en la cara interna de la membrana celular. La primera y más crítica de estas modificaciones es la adición de una molécula farnesil. Esta molécula es transferida desde el farnesil difosfato (FDP) a la molécula cisteína del fragmento CAAX situada en el residuo terminal carboxilo del Ras. Este proceso es catalizado por la enzima farnesiltransferasa (FT). La posibilidad de inhibir la FT podría prevenir que la proteína Ras madurara hacia su forma biológicamente activa, por lo que la FT constituye una potencial diana terapéutica para bloquear la señal proliferativa. La farnesilación forma parte de los llamados procesos de prenilación celular, que confieren a las proteínas celulares un carácter más hidrofóbico. Existen otras dos reacciones de prenilación básicas en los mecanismos de señales celulares: las geranilgeranilaciones I y II, mediadas por las geranilgeraniltransferasas I y II (GGTs). Aunque la FT y la GGT-I tienen diferente preferencia por las proteínas que deben ser preniladas, la especificidad de sustrato no es absoluta. Esto implica que existe un potencial factor de prenilación cruzada entre la FT y la GGT-I, lo cual podría restaurar la función de Ras tras la inhibición de la FT. Además, a pesar de que las reacciones de preni-

lación están implicadas en procesos oncogénicos y/o de transmisión de la señal mitógena, existen múltiples procesos fisiológicos que precisan de la farnesilación proteica, tales como la función del músculo esquelético y la transducción de la señal visual. Este hecho implica que los esfuerzos dirigidos a inhibir la FT tienen la posibilidad potencial de interferir con múltiples *pathways*, algunas de ellas fisiológicas.

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA (FTIS)

Existen numerosos compuestos que han demostrado ser capaces de inhibir la FT. De modo genérico los FTIs pueden dividirse, de acuerdo a su capacidad de acción, en los siguientes tipos:

—Análogos de la FDP que compiten con el sustrato FDP al unirse a la FT

—Peptidomiméticos o miméticos CAAX que compiten con la porción CAAX del Ras al unirse a la FT

—Análogos bisustrato que poseen características tanto de análogos de la FDP y de peptidomiméticos

—Otros compuestos no relacionados estructuralmente ni funcionalmente

En la actualidad existen varios FTIs que han demostrado actividad antitumoral en los estudios preclínicos, y que actualmente están siendo evaluados en estudios clínicos. Los fármacos de los que se disponen datos en estudios fase I son R-115777, L-774123, SCH-66336 y BMS-214662. De entre ellos el fármaco R-115777 es el que tiene un desarrollo clínico más extenso, habiéndose completado en la actualidad un estudio en fase III evaluando su eficacia en tercera línea de cáncer colorrectal avanzado y en primera línea de cáncer de páncreas avanzado. El fármaco que primero inició su desarrollo clínico, el L-774123, ha sido retirado de dicho desarrollo por la aparición de prolongaciones en el intervalo QTc como toxicidad limitante de dosis. En esta sesión se revisará la situación actual del desarrollo clínico de los FTIs.

En el diseño de los estudios de desarrollo de los FTIs es importante tener en cuenta los parámetros farmacológicos clásicos (toxicidad limitante de dosis (DLT), máxima dosis tolerada (MTD), farmacocinética, etc.) pero también deben efectuarse estudios farmacodinámicos con

el objetivo de delimitar el mejor perfil de inhibición de la FT (dosis y esquema óptimos). En el desarrollo de estos estudios se han efectuado análisis farmacodinámicos tales como la prenilación de proteínas específicas o la determinación de la inhibición FT.

En resumen, los FTIs representan un grupo de fármacos con un perfil único de acción al alterar la modificación post-translacional de las proteínas del Ras y, por tanto, poder interferir en las pathways de proliferación celular. Los datos de actividad preclínicos existentes sugieren un perfil de actividad en un amplio grupo de tumores. Los estudios actuales permitirán verificar la actividad clínica de estos fármacos y las posibles combinaciones con fármacos citotóxicos convencionales.

INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA (FTIs)

INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA

Análogos FDP

Ácido -hidroxifarnesil-fosfónico

Peptidomiméticos (CAAX Miméticos)

FTI-276, FTI-277

B-956, B-1086

L-731735, L-731734, L-739750, L-739749, L-744832, L-778123

Inhibidores bisubstrato

BMS-186511

Otros inhibidores

Productos naturales

Análogos de la Manumicina, Ácidos Chaetomélico & Actinoplanico, Pepticinaminas

No peptidomiméticos

R-115777

BMS-214662

SCH-66336

Inhibidores GGT

GGTI-297, GGTI-298

Oligonucleótidos antisentido

ESTUDIOS FASE I CON R-115777

	<i>Vo/bid cont.</i>	<i>Vo/bid d 1-21 Cada 4 s.</i>	<i>Vo/bid d 1-5 Cada 2 s.</i>
<i>TLD</i>	Piel, CAN, plaquetas, neuromotor/sensorial	CAN, plaquetas, confusión, astenia, bilirrubina	Neuropatía astenia
<i>DR (mg)</i>	300 bid	240 mg/m ² bid	?
<i>Toxicidad a la DR</i>	Piel, CAN, plaquetas, astenia, N/V, NC, vértigo	CAN, plaquetas, confusión	?

ESTUDIOS FASE I CON R-115777 EN COMBINACIÓN CON CITOTÓXICOS

R-115777 vo/bid cont. + Gemcitabina 1.000 mg/m² d 1,8, 15 cada 4 s.: DR 200 mg bid.

R-115777 vo/bid cont. + esquema De Gramont (LV 200 mg/m² d 1,2; 5-FU bolus 400 mg/m² d1,2; 5-FU IC 22-h d1,2): DR: 300 mg bid

ESTUDIOS CON R-115777 EN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

R-115777 vo/bid cont. 300 mg bid en pacientes con cáncer de mama avanzado, estudio fase II: RP: 12% (3/26) EE 3+ m.: 35% (9/26)

R-115777 vo/bid cont. 300 mg bid en pacientes con cáncer colorectal avanzado en tercera línea, estudio fase III vs placebo: completado

R-115777 vo/bid cont. 200 mg bid + gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas avanzado en primera línea, estudio fase III vs gemcitabina: en fase de reclutamiento

ESTUDIOS FASE I CON SCH-66336 EN COMBINACIÓN CON CITOTÓXICOS

SCH-66336 vo/bid cont. + Gemcitabina 1.000 mg/m² d 1,8, 15 cada 4 s.: DR 150/100 mg

SCH-66336 vo/bid cont. + Paclitaxel 175 mg² cada 3 s.: DR 150 bid

ESTUDIOS FASE I CON L-778123

	<i>Ev d 1-7 Cada 3 s.</i>	<i>Ev d 1-14 Cada 3 s.</i>	<i>VEv d 1-28 Cada 5 s.</i>
<i>TLD</i>	QTc, CAN	CAN, QTc,	?
<i>DR (mg/m²)</i>	560	560	560
<i>Toxicidad a la DR</i>	CAN, plaquetas, N/V, somnolencia, astenia	?	CAN,

ESTUDIOS FASE I CON SCH-66336

	<i>Vo/bid d 1-7 cada 3 s.</i>	<i>Vo/bid d 1-14 cada 4 s.</i>	<i>Vo/od cont.</i>	<i>Vo/bid cont.</i>
<i>TLD</i>	Diarrea, astenia	Gastrointestinal	Diarrea	N/V, diarrea, CAN, plaquetas, anorexia, renal, SNC
<i>DR (mg)</i>	350 bid	200 bid	300 od	200 bid
<i>Toxicidad a la DR</i>	CAN, plaquetas, N/V, diarrea,	N/V, diarrea, astenia	Diarrea, N/V	Diarrea, N/V, astenia, anorexia, renal

ESTUDIOS FASE I CON L-778123
EN COMBINACIÓN CON CITOTÓXICOS

L-778123 ev d 1-7 + Paclitaxel 175 mg/m²
cada 3 s.:
DR 140 mg/m²

L-778123 ev d 1-14, 21-35 + Radioterapia 59,4 Gy
(páncreas) - 70 Gy (cabeza y cuello):
DR 280-560 mg/m²?

ESTUDIOS FASE I CON BMS-214662
EN COMBINACIÓN CON CITOTÓXICOS

BMS-214662 cada 3 s. + cisplatino cada 3 s.

BMS-214662 semanal + Paclitaxel semanal

BMS-214662 semanal + Carboplatino/Paclitaxel
cada 3 s.

ESTUDIOS FASE I CON BMS-214662

	<i>Ev d 1 cada 3 s.</i>	<i>Ev d 1-5 cada 3 s.</i>	<i>Ev 1 h semanal</i>	<i>Ev 24 h semanal</i>
<i>TLD</i>	N/V, diarrea astenia	N/V, diarrea, neutropenia febril, deshidratación, astenia	Diarrea, N/V, hipotensión, renal	Diarrea, renal
<i>DR (mg/m²)</i>	200 od	81 od (405 en 5 días)	209-245 od	275 od
<i>Toxicidad a la DR</i>	N/V, diarrea, reversible transaminasas	?	Diarrea, N/V, astenia	?

BIBLIOGRAFÍA

- Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein Farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3631-52.
- Leonard DM. Ras farnesyltransferase: A new therapeutic target. *J Med Chem* 1997; 40: 2971-90.
- Khosravi-Far R, Der CJ. The Ras signal transduction pathway. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13: 67-89.
- Sonnichsen D, Damle B, Manning J, et al. Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of the Farnesyltransferase (FT) inhibitor BMS-214662 in patients with advanced solid tumors. *Proc ASCO* 2000; 19: 178 (A691).
- Ryan DP, Eder JP, Supko JG, et al. Phase I clinical trial of the Farnesyltransferase (FT) inhibitor BMS-214662 in patients with advanced solid tumors. *Proc ASCO* 2000; 19: 185 (A720).
- Taberero J, Marimon I, Albanell J, et al. A phase I dose-escalation study of the farnesyltransferase (FT) inhibitor BMS-214662 administered as continuous weekly 1-hour infusion in patients with advanced solid tumors. *Proc 11th NCI-EORTC-AACR Meeting* 2000; A532.
- Lee FF, Arico M, Burke C, et al. Pharmacokinetics-antitumor activity relationship of BMS-214662, a novel inhibitor of farnesyltransferase. *Proc 11th NCI-EORTC-AACR Meeting* 2000; A401.
- Taberero J, Sonnichsen D, Albanell J, et al. A phase I pharmacokinetic (PK) and serial tumor and PBMC pharmacodynamic (PD) study of weekly BMS-214662, a farnesyl transferase (FT) inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Proc ASCO* 2001; 20: 77 (A304).
- Voi M, Taberero J, Cooper MR, et al. A phase I study of the farnesyltransferase (FT) inhibitor BMS-214662 administered as a weekly 1-hour infusion in patients (pts) with advanced solid tumors: clinical findings. *Proc ASCO* 2001; 20: 79 (A312).
- Taberero J, Albanell J, Rojo F, et al. A phase I pharmacokinetic (PK) and serial tumor and PBMC pharmacodynamic study of weekly 24-hour (h) infusion BMS-214662, a farnesyltransferase (FT) inhibitor, in patients (p) with advanced solid tumors. *Proc 2nd AACR-NCI-EORTC International Conference* 2001; A604.

Inhibidores de la angiogénesis

C. NADAL, P. GASCÓN

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

Una de las alteraciones del microambiente tisular necesaria para el crecimiento y progresión tumoral, es la angiogénesis. Merced a los trabajos pioneros de J. Folkman (1) sabemos que un tumor no puede crecer más de 1-2 mm sin que necesite de la formación de nuevos vasos, sin que cree su propia microcirculación, para que sus células puedan recibir el aporte de sangre y con ello de oxígeno y la nutrición necesarios. Se calcula que una célula debe estar a menos de 100 μ m de un capilar para poder nutrirse de él, de ahí que para que ocurra el crecimiento tumoral debe producirse paralelamente el proceso de la angiogénesis. Así pues, éste constituye uno de los pasos clave para la progresión tumoral. Este proceso es muy complejo. Sin embargo, los conocimientos obtenidos en los últimos años han permitido conocer muchos de sus pasos hasta el punto de tener ya en la clínica diversos fármacos que atacan a diversos puntos del proceso con objetivos terapéuticos. La hipótesis es bien clara, si podemos interferir con el abastecimiento de sangre (oxígeno, nutrientes), podremos no tan sólo bloquear el crecimiento tumoral, sino posiblemente conseguir su destrucción.

La angiogénesis está controlada por toda una serie de factores, algunos producidos por el propio tumor (mecanismo autocrino), y otros producidos por las células colindantes del estroma tisular (mecanismo paracrino). Las células tumorales cambian a un fenotipo angiogénico, bien caracterizado y, a partir de este momento, empiezan a secretar factores de crecimiento angiogénicos que al alcanzar a las células endoteliales de los vasos adyacentes, las estimulan, induciéndoles cambios importantes en la expresión de distintos genes y de sus productos. Estos cambios a nivel de la célula endotelial se traducen en proliferación celular y migración, en cambios en la secreción de proteasas y de la concentración de las distintas integrinas. Toda esta cascada de eventos conlleva al ensamblaje y migración de las células endoteliales y a la posterior formación de nuevos vasos (Fig. 1). La importancia clínica de estas alteraciones biológicas es tal, que la presencia de una gran densidad de microvasos tumorales y de niveles elevados de factores angiogénicos se asocia a una mala prognosis en muchos cánceres humanos (2).

Muchos son ya los agentes identificados como angiogénicos y anti-angiogénicos (3) (Tabla I). Uno de los

TABLA I
FACTORES PRO-ANGIOGÉNICOS

1. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y sus receptores VEGF-1 (flt-1) y VEGF-2 (KDR)
2. Angiopoyetinas: angiopoyetina-1 y su receptor
3. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
4. Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
5. Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
6. Factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- α)
7. Factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β)
8. Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)
9. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)
10. Factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF)
11. Interleucina-8
12. Factor de crecimiento placentario (PGF)
13. Factor inducible por la hipoxia-1 (HIF-1)
14. Ciclooxygenasa-2 (COX-2)

FACTORES ANTI-ANGIOGÉNICOS ENDÓGENOS

1. Trombospondina-1 y 2 (TSP1, TSP2)
2. Tumstatina
3. Angiostatina
4. Endostatina
5. Vasostatina
6. Angiopoyetina-2
7. Factor plaquetario-4
8. METH-1 y METH-2
9. Inhibidor del factor de crecimiento endotelial (VEGFI)
10. Interferón γ
11. Fragmento de prolactina
12. Proteína relacionada con la proliferina

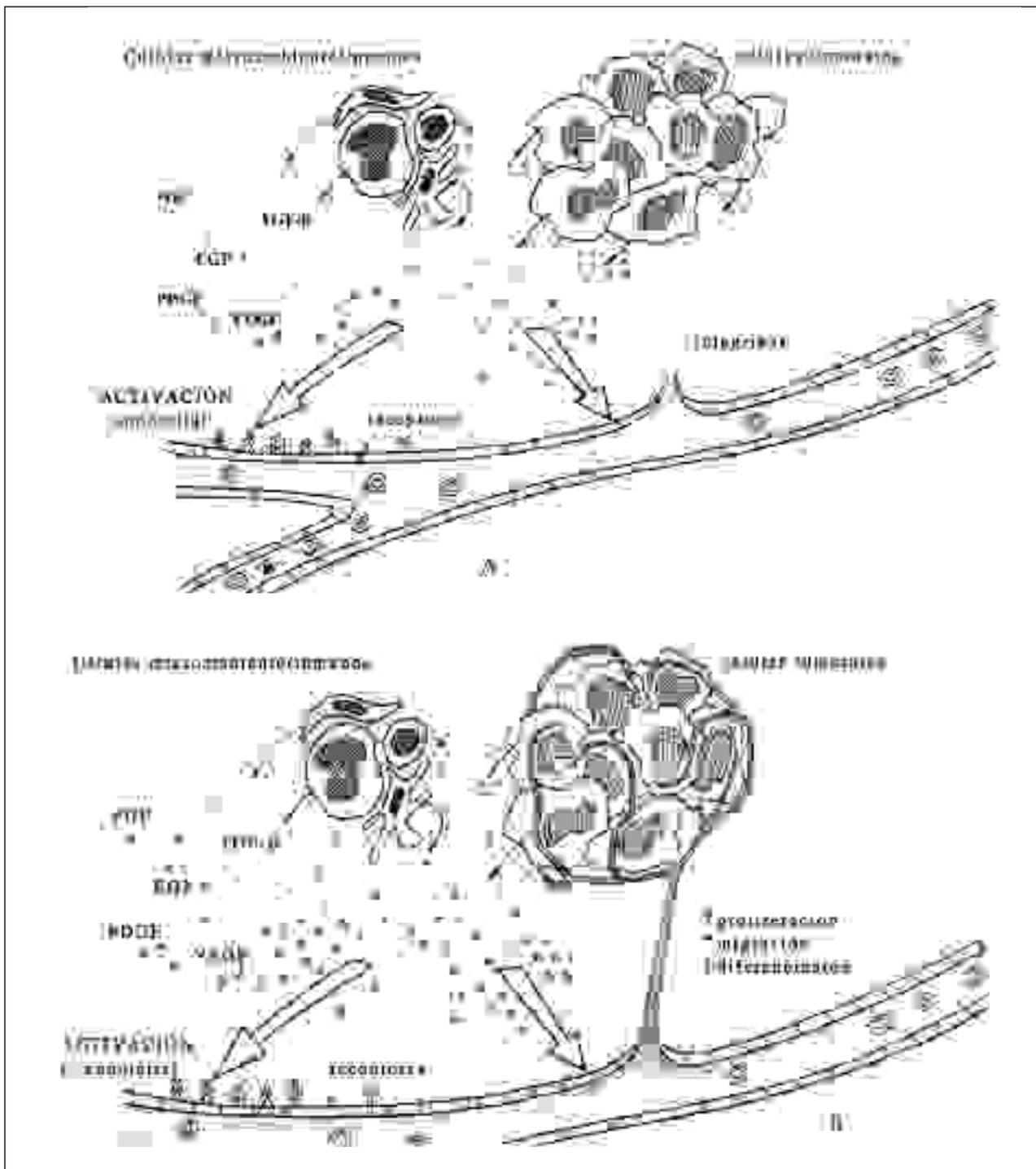


Fig. 1A. Factores angiogénicos (VEGF, FGF, EGF, TGF- β) producidos por las células del microambiente y del propio tumor actúan las células endoteliales a través de receptores específicos. 1B. Esta activación se traduce en la proliferación y migración de éstas, la inducción y secreción de proteasas, la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

más estudiados, y contra el que muchos fármacos han sido diseñados, es posiblemente 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 mediado 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 del factor: PDGF, TGF-1, EGF, TNF- , e IL-1 . Curiosamente, estos factores son producidos por células del microambiente tisular, en especial macrófagos y fibroblastos. 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 de factores angiogénicos y de integrinas, en especial el de la fibronectina (integrina $\alpha_3\beta_1$). 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 metaloproteasas 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).

Como en todo sistema biológico y para poder 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 (Tabla I). 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 tumores benignos (9). 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.

El tratamiento anti-angiogénico puede actuar a nivel de la vasculatura tumoral de dos maneras, una, impidiendo el crecimiento de los nuevos vasos o bien destruyendo la vasculatura ya existente. Por ser la angiogénesis un proceso muy complejo existen muchas dianas moleculares en donde poder intervenir.

En la actualidad hay más de 31 agentes en ensayos clínicos en fase I, más de 32 en fase II y más de 12 en fase III (10) (Tabla II). 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 anti-angiogénicos 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. El SU 5416 se encuentra ya en fase III de ensayo clínico contra el cáncer de colon avanzado y el ZD 4190, también en fase III, en 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 fibronectina, la integrina $\alpha_3\beta_1$ presente en la célula endotelial. Una de las características del fenotipo maligno-angiogénico es la superexpresión de las integrinas $\alpha_3\beta_1$ y $\alpha_5\beta_1$. 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 (11). Un último grupo de agentes agruparía aquéllos con mecanismos de acción inespecífica como el CAI, el IM 862 y la interleucina-12.

No podríamos finalizar una exposición sobre tratamiento anti-angiogénico sin introducir una discusión sobre la propuesta del profesor Rakesh Jain de Harvard quien sostiene que la terapia anti-angiogénica debería normalizar la vasculatura tumoral (12). 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, según el profesor Jain, antes de su destrucción, deberíamos normalizar la microcirculación tumoral para conseguir una mejoría en la llegada de los citotóxicos y así optimizar el tratamiento.

Sólo los resultados de los ensayos clínicos en curso y de los que pronto se iniciarán nos dirán el papel real, en el futuro, de los fármacos anti-angiogénesis como agentes terapéuticos. Se cree 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 vasculari-

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

<i>Agente</i>	<i>Diana</i>
ZD4190 (AstraZéneca)	VEGFR
CGP41251 (Novartis)	VEGFR
SU 5416 (Pharmacia)	VEGFR
SU 6668 (Pharmacia)	VEGFR, FGFR, PDGFR
Angiozyme (Ribozyme Pharmaceuticals)	VEGFR
Anticuerpo anti-Flk (Imclone)	VEGFR-2
rhumAnticuerpo-anti-VEGF (Genentech)	VEGF
Soluble Flt-1 (Genentech)	VEGF
Squalamine (Genaera)	VEGF, bFGF, integrina v 3
IM 862 (Cytran)	VEGF, bFGF
Interferón- (Schering-Plough, Roche)	VEGF, bFGF
Talidomida (Celgene)	VEGF, bFGF, TNF-
Cilengitide (Merk KGaA)	VNR*, integrina v 3
Marimastat (B. Biothech)	MMPIs**
Neovastat (Aeterna)	MMPIs
Metastat (Collagenex)	MMPIs
AG 3340 (Agouron)	MMPIs
BMS-275291 (BMS)	MMPIs
Interleucina-12 (Genetics Institute)	Induce IFN- , IP-10
Endostatina (EntreMed)	Célula endotelial
Combretastatin A-4 (Oxigene)	Célula endotelial
CAI (NCI)	Inhibidor influjo de calcio

*VNR:Receptor Vibronectina, **MMPIs: Inhibidores de las metaloproteasas de matriz, IP-10: proteína 10 (interferón inducible), mecanismo inespecífico. *Fuente:* National Cancer Institute (NCI).

zados, mientras que los agentes anti-angiogénicos impedirían la neo-vascularización y el crecimiento de focos tumorales pequeños y metastásicos ocultos. Al impedir

la neo-formación vascular se podría especular que estos nuevos agentes terapéuticos evitarán la formación de nuevas metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

- Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for theory of solid tumors. *Ann Surg* 1972; 175: 409.
- Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for the treatment of cancer; the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res* 2000; 79: 1.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. 1996; *Cell* 1996; 86: 353.
- Ikeda E, Achen MG, Breier G, et al. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 19761.
- Liu B, Earl HM, Baban D, et al. Melanoma cell lines express VEGF receptor KDR and respond to exogenously added VEGF. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 721.
- McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *The Oncologist* 2000; 5: 3.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev* 1997; 18: 4.
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. 1991; *Cell* 1991; 64: 327.
- Kerbel RS. Clinical Trials of antiangiogenic drugs: opportunities, problems, and assessment of initial results. *J Clin Oncol* 2001; 18s: 45s.
- 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.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nature Med* 2001; 7: 987-9.

Inhibidores del ciclo celular

J. GARCÍA-FONCILLAS

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

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 periodo de tiempo que transcurre entre dos mitosis y que comprende las fases G1, S y G2 se denomina interfase. La interfase es un periodo 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.

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.

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 fosfatasas. Su nivel de fosforilación modula su interacción con los E2F (1-3), 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 senti-

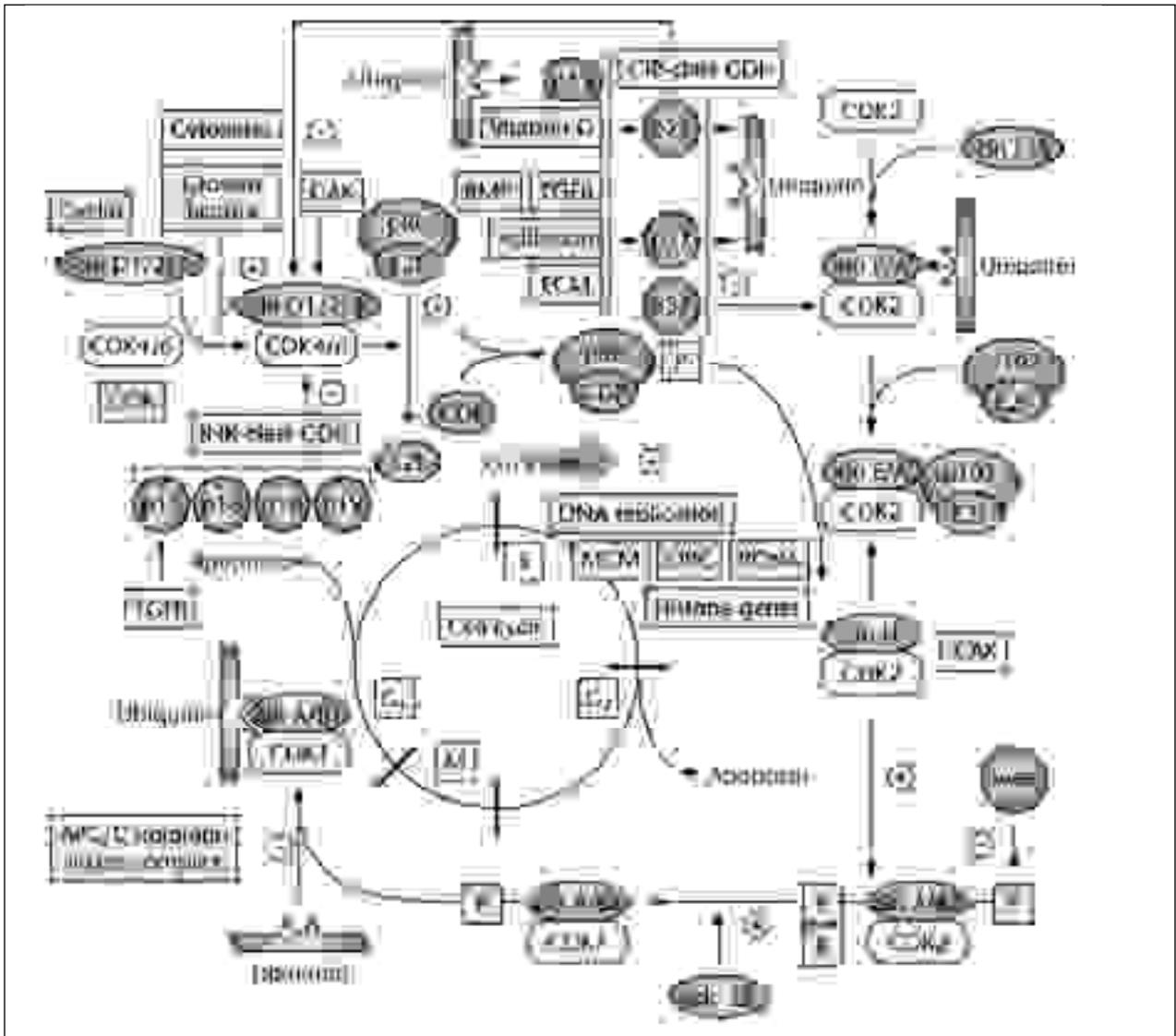


Fig. 1.

do, 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.

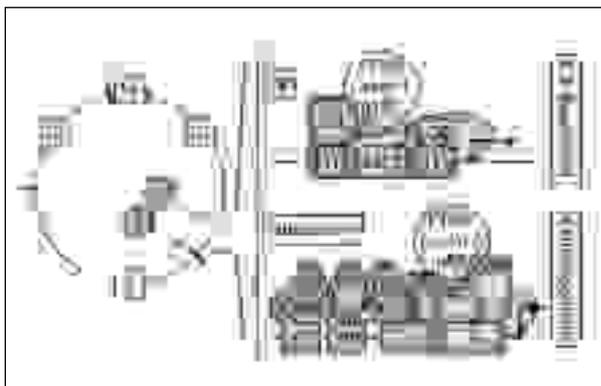


Fig. 2.

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.

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*: constituye un derivado flavonoide semisintético, obtenido a partir de la rohituquina. El flavopiridol inhibe la progresión del ciclo celular en la fase G1 al igual que en la fase G2M. Este efecto obedece a tres mecanismos de acción distintos que incluyen, por una parte, la inhibición de la activación de las CDK1 y 2 por competencia con el ATP; en un segundo momento, producen la inhibición de la fosforilación de la CDK por inhibición de las CDK7/ciclina H; en último lugar, su función se dirige a inhibir la producción de ciclina

D1 y ciclina D3. Asimismo, se ha comprobado la presencia de otras propiedades de este fármaco que completan su efecto anti-tumoral en la línea de inhibición de angiogénesis, inducción de diferenciación celular y promoción de apoptosis. Se han desarrollado estudios en combinación con quimioterapia que han demostrado que el tratamiento combinado con flavopiridol y varios agentes citotóxicos, como pueden ser paclitaxel, doxorubicina y topotecan, presentan efectos citotóxicos sinérgicos. El flavopiridol se ha ensayado en estudios de fase 1 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 algíco 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 afectos 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. 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 impor-

tante 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 avidez del fármaco por unirse a la α -1-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.

—RK-682 (3-hexadecanoil-5-hidroximetiltetrónico): constituye un inhibidor específico de la fosfatasa tirosina (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 mmol 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 tirosinofosfatasa, 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 fosfatasas dependientes de tirosina en la transición G₁S.

—K252A: este fármaco constituye un indolcarbazon 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 sobre-activando 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-fosfopéptido. Este inhibidor podría actuar a nivel de AKT y PTEN provocando el aumento de la expresi-

ón 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 diazaminotiazoles 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 inunofilina FKBP-12 (proteína que se une a la FK506) y el complejo rapamicina-inunofilina 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: 853-60.
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.

Vacunas antitumorales

J. I. MAYORDOMO, A. TRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

Existen ya pruebas concluyentes de que existe una reacción inmune frente al tumor en los pacientes con cáncer, y asimismo de que la magnitud de dicha reacción inmune tiene valor pronóstico en pacientes con neoplasias tan frecuentes como el cáncer de pulmón operable (1) y el cáncer de mama (2). No obstante, debemos reconocer lo modestos que son los resultados de la bioterapia del cáncer (los tratamientos encaminados a atacar el tumor potenciando la respuesta inmune del huésped o administrando sustancias naturales de mamíferos, como las citoquinas). Sólo analizando sistemáticamente los ensayos clínicos de la bioterapia podremos identificar factores predictivos de respuesta y comparar distintas modalidades terapéuticas. Por sorprendente que parezca, existen pocos datos sobre predicción de respuesta clínica a citoquinas, p. ej. interleuquina-2. Hizo falta esperar hasta 2001 para que se publicase un estudio amplio de factores pronósticos en pacientes con melanoma diseminado tratados con interleuquina-2 (3), que verificó que los pacientes que únicamente tenían metástasis cutáneas y/o subcutáneas presentaban mejor respuesta al tratamiento (53,6% *versus* 12,4% respuestas objetivas, $p=0.000001$). Este fue el único factor pronóstico significativo medible ANTES de iniciar el tratamiento, pues en los otros tres encontrados solo pueden medirse días (caso de la linfocitosis pos-tratamiento) o meses (vitíligo, alteraciones tiroideas) después de iniciado el tratamiento. Este estudio apoya la hipótesis de que la bioterapia podría ser más eficaz en pacientes con baja carga tumoral.

Debemos, del mismo modo, analizar los resultados clínicos de las vacunas antitumorales y las razones por las cuales, a pesar de todo, son una modalidad prometedora para el futuro de la oncología junto a las terapias antiangiogénicas, la inhibición de la transducción de señales celulares de proliferación y la terapia génica.

VACUNAS CON CÉLULAS COMPLETAS

La inyección de células tumorales inactivadas a pacientes con neoplasias para inducir una respuesta inmune específica y, ojalá, una regresión del tumor, lleva siendo ensayada desde hace 50 años, aunque no siempre con metodología adecuada. La profusión de

ensayos no aleatorizados con controles históricos han impedido que, a las puertas de siglo XXI, podamos conocer la actividad de este tipo de inmunoterapia.

Lo cierto es que diversos investigadores han obtenido respuestas objetivas en pacientes con melanoma diseminado inyectando células de melanoma de otros pacientes (allogénicas) inactivadas, solas o con adyuvantes. El panorama es otro al hablar de su administración como tratamiento adyuvante pues, aunque siguen abiertos ensayos clínicos(4), el único ensayo aleatorizado publicado, el de Wallack y colaboradores(5), en 250 pacientes con metástasis ganglionares extirpadas, es negativo. El ensayo australiano, que va a ser publicado próximamente, encuentra un aumento casi significativo de la supervivencia ($p<0,07$). Podría ser más interesante ensayar vacunas elaboradas con células autólogas de melanoma (6) en pacientes de alto riesgo. No obstante, la necesidad de recoger tejido tumoral de cada paciente y de que la recogida sea en fresco, proscribiendo la práctica usual de introducir toda la pieza extirpada a un paciente oncológico en formalina, y la necesidad de preparar inmediatamente una suspensión celular, dificultan los estudios amplios con vacunas autólogas.

Ello no ha impedido a varios grupos europeos y norteamericanos llevar a cabo ensayos aleatorizados de tratamiento adyuvante con vacunas autólogas en cáncer de colon (7).

PROTEINAS

La vacuna proteica en fase más avanzada de desarrollo es el Theratope, que combina una mucoproteína similar a la mucina del cáncer de mama con un adyuvante. A pesar de que la reacción inmune celular frente a mucinas es más débil que en otras proteínas, la puesta en marcha de un gran ensayo aleatorizado parece justificada ante la constatación de que la magnitud de la respuesta inmune anti-mucina tiene valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama intervenido y por los prometedores resultados de un ensayo fase II no aleatorizado (8).

El ensayo fase III a doble ciego de vacunación con Theratope+adyuvante versus adyuvante solo como terapia de mantenimiento en mujeres con cáncer de mama

diseminado que han respondido a quimioterapia (a dosis habituales o con autotrasplante) va a incluir 950 mujeres de todo el mundo. Varios centros españoles están participando muy activamente en este ensayo cuyos resultados, que se esperan para el año 2002, aún no se conocen.

ANTÍGENOS NO PROTEICOS: GANGLIÓSIDOS

El grupo de Livingston y colaboradores ha sido pionero en el estudio de vacunas con gangliósidos, un grupo de glucolípidos complejos de membrana expresados abundantemente por tumores derivados de la cresta neural, incluido el melanoma. Las vacunas con gangliósidos inducen una respuesta preferentemente humoral. Tras un pequeño ensayo aleatorizado de tratamiento adyuvante con una vacuna de gangliósido en 122 pacientes con melanoma estadio III en el que se observó una diferencia casi significativa a favor del grupo tratado (9), se han conocido en el año 2000 los resultados negativos del estudio aleatorizado ECOG 1697 que investigaba si la vacuna tenía un efecto comparable al interferón como tratamiento adyuvante del melanoma estadio III, y si la combinación de ambos agentes era superior al interferón solo. A pesar de que dichos resultados, pendientes de publicación, han enfriado el interés por las vacunas de gangliósidos en melanoma, los datos en el subgrupo de riesgo intermedio (melanoma estadio II) podrían interpretarse como positivos, y la EORTC tiene previsto activar un ensayo aleatorizado en este subgrupo.

PÉPTIDOS

Desde los trabajos de Zinkernagel (10), galardonados con el Premio Nobel, sabemos que los linfocitos T reconocen antígenos solo cuando les son presentados por células con HLA apropiado, y que estos antígenos son péptidos cortos (9 aminoácidos para los reconocidos por linfocitos T citotóxicos) derivados del procesamiento de proteínas.

Boon identificó el primer antígeno de un tumor humano (melanoma) reconocido por linfocitos T, seguido al poco por el grupo de Rosenberg (11-12). Gracias a estos y otros grupos (13-15) sabemos hoy que más del 90% de los clones de linfocitos T citotóxicos restringidos por HLA-A2 (el alelo más frecuente en la población europea y norteamericana) que reconocen específicamente células autólogas de melanoma reconocen péptidos derivados de las proteínas Mart-1/Melan-A, gp100 o tirosinasa. Las tres son proteínas localizadas en los melanosomas/premelanosomas, expresadas casi exclusivamente por melanocitos normales y células de melanoma.

El grupo europeo de Boon y Parmiani inmunizó a pacientes con melanoma recidivado con otro péptido de melanoma, el Mage-3 administrado por vía subcutánea sin adyuvantes, y obtuvo respuestas objetivas en un tercio de los pacientes tratados. Las respuestas aparecieron

solo en pacientes con enfermedad confinada a piel y ganglios. No hubo respuestas en enfermedad visceral. Otros autores han verificado que la inmunización con péptidos es más eficaz en pacientes en remisión que con enfermedad activa (16). Rosenberg y colaboradores han inmunizado a pacientes con melanoma diseminado con un péptido modificado derivado de la gp100. El péptido por sí solo, aun induciendo reacción inmune celular específica en todos los pacientes, solo indujo un 5% de respuestas objetivas. Pero al combinarlo con interleuquina-2, se obtuvieron un 42% de respuestas (17-18) (el doble de las obtenidas con interleuquina-2 sola por el mismo grupo).

El grupo ECOG ha activado en el año 2000 un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con HLA-A2 y metástasis (linfáticas voluminosas o a distancia) extirpadas comparando vacuna con péptidos derivados de Mart-1, gp100 y tirosinasa versus GM-CSF versus vacuna+GM-CSF versus control.

ANTÍGENOS PRESENTADOS POR CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son potentes células presentadoras de antígenos al sistema inmune. Habiendo quedado establecido que las células dendríticas de pacientes con cáncer están cuantitativa y cualitativamente disminuidas por efectos inmunosupresores del tumor (19), que la intensidad de dicha disminución tiene valor pronóstico y que la inmunización con células dendríticas cultivadas *ex vivo* e incubadas con antígenos tumorales induce la regresión de tumores establecidos en modelos animales (20-22), a través de una reacción inmune mediada por linfocitos T (23), están en marcha diversos ensayos clínicos en pacientes oncológicos (24). No hay consenso sobre el tipo celular, dosis, ruta, vía de administración y método de incubación con antígenos (25).

El primer ensayo clínico en oncología fue el del grupo norteamericano de la Universidad de Stanford (26), que obtuvo 4 respuestas objetivas en 4 pacientes con linfoma B indolente recidivado tras quimioterapia tratados con infusiones intravenosas de células dendríticas incubadas con la inmunoglobulina de superficie idiopática de su tumor. Este mismo grupo tiene actualmente en marcha un importantísimo estudio aleatorizado multicéntrico comparando esta inmunización *versus* control como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma B indolente en primera respuesta a quimioterapia.

Un ensayo multicéntrico europeo (27) obtuvo 2 respuestas completas y 3 parciales en 16 pacientes con melanoma metastásico tratados por vía intralinfática con células dendríticas preincubadas con péptidos o lisados de células tumorales. Debe señalarse que otros estudios, aun corroborando la generación de potentes respuestas inmunes, no han podido reproducir el porcentaje de respuestas objetivas. Así ha sucedido en el ensayo llevado a cabo en Zaragoza con inyecciones intravenosas de células dendríticas incubadas con anti-

genos tumorales (1 respuesta parcial en 10 pacientes con melanoma diseminado)(28), y también en otros tres ensayos con células dendríticas incubadas con péptidos. Quizá esta estrategia sea más activa en pacientes con menor carga tumoral.

Los resultados parecen mejores en pacientes con carcinoma de células renales diseminado, incluyendo una respuesta completa (29-30). De los ensayos en otros tumores (31), destacan el llevado a cabo en 37 pacientes con cáncer de próstata (32), con un 30% de y otros en mieloma múltiple (33). En el último año asistimos a un aumento importante del número de ensayos clínicos con células dendríticas (34-35). Estrategias aún en fase preclínica son

la transfección de genes de citoquinas a células dendríticas por terapia génica para mejorar su función presentadora de antígenos (36) o la utilización como vacuna de los exosomas, organelas claves en la presentación de antígenos, que permitiría simplificar los complejos ensayos clínicos actuales (37).

Cabe desear que estas nuevas modalidades cuando lleguen a la clínica tengan tanto éxito como la preparación de híbridos de células dendríticas alogénicas con células tumorales autólogas mediante electrofusión, que ha inducido 4 respuestas completas, 2 parciales y 1 respuesta menor en 17 pacientes con carcinoma renal diseminado en el reciente ensayo de Kugler y colaboradores (38).

BIBLIOGRAFÍA

- Di Giorgio A, Mingazzini P, Sammartino P, et al. Host defense and survival in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2000, 89: 2038-45.
- von Mensdorff-Pouilly S, Verstraeten AA, Kenemans P et al. Survival in early breast cancer is favorably influenced by a natural humoral immune response to polymorphic epithelial mucin. *J Clin Oncol* 2000, 18: 574-81.
- Phan GQ, Attia P, Steinberg S, White DE, Rosenberg SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3477-82.
- Wallack DV, Sivanandham M, Balch CM, et al. A phase III randomized double-blind multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma. *Cancer* 1995, 75: 34-43.
- Berd D, Maguire HC, Mastrangelo MJ. Treatment of metastatic melanoma with a hapten-modified autologous vaccine. *Ann NY Acad Sci* 1993, 690: 147-52.
- Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1993, 11: 390-9B.
- Holmberg L, Oparin D, Gooley T, et al. Clinical outcome of breast and ovarian cancer patients treated with high-dose chemotherapy, autologous stem cell rescue and Theratope STn-KLH cancer vaccine. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 157 a.
- Livingston PO, Wong GYC, Adluri S et al. A randomized trial of adjuvant vaccination with BCG versus BCG plus the melanoma ganglioside GM2 in patients with AJCC stage III melanoma. *J Clin Oncol* 1994, 12: 1036-43.
- Zinkernagel RM, Doherty PC. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness. *Adv Immunol* 1979, 27: 51-177.
- Van del Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991, 254: 1643-47.
- Kawakami Y, Eliyahu S, Sakaguchi K, et al. Identification of the immunodominant peptide of the MART-1 human melanoma antigen recognized by the majority of HLA-A2 restricted tumor-infiltrating lymphocytes. *J Exp Med* 1994, 180: 347-58.
- Castelli C, Storkus WJ, Maeurer MJ, et al. Mass spectrometric identification of a naturally processed melanoma peptide recognized by CD8+ cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1995, 181: 363-8.
- Frassanito MA, Mayordomo JI, De Leo RM, et al. Identification of Meth A sarcom-derived class I major histocompatibility associated peptides recognized by a specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte. *Cancer Res* 1995, 55: 124-9.
- Pardoll D. Tumour antigens: a new look for the 1990s. *Nature* 1994, 369: 357-358 derivados de las proteínas Mart-1/Melan-A, gp100 o tirosinasa.
- Keilholz U, Scheibenbogen CM, Hoffmann U, et al. Therapeutic vs adjuvant peptide vaccination: comparison of two phase I/II trials in melanoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19: 556 a (abstract 2191).
- Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 1998, 4: 321-7.
- Storkus W, Kirkwood J, Mayordomo J, et al. Metanoma peptide vaccine: a randomized phase II evaluation of MART-1, gp100 and tyrosinase peptide vaccines in patients with advanced melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15: 556.
- Mayordomo JI, Zorina T, Storkus W, et al. Bone-marrow derived dendritic cells serve as potent adjuvants for peptide-based antitumor vaccines. *Stem Cells* 1997, 15: 94-103.
- Mayordomo J, Zorina T, Storkus WJ, et al. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumour peptides elicit protective and therapeutic antitumour immunity. *Nat Med* 1995, 1: 1297-1302.
- Mayordomo JI, Loftus DJ, Sakamoto H, et al. Therapy of murine tumors with p53 wild-type and mutant sequence peptide-based vaccines. *J Exp Med* 1996, 183: 1357-65.
- Zitvogel L, Mayordomo JI, Tjandrawan T, et al. Therapy of murine tumors with tumor-peptide pulsed dendritic cells: dependence on T cells, B7 costimulation and T helper cell-1 associated cytokines. *J Exp Med* 1996, 183: 87-97.
- Celluzzi C, Mayordomo J, Storkus WJ, et al. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific CTL-mediated protective tumor immunity. *J Exp Med* 1996, 183: 283-7.
- Timmerman JM, Levi R. Melanoma vaccines: Prim and proper presentation. *Nature Med* 1998; 4: 269-70.
- Dhodapkar MV, Steinman RM, Sapp M et al. Rapid generation of broad T cell immunity in humans after asingle injection of mature DC. *J Clin Invest* 1999, 104: 173-80.
- Hsu FK, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1996, 2: 52-8.
- Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998, 4: 328-32.
- Cajal R, Mayordomo JI, Yubero A. Immunological and clinical effects of immunotherapy with dendritic cells pulsed with tumor lysates in patients with advanced cancer. A pilot trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19: 454 a (abstract 1780).
- Thurner B, Haendle I, Röder CD, et al. Vaccination with Mage-3 A1 peptide-pulsed mature monocyte-derived DC expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp Med* 1999, 190: 1669-78.
- Höhl L, Rieser C, Papesch C, et al. CD83+ blood dendritic cells as a vaccine for metastatic renal-cell cancer. *Nat Med* 1998, 352: 1358.

30. Höltl L, Rieser C, Papesh C, et al. Cellular and humoral immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma after vaccination with antigen pulsed DC. *J Urol* 1999, 161: 777-82.
31. Morse MA, Deng Y, Coleman D, et al. A phase I study of active immunotherapy with carcinoembryonic antigen peptide (CAP-1)-pulsed, autologous human cultured dendritic cells in patients with metastatic malignancies expressing carcinoembryonic antigen. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 1331-133832.
32. Murphy G, Tjoa BB, Ragde H, et al. Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. *Prostate* 1996, 29: 371-80.
33. Reichardt VL, Okada CY, Liso A, et al. Idiotype vaccination using DC after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma-a feasibility study. *Blood* 1999, 93: 2411-9.
34. Baggers J, Ratzinger G, Young JW. Dendritic cells as immunological adjuvants for the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3879-82.
35. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3894-3903.
36. Storkus WJ, Mayordomo JI. Gene-modified dendritic cells as biological adjuvants for cancer immunotherapy. *J Mol Med* 1996, 74: B11.
37. Zitvogel L, Fernandez N, Lozier A, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998, 4: 594-9.
38. Kluger A, Stuhler G, Walden P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med* 2000, 6: 332-6.

Oncofarmacogenómica: importancia de los factores predictivos de respuesta y pronósticos moleculares

A. CARRATO MENA, J. GALLEGO PLAZAS, A. RODRÍGUEZ LESCURE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche. Alicante

La individualización del tratamiento antitumoral es un objetivo lógico en el desarrollo de la oncología clínica. El fundamento teórico es la obtención del tratamiento más eficaz para un tumor determinado, con la menor toxicidad posible, que logre un aumento significativo de la supervivencia.

Hoy en día, la predicción de la respuesta y la toxicidad de los tratamientos es un problema todavía no resuelto. Una de las causas es la variabilidad genética poblacional de los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de los fármacos antineoplásicos que puede resultar, tras una misma dosis, en niveles mayores o menores de los mismos y una excesiva toxicidad o una falta de eficacia. Muchos de los fármacos son biotransformados a sus metabolitos activos y detoxificados por sistemas enzimáticos sujetos a polimorfismo genético que a su vez se pueden expresar diferencialmente en tumor y en tejido sano. Otra de las causas es la presencia de un determinado patrón de expresión génica en el tumor que le confiera resistencia a fármacos específicos.

Además de los nuevos agentes en desarrollo, cuyo éxito terapéutico precisa en muchas ocasiones de la presencia de determinados marcadores, una estrategia para mejorar los logros obtenidos en el tratamiento del cáncer, podría consistir en la selección concreta de fármacos quimioterápicos basada en los resultados de un análisis genético previo de las células tumorales y/o de los linfocitos del paciente, que sea capaz de predecir la posible respuesta o resistencia a los mismos y la potencial toxicidad, haciendo en un futuro un uso más racional de la quimioterapia.

El cisplatino y sus análogos son parte integrante fundamental de muchos de los esquemas de quimioterapia utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón de vejiga, de cabeza y cuello, etc.. La determinación de la resistencia tumoral a este agente puede ser crucial en la decisión sobre su uso en una combinación de fármacos. Como el cisplatino inhibe la replicación del DNA mediante la alteración de su configuración, la sobreexpresión de aquellas proteínas implicadas en las diferentes vías de reparación del DNA debería ocasionar una resistencia implícita al tratamiento con este fármaco. La sobreexpresión del gen del complejo reparador del DNA (ERCC1) se

ha asociado a un menor índice de respuestas y supervivencia tras tratamiento con cisplatino en cáncer gástrico y colorectal (1,4).

Un fármaco útil en el tratamiento del cáncer de pulmón no-microcítico, cáncer de vejiga, de páncreas, etc.. es la gemcitabina. En experimentos preclínicos, se ha observado que la alteración de la expresión de la ribonucleotido reductasa (RR) se asocia a resistencia a la gemcitabina (5). Asimismo, la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 11p15,5 puede suponer un marcador de sensibilidad a gemcitabina.

El 5-fluorouracilo es un clásico en el tratamiento de los tumores digestivos. Se ha observado que los niveles elevados de timidilato sintetasa (TS) y la sobreexpresión de E2F-1, que implica un incremento en los niveles de TS, ocasionan una mayor resistencia a este fármaco (1,3,6).

El irinotecán (CPT-11) es un inhibidor de la topoisomerasa 1, activo en cáncer de colon, gástrico, pulmón, etc. La sensibilidad al CPT-11, y más en concreto a su metabolito activo el SN38, puede aumentar tras la inhibición de NF-kB, que podría ser un determinante fundamental de su quimioresistencia (7).

La anulación de la expresión de un gen supresor tumoral también se ha demostrado como mecanismo de sensibilidad / resistencia a agentes quimioterápicos. La metilación de MGMT, enzima reparador de DNA que inhibe la muerte celular inducida por alquilantes, incrementa la quimiosensibilidad a estos fármacos (8).

Estos ejemplos y otros, fundamentan el desarrollo de esta estrategia. La identificación de alteraciones genéticas que condicionan resistencia a determinados fármacos es un objetivo del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) que ha iniciado un ensayo clínico fase III (GILT) donde se distribuyen aleatoriamente los pacientes con carcinoma broncogénico a un brazo control o a un brazo experimental diseñado en función de las alteraciones genéticas detectadas en las células tumorales. Tomando como referencia los marcadores de resistencia a cisplatino y gemcitabina, se eligen las combinaciones de dos fármacos para los que no haya una resistencia preestablecida. En el Grupo Español de Tratamiento de Tumores Digestivos (TTD) se están estudiando determinados poli-

morfismos, en el contexto de ensayos clínicos multicéntricos, que condicionan sensibilidad / resistencia a los fármacos utilizados.

Con el desarrollo de nuevas tecnologías como la microdissección láser que permite seleccionar las células

que nos interesen para su estudio, evitando la distorsión de resultados ocasionadas por otras, o el microchip, que permite el estudio simultáneo de un gran número de genes, se consolida la posibilidad de utilizar éstos recursos en el diseño de esquemas terapéuticos a la medida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mezger R, Leichman CG, Danenberg KD, et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidilate 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.
2. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W, et al. A Xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res*. 2001 Dec 15; 61 (24): 8654-8.
3. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidilate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001 Dec 1;19 (23): 4298-304.
4. Stoehlmacher J, Ghaderi V, Iobal S, et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2001 Jul-Aug; 21 (4B): 3075-9.
5. Goan YG, Zhou B, Hu E, et al. Overexpression of ribonucleotide reductase (RR) as a mechanism of resistance to 2,2-difluoroeoxycytidine in the human KB line. *Cancer Res* 1999; 59: 4204-07.
6. Banerjee D, Gorlick R, Liefshitz A, et al: Levels of E2F-1 expression are higher in lung metastasis of colon cancer as compared with hepatic metastasis and correlate with levels of thymidilate synthase. *Cancer Res* 2000; 60: 2365-67.
7. Cusack JC, Liu R, Baldwin AS Jr. Inducible chemoresistance to CPT-11 in colorectal cancer cells and xenograft models is overcome by inhibition of nuclear factor-kB activation. *Cancer Res* 2000; 60: 2323-30.
8. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343: 1350-4.

Cáncer de pulmón no microcítico: tratamiento quimioterápico de primera línea

E. FELIP

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

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa la primera causa de muerte por cáncer. Los pacientes con estadio IV que no reciben quimioterapia presentan una mediana de supervivencia de aproximadamente 4-6 meses. Varios estudios randomizados y los metanálisis subsiguientes han demostrado un incremento significativo de supervivencia en aquellos pacientes que reciben combinaciones con platino al compararla con la supervivencia de los pacientes que reciben el mejor tratamiento de soporte. En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con quimioterapia consigue, además de un beneficio en la supervivencia, una mejoría sintomática en aproximadamente el 60% de los pacientes, incluyendo algunos sin respuesta radiológica al tratamiento. En un análisis de más de 2000 pacientes con CPNM metastásico tratados por el grupo SWOG, el tratamiento con platino representaba un factor pronóstico independiente mejor de supervivencia ($p < 0,0005$).

En los últimos años, los nuevos fármacos han demostrado una actividad prometedora en CPNM. Entre estos nuevos fármacos activos en pacientes con CPNM podemos destacar paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, e irinotecan (CPT-11). Estudios randomizados han demostrado mejores resultados cuando se utilizan combinaciones que incluyen estos nuevos fármacos. En enfermedad metastásica cisplatino/vinorelbina consigue mejor supervivencia que cisplatino/vindesina. La EORTC ha demostrado que cisplatino/paclitaxel

consigue mejores resultados en cuanto a respuestas radiológicas y calidad de vida que cisplatino/tenipósido. En un estudio del grupo ECOG cisplatino/paclitaxel ha sido superior a cisplatino/etopósido en cuanto a porcentaje de respuestas radiológicas, calidad de vida y supervivencia. En un estudio del GECP, cisplatino/gemcitabina consigue superior porcentaje de respuestas radiológicas y tiempo hasta la progresión que cisplatino/etopósido.

Hay resultados de estudios randomizados recientes que comparan combinaciones que incluyen nuevos fármacos. En un estudio del grupo SWOG se comparó vinorelbina/cisplatino *versus* paclitaxel/carboplatino sin encontrarse diferencias en cuanto a respuestas radiológicas ni a supervivencia. Se evidenciaron diferencias en cuanto a toxicidades con neutropenia, náuseas y vómitos más frecuentes en el brazo de vinorelbina/cisplatino y neurotoxicidad periférica más frecuente en el brazo de paclitaxel/carboplatino. En un estudio del grupo ECOG (E1594), 1200 pacientes con enfermedad avanzada se randomizaron en recibir paclitaxel/cisplatino (brazo control) *versus* gemcitabina/cisplatino *versus* docetaxel/cisplatino *versus* paclitaxel/carboplatino (Tabla I). No se encontraron diferencias en la mediana de supervivencia de los pacientes incluidos (Fig. 1). En un estudio randomizado japonés se ha comparado cisplatino/vindesina con cisplatino /CPT-11 y con CPT-11 en monoterapia. Las respuestas fueron del 32, 44 y 21%, respectiva-

TABLA I

ESTUDIO ECOG E1594 (Schiller, et al, ASCO 2000)

	<i>Pac/cis</i>	<i>Gem/cis</i>	<i>Doc/cis</i>	<i>Pac/carbo</i>
Nº Pacientes	292	288	293	290
Respuesta (%)	21,3%	21%	17,3%	15,3%
TTP (meses)	3,5	4,5*	3,6	3,3
MS (meses)	7,8	8,8	7,4	8,2
S a 1 año (%)	31%	36%	31%	35%

* $p < 0,05$

Pac: paclitaxel; cis: cisplatino; gem: gemcitabina; doc: docetaxel; carbo: carboplatino; TTP: tiempo a la progresión; MS: mediana de supervivencia; S a 1 año: supervivencia a 1 año.

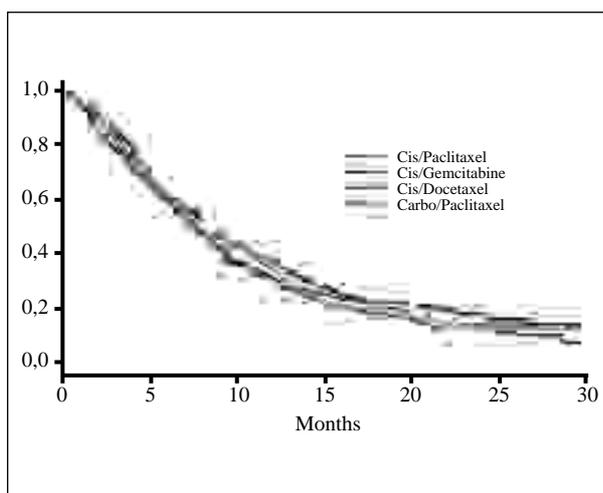


Fig. 1. Supervivencia en el estudio ECOG E1594.

mente. En un subanálisis de los pacientes con estadio IV se encontraron diferencias de supervivencia estadísticamente significativas a favor de los pacientes que recibían CPT-11/cisplatino. En ASCO 2001, se presentaron los resultados del estudio randomizado del GECP que compara: cisplatino/ gemcitabina, con un "tripleto" (cisplatino/gemcitabina/vinorelbina) y con un tratamiento secuencial sin cisplatino gemcitabina/vinorelbina seguido de ifosfamida /vinorelbina). La mediana de supervivencia fue similar entre los tres grupos (Tabla II). La toxicidad hematológica, fue superior para el "tripleto" (neutropenia febril 6,3, 22,4 y 7,4% respectivamente).

Recientes avances en el conocimiento de la biología del cáncer en general y del cáncer de pulmón en particular han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. Muchas de las nuevas estrategias están dirigidas a interferir las vías de señalización que intervienen en el crecimiento y desarrollo tumoral, en este sentido se incluyen los anticuerpos dirigidos contra los factores de crecimiento o sus receptores, inhibidores de procesos enzimáticos fundamentales para la transducción de la señalización celular, inhibidores de angiogénesis, etc. En la actualidad hay nuevos fármacos disponibles, incluyendo, inhibidores de las metaloproteasas, inhibidores de la farnesyltransferasa, inhibidores de la angiogenesis, inhi-

bidores del receptor del factor del crecimiento epidérmico, anticuerpos contra el receptor HER-2, y anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares (rhuMab VEGF). En pacientes con cáncer de pulmón, varios estudios clínicos utilizando ZD1839, OSI-774, y rhuMabVEGF, han conseguido resultados prometedores. Actualmente ha finalizado un ensayo randomizado fase III de ZD1839 en combinación con quimioterapia en el tratamiento del CPNM avanzado que analiza su impacto en la supervivencia de los pacientes.

Otra línea de investigación en cáncer de pulmón consiste en definir marcadores genéticos que nos ayuden a definir quimio-resistencia. En un serie de pacientes tratados con cisplatino/gemcitabina se ha analizado la correlación entre el nivel de expresión de ERCC-1 (excision repair cross-complementing) y la respuesta a cisplatino/gemcitabina, encontrando que el nivel de ERCC1 es factor predictivo de respuesta (respuesta del 57,9% en los pacientes con ERCC1 bajo frente a 39% en los casos con ERCC1 alto) (Tabla 3). Actualmente, estudios clínicos en marcha dentro del GECP están analizando el impacto sobre la supervivencia de tratamientos de quimioterapia individualizados según las alteraciones genéticas de cada paciente.

TABLA III
RELACIÓN ENTRE EXPRESIÓN DE ERCC1
Y RESPUESTA A CISPLATINO/GEMCITABINA
EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN
(Rosell, et al, ASCO 2001)

Respuesta	ERCC1 \leq 4,5 No (%)	ERCC1 \leq 4,5 No (%)
CR	2 (10,5)	1 (3,6)
PR	9 (47,4)	9 (32,1)
CR + PR*	11 (57,9)	10 (35,7)
SD	3 (15,8)	5 (17,9)
PD	5 (26,3)	13 (46,4)
NE	2	7

TABLA II
ESTUDIO GECP 9802 (Alberola, et al, ASCO 2001)

	Cis/gem	Cis/gem/vin	Gem/vin/Ifo/vin
Respuesta (%)	43%	38%	26%*
TTP (semanas)	25	21	22
MS (meses)	8,7	7,9	8,1
S a 1 año (%)	35%	31%	35%

* Cis/gem v Gem/vin Ifo/vin (p=0,0003). Cis/gem/vin v Gem/vin Ifo/vin (p=0,01).

cis: cisplatino; gem: gemcitabina; vin: vinorelbina; ifo: ifosfamida; TTP: tiempo a la progresión.

MS:mediana de supervivencia; S a 1 año:supervivencia a 1 año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albain K, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-26.
2. Le Chevalier T, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
3. Giaccone G, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2133-41.
4. Bonomi P, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-31.
5. Cardenal F, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-18.
6. Kelly K, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
7. Schiller JH, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1 (abstr 2).
8. Fukuoka M, et al. Final results of phase III study of irinotecan (CPT-11) plus cisplatin (CDDP) versus vindesine (VDS) plus CDDP versus CPT-11 alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 25th Congress of the European Society for Medical Oncology Hamburg, Germany, October 2000. Abstr 485.
9. Alberola et al. Cisplatin/gemcitabine (CG) vs cisplatin/ gemcitabine/vinorelbine (CGV) vs 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 (GECF/98-02). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001. Abstr 1229.
10. Rosell R, et al. Altered ERCC1 expression correlates with response to cisplatin + gemcitabine in NSCLC patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001. Abstr 1300.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): tratamiento de segunda línea

M. P. GARRIDO LÓPEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El CPNM sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en los países occidentales con una supervivencia a cinco años inferior al 15%. Sólo el 20% de los pacientes se diagnostican en estadios precoces, teniendo el resto enfermedad localmente avanzada o metastásica. El manejo en estos pacientes incluye quimioterapia sola (estadio IV) o en asociación con cirugía y/o radioterapia en el estadio III.

La introducción de nuevos fármacos supuso una significativa mejora en la eficacia del tratamiento, obteniéndose una supervivencia al año superior al 40% en el estadio IV y medianas de supervivencia superiores a los 18-20 meses en el estadio III, todo ello con regímenes de primera línea. No obstante, la mayoría de respuestas obtenidas son parciales y de duración limitada lo que justifica el estudio de fármacos de segunda línea. A ello hay que añadir que, gracias a la mejoría de los tratamientos, incluidos los de soporte, la situación general del enfermo tras el fracaso de la primera línea suele ser buena todavía e, incluso, puede ser el propio paciente el que demande tratamiento. Es por ello que, en los últimos años, hemos asistido al desarrollo de múltiples ensayos clínicos y publicaciones a este respecto (1).

Teniendo en cuenta que la mediana de supervivencia sin tratamiento es de 4,5-5 meses (2), los objetivos de la segunda línea deben ser control sintomático, mantener la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

De los fármacos de última generación quizás el más estudiado es el *docetaxel* que, de hecho, es el único que ha demostrado en ensayos fase III superioridad frente a tratamiento de soporte y frente a otro fármaco (Fig. 1). Los ensayos iniciales en fase II incluyeron un total de 186 pacientes, obteniendo una tasa de respuestas que osciló entre 16 y 22 %, con 13% neutropenia G IV; la mediana de supervivencia varió entre 5,8 y 11 meses y la supervivencia al año entre 25 y 44%. Esto motivó el desarrollo de los dos estudios fase III ya comentados. En el estudio de Sheperd y cols. (3) se incluyeron 204 pacientes aleatorizados entre docetaxel y cuidados de soporte (BSC). La tasa de respuesta fue del 7,1% con una mediana de duración de 26,1 semanas. La toxicidad más importante fue la neutropenia febril (22,4%) que obligó a disminuir la dosis inicial de 100 mg/m² a 75 mg/m² tras incluir los primeros 49 pacientes. La mediana de supervivencia con docetaxel fue de 7 meses (IC



Fig. 1. Análisis de supervivencia en ensayos fase III con docetaxel monoterapia en segunda línea de CPNM

95%, 5,5-9 m) y 4,6 meses con BSC (IC 95%, 3,7-6). Cuando se comparó la supervivencia de los pacientes tratados con 75 mg/m² y BSC, la diferencia fue estadísticamente significativa (p: 0,01). Con respecto al estudio de Fosella y cols. (4), se incluyeron 373 pacientes en un fase III que comparaba docetaxel 100 mg/m² vs 75 mg/m² vs monoterapia con vinorelbina o ifosfamida. La tasa de respuesta fueron 10,8, 6,7 y 0,8% respectivamente. La mediana de supervivencia fue similar en los tres grupos pero no así la supervivencia al año que fue de nuevo favorable a la rama de docetaxel 75 (32 vs 21% con docetaxel 100 o 19% con ifosfamida/vinorelbina).

Con respecto a otros fármacos (Tabla I), los estudios realizados, en general, han incluido un menor número de pacientes y los resultados obtenidos son menos concluyentes (5). Por ejemplo, hay tres ensayos fase II con *vinorelbina* en monoterapia que han incluido un total de 33 pacientes, comunicando una tasa de respuestas que osciló entre 0% en dos de ellos y 20% en el otro. Los resultados con *paclitaxel* también han oscilado entre 0% y 30% en monoterapia variando en función de la dosis y esquema elegidos. Con respecto a la *gemcitabina*, la tasa de respuestas en fase II ha variado entre 7 y 20%. En todos los casos, el tratamiento suele ser bien tolerado siendo la toxicidad más frecuente la hematológica. Por

TABLA I
RESULTADOS DE ESTUDIOS FASE III
EN SEGUNDA LÍNEA EN CPNM

	<i>Sheperd</i>			<i>Fosella</i>		
	100	75	BSC	100	75	I/V
N	49	55	100		350	
RO	8,6	6,8	–	12	8	1
Neutrp G3-4	86	67	–	77	54	30
N febril	12	2	–	12	7	1
TTP (s)	10,6	10,8	6,7	8,4		6,7
Sv m (m)	7,2	9	4,7	5,7	5,7	5,5
Sv 1 a (%)		40	16			

N = número; RO = respuesta objetiva; Neutrop = neutropenia;
N febril = neutropenia febril; TTP = tiempo a la progresión;
SV m = supervivencia mediana, SV 1 a=supervivencia al año;
BSC =mejores cuidados de soporte.

último, Irinotecán y MTA también están siendo estudiados pero sus resultados en pacientes previamente tratados son aún muy preliminares.

Además de los estudios en monoterapia, disponemos ya de ensayos en combinación con cisplatino, carboplatino u otros fármacos si bien los resultados deben ser analizados en cuanto a su impacto en la calidad de vida y en la supervivencia. Así mismo, las nuevas dianas terapéuticas están siendo objeto de análisis en este contexto, destacando por ejemplo que en el último ASCO 4 de las 7 comunicaciones sobre segunda línea versaban sobre ello (6-8).

De lo anteriormente citado podemos resumir por tanto que, los pacientes con buen estado general son actualmente tributarios de un tratamiento de segunda línea, estando aceptada la indicación sólo para docetaxel en monoterapia. Sin embargo, este tratamiento

tiene claras limitaciones incluyendo una baja tasa de respuestas objetivas, una breve duración del control de la enfermedad y una mínima actividad para pacientes en progresión.

Además de ello, aún hay muchos aspectos de gran relevancia por definir como por ejemplo, el beneficio en los distintos subgrupos de pacientes (refractarios, sensibles y resistentes), el papel de la poliquimioterapia, el diseño de estrategias con menor toxicidad potencial como por ejemplo tratamientos semanales y/o secuenciales, la asociación con las nuevas dianas, etc.

La conclusión, por tanto, no puede ser otra que remarcar la importancia de potenciar la investigación clínica en un área que afecta a un número tan elevado de pacientes en nuestra práctica diaria.

TABLA II
ENSAYOS FASE II CON MONOTERAPIA
EN SEGUNDA LÍNEA EN CPNM

<i>Fármaco</i>	<i>Doce- taxel</i>	<i>Gemci- tabina</i>	<i>Pacli- taxel</i>	<i>Vino- relbina</i>	<i>Iri- no- tecan</i>
Número ensayos	6	6	6	3	2
Número pacientes	318	235	109	43	48
RO (%)	17,6	14,5	9,2	4,6	6,2
TTP (meses)	2-6,5	2,8	7	4	–
Sv Mediana	5,5-9,1	4-8,3	2-10	–	–
Sv 1 año (%)	21-40	45	33-45	–	–

RO =respuesta objetiva; TTP = tiempo a la progresión;
SV = supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Girón C, Calzas J, de las Heras B, et al. Second line chemotherapy in non-small cell lung cancer. Rev Oncología 1999; vol 1 (suppl. 2): 75-83.
- Lynch T. Review of two phase III randomized trials of single-agent docetaxel in previously treated advanced non small cell lung cancer. Semin Oncol 2001; 28 (suppl. 9): 5-9.
- Sheperd F, 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.
- Fosella F, DeVore R, Kerr R, 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.
- Ferrigno D, Buccheri G. Second-line chemotherapy for recurrent non small cell lung cancer: do the new agents make a difference? Lung Cancer 2000; 29: 91-104.
- Pérez Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. A phase II trial of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor OSI 774 following platinum-based chemotherapy in patients with advanced, EGFR-expressing, non small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:310 a (1235).
- Azzoli CG, Krug M, Miller V, et al. Phase II study of 10-propargyl – 10- deazaaminopterin (PDX) in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 330 a (1321).
- Dang T, Johnson D, Kelly K, et al. Multicenter phase II trial of antisense inhibitor of H-ras (ISIS 2503) in advanced non small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 332 a (1323).

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico

J. MONTALAR SALCEDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital La Fe. Valencia

El cáncer de pulmón es una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados, ello es debido no sólo a la elevada incidencia de la enfermedad, que se mantiene en crecimiento, si no a que la mayoría de las veces el diagnóstico se realiza en situaciones avanzadas donde la cirugía, que es el método terapéutico eficaz en esta neoplasia, poco o nada puede hacer.

El índice de mortalidad que causa este tumor sigue estando estable, no superando estos pacientes un 12% de supervivencia a los 5 años; pero el empeño de mejora sigue persistiendo, se profundiza y se conoce más de la biología e historia natural del tumor, se intensifican las campañas epidemiológicas, mejoran las técnicas de diagnóstico y de tratamiento, y aparecen nuevas estrategias terapéuticas.

Clásicamente se ha admitido una división que llevaba aparejada una decisión terapéutica, la cirugía; se define en el momento diagnóstico pacientes operables o no operables lo que condicionaría según resultados del tratamiento un pronóstico. Fuera de la cirugía también la radioterapia se empleó como tratamiento para intentar el control local y hasta hace tan sólo una década la quimioterapia sólo se empleaba con la intención de prolongar la supervivencia libre de síntomas en la enfermedad metastásica. En la actualidad se está motivando un cambio donde las tres modalidades están siendo utilizadas como tratamiento principal y, en combinación, se emplean para mejorar los intervalos libre de enfermedad, la supervivencia y en consecuencia las tasas de curación.

Es importante destacar la revisión que hace en 1997 la AJCC y la UICC de la estadificación TNM teniendo en cuenta una mayor especificidad para identificar los pacientes con un similar pronóstico y opción terapéutica y en definitiva una homogeneización de los enfermos incluidos en el mismo estadio. Resaltamos en ella que el estadio IIIA comprende todos los pacientes con afectación ganglionar mediastínica homolateral (excepto T4) y los pacientes con enfermedad T3N1; por otra parte el T3N0 se desplazó al estadio II.

El tratamiento de los estadios iniciales (I y II) sigue siendo la cirugía, siendo la técnica de elección la lobectomía con linfadenectomía mediastínica; la radioterapia postoperatoria no ha mostrado una mejora en la supervivencia, y el papel de la quimioterapia en estas situaciones

si bien parece favorable está aún por definir. Las tasas que se alcanzan en estas condiciones a los 5 años oscilan entre un 67% en el estadio IA y el 39% en el estadio II.

Otra circunstancia muy diferente ocurre en el estadio IIIA que incluye los casos con extensión loco regional T3N1 y T1-T3N2 y supone alrededor de un 30% de casos al diagnóstico, y que a pesar de ser técnicamente resecable sólo alcanzan a los 5 años una supervivencia alrededor de un 15% con una mediana de supervivencia de 12 meses.

Con el objetivo de mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes y asumiendo que el cáncer es una enfermedad sistémica, se dispusieron tratamientos preoperatorios, fue en 1994 cuando unos ensayos (*Rosell, Roth y Pass*) en fase III confirmaban la ventaja de supervivencia de quimioterapia neoadyuvante seguida de una cirugía frente a la cirugía sola; ambos obtenían conclusiones semejantes una ganancia en la supervivencia de 64/11 meses, 26/8 y 29/16 meses respectivamente, si es verdad que las críticas por la selección de los pacientes no se dejaron de sentir pero el seguimiento de estos pacientes y nuevos estudios mantienen la utilidad de la quimioterapia previa a la cirugía en este estadio.

Existen objetivos teóricos del tratamiento neoadyuvante como una mejor distribución de los fármacos a través de la circulación intacta del tumor, reducción de la carga tumoral haciendo más factible la cirugía, prevención de la diseminación tumoral consecuencia del manoseo quirúrgico, tratamiento de la enfermedad microscópica.

Los estudios cada vez más numerosos, a destacar los del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, *Cancer and leukemia group* y *Toronto* en los que plantean una quimioterapia de inducción seguida de una cirugía, confirman que la utilidad real del tratamiento neoadyuvante se encuentra en que es un tratamiento fácilmente asumible, con una tasas de respuestas de 65-88%, con el se consigue una migración a la baja de estadio entre un 20-50% de los casos, facilitando la resecabilidad quirúrgica que llega a ser superior al 50% con una supervivencia a los 5 años que sobrepasa el 30%, llegando incluso a demostrarse en contadas ocasiones una remisión completa patológica.

La investigación clínica sigue abriendo más caminos con la idea de mejorar resultados y con las nuevas ten-

dencias de la asociación de una quimio-radioterapia de forma concomitante; pero si se comparan los resultados entre los pacientes que recibieron solamente radio-quimioterapia de inducción con los que solo reciben quimioterapia se aprecian cifras significativas tanto en migración a la baja de estadios (60-70 vs 30%) como en remisiones completas obtenidas (20 vs <10%) parecen que el beneficio es evidente, pero ello no es real en la práctica ya que el porcentaje de resecciones quirúrgicas completas solo es de 53 vs 60%.

Ya resulta habitual referirse a una presentación en ASCO 1994 de Fleck y cols. que comparan el tratamiento concomitante de radio-quimioterapia tratamiento concomitante de radio-quimioterapia (dos ciclos de cisplatino-fluorouracilo -30 Gy de radioterapia concomitante más 30 Gy postoperatoria en aquellos pacientes con enfermedad residual) con quimioterapia preoperatoria exclusiva (tres ciclos de mitomicina-cisplatino-vinblastina y tres ciclos más de etopósido-cisplatino si existía enfermedad residual) en pacientes con estadios IIIAN2 y IIIB; el grupo de pacientes en que se asociaron las dos terapéuticas consiguió mejores resultados en cuanto respuestas, porcentaje de resecciones quirúrgicas y tiempo hasta la progresión, no hay datos sobre toxicidad y supervivencia. Hay un estudio randomizado del *German Lung Cancer Cooperative Group* en marcha.

Sí, han sido publicados estudios en fase II como el de Choi, Eberhardy, Thomas y SWOG, en ellos la tasa de respuesta oscila entre 59-74%, la de resecciones completas entre 53 y 81% y la supervivencia a los 3 años entre 27 y 40%; manifiestan que la toxicidad fue severa y existieron muertes tóxicas.

Un análisis retrospectivo de los resultados obtenidos con quimioterapia neoadyuvante sugiere que si bien

fueron globalmente satisfactorios, aún se podrían mejorar; ya que los fármacos empleados y esquemas terapéuticos (fundamentalmente basados en el cisplatino) hoy día parecen que no fueron los óptimos, los nuevos citostáticos como los taxanos, gemcitabina, vinorelbina, sabemos que tienden a conseguir mejores resultados y menor toxicidad. Los estudios actuales van dirigidos en esa línea a buscar la combinación ideal, más efectiva y menos tóxica, por otra parte aún no definida en la situación avanzada.

Entre las líneas de estudio en quimioterapia adyuvante y en consideración al índice de recaídas que se presenta en estadios iniciales, se están desarrollando trabajos para evaluar la utilidad de esta estrategia terapéutica en estas situaciones, publicado el definido como *Biomodality Lung Oncology Team* que alcanza una supervivencia a los 3 años de un 63% en los pacientes que recibieron y completaron el tratamiento previo a la cirugía con paclitaxel y carboplatino; otro estudio en marcha es uno coordinado por Depierre el *Neoadjuvant Adjuvant Taxol Carboplatin Hope*, éste incluye tres ramas cirugía sola, cirugía seguida de quimioterapia adyuvante y quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía.

Dentro del campo de la Oncología es evidente que quedan muchas lagunas y concretamente en el tratamiento del cáncer de pulmón, a pesar de los avances científicos, es donde la pobreza de resultados no debe de quitarnos el aliento de seguir luchando y son los caminos de la biología molecular con su aplicación a la práctica clínica, ya en el análisis de factores predictivos de resistencia a fármacos y de supervivencia donde parecen permitir un diseño personalizado de las estrategias terapéuticas y en consecuencia más beneficios para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Albain KS. Induction chemotherapy or chemoradiotherapy before surgery for non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2000 Jan; 2 (1): 54-63.
2. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000 Dec; 70 (6): 1826-31.
3. Bunn PA Jr, Mault J, Kelly K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a time for reassessment? *Chest* 2000 Apr; 117 (4 Suppl 1): 119S-122S.
4. Chakravarthy A, Johnson D, Choy H. The role of radiation, with or without chemotherapy, in the management of NSCLC. *Oncology (Huntingt)* 1999 Oct; 13 (10 Suppl 5): 93-100.
5. Depierre A, Westeel V, Jacoulet P. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2001 Apr; 27 (2): 119-27.
6. Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001 Aug; 28 (4 Suppl 14): 29-36.
7. Drings P, Manegold C. Differential indications for induction therapy of non-small-cell lung tumors. *Chirurg* 2000 Dec; 71 (12): 1466-73.
8. Felip E. Neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: a standard approach? *Tumori* 2000 Sep-Oct; 86 (5 Suppl 1): S51-5.
9. Felip E, Rosell R. Is the evidence in favour of neoadjuvant chemotherapy in stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer solid enough? *Monaldi Arch Chest Dis* 2000 Aug; 55 (4): 305-10.
10. Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hurtgen M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000 Dec; 30 (3): 175-85.
11. Gandara DR, Lara PN Jr, Goldberg Z, Roberts P, Lau DH. Neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2001 Feb; 12 Suppl 1: S5-9.
12. Kawahara M, Kris MG, Green M, Kunitoh H. New drug and multimodality combinations in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001 Jun; 28 (3 Suppl 9): 1-4.
13. Langer CJ. Induction or neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1999 Oct; 26 (5 Suppl 15): 34-9.
14. Little FA, Gregor A. The management of non-small-cell lung cancer: a case history. *Ann Oncol*. 1999 Jul; 10 (7): 847-52.
15. Mattson K. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001 Jun; 28 (3 Suppl 9): 33-6.
16. Meko J, Rusch VW. Neoadjuvant therapy and surgical resection for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 Oct; 10 (4): 324-32.

17. Mehta MP. The contemporary role of radiation therapy in the management of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2000 Jul; 9 (3): 539-61.
18. Pearson FG. Non-small cell lung cancer: role of surgery for stages I-III. *Chest* 1999 Dec; 116 (6 Suppl): 500S-503S.
19. Pirker R, Malayeri R, Huber H. Adjuvant and induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 6: 71-6.
20. Pisters KM. Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001 Aug; 28 (4 Suppl 14): 23-8.
21. Pisters KM. The role of chemotherapy in early-stage (stage I and II) resectable non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 Oct; 10 (4): 274-9.
22. Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001 Sep; 72 (3): 885-8.
23. Rosell R, Green M, Gumerlock P. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: molecular markers take the stage. *Semin Oncol* 2001 Feb; 28 (1 Suppl 2): 28-34.
24. Schilder RJ, Goldberg M, Millenson MM, Movsas B, Rogatko A, Rogers B, et al. Phase II trial of induction high-dose chemotherapy followed by surgical resection and radiation therapy for patients with marginally resectable non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2000 Jan; 27 (1): 37-45.
25. Smythe WR. Treatment of stage I and II non-small-cell lung cancer. *Cancer Control* 2001 Jul-Aug; 8 (4): 318-25.
26. Stamatis G, Eberhardt W, Stuben G, Bildat S, Dahler O, Hillejan L. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999 Oct; 68 (4): 1144-9.
27. Strauss GM. Role of chemotherapy in stages I to III non-small cell lung cancer. *Chest* 1999 Dec; 116 (6 Suppl): 509S-516S.
28. Van Zandwijk N. Neoadjuvant strategies in the treatment of non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2000 Oct; 11 Suppl 1: S17-22.

Cáncer de pulmón no microcítico: nuevos fármacos

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) es uno de los problemas sanitarios más importantes en todo el mundo. Aproximadamente, el 80% de todos los CPCNP se presentan o se van a manifestar a lo largo de su historia natural como una enfermedad avanzada o diseminada, con pocas o ninguna posibilidad de curación. Aunque la quimioterapia produce un beneficio clínico manifiesto, tanto en el índice de respuestas como en la supervivencia libre de enfermedad y global, todos los pacientes van a terminar desarrollando una enfermedad refractaria a los actuales citostáticos.

Junto con el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos, los científicos básicos han identificado un número de nuevas dianas que permiten actuaciones terapéuticas novedosas, que nos deberían conducir a un control de la enfermedad refractaria o a potenciar la efectividad de la quimio y/o radioterapia. Se consideran como nuevos objetivos terapéuticos los siguientes:

1. Angiogénesis asociada al tumor.
2. Mecanismos patogénicos que estimulan la proliferación tumoral.
3. Mecanismos implicados en el proceso de la muerte celular programada (apoptosis).

NUEVOS AGENTES CITOSTÁTICOS

Los más desarrollados clínicamente son:

1. Vinorelbina oral
2. MTA (Antifolato multidiana)
3. Tirapazamina
4. Oxaliplatino

La vinorelbina oral es un alcaloide de la vinca, idéntico a la vinorelbina clásica, formulada por vía oral, con lo que va a permitir su administración más cómoda, evitando las frecuentes flebitis que aparecen con la administración parenteral. Se trata de un fármaco muy desarrollado clínicamente, incluso en estudios fase III, que demuestra una actividad similar a la forma intravenosa.

El MTA es un agente citostático nuevo que inhibe varias enzimas en la vía de los folatos, que ha demostrado un amplio espectro de actividad en diversos tipos de tumores. En el CPCNP se ha estudiado en varios tipos de pacientes, incluyendo aquellos que habían recaído tras un tratamiento previo. En todas las poblaciones se

ha demostrado activo, de forma similar a los citostáticos actualmente en uso. Se ha estudiado también, asociado a cisplatino (CDDP), en pacientes sin tratamiento previo, alcanzando unos índices de respuesta similares a otras combinaciones actuales. Sin duda, se trata de uno de los agentes que más se va a estudiar y desarrollar en CPCNP en los próximos años.

La tirapazamina es una sustancia complementario a los citotóxicos, sinérgica con la quimio y radioterapia, que secundariamente inhibe los mecanismos de reparación del ADN y favorece la vascularización de los tejidos tumorales, permitiendo la acción de los agentes puramente citostáticos. En CPCNP se ha demostrado activo en varios estudios fase II, incluso en fase III se ha observado que la asociación de CDDP + Tirapazamina produce un beneficio en la supervivencia global sobre la administración de CDDP en monoterapia. Otro estudio fase III ha comparado CDDP + Etoposido vs CDDP + Tirapazamina permitiendo ver que la primera combinación es superior a la segunda, en términos de supervivencia global. La toxicidad limitante de este agente es la neutropenia, emesis y astenia, pudiendo aparecer efectos secundarios del tipo de hipoacusia y trastornos cromáticos de la visión. En la actualidad están en marcha varios estudios comparativos utilizando CDDP + paclitaxel, CDDP + viorelbina, carboplatino + paclitaxel, CDDP + gemcitabina, etc.

El oxaliplatino es un derivado del platino, con un mecanismo de acción similar al CDDP, con una toxicidad limitante de dosis consistente en neuropatía periférica y parestesias, que se ha demostrado activo en los tumores digestivos, fundamentalmente en los cánceres de colon y recto. En CPCNP se están estudiando, en ensayos fase II y III, con resultados esperanzadores, aunque similares a los obtenidos con CDDP.

ANTIANGIOGÉNICOS

Los procedimientos teóricos, con posible aplicación clínica, para inhibir la angiogénesis tumoral se indican a continuación:

1. Inhibidores de la matriz de la metaloproteinasas: Se encargan de bloquear la actividad de las enzimas que disuelven la matriz extracelular.

Actualmente se encuentran en estudio en el tratamiento del CPCNP, los derivados del ácido hidroxánico, prinomastat y marimastat, así como los del ácido butanoico, BAY 12-9566.

2. Anticuerpos monoclonales:

El más estudiado es el anticuerpo anti-receptor endotelial del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

3. Inhibidores de la tirosinkinasa endotelial: como el SU 5416 y SU 6668, todavía en fases I de desarrollo clínico.

4. Inhibidores peptídicos de VEGF: los más estudiados, aunque aún en fase I, son la angiostatina y la endostatina.

INHIBIDORES DE LA PROLIFERACIÓN TUMORAL

La proliferación tumoral se puede inhibir o bloquear a varios niveles, mediante agentes químicos, alguno de los cuales se han demostrado activos o están en estudio en el CPCNP

1. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o sus ligandos (EGF y Alfa-TGF).

2. Inhibidores de la tirosinkinasa asociada al EGFR: Dos ejemplos de agentes activos y en estudios en fase II o III son el ZD 1839 o Iressa y el OSI 774, cuyo mecanismo de acción potencial parece ser la reducción de la proliferación tumoral y el mantenimiento o exacerbación de la apoptosis, que conduce a una reducción del volumen tumoral.

3. Anticuerpos monoclonales anti-EGFR: no se disponen datos actualmente del IMC 225 y del ABX-EGF.

4. Anticuerpos monoclonales anti-Her2: El trastuzumab es el más estudiado.

5. Inhibidores de la farnesil transferasa: Ésta es un enzima imprescindible para el buen funcionamiento del oncogen RAS, favorecedor del desarrollo tumoral. La inhibición de este enzima en pacientes con CPCNP mediante el Jansen C 11577 y el SCH 66336 o lonafarnib se está ensayando en fase I y II.

FAVORECEDORES DE LA APOPTOSIS

Las alteraciones en la apoptosis natural o fisiológica pueden favorecer en los CPCNP la aparición de resistencias a la quimio y/o radioterapia. Los procedimientos teóricos que pueden evitar la presencia de estos trastornos o su rectificación son:

El índice de apoptosis se ve afectado por la interacción de múltiples factores proapoptóticos (p53 y PTEN) y antiapoptóticos (BCL-2, Proteinkinasa C). Se han descrito como sustancias proapoptóticas a los inhibidores de COX y los de la lipoxigenasa. Procedimientos ensayados:

1. Introducción del p53 mediante un vector viral en los CPCNP con p53 mutado o depleccionado. Existen experiencias que demuestran la efectividad de esta técnica en el tratamiento local de pacientes con lesiones metastásicas de CPCNP, resistentes a la quimioterapia habitual.

2. Inhibición de la familia de enzimas de la proteinkinasa C: se han realizado estudios con un derivado de la estaurosporina (UCN - 01) y con la bryostatina.

3. Inhibidores de COX-2: en estudio algunos agentes como el celecoxib y exisulind.

4. Inhibidores de la lipoxigenasa que actuarían estimulando la apoptosis tumoral mediante su efecto sobre el metabolismo lipídico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonomi P. Novel Approaches for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin.Oncol.* 2001; 28 (Supp 14); 45-9.
2. Cox G, Jones JL, Walker RA, et al. Angiogenesis and non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27: 81-100.
3. Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2941-53.
4. Roth JA, Cristiano RJ. Gene therapy for cancer: What have we done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 21-39.
5. Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 763-71.

Tratamiento individualizado del cáncer de pulmón no microcítico

V. ALBEROLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Arnau Vilanova. Valencia

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha llegado al convencimiento, basándose en los resultados de importantes estudios aleatorizados, que la quimioterapia en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado ha alcanzado un “plateau” y no parece predecible mejorar significativamente los resultados con nuevas estrategias y combinaciones. Las asociaciones de cisplatino con nuevos fármacos (vinorelbina, taxanos, gemcitabina y CPT-11) han demostrado una eficacia similar y se han convertido en el estándar de tratamiento para estos pacientes. Los dobletes sin cisplatino pueden considerarse una alternativa razonable por su mejor tolerancia, aunque está por demostrar su mayor eficacia (1-4).

Es posible que en un futuro no lejano se pueda mejorar el índice terapéutico asociando a la quimioterapia sustancias con acción selectiva sobre dianas biológicas. En estos momentos emerge con mucho interés una vía de optimización terapéutica basada en el tratamiento individualizado de acuerdo con las características genéticas del tumor y del paciente (5). La mayoría de fármacos muestran una variación interindividual significativa en lo que respecta a su eficacia terapéutica. La capacidad de citoreducción (respuesta tumoral) de la quimioterapia cuando se administra de forma no selectiva a una cohorte de pacientes con el mismo tumor y estadio está en relación con la heterogeneidad tumoral responsable de la sensibilidad o resistencia. Recientes estudios demuestran que la respuesta a la quimioterapia puede estar condicionada por el perfil genético del tumor. Si somos capaces de identificar este perfil dispondremos de marcadores predictivos de respuesta y resistencia a determinados fármacos (farmacogenómica) que permitan individualizar el tratamiento (6).

BASES FARMACOGENÉTICAS DEL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

El estudio del genotipo tumoral ha identificado en algunos tumores como los linfomas, diferentes subgrupos dentro de una misma forma histopatológica (linfoma B difuso de células grandes) con distinta respuesta a la quimioterapia (7). En el cáncer de pulmón ciertas altera-

ciones genéticas se relacionan con la respuesta/resistencia a determinados fármacos en cultivos de líneas celulares. Estudios preliminares en clínica parecen confirmar que alguna de estas alteraciones puede utilizarse como predictor biológico de respuesta a los fármacos de más amplia utilización en el cáncer de pulmón (Tabla I) (8).

TABLA I

TRATAMIENTO PERSONALIZADO ATENDIENDO A POTENCIALES MARCADORES GENÉTICOS PREDICTIVOS DE RESPUESTA EN CÁNCER DE PULMÓN

<i>Diana terapéutica</i>	<i>Fármaco</i>
Sobreexpresión de ERCC1	Cisplatino
Mutaciones de beta-tubulina	Taxanos Epothilonas Vinorelbina
Polimorfismos de UGT1A1	CPT11
Sobreexpresión de RR	Gemcitabina

ERCC: exchange repair cross complementing.

UGT: UDP-glucuronosyltransferase

RR: ribonucleotide-reductase.

GENES IMPLICADOS EN LA REPARACIÓN DEL DNA

Los derivados del platino entre otros fármacos anti-neoplásicos provocan lesiones en el DNA a través de la formación de puentes intracatenarios. Ciertos tumores sobre-expresan genes capaces de reparar el daño inducido por la quimio o radioterapia. Un ejemplo es el nucleótido de reparación ERCC1 (“exchange repair cross complementing”). Líneas celulares resistentes a cisplatino tienen niveles elevados de proteína ERCC1 y de mRNA (9). En pacientes con cáncer de ovario y gástrico la elevación del enzima ERCC1 se ha relacionado con la resistencia a cisplatino y peor supervivencia (10,11).

MUTACIONES DE LA BETA-TUBULINA

La tubulina es un heterodímero de subunidades de alfa y beta-tubulina que constituyen el microtúbulo.

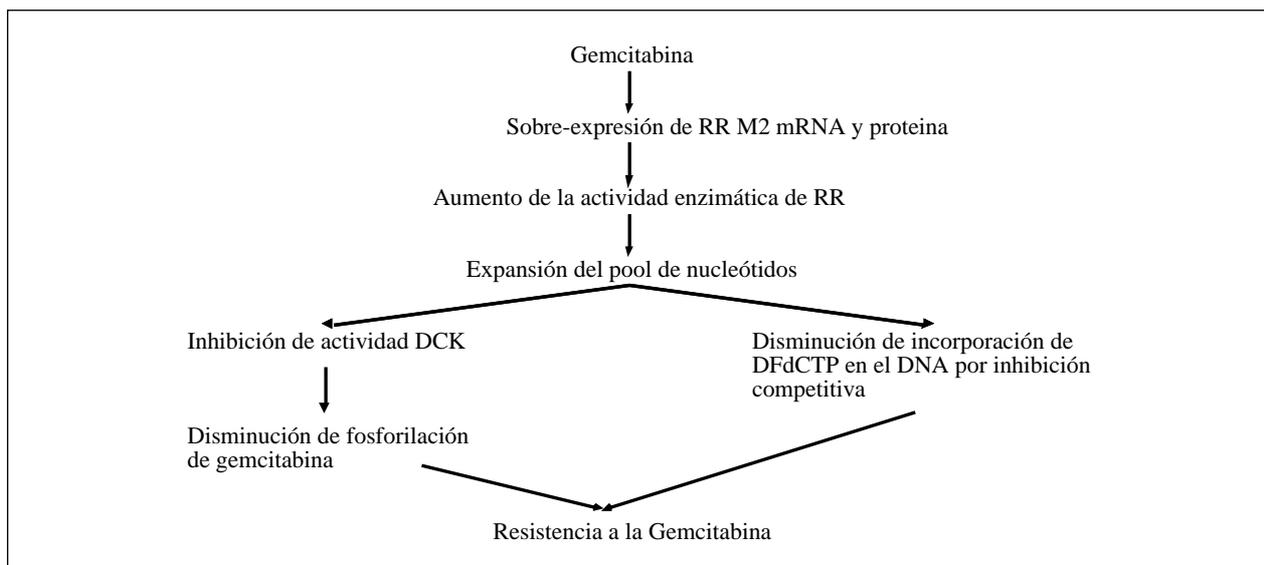


Fig. 1. Hipótesis del papel de la RR en la resistencia a la gemcitabina.

Los microtúbulos están implicados en múltiples fenómenos biológicos como la mitosis, definición de la forma celular, locomoción y movimiento de organelas intracelulares. Algunos fármacos como los taxanos actúan uniéndose a la beta-tubulina evitando su despolimerización y estabilizando los microtúbulos lo que lleva a la detención de la proliferación celular en la fase G2-M seguida de apoptosis (12). Giannakakou, y cols. (13) demostraron la existencia de mutaciones en la beta-tubulina en las células del cáncer de ovario resistentes a paclitaxel. Similares mutaciones se han detectado en otros tumores entre los cuales se encuentra el cáncer de pulmón (14).

POLIMORFISMOS DE UDP-GLUCORONOSILTRANSFERAS (UGT1A1)

Los polimorfismos en la región promotora del gen UGT1A1 pueden alterar su expresión y su capacidad de inactivar ciertos fármacos como el irinotecan. El irinotecan es metabolizado por una carboxil-esterasa a su forma activa el SN-38 la cual es conjugada y detoxicada por UGT. Determinados polimorfismos de UGT1A1 reducen la transcripción y subsiguiente expresión de la proteína UGT que conlleva una menor glucoronidación de SN-38, metabolito activo del irinotecan y por tanto a una disminución de su aclaramiento. La exposición prolongada al SN-38 puede mejorar la eficacia del irinotecan a la vez que aumentar su toxicidad (15).

SOBRE-EXPRESIÓN DE RIBONUCLEÓTIDO-REDUCTASA (RR)

La RR es un enzima fase S específico responsable de la conversión de ribonucleósido-difosfato en deoxiribonucleósido-trifosfato esencial para la síntesis del DNA y por tanto para la proliferación celular habiéndose

relacionado su sobre-expresión con aumento de la capacidad metastásica tumoral (16). La gemcitabina (dFdCyd), un análogo de la deoxicitidina ejerce su acción antitumoral a través de la inhibición de la RR. Para ello debe previamente fosforilarse por la acción de deoxicitidin-kinasas (DCK) hasta su forma activa dFdCTP. Atendiendo a su mecanismo de acción cabe suponer que la sobre-expresión de RR conduzca a resistencia a la gemcitabina (17) (Fig. 1).

EXPERIENCIAS CLÍNICAS

ERCCI Y RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

En un estudio retrospectivo en pacientes con carcinoma de pulmón estadios IIIB-IV tratados con cisplatino-gemcitabina, Rosell y cols (18) analizan en muestras de

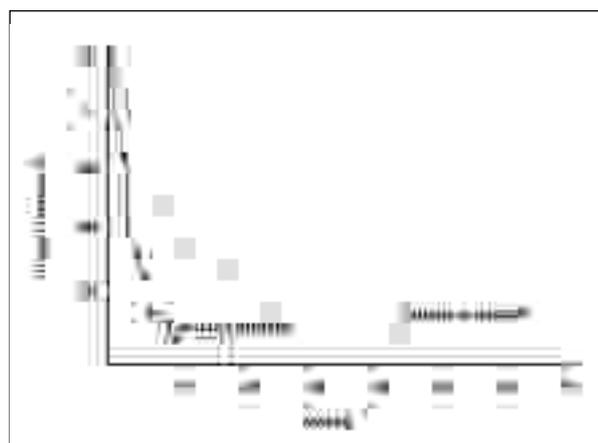


Fig. 2. Supervivencia en pacientes tratados con cisplatino-gemcitabina según expresión ERCCI

TABLA II
CARCINOMA DE PULMÓN: ERCC1 Y RESPUESTA A LA COMBINACIÓN DE CISPLATINO-GEMCITABINA

	ERCC1 mRNA <4,5 n=21	ERCC1 mRNA >4,5 n=35	P
Respuesta objetiva	52%	29%	0,04
Beneficio clínico (RP+EE)	67%	43%	NR
Tiempo a la progresión	28 sem	24 sem	0,7
Mediana de supervivencia	49,4 sem	31 sem	0,4

parafina la expresión de ERCC1. En aquellos pacientes con niveles de expresión de ERCC1 inferiores a 4,5 el índice de respuestas fue significativamente superior pero no la supervivencia (Tabla II). Sin embargo si se establece un corte en los niveles 6,7 la supervivencia favorece claramente a aquellos pacientes con menor expresión de ERCC1 mRNA (Fig. 2).

MUTACIONES DE LA BETA-TUBULINA Y RESISTENCIA A TAXANOS

Monzó M, y cols. (14) estudian en 49 pacientes con CNMP, estadios IIIB-IV, sometidos a monoterapia con paclitaxel las mutaciones de la beta tubulina relacionándolas con la respuesta y supervivencia. En 16 pacientes (33; 95% IC, 20,7 a 45,3%) se detectaron mutaciones de la beta-tubulina. Ninguno de estos pacientes alcanzó respuesta objetiva (sólo en un caso hubo enfermedad estable) y la mediana de supervivencia fue de 3 meses. Por el contrario, de los 33 pacientes sin mutaciones de beta-tubulina 13 alcanzaron una respuesta parcial o completa (39,4; 95% IC 22,8 a 56%) con una mediana de supervivencia de 10 meses (P=,001) (Fig. 3).

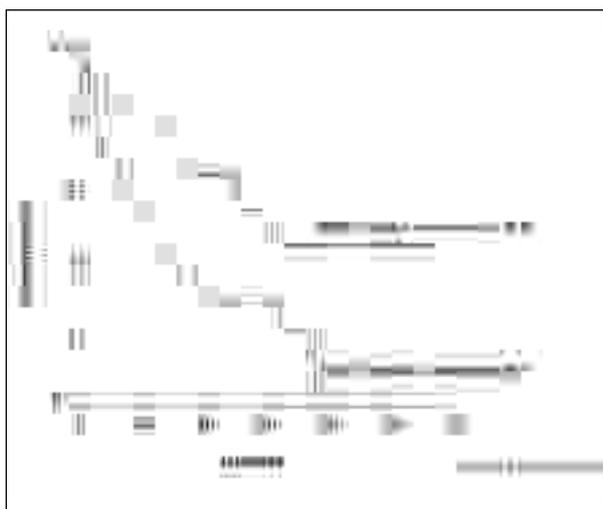


Fig. 3. Supervivencia en pacientes tratados con paclitaxel según mutaciones de beta-tubulina.

CORRELACIÓN DEL GENOTIPO DE UGT1A1 CON LA TOXICIDAD Y SUPERVIVENCIA DEL CNMP TRATADO CON CPT-11-DOCETAXEL

Font A, y cols. (19) han analizado en un estudio fase II las variantes alélicas del gen de UGT (caracterizadas por repeticiones TA₇ frente a TA₆ del alelo común) en CNMP. En 31 pacientes estadio IV tratados con CPT-11-Docetaxel obtienen muestras de DNA sérico procediendo a la secuenciación de la región promotora de UGT1A1 con el siguiente resultado: 15 pacientes homocigotos para el alelo común (6/6), 7 heterocigotos para la variante alélica (6/7) y 4 homocigotos (7/7). La mediana e supervivencia fúé de 6,2 meses para la forma común y solo 1,6 meses para la variante 7/7. La diarrea y mielotoxicidad fue superior en este último grupo

EXPRESIÓN DE RIBONUCLEÓTIPO REDUCTASA Y RESISTENCIA A LA GEMCITABINA

Estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran un sinergismo citotóxico de la gemcitabina con el cisplatino. El mecanismo de este sinergismo no se conoce aunque se sugiere que los mecanismos de reparación de nucleótidos (NER: nucleotide excision repair) pueden ser la diana de este mecanismo citotóxico y por tanto la expresión de ERCC1 puede condicionar la respuesta. Por otro lado, como previamente se ha señalado, la sobre-expresión de RR puede ser un factor de resistencia *in vivo* a la gemcitabina.

Con la intención de valorar estos factores predictivos de respuesta, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón ha activado un ensayo en CNMP, estadio IV, en el que de forma prospectiva se estudia en DNA del suero la expresión de ERCC1 y RR en pacientes tratados con cisplatino-gemcitabina con el objetivo primario de valorar la respuesta de acuerdo con el perfil genético.

CONCLUSIONES

La individualización del tratamiento en el carcinoma de pulmón no microcítico basándose en el genotipo del paciente y del tumor constituye una línea emergente de gran interés. En estos momentos los estudios son muy

preliminares y se centran en una alteración genética puntual por lo que se precisan estudios confirmatorios antes de recomendar terapéuticas específicas en base

genética. Con la moderna tecnología es previsible que se definan perfiles genéticos que orienten el tratamiento diferenciado en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Haura EB. Treatment of advanced non-small cell lung cancer: A review of current randomised clinical trials and an examination of emerging therapies. *Cancer control; JMCC* 2001; 8: 326-36.
- Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of trials for advanced NSCLC: Sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1734-42.
- Carney DN. Lung Cancer-Time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 126-8.
- Schiller JH, Harrington D, Belani ChP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
- Johnson JA. Drug target pharmacogenomics: an overview. *Am J Pharmacogenomics*.
- Paik S. Incorporating cancer genomics into clinical trials. *Semin Oncol* 2001; 28: 305-9.
- Dolan ME, Schilsky RL. Silence is golden: gene hypermethylation and survival in large-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 6-7.
- Rosell R, Tarón M, O'Brate A. Predictive molecular markers in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 101-9.
- Britten RA, Liu D, Tessier A, et al. ERCC1 expression as a molecular marker of cisplatin resistance in human cervical tumors cells. *Int J Cancer* 2000; 89: 453-7.
- Dabholkar M, Bionner J, Bostik-Bruton F, et al. Messenger mRNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest* 1994; 94: 703-8.
- Merzger 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.
- Donalson KL, Goolsby G, Wahl AF, et al. Cytotoxicity of anti-cancer agents cisplatin and Taxol during cell proliferation and the cell cycle. *Int J Cancer* 1994; 57: 847-55.
- Giannakakou P, Sackett D, Kang Y, et al. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant beta-tubulins that exhibit impaired paclitaxel-driven polymeration. *J Biol Chem* 1997; 272: 17118-25.
- Monzó M, Rosell R, Sánchez JJ, et al. Paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1786-93.
- Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gen and irinotecan toxicity: A pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000; 60: 6916-21.
- Zhou BS, Tsai P, Ker R, et al. Overexpression of transfected human ribonucleotide reductase M2 subunit in human cancer cells enhance their invasion potential. *Clin Exp Metastases* 1998; 16: 43-9.
- Goan Y-G, Zhou B, Hu E, et al. Overexpression of ribonucleotide reductase as a mechanism of resistance to 2,2-difluorodeoxycytidine in the human KB cancer cell line. *Cancer Res* 1999; 59: 4204-7.
- Rosell R, Danenberg K, Gandara D, et al. Altered ERCC1 expression correlates with response to cisplatin (DDP)+gemcitabine (gmc) in non-small cell lung cancer patients (pts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 326a (Abstract # 1300).
- Font A, Tarón M, Rosell R, et al. UGT1a1 genotyping correlates with toxicity and survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with second-line CPT-11/Docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 340a (Abstract 1357).

Cáncer de pulmón no microcítico: perspectivas futuras

R. ROSELL

Servicio de Oncología Médica. Hospital Germá Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

El cáncer de pulmón de célula no pequeña constituye un paradigma del tratamiento del cáncer. Los resultados terapéuticos en estadio IV son de un 25-30% de respuestas, un tiempo a la progresión de 4 meses con una mediana de supervivencia de 8 meses, supervivencia al año del 30% y, a los dos años, inferior al 12%. Así mismo, el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada, estadios IIIA/B, pone en evidencia que la respuesta radiológica (con independencia de los criterios *WHO* o *RECIST*) no predice la respuesta real del tumor, aspecto que se detectó ya en su momento en el estudio del SWOG (Albain K, et al. *J Clin Oncol* 1995) y, así mismo, también recientemente en el tratamiento del tumor de Pancoast (Rusch VW, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001). En el último año el tratamiento del tumor del sulco superior ha sido una de las sorpresas más agradables. Sabido es que el tratamiento con irradiación preoperatoria induce una respuesta en dichos tumores del 30% a 5 años. La aplicación de quimioterapia preoperatoria con cisplatino/etopósido y 45 Gy produce una supervivencia cuya mediana de supervivencia a 4 años no se ha alcanzado.

Por el contrario, en estadios iniciales, la función de la quimioterapia preoperatoria o postoperatoria todavía no está completamente dilucidada (Depierre A, et al. *J Clin Oncol* 2002). La investigación de los factores pronósticos moleculares puede ser decisiva en el tratamiento y comprensión de las neoplasias y, en particular, en el cáncer de pulmón de célula no pequeña. En los estadios iniciales con resección quirúrgica estos factores moleculares pueden ser de un gran interés. Un ejemplo claro son los recientes resultados sobre la actividad de la telomerasa y también el estudio de la expresión de p16 mediante *Western Blot* y la evidente repercusión en la supervivencia de pacientes quirúrgicos (González-Quevedo R, et al. *J Clin Oncol* 2002).

El dilema que se cierne en los estudios de quimioterapia adyuvante en pacientes quirúrgicos puede estar motivado por el aumento de la capacidad reparadora del DNA en un subgrupo significativo de pacientes. Existen diversos tests funcionales que miden la capacidad reparadora del DNA, que a la vez constituye un parámetro de la vía metabólica *nucleotide excision repair* (*NER*). El grado de eficiencia de la vía metabólica *NER* influye en la citotoxicidad, fundamentalmente de los

agentes alquilantes y, aunque se desconoce su influencia sobre la acción de los taxanos, se presume que también podría influir de manera importante. La disminución de la capacidad reparadora del DNA se ha vinculado a la carcinogénesis pulmonar. Diversos estudios han utilizado un test funcional en linfocitos para la medición de la capacidad reparadora del DNA (*Host Cell Reactivation*). Curiosamente, se ha observado que estudiantes de medicina sometidos al estrés de los exámenes, tienen unos niveles elevados de la capacidad reparadora del DNA en relación a épocas estivales (Cohen L, et al. *J Behav Med* 2000). El incremento de la capacidad reparadora del DNA se asocia a una menor supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón tratados con combinaciones de cisplatino (datos todavía no publicados). También se ha observado que mediante la utilización del test *Host Cell Reactivation* el sexo femenino y en pacientes de edad superior a los 65 años la capacidad reparadora del DNA es menor. Diversos estudios de factores pronósticos han identificado el cisplatino, el sexo femenino y la edad como factores pronósticos (Albain K, et al. *J Clin Oncol* 1991. Paesmans M, et al. *J Clin Oncol* 1995).

En resumen, el aumento de la capacidad reparadora se asocia a resistencia a cisplatino y, por lo tanto, es presumible que de forma global sea muy difícil demostrar en los estudios de quimioterapia adyuvante el beneficio de la misma. La hipótesis es que la quimioterapia adyuvante puede mejorar la supervivencia de los pacientes quirúrgicos cuando no está aumentada la capacidad reparadora del DNA en los tumores.

La expresión del RNA mensajero del gen *ERCC1* es excelente marcador de la resistencia a cisplatino. En diversos estudios la sobreexpresión del gen *ERCC1* comporta una supervivencia significativamente menor en enfermos tratados con cisplatino u oxaliplatino. Asimismo, polimorfismos del gen *XPB* en el codón 751 se han relacionado con resistencia a oxaliplatino. Algunos estudios han correlacionado polimorfismos del gen *XPB* con una disminución de la actividad reparadora del DNA.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) realiza diversos ensayos con el objetivo de validar la importancia de diversos marcadores genéticos, especialmente para la validación de la predicción de respuesta y

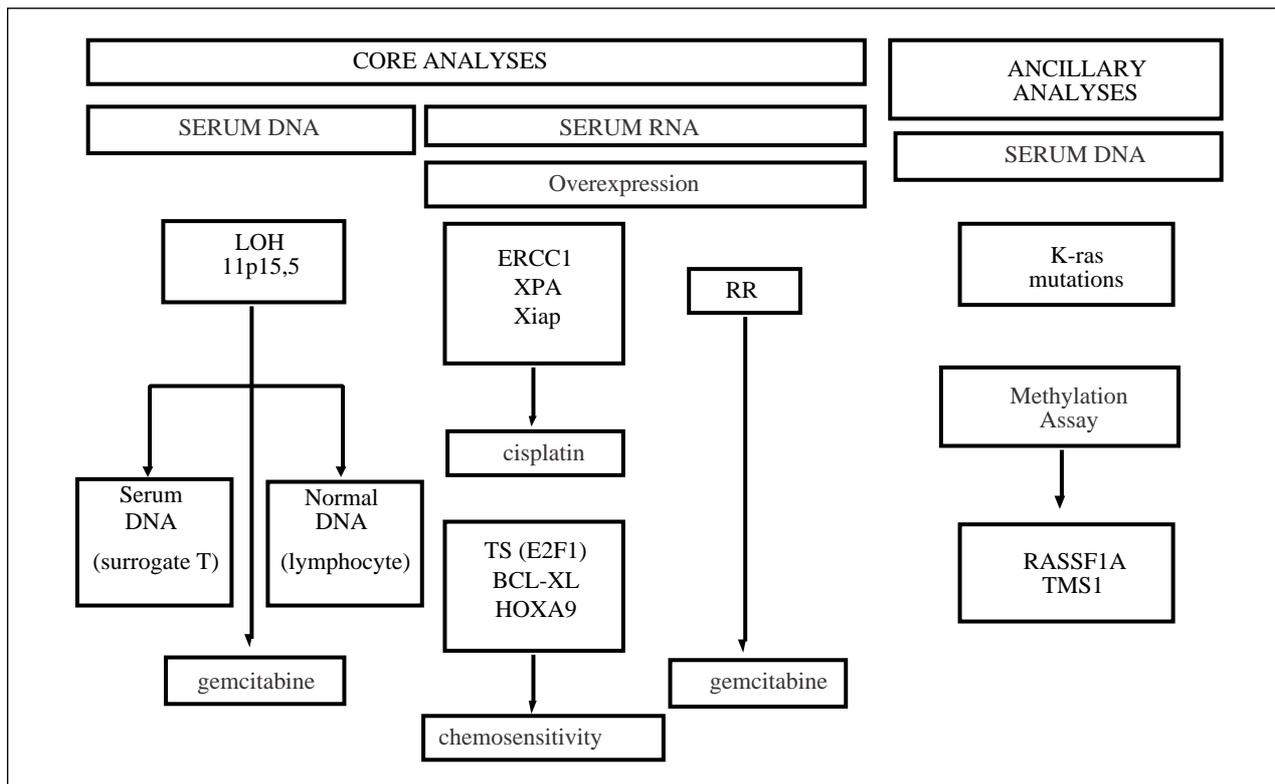


Fig. 1.

supervivencia a combinaciones con cisplatino. Entre dichos estudios se halla el GILT (*Genotypic International Lung Trial*) como un estudio de gemcitabina/cisplati-

no en pacientes metastásicos (Fig. 1), diversos estudios fase II y el estudio NATCH de quimioterapia neoadyuvante *versus* adyuvante en estadios quirúrgicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen L, Marshall GD, Cheng L, Agarwal SK, Wei Q. DNA repair capacity in healthy medical students during and after exam stress. *J Behav Med* 2000; 23: 531-44.
2. González-Quevedo R, Iniesta P, Morán A, de Juan C, Sánchez-Pernaute A, Fernández C, et al. Cooperative role of telomerase activity and p16 expression in the prognosis of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 254-62.
3. Rosell R, Crinò L. Permetrexed combination therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Sem Oncol* 2001; 28 (in press).
4. Rosell R, Felip E. Predicting response to paclitaxel/carboplatin-based therapy in non-small-cell lung cancer. *Sem Oncol* 2001; 28 (suppl 14): 37-44.
5. Rosell R, Fossella F, Milas L. Molecular markers and targeted therapy with novel agents: prospects in the treatment of non-small cell lung cancer. *Sem Oncol* 2002 (in press).
6. Rosell R. Managing poor performance non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1-3.
7. Rosell R, Monzó M, Alberola V, Taron M, Barnadas A, Sánchez JM, et al. Determinants of response and resistance to cytotoxics. *Sem Oncol* 2001; 28 (in press).
8. Rosell R, Monzo M, O'Brate A, Taron M. Translational oncogenomics: Towards rational therapeutic decision-making. *Curr Opin Oncol* 2002 (in press).

Cáncer de ovario avanzado: tratamiento de primera línea

A. POVEDA

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

El cáncer de ovario sigue liderando las causas de muerte por cáncer ginecológico en los países occidentales.

Aunque es cierto que ha habido mejoras en diagnóstico, cirugía y quimioterapia, especialmente en la última década, la supervivencia a 5 años apenas supera el 30%.

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 (1).

La estrategia terapéutica hoy por hoy recomendada para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado es cirugía citoreductora óptima (radical) seguida de 6 ciclos de poliquimioterapia, actualmente paclitaxel + carboplatino (2-4). 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 (5,6). Datos maduros mantienen esta tendencia (6,7).

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 (8-10).

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 (11).

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 (12). Así mismo su administración semanal se mostró tan activa y mejor tolerada que la trisemana en un estudio randomizado comparativo en segunda línea (13).

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) ha desarrollado estudios fase II de asociación con cisplatino o carboplatino en primera línea. La combinación docetaxel-carboplatino presentó neurotoxicidad moderada (5%), lo que unido a una actividad comparable al paclitaxel-carboplatino justificó un estudio fase III comparativo entre los dos esquemas (14). Los resultados se han presentado en la reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2001. Aunque se reporta menor toxicidad neurológica, otras toxicidades son mayores, por lo que no se debe considerar el nuevo standard 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 aumentar 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,...) como en forma de dobletes secuenciales (Topotecan®). Los resultados de estudios fase II sugieren buena actividad y toxicidad manejable (15-18) 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 (19,20), 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.

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 (Herceptin®) en este grupo de pacientes. Así mismo el empleo de inhibidores de la tirosinasa-

sa, como el Emodín, puede ser de utilidad en las pacientes resistentes, al sensibilizar las células tumorales que sobrexpresan el Her2/neu a diversos citostáticos, como el cisplatino, etopósido, doxorubicina o paclitaxel, fármacos de uso habitual en el tratamiento del cáncer de ovario (21)

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(22).

Finalmente hay que remarcar 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, GINECO, NSGO, AGO, etc.) (23). El Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) ha participado y participa como grupo asociado al GCIG en diversos estudios randomizados, teniendo previsto su incorporación al Intergroup durante el año 2002. Esta demostrado que trabajos aislados locales no pueden tener significación en el desarrollo de terapias nuevas, por su escasa potencia estadística y lento análisis de conclusiones, perdiendo un material y tiempo valiosos para el desarrollo del tratamiento del cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

- McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.
- Berek JS, Bertelsen K, duBois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statement. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl. 1): S87-S92.
- Ozols, RF. Optimum chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10 (suppl. 1), 33-37.
- Poveda A. Remarks and conclusions on ovarian cancer treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (suppl. 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.
- 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.
- Kaye, S. Is there any impact of new drugs on the outcome of treatment for ovarian cancer? Educational Book. 23rd ESMO Congress. 1998: 23-26.
- 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.
- Andersson H, Boman K, Rdderheim 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.
- Kaye SB. The integration of docetaxel into first line chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (suppl. 1): 31-3.
- 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, vol 35 suppl. 4 : S239.
- 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.
- 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.
- 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 .
- Harries M, Kaye SB. Recent advances in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10 (9): 1715-24.
- Eisenhauer EA, Dancey J. Impact of new non-cytotoxics in the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (suppl. 1): 68-72.
- Wang SC, Zhang L, Hortobagyi GN . Targeting HER2: Recent development and future direction for breast cancer patients. *Semin Oncol* 2001; 28 (suppl. 6) 18: 21-9.
- Kigawa j, Sato S, Shimada M. P53 gene status and chemosensitivity in ovarian cancer. *Hum Cell* 2001; 14 (3): 165-71
- Vermorken JB. On behalf of the GCIG. Intergroup Collaboration in ovarian cancer: The Gynecologic Cancer Intergroup (GCIC). *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (suppl. 1) 73-76.

Cáncer de ovario: tratamiento quimioterápico de segunda línea

C. MENDIOLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

PROGRESIÓN O RECURRENCIA

El cáncer de ovario en general y en especial los tumores serosos, es una entidad quimiosensible. De hecho, en estadios avanzados, III y IV, se alcanza un 50% de respuestas clínicas completas (TAC y CA-125 normales) y en torno al 30 % de remisiones parciales, lo que supone un 80% de remisiones clínicas globales. Sin embargo, el 80% de esas pacientes recidivan, con un intervalo libre de progresión de 18 a 24 meses, necesitando por tanto de tratamientos eficaces de segunda línea. Al mismo tiempo, de las pacientes en estadios iniciales, I y II, el 20-30% recidivan, precisando también de tratamientos de segunda línea.

Realizando un cálculo aproximado sobre 100 pacientes:

—El 30% son estadios iniciales y el 30% de ellos recidivan: 9%

—El 70% son estadios avanzados y el 80% recidivan: 56%

—Total aproximado de pacientes que necesitan al menos 2ª línea: 65%.

En situación de recurrencia, como norma general, el cáncer de ovario no es curable pero sí paliable en un porcentaje significativo de pacientes y situaciones.

FACTORES PRONÓSTICO

A comienzos de los 90 no existían ni taxanos, ni topotecan, ni la doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®), ni vinorelbina, ni gemcitabina, etc. Existía el cis-platino y el carboplatino y los investigadores trataban a las pacientes con estos fármacos y si recidivaban volvían a tratarlas de la misma forma o similar, pues no había muchas más opciones. En estas circunstancias, el grupo del Hospital Memorial de New York encontró que el intervalo libre de platino era muy importante de cara a conseguir una segunda respuesta a un esquema con platino. Analizaron 84 pacientes que tenían un intervalo libre entre los 2 esquemas con platino mayor a 4 meses y vieron que mientras mayor era el intervalo libre de platino mayor era la posibilidad de conseguir una nueva respuesta clínica e incluso patológica. Así, para pacientes con un intervalo libre de platino entre 5 y 12 meses la posibilidad de una respuesta clínica era del 27%, que subía al 33% si el

intervalo libre de platino era de 13 a 24 meses y que llegaba al 60% en pacientes con intervalo libre de platino superior a 2 años. El intervalo libre de platino era importante de cara a la platino-sensibilidad (1) (Tabla I).

TABLA I
RESPUESTA A LA 2ª LÍNEA CON PLATINO EN FUNCIÓN DEL INTERVALO LIBRE DE PLATINO (1)

Intervalo libre de platino (meses)	Respuesta (%)	Respuesta completa patológica (%)
>4	31/72 (43%)	10/72 (14 %)
5-12	27%	5%
13-24	33%	11%
>24	59%	22%

El mismo grupo del Memorial, analizando qué pacientes se podían considerar como platino-sensibles, encontraron que no sólo era importante el intervalo libre, sino también la existencia de una respuesta previa al régimen con platino. Pacientes que habían tenido una respuesta completa o parcial con un esquema de platino intravenoso conseguían una respuesta completa o parcial empleando cisplatino intraperitoneal asociado a VP-16 o arabinosido de citosina (Ara-C). Incluso se alcanzaban un 33% de respuestas completas patológicas en pacientes que antes habían respondido a platino intravenoso, que tenían enfermedad residual mínima, y que pasaban a cisplatino intraperitoneal asociado a VP-16 (2) (Tabla II). Dos conceptos por tanto para la platino-sensibilidad: intervalo libre de platino y respuesta previa a un régimen con platino.

TABLA II
RESPUESTAS A QT INTRAPERITONEAL (IP) CON CISPLATINO EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA PREVIA A QT SISTÉMICA CON CISPLATINO (2)

	Platino Sensible	Platino Refractario
RP+RC (QT IP)	56%	11%
RC (QT IP)	33%	3%

Posteriormente aparecen los nuevos fármacos, como el paclitaxel y en un estudio canadiense-europeo se analizaron 2 dosis de paclitaxel y 2 tiempos de infusión, siendo la conclusión que 175 mg/m² en 3 horas era el esquema más conveniente para 2ª línea (3). Analizando factores pronóstico favorables para respuesta, encontraron 3: la histología carcinoma seroso, el tamaño tumoral de la lesión mayor y la hemoglobina basal normal, no apareciendo el intervalo libre desde el último tratamiento. Este dato sorprendió a los investigadores, Dra. Eisenhauer y Drs. Vermorken y van Glabekke, quienes decidieron hacer un estudio más amplio de factores pronóstico para respuesta en 2ª línea, incluyendo pacientes tratados con paclitaxel, con 4-epidriamicina, docetaxel, gemcitabina y carboplatino. De esta forma analizaron unas 1.000 pacientes para factores pronóstico predictivos para respuesta en 2ª línea. Los resultados indican que factores pronóstico independientes eran (4):

—El tamaño de la lesión mayor (menor o mayor de 5 cm).

—El número de localizaciones tumorales (2 o menos frente a 3 o más).

—Histología carcinoma seroso-papilar.

No aparecía como factor pronóstico independiente el intervalo libre de platino.

Nos encontramos, por tanto, con factores pronóstico directamente relacionados con el volumen de tumor (tamaño de la lesión mayor, número de localizaciones tumorales) y otros factores relacionados con la biología de la enfermedad (histología carcinoma seroso-papilar), además de los factores pronóstico evolutivos, como era la respuesta al régimen previo con platino y el intervalo libre (Tabla III).

TABLA III

FACTORES PRONÓSTICO DE RESPUESTA
A SUCESIVAS QUIMIOTERAPIAS
EN CANCER DE OVARIO PRETRATADAS CON PLATINO

Estudios del Memorial (1,2)

Intervalo libre de platino
Respuesta al tratamiento previo con platino
Volumen tumoral

Estudio europeo-canadiense con taxol (3)

Tumores serosos
Tamaño tumoral
Hemoglobina basal normal

Análisis multivariante de 704 pacientes (4)

Tamaño de la lesión mayor (<5 cm)
Número de localizaciones tumorales (<2).
Histología (SROSOS)

GRUPOS PRONÓSTICO

Clásicamente (5), se definían 2 grupos pronóstico en pacientes recidivadas, en función al intervalo libre de platino:

1. Pacientes *platino-sensibles*: aquellas con remisión completa o parcial al tratamiento de primera línea con platino e intervalo libre de platino igual o mayor de 6 meses.

2. Pacientes *platino-refractarias*: estabilización tumoral como mejor respuesta al tratamiento con platino en la primera línea, o progresión durante el tratamiento de primera línea o intervalo libre de tratamiento menor de 6 meses.

Posteriormente, en una reunión de consenso celebrada en septiembre de 1998, se establecieron los 3 grupos siguientes (6):

1. *Enfermedad refractaria*: progresión durante el tratamiento inicial o antes de 4 meses de finalizado.

2. *Grupo intermedio*: intervalo libre de tratamiento entre 4 y 12 meses.

3. *Enfermedad recurrente sensible*: intervalo libre de tratamiento de más de 12 meses.

Las pacientes "platino-sensibles" o bien del "grupo intermedio" o con "enfermedad recurrente sensible" tienen una alta probabilidad de responder a un segundo tratamiento con platino, igual o parecido al empleado en primera línea, y de obtener supervivencias prolongadas. Por el contrario, las pacientes "platino-refractarias" o bien con "enfermedad refractaria" deben de tratarse con fármacos alternativos que hayan demostrado, al menos, un porcentaje de actividad en torno al 20% en esta situación (Tabla IV) (7,8).

ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN SEGUNDA LÍNEA

PACLITAXEL VS CAP (9)

Existe un estudio randomizado realizado en Italia por la Dra Colombo que se centra en pacientes con remisión completa al esquema inicial con platino e intervalo libre mayor de 12 meses. Ante la recidiva, se randomizaban entre paclitaxel solo o el régimen PAC (cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida). Tanto el porcentaje de remisiones completas como el intervalo libre de progresión eran mejor en el grupo de pacientes tratados con el esquema PAC, aunque las supervivencias globales no diferían. Su conclusión es que en estas circunstancias volver a un régimen con platino es el tratamiento de elección. Evidentemente no sabemos que hubiera pasado si se hubiera asociado un análogo de platino al paclitaxel o si se hubiera comparado con platino solo (Tabla V).

TABLA V

PACLITAXEL VS CAP EN CARCINOMA DE OVARIO
RECIDIVADO PLATINO-SENSIBLE (9)
79 pac. con RC o RP previa a platino y con ILP >12 m

Randomización

TAXOL 175/mg/m² en 3 h vs
CAP (500/50/500 mg/m²)

<i>Resultados</i>	<i>TAXOL</i>	<i>CAP</i>
RC	20%	32%
RP	29%	22%
Respuestas cruzadas	27% RP	43% RP
Supervivencia libre de PRG	7,3 M	18,9 M p=0,014
Supervivencia global	20,3 M	24,3 M p=0,873

TABLA IV
FÁRMACOS ACTIVOS EN SEGUNDA LÍNEA (7,8)

Fármaco	Autor (año)	R en platino-R	R en platino-S	Global
HMM	Rosen (1987)	–	–	25%
Paclitaxel	McGuire (1989)	24%	40%	30%
Tamoxifen	Hatch (1991)	–	–	18%
Ifosfamida	Markman (1992)	12%	19%	14%
Gemcitabina	Kaufmann (1995)	–	–	29%
Docetaxel	Kaye (1995)	–	–	21,5-31,5%
VP-16	Rose (1996)	26,8%	34,5%	–
Vinorelbina	Bajetta (1996)	–	–	15%
Topotecan	ten Bokkel (1997)	13,3%	28,8%	20,5%
	Gordon (2001)	6,5%	28,8%	17%
Caelix®	Muggia (1997)	–	–	25,7%
	Gordon (2001)	12,3%	28,4%	19,7%
Oxaliplatino	Piccart (2000)	–	–	16%
Capecitabina				

PACLITAXEL Y CARBOPLATINO
EN 3 ESQUEMAS DIFERENTES

El grupo francés “GINECO” tiene amplia experiencia en la asociación de paclitaxel y carboplatino en 2ª línea. Primero trataron un grupo de pacientes con una dosis “estándar” de carboplatino calculada para un AUC de 5. Más tarde, en un estudio randomizado, compararon paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas asociado a carboplatino AUC 6 o bien a carboplatino 300 mg/m². Ciclos cada 4 semanas. Con el esquema que utiliza carboplatino a un AUC de 5 consiguen un 42% de remisiones objetivas, que si las desmenuzamos respecto a sus características de platino-sensibilidad, vemos que de las pacientes platino-refractarias el 24% respondían a este esquema de 2ª línea, lo cual es lógico porque lleva paclitaxel. Pacientes con intervalo de recidiva entre 3 y 12 meses ya tenían un 33% de respuestas. Por último, las pacientes con intervalo de recidiva mayor de 12 meses respondían el 70%. Es decir, que en los esquemas de segunda línea para pacientes platino-sensibles, sigue siendo muy importante el intervalo libre de tratamiento o de platino (10) (Tabla VI). No había diferencias significativas en eficacia o toxicidad con los 2 esquemas comparados en el estudio randomizado (11). En pacientes recidivadas platino-sensibles, un esquema consistente en paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 5, cada 3 semanas, si recuperación hematológica, durante 6 ciclos, parece adecuado, y es el esquema que nosotros empleamos.

DOSIS DE PACLITAXEL (3,12)

El estudio europeo-canadiense, ya comentado, comparaba en 2ª línea 2 dosis de paclitaxel: 175 mg/m² vs 135 mg/m², y 2 tiempos de infusión: 3 horas vs 24 horas. La conclusión es que la infusión de 3 horas es tan activa

TABLA VI
PACLITAXEL + CARBOPLATINO (10, 11)

	RG	ILP	SG
AUC 5	42%*	6 m	14 m
*Platino resistente 24%			
Recidiva 3-12 m 33%			
Recidiva >12 m 70%			
AUC 6	45%	11 m	20 m
300 mg/m ²	32%	10 m	17 m
p=0,16 p=0,13 p=0,19			

como 24 horas, con menor mielotoxicidad. En cuanto a la dosis, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuestas globales ni en la supervivencia global, si bien el tiempo hasta la progresión fue superior en las pacientes que recibieron 175 mg/m². Desde entonces, la dosis de 175 mg/m² en 3 horas fue considerado el esquema de elección (3).

Un estudio posterior del GOG (GOG 134), comparaba en segunda línea 3 dosis de paclitaxel en infusión de 24 horas, observándose que los resultados no eran muy diferentes entre 175 mg/m² y 250 mg/m² y la toxicidad mayor para el esquema con mayor dosis (Tabla VII) (12).

TABLA VII

TAXOL 135 (cerrado), 175, 250 (+G-CSF 5/10) MG/M²
EN 24 HORAS, EN 2ª LÍNEA DEL CARCINOMA DE OVARIO
(GOG 134) (12)

8/92 a 2/95, 163 pac 175 mg/m² y 171 pac 250 mg/m²

	RG	SLP	SG	Toxicidad
175	27,5%	4,8 m	12,5	MENOR
250	36%	5,3 m	11,7	MAYOR

Si desmenuzamos este estudio del GOG en función de la respuesta previa a platino y de la histología, encontramos datos sorprendentes. En pacientes sin respuesta previa a platino e histología seroso-papilar se obtenía un 37% de RO con paclitaxel en 2ª línea. En mucinosos y células claras 4,8%. Situación intermedia con 19% de respuestas para el grupo de endometrioides y no clasificados. Por el contrario, en pacientes con respuesta previa a platino, las respuestas eran más altas, oscilando entre el 43 y el 66% en las pacientes con tumores serosos (media 55%). Frente a ello 0% de respuestas en mucinosos y células claras. Cifra intermedia en otros adenocarcinomas. Por tanto, en la platino-sensibilidad es importante la respuesta al régimen previo con platino, el intervalo libre de platino y también la histología, pues no es lo mismo tratar un carcinoma seroso, que un endometriode/indiferenciado o que un mucinoso/células claras, entidades estas últimas en las que las respuestas son anecdóticas (Tabla VIII).

TABLA VIII

TAXOL 135(cerrado), 175, 250 (+G 5/10) MG/M² EN 24 HORAS, EN 2ª LÍNEA DEL CARCINOMA DE OVARIO (GOG 134) (12)
Respuesta en relación a histología y sensibilidad a platino previo

	175 mg/m ²	250 mg/m ²	Total
<i>No respuesta a platino previo</i>			
Ca. Serosos	28,4%	45,1%	37%
Mucinosos/ Células claras	0,0%	6,3%	4,8%
Otros ADC	12,1%	28%	19%
<i>Respuesta a platino previo</i>			
Ca. Serosos	66,6%	43,7%	55%
Mucinosos/ Células claras	0,0%	0,0%	0,0%
Otros ADC	33,3%	27,3%	30%

PACLITAXEL VS TOPOTECAN (13).

En 1997, se publica en J Clin Oncol por ten Bokkel Huinink y cols., el estudio comparando topotecan (1.5 mg/m² en infusión de 30 min, por 5 días, cada 3 semanas) frente a paclitaxel (175 mg/m² en infusión de 3 horas, cada 3 semanas), en la segunda línea del carcinoma de ovario. La inclusión requería enfermedad medible bidimensional. Los resultados numéricamente eran superiores para topotecan, aunque la diferencia no alcanzaba significación estadística en ninguno de los parámetros analizados. Las respuestas globales eran del 20,5% para topotecan y 14,0% para paclitaxel. Si desmenuzamos los datos en función de la platino-sensibilidad, en las pacientes platino-resistentes las respuestas bajaban al 13% para topotecan y 6,7% para paclitaxel. Por el contrario, en las pacientes platino-sensibles las respuestas subían al 28% para topotecan y 20% para paclitaxel (Tabla IX).

TABLA IX

TOPOTECAN VS PACLITAXEL PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO RECIDIVADO (13).

	Topotecan n=112	Paclitaxel n=114	Valor p
Respuestas	20,5%	14,0%	0,196
Duración media	25,9 s	21,6 s	0,476
PT-Resistente	13,3%	6,7%	0,303
PT-Sensible	28,8%	20%	0,213
Tiempo a PRG	18,9 s	14,7 s	0,072
Supervivencia	63,0 s	53,0 s	0,872
Neutropenia G3-4	65,3%	30,1%	(% de ciclos)
Trombopenia G3-4	24,9%	0,6%	(% de ciclos)

PACLITAXEL VS OXALIPLATINO (14)

La EORTC comparó en segunda línea y en pacientes con intervalo libre menor de 12 meses, oxaliplatino frente a paclitaxel y los resultados son similares. Sin embargo, oxaliplatino conseguía más respuestas en pacientes con intervalo libre de entre 6 y 12 meses, pacientes teóricamente más platino-sensibles, lo cual es lógico pues es un análogo de platino. En otro estudio francés se confirma la mayor actividad de oxaliplatino en pacientes platino-sensibles. Por tanto, seguimos encontrando que en pacientes platino-sensibles todos los fármacos funcionan mejor (Tabla X).

TOPOTECAN VS OXALIPLATINO (15)

La compañía Debiopharm promovió un estudio a nivel europeo liderado por el Dr. Vermorken cuyos primeros resultados han sido presentados en la reunión de ASCO del 2001 en San Francisco.

Se incluyeron 158 pacientes tratadas previamente con platino (cis o carboplatino), con o sin paclitaxel, en 2ª o 3ª línea. El intervalo libre de platino debía ser menor o igual a 12 meses. La randomización incluía:
—Topotecan, 1,5 mg/m²/día, en infusión de 30 minutos, durante 5 días, cada 3 semanas.

—Oxaliplatino, 130 mg/m², en infusión de 2 horas, día 1º, cada 3 semanas.

Los resultados, descritos en la Tabla XI, demuestran similares resultados. El estudio sobre calidad de vida arrojó también resultados parecidos. Como era esperable, la toxicidad hematológica y la alopecia fueron mayores con topotecan y la toxicidad neurológica periférica con oxaliplatino. La supervivencia global fue similar en pacientes platino sensibles pero mejor para topotecan en pacientes platino resistentes.

TABLA X

PACLITAXEL VS OXALIPLATINO. ESTUDIO EORTC (14)
Taxol 175 mg/m² en 3 h vs Oxaliplatín 130 mg/m² en 2 h C 3s

Taxol 7 RP (17% 95% IC 7-32): 5 IL 0-6 m y 2 IL 6-12 m

Oxaliplatino 7 RP (16%, 95% IC 6-29): 2 IL 0-6 m y 5 IL 6-12 m

Estudio fase II francés. Oxaliplatino 130 mg/m² en 3 h

<i>Platino sensibilidad</i>	<i>Nº pac</i>	<i>RC</i>	<i>RP</i>	<i>RM</i>	<i>EE</i>	<i>PT</i>	<i>< CA-125</i>
Sensible	17	1	7	4	4	1	11/15
Refractario	13	–	1	–	4	8	4/13
Total	30	1	8	4	8	9	15/28

TABLA XI

TOPOTECAN VS OXALIPLATINO (15)

	<i>Oxaliplatino</i> <i>N=79</i>	<i>Topotecan</i> <i>N=79</i>	<i>p-valor</i>
Respuestas completas	2 (2,5%)	2 (2,5%)	NS
Respuestas parciales	11 (14%)	9 (11,5%)	NS
Respuestas globales	13 (16,5%)	11 (14%)	NS
PFI < 6 m	5/51 (9,8%)	6/53 (11,3%)	–
PFI > 6 m	8/28 (18,6%)	5/26 (19,2%)	–
M de respuesta (s)	30,1 s	28 s	NS
M TTP (s)	13,9 s	20,9 s	0,3857 (NS)
PFI < 6 m	11,1 s	18,6 s	NS
PFI > 6 m	24,1 s	22,3 s	NS
M OS (s)	38 s	45,4 s	0,0743 (NS)
PFI < 6 m	29,4 s	39,4 s	0,027 (S)
PFI > 6 m	44,1 s	48,1 s	NS

TOPOTECAN VS DOXORUBICINA

LIPOSOMAL PEGILADA (CAELYX®) (16)

En este estudio multicéntrico internacional, en el que participaron 104 centros de Europa y Estados Unidos, se comparaba en 2ª línea la doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®) 50 mg/m² en infusión de 1 hora, cada 4 semanas, frente a topotecan 1,5 mg/m² IV x 5 días, cada 3 semanas. Se incluyeron 474 pacientes con reciva o no respuesta a la primera línea con platino y tumor medible. 239 fueron tratadas con la doxorubicina liposomal pegilada y 235 con topotecan. Aproximada-

mente la mitad eran platino-sensibles (220) y la mitad platino-resistentes (254). Los resultados se reflejan en la tabla XII:

TABLA XII (16)

CAELYX® VS TOPOTECAN

<i>Resultados</i>	<i>N=239</i>	<i>N=235</i>	
Respuestas	19,7%	17,0%	(p=0,390)
Respuestas en PS	28,4%	28,8%	(p=0,964)
Respuestas en PR	12,3%	6,5%	(p=0,118)
Tiempo hasta progresión (m)	16,1 s	17 s	(p=0,095)
PS	28,9 s	23,3 s	(p=0,037)
PR	9,1 s	13,6 s	(p=0,733)
Supervivencia (m)	60 s	56,7 s	(p=0,341)
PS	108 s	71,1 s	(p=0,008)
PR	35,6 s	41,3 s	(p=0,455)

PS = platino sensible; PR = platino resistente; m= meses; s= semanas.

<i>Toxicidad</i>	<i>Caelyx®</i>	<i>Topotecan</i>
Neutropenia G3-4	12%	77%
Anemia G3-4	5%	28%
Trombocitopenia G3-4	1%	34%
Leucopenia G3-4	10%	50%
Eritrodisestesia palmo-plantar G3-4	23%	0%
Alopecia G3-4	1%	6%
Estomatitis G3-4	8%	0,4%
Muertes por toxicidad	0 p	3 p (sepsis)
Dosis reducidas	27,2%	51,9%

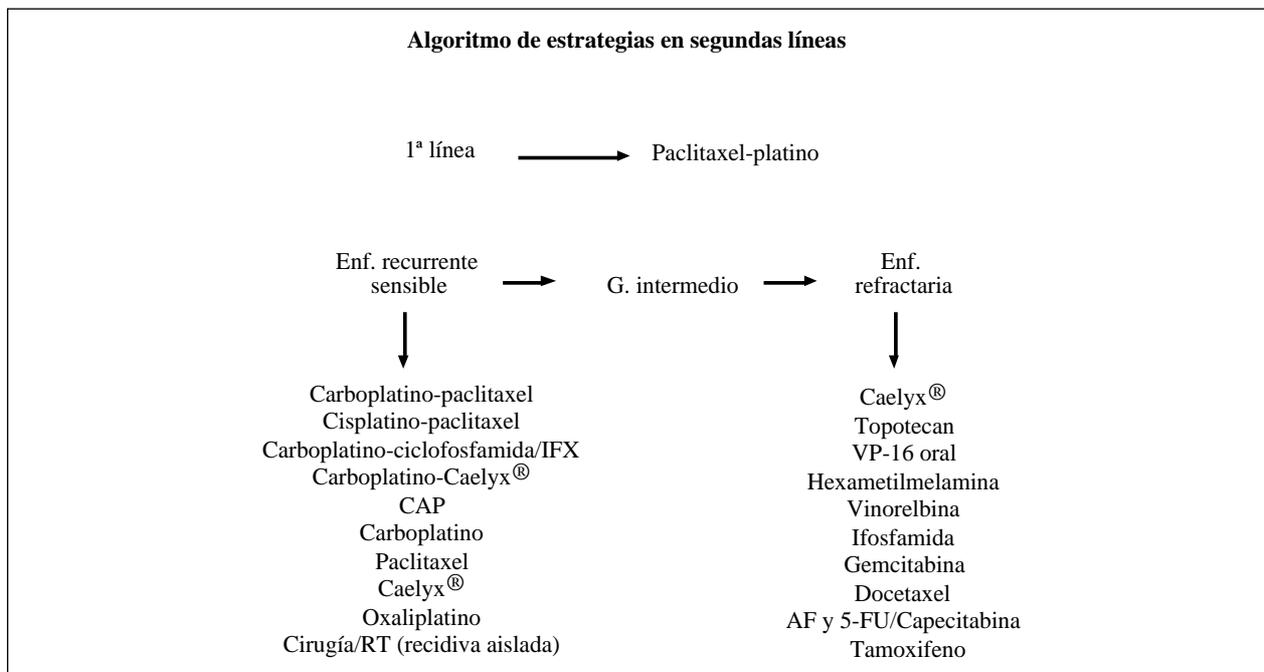
Estos resultados indican que el porcentaje de respuestas y supervivencia son similares para ambos grupos, pero hay superioridad en supervivencia libre de

progresión (5,5 s) y en supervivencia global (37 s) para pacientes platino-sensibles (PS) tratadas con Caelyx®.

La superior supervivencia, en pacientes platino-sensibles, la menor toxicidad hematológica y el esquema de administración más simple, hacen de Caelyx una opción clara en el tratamiento de segunda línea del carcinoma de ovario avanzado (16).

4. *Topotecan* 1,5 mg/m² en infusión de 30 minutos x 5 días, cada 3 semanas.

Para evitar toxicidad hematológica no esperada, la dosis en cada paciente se individualizará dependiendo de función renal (aclaramiento de creatinina), naturaleza y cantidad de tratamientos previos, toxicidad hematológica previa, estado general y enfermedades concurrentes (17).



SEGUNDAS LÍNEAS

1. *Paclitaxel* y *carboplatino*

Paclitaxel 175 mg/m² en 3 horas. Premedicación habitual.

Carboplatino AUC 5.

Cada 3-4 semanas, según recuperación hematológica.

2. *Paclitaxel* 175 mg/m² en infusión de 3 horas.

Premedicación habitual, 30 minutos antes, con:

—Dexametasona 20 mg IV.

—Dexclorfeniramina 5 mg IV.

—Ranitidina 50 mg IV.

Cada 3 semanas.

3. *Adriamicina intraliposomal pegilada (Caelyx®)* 50 mg/m² en infusión de 1 hora, cada 4 semanas.

Premedicación con:

—Hidrocortisona 100 mg IV.

—Dexclorfeniramina 5 mg IV.

—Ranitidina 50 mg IV.

También, asociar piridoxina (vit B6) para reducir la toxicidad cutánea.

5. *Ifosfamida* 1,2 gr/m² IV x 5 días, cada 3 semanas. Mesna 20% con la ifosfamida y 40% oral a las 4 y 8 horas, los 5 días.

6. *Hexametilmelamina* 200 mg vía oral, cada 12 horas, durante 14 días seguidos de 14 de descanso y volver a empezar.

7. *Docetaxel* 75-100 mg/m², cada 3 semanas.

—Premedicación habitual con dexametasona 8 mg vía oral, días -1, 0 y 1.

8. *Gemcitabina* 1.000 mg/m² en infusión de 30 minutos, semanal, durante 3 semanas y descansar la 4ª.

9. *Vinorelbina* 25 mg/m² en infusión de 20 minutos, cada semana.

10. *VP-16 (administración oral)* 50 mg/m² durante 21 días, cada 4 semanas

11. *5-fluorouracilo asociado a ácido folínico*, según esquema de Gramont en carcinoma colo-rectal. Capecitabina, dosis habituales.

12. *Tamoxifeno* 40 mg cada 12 horas x 28 días, seguido de 20 mg cada 12 horas, hasta progresión. Respuestas descritas en tumores serosos de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second line-platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-93.
2. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1801-5.
3. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink, 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: 2654-8.
4. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Annals of Oncol* 1997; 8: 963-8.
5. Thigpen JT, Vance RB and Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993; 71: 1559-64.
6. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Annals of Oncology* 1999; 10 (supl. 1): S87-S92.
7. González A, Mendiola C. Tratamiento de la enfermedad recurrente. *Nuevos fármacos. Revisiones en Cáncer* 1999; 13 (supl. 1): 37-48.
8. Markman M, Bookman MA. Second-line treatment of ovarian cancer. *The Oncologist* 2000; 5: 26-35.
9. Colombo N, Marzola M, Parma G, et al. Paclitaxel versus CAP (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin) in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase II study. *Proc. ASCO* 1996, abstr 749.
10. Guastalla JP, Pujade-Lauraine e, Weber H, et al. Efficacy and safety of the paclitaxel and carboplatin combination in patients with previously treated advanced ovarian carcinoma. *Annals of Oncology* 1998; 16: 1494-7.
11. Vincent P, Guastalla JP, Piedbois P. Taxol + carboplatin combination in pretreated ovarian cancer: a randomized comparison of 2 carboplatin dose calculation (AUC vs BSA). *Proc ASCO* 1998; 17: 377a. (abstr 1453).
12. Omura GA, Brady MP, Delmore JE, et al. A randomized trial of paclitaxel at 2 dose-levels and filgastrin (G-CSF) at 2 doses in platinum pretreated epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group, SWOG, NCCTG, and ECOG study. *Proc ASCO* 1996; 15: 280 (abstr 755).
13. Ten Bokkel Huinink W, Gore M y Carmichael J. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183-93.
14. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1193-202.
15. Vermorken JB, Gore M, Perren T, et al. Multicenter randomized phase II study of oxaliplatin or topotecan in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer patients. *Proc ASCO* 2001. 20: 212a (abstr 847).
16. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22.
17. Armstrong D, O'Reilly S. Clinical guidelines for managing topotecan-related hematologic toxicity. *The Oncologist* 1998; 3: 4-10.

Nuevos fármacos en investigación en el cáncer de ovario

A. JIMÉNEZ LACAVE, I. PALACIO, M. SIERRA*, Y. FERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. *Unidad de Cultivo de Tumores. Hospital Central de Asturias. Oviedo

En una reunión previa sobre *Revisiónes en Cáncer* se analizaron los fármacos activos en el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario (1). Hoy en día son nueve los agentes antitumorales útiles en el tratamiento de las enfermas con carcinoma de ovario recurrente a una o varias líneas de tratamiento: antraciclinas (Caelyx®), topotecán, etopósido, tamoxifeno, gemcitabina, hexametilmelamina, alquilantes (ifosfamida), oxaliplatino y vinorelbina (1-3). El mejor uso de estos fármacos según las circunstancias de la enferma ha sido revisado en publicaciones previas (1,2).

En esta ocasión analizaremos los nuevos fármacos en investigación que han mostrado alguna actividad en el cáncer de ovario en modelos preclínicos y en las fases iniciales de investigación clínica. En la tabla I se exponen estos fármacos por orden alfabético. Para analizar su actividad los hemos ordenado en el texto de forma convencional en diferentes grupos según su mecanismo de acción.

GRUPO I. INTERCALANTES DEL ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN)

—*Irofulven*. Derivado semisintético del sesquiterpeno illudín S producido por el hongo *Omphalotus illudens* y especies relacionadas. Ha demostrado actividad en estudios fase II para el tratamiento de enfermas con cáncer epitelial de ovario.

—*PNU-159548*. Derivado de idarubicín y perteneciente a las "alkylcylines", una nueva clase de compuestos antitumorales cuya actividad antitumoral se debe tanto a sus propiedades alquilantes como a su capacidad para intercalarse en el ADN. En un estudio patrocinado por Pharmacia-Upjohn, este fármaco demostró actividad tanto en grupos de enfermas con cáncer epitelial de ovario potencialmente sensibles, como resistentes al platino (datos pendientes de publicar).

GRUPO II. ANTIMETABOLITOS

—*Raltitrexed* (ZD-1694, Tomudex®). Análogo de la quinazolina que entra en las células gracias al transportador de folatos reducidos y que es poliglutamado intracelularmente. En esta forma actúa como un inhibidor directo y específico de la timidilato sintasa. En un estudio patroci-

nado por Astra-Zéneca y realizado por el GOG se observaron tres respuestas en 28 enfermas tratadas.

—*ZD-9331*. Antifolato análogo al raltitrexed, pero que no es sustrato para la folilpoliglutamato sintetasa y por tanto no sufre poliglutamación intracelular, mostrando un espectro de acción diferente al raltitrexed. Astra-Zéneca está patrocinando un estudio fase II aleatorizado con ZD9331 +/- topotecán en enfermas con cáncer de ovario recurrente.

GRUPO III. AGENTES ANTIMICROTÚBULO

—*BMS-247550*. Análogo semisintético del producto natural epothilona B que presenta un mecanismo de acción similar al paclitaxel (estabiliza los microtúbulos) pero que sigue mostrando actividad, tanto *in vitro* como *in vivo*, en tumores humanos resistentes al paclitaxel. El Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NCI) está llevando a cabo un estudio fase II en enfermas con cáncer de ovario.

—*CI-980*. Es un producto de síntesis que se une a la tubulina en el mismo lugar que lo hace la colchicina, inhibiendo la polimerización de los microtúbulos. En un estudio fase II realizado por el GOG se evidenció una respuesta en un grupo de 25 enfermas con cáncer de ovario resistente a cis-platino. En otro estudio realizado en el *M.D. Anderson* utilizando este fármaco en infusión continua en enfermas con carcinoma de ovario refractario, la actividad fue muy escasa.

—*Vinflunina* (VFN). Se trata de un alcaloide bifluorado derivado de la vinorelbina desarrollado por los laboratorios Pierre-Fabre). El interés de este fármaco radica en que a igual dosis que su antecesor produce mucha menos neurotoxicidad, por lo que se augura un mayor índice terapéutico. Pierre-Fabre ha puesto en marcha un estudio fase II multicéntrico en el que participan 14 centros de Europa (2 en España) en enfermas con cáncer de ovario recurrente.

GRUPO IV. INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA

—*9-aminocamptotecina* (9-AC). Este fármaco fue desarrollado por el NCI y mostró poca actividad en la

TABLA I
ENUMERACIÓN DE LOS NUEVOS FÁRMACOS
EN CÁNCER DE OVARIO

Denominación	Grupo
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-nitrocarnitotecina (9-NC).	IV
O	
ONYX-015	XI
OSI-774	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

clínica. Sin embargo, dada la gran actividad de este fármaco en los modelos tumorales *in vitro* se está realizando un estudio fase I utilizando el fármaco por vía interperitoneal con formulación coloidal.

—*Irinotecán (CPT 11)*. Los estudios clínicos con este fármaco han sido realizados en Japón y los datos de su actividad son de interés, aunque no sabemos si supera en eficacia al topotecán, que es un fármaco de referencia en el tratamiento de segunda línea del carcinoma de ovario (1-3). En el momento actual se están realizando ensayos clínicos con irinotecán en primera línea de tratamiento del carcinoma de ovario.

—*Lurtotecán (GI 147211)*. Análogo de la camptotecina, soluble en agua que demostró actividad en un estudio fase II en enfermas con carcinoma de ovario realizado por la EORTC. Una nueva formulación en liposomas (NX-211) ha demostrado en tumores animales un índice terapéutico muy superior al GI-147211. El NCI está llevando a cabo un estudio fase II aleatorizado con lurtotecán con dos esquemas de administración.

—*9-nitrocarnitotecina (9-NC)*. Este análogo de la camptotecina tiene la particularidad de poder ser administrado por vía oral y por aerosoles. En enfermas con cáncer de ovario auténticamente resistentes a cisplatino este compuesto mostró un 7% de actividad. El grupo GOG y la EORTC están llevando a cabo estudios fase II en enfermas con tumores potencialmente sensibles a cisplatino administrando este fármaco por vía oral.

GRUPO V. INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

—*IM-862*. Versión sintética de un dipéptido de origen natural (aislado del timo) que presenta actividad antitumoral debido a varios mecanismos de acción entre los que destaca la inhibición de la angiogénesis y la estimulación del sistema inmune. Debido a su pequeño tamaño se absorbe a través de las membranas mucosas y por tanto, su sistema de auto administración es en forma de gotas nasales. La empresa Cytran está patrocinando un estudio fase III con taxol + carboplatino +/- IM-862.

—*Talidomida*. Un grupo de investigación de la fundación inglesa ICRF está llevando a cabo un estudio fase II aleatorizado con carboplatino +/- talidomida en enfermas con carcinoma de ovario avanzado como tratamiento de 1ª línea.

GRUPO VI. INHIBIDORES DE LAS METALOPROTEINASAS

—*Marimastat (BB-2516)*. Se trata de un inhibidor de las metaloproteinasas (MP), que se puede administrar por vía oral con mejores propiedades farmacocinéticas que el batimastat (primer inhibidor de las MP). En un estudio fase I asociado a carboplatino se demostró que la asociación era factible y la toxicidad aceptable.

—*Bryostatín*. Lactosas macrocíclicas de origen natural moduladoras de la actividad de la proteínquinasa-C indirectamente inhibe las MP-1, MP-3, MP-9, MP-10 y MP 11. En estudios fase I mostró actividad en enfermas con carcinoma de ovario. En EE.UU. se están

realizando estudios de fase II (ver también este fármaco en el grupo XI).

GRUPO VII. ANÁLOGOS DEL CISPLATINO

—*BBR-3464*. Se trata de un análogo del platino que contiene 4 grupos amino con dos moléculas de platino incorporadas, por lo que en total contiene 3 núcleos de platino. Tiene la particularidad de formar diferentes aductos del ADN en comparación a otros análogos mononucleares del cisplatino. Su estudio tiene gran interés porque ha mostrado actividad en tres líneas celulares de cáncer de ovario que eran intrínsecamente resistentes al cisplatino.

—*Nedaplatino*. Se trata de un análogo del cisplatino cuya farmacocinética y toxicidad es similar al carboplatino. En fase II se demostró una respuesta en 18 enfermas con carcinoma de ovario resistente.

—*Satraplatino*. Se trata de un análogo del cisplatino con un perfil de toxicidad análogo al carboplatino, pero con la ventaja de poder ser utilizado por vía oral. En estudios fase I este fármaco demostró actividad en alguna enferma con carcinoma de ovario tratada previamente con cisplatino.

—*ZD-0473*. Esta molécula fue inicialmente estudiada por Astra-Zéneca. Se trata de un derivado del cisplatino que incorpora un radical metil-pirimidina en un grupo amino. En estudios fase I y II la toxicidad limitante de dosis fue la mielosupresión y con el rango de dosis utilizada en estos estudios no se observó toxicidad renal ni neurológica; hubo respuestas en enfermas con cáncer de ovario previamente tratadas.

GRUPO VIII. RESISTENCIA MÚLTIPLE A DROGAS

Los fármacos que se incluyen en este apartado no son citostáticos.

—*Carboxyamidotriazole (CAI)*. Es un inhibidor de la glicoproteína P. Se ha demostrado que este fármaco tiene la capacidad de inhibir colonias de cultivos de líneas celulares de cáncer de ovario. Se están realizando en la actualidad ensayos clínicos con CAI.

—*Valspodar (PSC-833)*. Es un análogo de la ciclosporina-D desarrollado por Novartis que bloquea los canales del calcio necesarios para que la glicoproteína P-170 secrete citostáticos en aquellos cánceres de ovario en los que esta actividad biológica existe de forma intrínseca. En el momento actual se está realizando un estudio fase III en el que este fármaco se administra en primera línea en pacientes con carcinoma de ovario avanzado (CBDCA+TAXOL+/- PSC833).

GRUPO IX. DIFERENCIACIÓN CELULAR

—*Fenretidina (4-HPR)*. La fenretidina es un retinoides que es eficaz en el cáncer de ovario trasplantado al ratón e incrementa la actividad antitumoral del cisplatino cuando se utiliza en el mismo modelo tumoral. En el

momento actual se están realizando estudios de fase II con este fármaco en enfermas con carcinoma de ovario tratado previamente con platino y taxol (INC-USA).

GRUPO X. ANTICUERPOS MONOCLONALES

—*Ovarex (oregomovab)*. Se trata de una forma de terapia de inducción anti-idiotípica en la que anticuerpos murinos específicamente tratados inducen la producción de análogos autólogos del CA-125. Se ha observado que esta respuesta inmune ha implicado un aumento de la supervivencia en las enfermas en las que se utilizó este anticuerpo en el diagnóstico por inmunoescintigrafía. En el momento actual se están llevando a cabo ensayos clínicos patrocinados por la compañía AltaRex.

—*Theragyn (anticuerpo monoclonal unido a yttrio 90)* Se trata de un anticuerpo monoclonal murino con especificidad frente a un epítipo de la mucina de las células epiteliales que está presente en el 90% de las células del carcinoma de ovario. Este anticuerpo unido a yttrio-90 ha demostrado actividad en enfermas con carcinoma de ovario cuando el fármaco se introduce por vía intraperitoneal. En el momento actual se está finalizando un estudio fase III (patrocinado por Abbott/Antisoma) en enfermas con carcinoma de ovario avanzado en las que tras la finalización de quimioterapia no se evidencia por laparoscopia enfermedad residual.

—*Anticuerpo monoclonal anti-CEA marcado con I-131*. Existen ensayos clínicos en los que se ha observado actividad con este fármaco por vía intraperitoneal en enfermas con tumor residual mínimo tras haber finalizado el tratamiento completo de quimioterapia en primera línea.

—*Anticuerpo monoclonal anti-CC-49 marcado con lutecio-177*. En los primeros ensayos clínicos en que se estaba utilizando este fármaco por vía intraperitoneal se observó actividad en enfermas con cáncer de ovario, siendo la toxicidad limitante de dosis la mielosupresión.

—*Anticuerpos monoclonales biespecíficos*. Se trata de anticuerpos monoclonales con una especificidad dual: por una parte reconocen la molécula CD-3 en la superficie de los linfocitos T y por otra el antígeno MOV-18 del cáncer de ovario.

GRUPO XI. MISCELÁNEA

—*Bryostatín*. Se trata de un modulador de la proteinquinasa C. En la actualidad el NCI está patrocinando un estudio fase II. En el Reino Unido el grupo *Cancer Research Campaign* está llevando a cabo un estudio fase II con bryostatín como fármaco único en enfermas con carcinoma de ovario resistente a cisplatino previamente tratadas.

—*ISIS-3521* (inhibidor de la proteinquinasa-C alfa). *ISIS-5132* (inhibidor de la c-raf-quinasa). En el momento actual se están realizando estudios fase II en enfermas con carcinoma de ovario.

—*OS I-774*. Es un inhibidor de la tirosinquinasa que regula el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Ha mostrado actividad en enfermas con carcinoma de ovario refractario.

—*Tirapazamina (TPZSR-4233, Tirazone)*. Compuesto selectivamente tóxico para células hipóxicas (comunes en tumores sólidos) cuya acción antitumoral se basa en la formación de una radical libre, en presencia de bajas presiones de oxígeno, que produce daños en el ADN y muerte celular. En el momento actual se está realizando un estudio fase II en enfermas con cáncer de ovario por el “*Gynecologic Oncology Group*” (GOG).

—*Taurolidina*. Es un antibiótico que actúa evitando la adhesión de la superficie de las células epiteliales. Ha demostrado actividad en líneas de cáncer de ovario humano trasplantado al ratón. En EE.UU. se

está estudiando este fármaco como terapia de consolidación en enfermas con enfermedad residual tras “*second look*”.

—*ONYX-015*. Se trata de un adenovirus que incorpora el gen de la proteína P-53, que expuesto a células con cáncer de ovario en las que existe mutación en dicho gen, incorpora con más afinidad el material genético normal que el mutado y hace a la célula más sensible a los citotóxicos al inducir la apoptosis por activación de las rutas bioquímicas ante el ADN dañado. La administración de ONYX-015 por vía intraperitoneal en mujeres con cáncer de ovario ha demostrado actividad, aunque presentaron procesos febriles y dolor abdominal que limitaron la continuación del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Lacave A, Palacio Vázquez I, García Fernández I. Tratamiento quimioterápico de segunda línea en el cáncer de ovario avanzado. *Rev Cáncer* 1999; 13 (S2): 11-9.
2. Conte PF, Ciani C, Tanganelli L, Gadducci A. Ovarian cancer: optimal chemotherapy in relapsed disease. *An Oncol* 2000; 11(S3): 145-50.
3. Trimble EL. Innovative therapies for advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27 (S7): 24-30.

Cáncer de ovario: tratamiento adyuvante estadios I y II

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico 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).

Es necesario insistir en que sin unos mínimos quirúrgicos, las enfermas no deben ser incluidas en ensayos clínicos de adyuvancia (3, 5-7). 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 (5). 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 ó II de la FIGO en la primera exploración quirúrgica (8), o diseminación a ganglios linfáticos en el 15 y 17% de los casos aparentemente en estadio I ó II de la FIGO (9).

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, como el GOG, clasifican a las enfermas en estadio precoz hasta etapas IIC, es decir, todos los estadios I y II.

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

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 gotieras 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.
13. 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).

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 (2,6). 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 (7). 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, indica 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 (10). 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 aquéllas en las que se resecaron implantes pélvicos, sin residuo aparente macroscópico (7). 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. 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 los estudios fase III, realizados por los grandes 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

(7), 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 rotas, 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 (11). 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) (10). 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 ha habido 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, 12-14).

En los últimos años se ha introducido el uso de taxol en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado (15-18). En la enfermedad avanzada, varios estudios randomizados han comparado la combinación de cisplatino y taxol con carboplatino y taxol (19-21). 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 toxicidad y 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-IIIC) 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 (3,11) 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. 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 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.

Dos estudios importantes se publicaron en 1995 por el Grupo Cooperativo Interregional para la Oncología Ginecológica italiano (GICOG) (22). 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 comparó 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

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).

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 (23). 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 intra-abdominales 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 (24,25);

b) aunque se recomienda un exhaustivo estadiaje quirúrgico con objeto de identificar a aquellas pacientes que pueden ser seguidas sin tratamiento adyuvante (26), 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 (27).

Un importante estudio randomizado que ha incluido cisplatino en el tratamiento adyuvante, con un número importante de enfermas, ha sido llevado a cabo por el Instituto Noruego del Radio de Oslo (28). 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 éxitos 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 (11, 29). 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. Es 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 bajo, con 448 enfermas incluidas de las 1.000 previstas. Los 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 estadiaje óptima tuvo valor pronóstico, con mejor SLE y SG que las enfermas sometidas a cirugía inicial de estadiaje 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 estadiaje correcta (30). 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 (31). 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 (32).

Si se suman las enfermas del ensayo ACTION se alcanza la cifra de 923 enfermas, que han sido recientemente analizadas en conjunto. Los protocolos europeos tienen un diseño similar y todos han comparado cirugía frente a cirugía y quimioterapia (33). El análisis conjunto de los estudios ACTION e ICON-1 han sido ya presentados y comunicado en forma de abstract (34, 35). 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 un 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 ploidia 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 ploidia de DNA y el grado histológico fueron factores pronóstico independientes para la SLP y la SG en el análisis multivariante de Cox (36, 37).

ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS Y CONCLUSIONES

De los estudios publicados hasta ahora, se desprende que las enfermas con tumores en estadios IA con buen grado de diferenciación pueden no requerir tratamiento adyuvante, ya que las tasas de supervivencia a 5 años exceden el 90%. Para el resto de los subgrupos, estadios IA-B moderadamente o escasamente diferenciados, estadios IC, y estadios II, histología de células claras y ante la presencia de adherencias, hay un riesgo de recidiva que justificaría tratamiento complementario a la cirugía (20-40%). El papel de la quimioterapia se afianza tras el análisis de los estudios

europeos recientemente cerrados (ICON-1, ACTION). Los resultados positivos de estos estudios serán la plataforma del diseño de futuros ensayos en este campo, y en el momento actual, el cisplatino o sus combinaciones son el tratamiento de elección en los grupos de alto riesgo. Las ventajas asociadas al uso de taxol en asociación a cisplatino en la enfermedad avanzada, en términos de SLR y SG, contrastada en tres estudios multicéntricos y los excelentes resultados preliminares obtenidos en el estudio GOG 157 (88% de SLE) hablan a favor del 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 (38,39), 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 (40).

BIBLIOGRAFÍA

- Cannistra SA. Medical progress: cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993; 329: 1550-9.
- Young RC, Decker DG, Wharton JJ, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-6.
- Young RC. The treatment of early stage ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1999; 22 (5): 76-9.
- Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1991; 18 (3): 177-85.
- Trimbos, JB. Surgical staging/ European Guidelines for staging. In: *Advanced ovarian cancer: optimal therapy*. Update. Valencia, 4 de Octubre de 1996. Libro de abstracts 5-8.
- McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, et al. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568-72.
- Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263-73.
- Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastases in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 100-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- Young RC, Pecorelli S. Management of early ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25 (3): 335-9.
- 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).
- 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. *Proc ASCO* 1999; 18: A1376.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 -GCGG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish Intergroup Trial. *Proc ASCO* 1998; 17: A1394.
- 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.
- 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.

21. 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.
22. 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 chronic phosphate (32 P). *Ann Oncol* 1995; 6: 887-93.
23. Ozols RF, Thigpen JT, Dauplat J, et al. Dose intensity. *Ann Oncol* 1993; 4 (Suppl 4): 49-5.
24. 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.
25. Piver SM, Lele SB, Bacshi S, et al. Five- and ten-year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chronic phosphate, stage I ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 515-9.
26. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
27. 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, 13-4.
28. 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.
29. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1-6.
30. 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.
31. Gherzi D, Parmar MKB, Stewart LA, et al. Early ovarian cancer and the Icon trials. *Eur J Cancer* 1992; 6: 1297.
32. 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.
33. 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, 11-2.
34. 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.
35. 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.
36. Tropé C, Kaern J, Vergote I, et al. Randomized trial on adjuvant carboplatin versus no treatment in stage I high risk ovarian cancer by the Nordic Ovarian Cancer Study Group (NOCOVA). *Proc ASCO* 1997; 15: A1260.
37. 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: 15-7.
38. 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.
39. 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.
40. 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: 70.

Presente y futuro del tratamiento del cáncer de ovario

B. OJEDA

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

El cáncer de ovario sigue siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer y el más mortal de los tumores ginecológicos. Las principales razones que explican esta elevada mortalidad son: la ausencia de métodos eficaces de *screening* y diagnóstico precoz, diagnosticando dos terceras partes de estos tumores en estadios avanzados y en segundo lugar porque sólo a un 35% de las pacientes se les realiza una cirugía de *debulking* óptima.

En el momento actual el tratamiento del cáncer de ovario se basa en la cirugía, seguido de quimioterapia con taxanos y platino (cis o carboplatino).

En los estadios precoces (I y II), la cirugía es el tratamiento básico, logrando altas tasas de curación por sí sola. Es imprescindible efectuar una cirugía de estadiaje correcta para poder clasificar adecuadamente por grupos de riesgo y proporcionar la información necesaria para el manejo óptimo de esta neoplasia en estos estadios. Durante muchos años, la falta de una sistemática quirúrgica ha dificultado la interpretación de resultados. Actualmente, los grandes grupos cooperativos exigen para participar en estudios prospectivos, una adecuada evaluación quirúrgica, con una laparotomía reglada y sistematizada, que garantice una correcta clasificación por estadios y que permita seleccionar subgrupos con peor pronóstico, tributarias de tratamiento adyuvante.

El papel de la quimioterapia adyuvante en estadios precoces ha empezado a aclararse recientemente. Dado que la incidencia es baja se necesitan largos periodos de reclutamiento de pacientes para los estudios randomizados y en consecuencia algunos trabajos carecen de potencia estadística y muchos quedan desactualizados antes de concluirse.

El primer estudio randomizado que separó las pacientes con estadios iniciales en dos grupos pronósticos y definió definitivamente el grupo de *bajo riesgo* (Estadios Ia y Ib G1 y G2) que no precisaba tratamiento complementario, fue publicado en 1990, por el GOG que demostró que en ese grupo de pacientes la SLE a 5 años era superior al 95% tanto en las tratadas sólo con cirugía como en las que habían recibido melfalán complementario. A partir de ese momento sólo se indica tratamiento al resto de estadios considerados de *alto riesgo*.

Los grupos italiano GICOG y escandinavo NSGO en estudios comparativos con quimioterapia adyuvante que

incluía platino, no consiguen demostrar un beneficio de la supervivencia global (SG), y el estudio GOG 95 en los grupos de alto riesgo, no encontró diferencias significativas entre P₃₂ intraperitoneal y CP por tres ciclos. Sin embargo el análisis conjunto de los estudios ACTION e ICON I, comunicados en el 2001, demuestra que una quimioterapia que incluya platino consigue en pacientes de alto riesgo, un beneficio en términos absolutos de 11% en la SLE y 7% en la SG comparado con las pacientes tratadas sólo con cirugía.

En el momento actual el tratamiento adyuvante se recomienda para los estadios Ia e Ib grado III, Ic y II de alto riesgo, aunque datos recientes plantean dudas de si los estadios Ib y los G II deberían también incluirse en el grupo de alto riesgo y efectuar tratamiento adyuvante. La quimioterapia recomendada debe contener platino y teniendo en cuenta la dificultad de obtener resultados de los estudios en estadios precoces, se utiliza la quimioterapia estándar en estadios avanzados.

En la enfermedad avanzada, la cirugía sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento, ya que la respuesta y la supervivencia varían dependiendo de si la cirugía realizada es óptima o subóptima.

El tratamiento recomendado actualmente es la cirugía óptima de entrada, seguida de quimioterapia con la combinación de Paclitaxel y Platino. Esta recomendación está basada en un nivel de evidencia I de dos grandes estudios que demostraron que esta combinación era superior a ciclofosfamida + cisplatino. Estudios posteriores que comparaban Paclitaxel + Carboplatino mostraron que no había diferencias en respuestas y supervivencia libre de progresión, pero la asociación con carboplatino tenía mejor perfil de toxicidad y tolerancia.

Quedan aún muchas preguntas por contestar en lo que se refiere a la estrategia de tratamiento del cáncer de ovario, ya que a pesar de los grandes avances producidos en los últimos años, la mortalidad sigue siendo muy alta, sólo un 30% de pacientes sobreviven a los 5 años.

En un futuro próximo podremos aclarar algunas de las dudas y preguntas sobre el tratamiento del cáncer de ovario que nunca han sido contestadas: el papel de la quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad avanzada; el de la quimioterapia a altas dosis con soporte de células progenitoras hematopoyéticas, la consolidación de tratamientos o contestadas parcialmente como: la

cirugía de intervalo, el incluir una tercera droga (antraciclinas, gemcitabina o topotecán) ya sea como tripletes o de forma secuencial y conocer el esquema de administración óptimo del paclitaxel. Los estudios comparativos actualmente en marcha nos proporcionaran los resultados para su aplicación clínica.

Por otra parte están en desarrollo otras nuevas vías de tratamiento; inhibidores de transducción de señales como el Emodin (inhibidor de la tirosinkinasa) que puede ser de utilidad para sensibilizar las células

tumorales que sobreexpresen Her2/neu y son resistentes a diversos citostáticos; la sobreexpresión del Her2/neu presente en el 25% de los casos sabemos nos indica un peor pronóstico, y están en curso estudios para dilucidar el papel del anticuerpo anti Her2 (Herceptin®) en estos casos. Asimismo el conocimiento de alteraciones biológicas como la relación existente entre la expresión de la p-53 mutada y la no respuesta al platino, permitirá en el futuro una mejor selección de los tratamientos.

Anemia y cáncer: más allá de la terapia de soporte

J. M. LÓPEZ VEGA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

Nuestras células funcionan óptimamente en condiciones aerobias. Normalmente, la sangre libera fácilmente a los tejidos del CO₂ residual, pero en el sentido inverso ocurre que el oxígeno es mucho más dependiente del nivel de hemoglobina. Una pequeña fracción del oxígeno viaja disuelto en el plasma –en relación directa con la PO₂–, pero la inmensa mayoría depende del nivel y funcionamiento de la hemoglobina.

El principal estímulo para que se mantengan los niveles de hemoglobina es la eritropoyetina (EPO), y la respuesta primordial a la anemia subsecuente es el aumento de los niveles de 2,3 bifosfoglicerato. Durante un tiempo, cifras de hemoglobina que podríamos considerar estadísticamente bajas, no provocan síntomas aparentes. Pero a partir de cierto grado de anemia se instaura un síndrome clínico peculiar con graves repercusiones.

Tradicionalmente, la anemia del paciente oncológico se consideraba un dato “menor”, mucho menos trascendente que otras facetas de la mielosupresión. Además, sólo cabía recurrir a las transfusiones de hematíes a título paliativo; y por las complicaciones de ese procedimiento, sólo se indicaba cuando se alcanzaban dinteles de hemoglobina realmente muy bajos.

UN NUEVO CONCEPTO DE LA ANEMIA EN EL CÁNCER

De entrada, la anemia leve-moderada (Hb de 10 a 12 g/dL) se asocia muy frecuentemente con astenia, esa vaga pero horrible sensación de adinamia y fatigabilidad. En una serie de 377 pacientes tratados con quimioterapia, el 60% aqueja una astenia que compromete seriamente su estilo de vida (1). El mismo grupo ya había descrito que el médico tiende a infravalorar este síntoma, en tanto que el paciente suele ponerlo por delante del dolor en sus preocupaciones (2).

Por otra parte, la presencia de una cifra de Hb inferior a 12 g/dL, ya sea al diagnóstico o después de varios ciclos de quimioterapia, es uno de los principales factores predictivos de que ulteriormente se indique una transfusión. En un estudio de 1.064 pacientes con cánceres de intestino grueso, mama, pulmón, ovario y linfomas, tratados con quimioterapia exenta de cisplatino,

el 37% tenían Hb < 12 g/dL antes de la quimioterapia, y el 54% alcanzaban ese umbral en los 3 primeros ciclos; los afectados estaban más expuestos a la necesidad de transfusiones, entre otros factores de riesgo como la localización del tumor y la duración de la quimioterapia (3). Una serie anterior también había constatado que una Hb < 12 g/dL, en cualquier fase de la quimioterapia, eleva significativamente el riesgo de que luego se necesite una transfusión, junto con otros factores menos obvios, como un ECOG > 1 y una linfopenia (4).

Pero la anemia no sólo importa porque origine síntomas o prediga la necesidad de una farragosa terapia transfusional. Más trascendente aún es la reciente cuantificación de un efecto pernicioso de la anemia sobre la supervivencia en diversos cánceres. Los pacientes con anemia experimentan mayor mortalidad, lo que sitúa a la anemia como un factor pronóstico peyorativo, con especial relevancia en tumores de cabeza y cuello (5).

En parte, puede explicarse ese hecho por una interferencia de la anemia con el tratamiento oncológico. Es bien sabido que la hipoxia –incluida la hipoxia anémica– es un factor de radiorresistencia, mientras que el oxígeno actúa como un agente radiosensibilizante, si accede al tumor en abundancia durante la radioterapia (6). Recientemente, se ha comprobado prospectivamente que la anemia empeora significativamente la probabilidad de curar con radioterapia un carcinoma de cabeza y cuello (7,8).

Hay, por último, un asunto peor definido que haría indeseable a la anemia en el cáncer. Es el de la neoangiogénesis y metastatización. Se sabe que horas después de instaurarse una hipoxia anémica, se produce una sobre-expresión del *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), lo que sería un estímulo angiogénico a combatir (9). Aunque tomemos con cautela por ahora esta última implicación, consideraremos que la anemia entraña suficientes riesgos como para corregirla no con un mero afán “de soporte”, sino en el contexto de un tratamiento oncológico “de fondo”.

ERITROPOYETINA EN ONCOLOGÍA

La eficacia y seguridad de la EPO recombinante exógena en la anemia del paciente oncológico está bien documentada (10,11). No todos los autores coinciden en

la pauta más apropiada en asociación con quimioterapia, aunque se han propuesto algoritmos relativamente simples (12). Recientemente se ha señalado la equivalencia de los esquemas semanales y de 3 dosis por semana (13). Sea como fuere, en ensayos fase III se ha demostrado que la EPO aporta una elevación de al menos 2 g/dL de hemoglobina en más del 60% de los casos y una reducción evidente de las necesidades transfusionales (14,15), con peculiares efectos adversos, tales como hipertensión arterial o enfermedad tromboembólica venosa.

Pero, ¿en qué medida se beneficia directamente el enfermo? Un sólido estudio prospectivo demostró en 1998 que la EPO añadida a la quimioterapia se asociaba con una mejora en varios parámetros de calidad de vida, y que esa ventaja era independiente del tipo de cáncer y de la respuesta a la quimioterapia (16). Más recientemente se han descrito resultados similares, en un ensayo controlado de EPO frente a placebo, junto con quimioterapia sin cisplatino (17).

Quizá más relevante sea el hecho de que la EPO contribuye a optimar el rendimiento terapéutico de los tratamientos específicamente antitumorales. Con quimioterapia hay una ligera demora del fallecimiento en los grupos tratados con EPO (17). El efecto es más notable al asociar la EPO a la radioterapia, con o sin quimioterapia adicio-

nal; si los niveles bajos de hemoglobina antes de la radioterapia o al final de la misma son un factor predictivo de mala evolución, ocurre que en los pacientes apoyados con EPO la radioterapia (sola o combinada con quimioterapia) es más eficaz. Un estudio austríaco muy demostrativo, publicado apenas hace 7 meses, reclutó 191 pacientes con cáncer de boca y Hb < 12,5 g/dL, para asignarles aleatoriamente o bien 5-fluorouracilo, mitomicina C y radioterapia, o bien el mismo tratamiento más EPO, antes de someterles a cirugía del tumor primario y disección de ganglios cervicales (18). En esencia, los pacientes que mantienen una Hb > 14,5 g/dL, ya sea espontáneamente o gracias a la EPO, obtienen más respuestas completas, mejor control local y mayor supervivencia (18).

CONCLUSIÓN

La anemia —y su corrección con EPO— no sólo tienen relevancia desde el punto de vista sintomático, a efectos de terapia “de soporte”. Por el contrario, la anemia entraña un peor pronóstico, en parte porque obstaculiza la eficacia del tratamiento antineoplásico, en particular de la radioterapia. De modo que la EPO ha de ser considerada, en el manejo individualizado del paciente oncológico, como una integrante del tratamiento “específico”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence and proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3385-91.
2. Vogelzang N, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tri-part assessment survey. *Semin Hematol* 1997; 34 (supl 2): 4-12.
3. Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Bastit P. Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1617-23.
4. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2840-6.
5. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-21.
6. Molls M, Stadler P, Becker A, Feldmann HJ, Dunst J. Relevance of oxygen in radiation oncology. Mechanisms of action, correlation to low hemoglobin levels. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (supl 4): 13-6.
7. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, Jaulerry C, Poncet P, Rodriguez J, et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996; 201: 553-8.
8. Zhuang D, Schenker N, Taylor JM, Mosseri V, Dubray B. Analysing the effects of anaemia on local recurrence of head and neck cancer when covariate values are missing. *Stat Med* 2000; 19: 1237-49.
9. Dunst J, Stadler P, Becker A, Kuhnt T, Lautenschlager C, Molls M, Haensgen G. Tumor hypoxia and systemic levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in head and neck cancers. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 469-73.
10. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyan S, Vadhan-Raj S, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218-34.
11. Littlewood TJ. Erythropoietin for the treatment of anemia associated with hematological malignancy. *Hematol Oncol* 2001; 19: 19-30.
12. Dicato M, Duhem C, Berchem G, Ries F. Clinical benefit from erythropoietin. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 297-302.
13. Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-82.
14. Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodriguez JJ, Hilton JG, Boyd JH. Erythropoietin reduces anemia and transfusions: a randomised trial with or without erythropoietin during chemotherapy. *Cancer* 1999; 86: 1362-7.
15. Thatcher N, De Campos ES, Bell DR, Steward WP, Vaghese G, Morant R, et al. Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 396-402.
16. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results of a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-25.
17. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-74.
18. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schull B, Watzinger F, et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-15.

Infecciones bacterianas, fúngicas y víricas

P. SÁNCHEZ ROVIRA, M^a R. DUEÑAS GARCÍA, A. JAÉN MORAGO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén

Las complicaciones infecciosas son una de las complicaciones más comunes y potencialmente graves en el paciente con cáncer por lo que resulta fundamental un diagnóstico precoz y adecuado tratamiento de estas complicaciones que constituyen la primera causa de morbimortalidad en este tipo de pacientes incluso por encima de las hemorragias.

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.

Muchos son los factores que dan lugar a un aumento en la susceptibilidad del paciente con cáncer para la adquisición de infecciones. Cada uno de estos factores predispone a un 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 tipo de 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, implantes de catéteres así como determinados efectos adversos producidos por agentes quimioterápicos como la mucositis. Los defectos predominantes en los mecanismos de defensa del huésped y las infecciones más comúnmente asociadas se reflejan en la tabla I.

A continuación revisaremos de forma muy simplificada los patógenos más frecuentemente responsables de procesos infecciosos así como los principales síndromes clínicos.

INFECCIONES BACTERIANAS

La evolución de las intervenciones terapéuticas así como la existencia de nuevos agentes antimicrobianos ha dado lugar a un cambio en el espectro de infecciones bacterianas y así durante los últimos años se ha produci-

do un marcado aumento en la proporción de infecciones y bacteriemias producidas por especies de estafilococos hasta alcanzar el 50%. En este sentido si bien la incidencia de procesos debidos a *S. aureus* aumenta discretamente, el mayor incremento es debido a *S. coagulasa* negativos y ello debido principalmente al uso de antibioterapia de amplio espectro y el mayor número de implantes venosos utilizados. Este aspecto es importante ya que se trata de patógenos resistentes a penicilinas antiestafilocócicas en los que el uso de vancomicina debe ser de primera elección.

Por otro lado, el empleo de regímenes profilácticos tales como las fluoroquinolonas, si bien ha permitido una disminución en la incidencia de patógenos gram-negativos, no ha sido así 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 aislan en el 10 al 15% de los episodios y la ceftazidima, utilizada en las pautas de antibioterapia empírica, tiene escasa actividad frente a ellos.

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 por encima del 50%, que cuando se debe a un solo germen. Además las infecciones debidas solo 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 *carbapenem* 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)

TABLA I

<i>Enfermedad/ terapia</i>	<i>Defecto inmune predominante</i>	<i>Infecciones</i>
Leucemia aguda Anemia aplásica	Neutropenia	Cocos G+, BacilosG-, Candida, Aspergillus
Tricoleucemia	Neutropenia, monocitopenia Alt. función cels.T	BacilosG-. Cocos G+, Mycobacterias, Pneumocystis, Toxoplasma
LLC, mieloma múltiple, empleo de CTC, QT	Hipogammaglobulinemia. Alt. función cels. B	Organismos encapsulados: S.Pneumoniae, N. Meningitidis, Haemophilus, Salmonella, Pseudomonas, Pneumocystis
E. Hodgkin, LNH, SIDA	Alt. función cels. T	Pneumocystis, Pseudomona Cryptococo, Mycobacterias, Listeria , Candida, CMV
TMO	Neutropenia, aumento de la actividad de las cels. T supresoras	Cocos G+, CMV, Bacilos G-, Candida, Herpes virus, Aspergillus.
Punciones y técnicas invasivas	Interrupción de los tegumentos	Flora endógena y nosocomial, Enterobacterias, Pseudomonas
Ca. mama	Necrosis tisular	Cocos G+, Bacilos G-
Ca. pulmón	Obst. local, necrosis tisular	Cocos G+. Bacilos G-, anaerobios
Ca. Ginecológicos	Obst. local, necrosis tisular	Flora mixta y entérica

en mucositis severas o cuadros neumónicos de evolución tórpida 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 para cada uno de estos virus, en aquellos sujetos con leucemia sometidos a trasplante de médula osea (en el 70 y 50% respectivamente de los casos), y por tanto, 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 se asocia con una mortalidad en torno al 30% en algunas series.

INFECCIONES FÚNGICAS

En las dos últimas décadas se ha producido un aumento de las infecciones fúngicas mucosas e invasivas en pacientes inmunocomprometidos, siendo responsables de aproximadamente el 40% de las infecciones con desarrollo fatal. Su incidencia es mayor en pacientes con procesos hematológicos que en carcinoma metastásico, llegando hasta el 10% en pacientes con linfoma, si bien la existencia de nuevas líneas de tratamiento en pacientes con tumores sólidos y su impacto en los tiempos de progresión y supervivencia está dando lugar a un aumento en su frecuencia.

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 cáncer. En este grupo *C. Albicans* y *Aspergillus spp.* continúan siendo los más frecuentes, aunque se observan cada vez en mayor proporción *Candida albicans* y hongos patógenos causantes de infecciones previamente poco frecuentes como el *Fusarium spp.*, cigomicetos y los hongos dematiaceos como *P. boydii*. Estos últimos junto con *C. neoformans*, *H. capsulatum* y *Trichosporum* son comunes debido al uso de catéteres intravasculares.

Por lo que respecta al tratamiento, si bien siguen siendo de elección la anfotericina B, el fluconazol y el itraconazol, en la última década las opciones terapéuticas se han ampliado con la introducción de las formas liposomales así como los triazoles, nuevos inhibidores de la pared celular como equinocandinas y nicomicina, pradimicinas o sordarinas.

OTROS PATÓGENOS

Organismos protozoarios como *T. Gondii* o *P. carinii* son capaces de producir infecciones graves en pacientes con cáncer. Recientes estudios constatan el aumento de *P. carinii* en pacientes con carcinoma de mama, aun sin estar sometidas a tratamiento corticoesteroideo. Por lo que respecta a la toxoplasmosis sigue siendo especialmente frecuente en pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin.

PRINCIPALES SÍNDROMES CLÍNICOS

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. 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 Fig. 1. 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 y que puede ser más útil en la prevención de la neutropenia que su tratamiento.

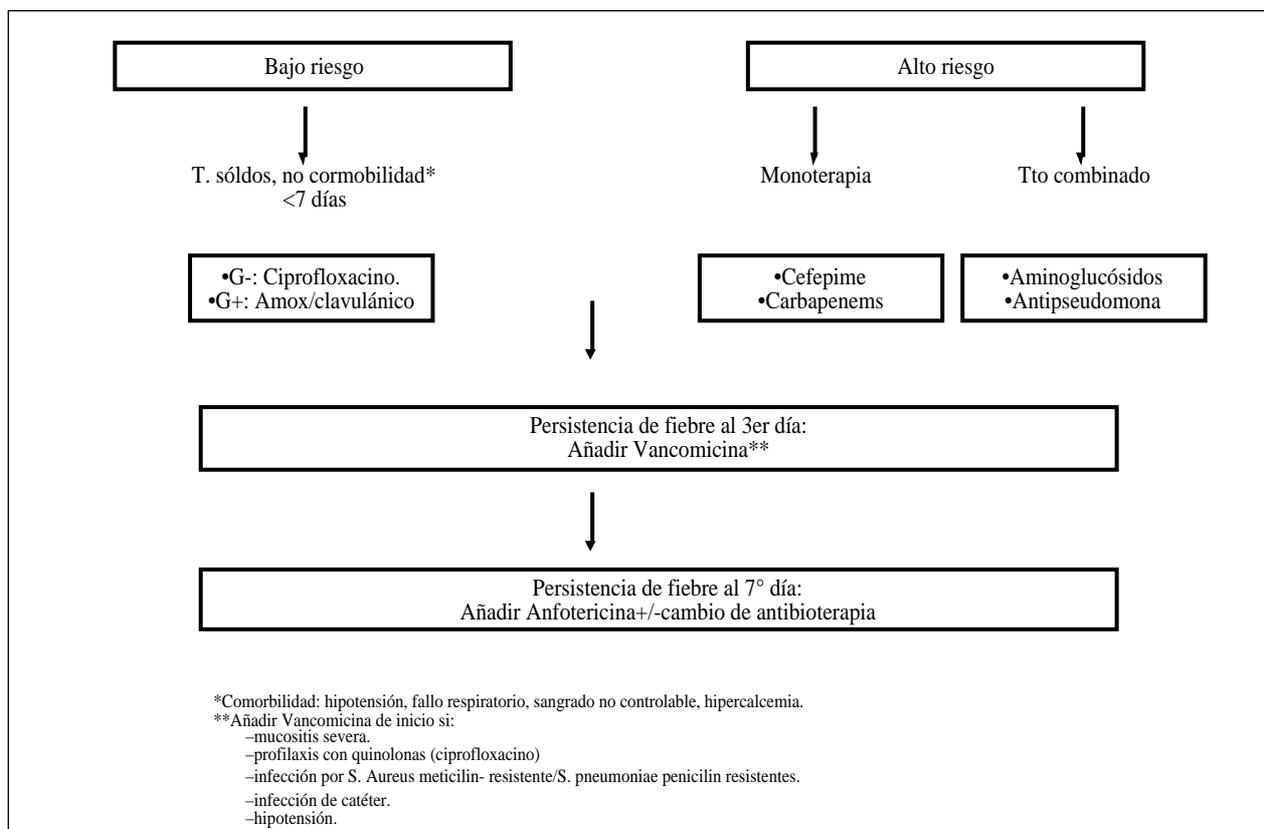


Fig. 1. Neutropenia febril.

INFECCIÓN PULMONAR

Los procesos neumónicos continúan teniendo una alta mortalidad en pacientes con cáncer, especialmente en el contexto de una bacteriemia asociada a infiltrado pulmonar dentro de una neutropenia febril, en cuyo caso debe iniciarse una pauta de antibioterapia que cubra agresivamente gram negativos. En el caso de una neutropenia prolongada debe descartarse la existencia de *Aspergillus* sp. Especialmente cuando existen síntomas sin imagen radiológica (si bien pueden observarse nódulos subpleurales en el TAC).

Igualmente en los pacientes que han recibido tratamientos prolongados o esteroideo debe descartarse la existencia de infección por micobacterias o *P. carinii*.

INFECCIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La enterocolitis neutropénica es un síndrome caracterizado por la necrosis del colon ascendente y ciego que presenta una mortalidad elevada. Debe tenerse en cuenta si existe dolor abdominal, fiebre, vómitos y diarrea y tratarse en principio con medidas de soporte y antibioterapia de amplio espectro, salvo que se objetive peritonitis en donde se impone el tratamiento quirúrgico.

Las complicaciones anorrectales deben sospecharse en pacientes con problemas hemorroidales, proceder a una exploración cuidadosa e iniciar pautas específicas para anaerobios si la exploración es compatible con infección a dicho nivel.

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los procesos infecciosos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) en pacientes con cáncer obedecen, la mayor parte de los casos, a procedimientos neuroquirúrgicos, riesgo además incrementado por el uso de esteroides o radioterapia. En pacientes que no han sido sometidos a intervención la frecuencia de infección se sitúa alrededor del 2%, constituyendo las meningitis bacterianas y fúngicas, abscesos cerebrales y epidurales, así como el empiema subdural las complicaciones más comunes.

Por lo que respecta a las meningitis bacterianas su tasa de mortalidad no se ha modificado en torno al 25% en los últimos 20 años, siendo el *S. Pneumoniae* el germen más común, y si bien la ceftriaxona sigue siendo el fármaco de primera elección, el aumento en la frecuencia de *S. pneumoniae* penicilin-resistente, obliga a la combinación con vancomicina. Menos frecuentes son las meningitis causadas por herpes virus o criptococos.

Por último, en relación al absceso cerebral, la causa más frecuente continúa siendo la de origen fúngico en aproximadamente el 90% de los casos, y de ellos el 58% corresponde a *Aspergillus* y el 33% a *Candida*. Su mortalidad continúa siendo muy alta a pesar del uso de fármacos antifúngicos, y si se sitúa en el contexto de una neutropenia o funguemia, ésta puede situarse cerca del 95%.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Sem Oncol*, 2000; 27 (3): 335-46.
3. Chiou C, Groll AH, Walsh TJ. Fármacos nuevos y dianas novedosas para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con cáncer. *The Oncologist*, 2000; 5 (2): 124-39.
4. García-Conde J, Pascual A, Solano C. La infección en el paciente con cáncer. En *Tratamiento Sintomático del Paciente con Cáncer*. Díaz-Rubio E, Duque A. García-Conde Ed. Publisalud S.A. Madrid 1991.
5. NCCN practice guidelines for fever and neutropenia. *Oncology* 1999; 13(5 A): 197-59.
6. Vadell C, Fabregat X, Tratamiento de las infecciones en el paciente con cáncer. En: Cortes Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, et al. *Oncología Médica 2ª Edición*. Grupo Aula Médica SA. Madrid 1999; 1677-87.

Avances en dolor 2002

J. SANZ ORTIZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

Anualmente entre 4 y 9 millones de pacientes oncológicos padecen dolor en algún momento de su evolución. El dolor es una de las principales manifestaciones clínicas en el paciente oncológico, su incidencia varía según cada etapa evolutiva: 50% al diagnóstico, 80-90% en la fase terminal y 100% durante el tratamiento oncológico. La mayoría de los pacientes presentan 2 o más tipos de dolor (1). En términos generales se puede afirmar que el dolor es moderado intenso en el 50% de los casos, y de grado muy intenso o intolerable en el 30%. Necesitamos mejorar nuestra capacidad para aliviar el dolor. Buena prueba de ello son dos hechos: el 50% de adultos que fallecen en un hospital tiene dolor moderado o intenso durante los tres últimos días de su vida, y el 26% de los ancianos con dolor no reciben analgésicos (2). El dolor del cáncer resulta imposible de definir. Es tan complejo como la propia oncogénesis, y además, tiene connotaciones específicas marcadas por la personalidad de cada paciente. En el dolor conviven en paz la evidencia y el misterio. No hay dolor sin un ser afligido, ni quebranto sin un sujeto consciente de su amargura. La experiencia enseña que, por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata con diseminación ósea metastásica generalizada puede no sentir sintomatología dolorosa; y en otro caso, una metástasis ósea única produce un dolor intenso. El dolor es una percepción y por lo tanto, tiene un componente emocional (subjetivo) muy marcado. Una buena analgesia es útil tanto desde el punto de vista clínico como psicosocial, ya que permite al paciente mantener una buena calidad de vida, así como las relaciones interpersonales con la familia y el entorno. El enfermo con dolor es una persona en crisis y el aliviar el dolor significa la excelencia profesional.

LAS DOS VÍAS DE TERAPIA ANALGÉSICA

Indistintamente que el dolor sea visceral, somático, neuropático o psicógeno el enfermo oncológico tiene dos secuencias distintas de presentación en el tiempo. La primera es un dolor crónico, continuo, de fondo, sordo que le impide dormir, moverse y realizar las tareas elementales de la vida y que es de intensidad variable.

Podemos denominar dolor basal. La segunda se identifica por episodios de crisis espontáneas agudas de dolor agudo, de intensidad máxima (EVA 7-9/10), de frecuencia diversa y duración incierta (media 20 minutos) a lo largo del día o de la noche. A estos episodios de dolor agudo intenso transitorio imprevisible se denominan como crisis de dolor irruptivo. Cuando estos incidentes son provocados por el movimiento u otra causa desencadenante conocida (son previsibles) se denominan crisis de dolor incidental. El dolor irruptivo se trata y el dolor incidental se previene. En ambos casos se utiliza un opioide de liberación inmediata y de corta duración. El dolor basal se alivia con una pauta analgésica de opioides de horario regular y dosis fija que se debe titular en cada paciente. Es la primera vía de terapia analgésica o basal de pauta regular y dosis fija. Las crisis de dolor agudo tanto irruptivo como incidental se tratan o se previenen con una segunda vía analgésica independiente de la anterior. Segunda vía de tratamiento de dolor episódico pauta a demanda y dosis 1/6 de la dosis total diaria. Utiliza un opioide potente con una equivalencia de dosis del 10-20% de la dosis total (24 horas) empleada para el dolor basal. De esta forma el enfermo está tomando una dosis regular horaria total de morfina de liberación retardada de 90 mg por ejemplo, y al mismo tiempo toma "a demanda" las dosis que necesite para aliviar las crisis de dolor agudo.

FÁRMACOS ÚTILES PARA CRISIS DE DOLOR AGUDO

La prevalencia en el enfermo con cáncer alcanza el 64%. Estos episodios agudos deben controlarse con dosis de "rescate" (extra cada 2 horas) del mismo opioide o de otro de acción inmediata sin modificar la pauta regular diaria de opioides de liberación retardada (oral o transdérmica). Su acción debe ser de rápido comienzo, acción inmediata y duración corta y por vía no invasiva y de fácil administración. El dolor previsible se puede aliviar tomando profilácticamente una dosis extra antes de que se produzca el desencadenante. La dosis extra o de rescate a administrar, de morfina oral de liberación inmediata, debe ser del 10-20% de la dosis total diaria que se administra en pauta regular. El citrato de fentanilo transmucoso oral (CFTO) es una nueva forma galéni-

ca de fentanilo (se administra disolviéndolo en contacto con la mucosa oral) de fácil administración que cumple los requisitos de acción rápida intensa y no invasiva. Disponibilidad en España en febrero de 2002 con el nombre Actiq. Como en el caso del dolor crónico persistente también es necesario titular al paciente. La titulación de un episodio agudo doloroso se comienza con 200 mcg unidad que debe ser completamente consumido en 15 minutos. Si el dolor no mejora en este intervalo (15 minutos) se debe repetir la misma dosis y no pasar de dos intentos por episodio de dolor agudo. Si no se ha conseguido mejorar el dolor con dos intentos en el siguiente comenzar por nueva dosificación de 400 mcg y repetir la misma pauta, así sucesivamente hasta conseguir la dosis adecuada para ese paciente. El alivio del dolor aparece a los 5 minutos de la administración y es máximo a los 30 minutos. La duración del efecto es de 2 horas. Comparando con la morfina intravenosa, CFTO es 8-14/1. 200 mcg de CFTO equivalen a 2 mg de clorhidrato de morfina por vía intravenosa. 800 mcg de CFTO equivalen a 10 mg de morfina intravenosa. Biodisponibilidad 50%. El fentanilo se metaboliza a nivel hepático en un 90% por el citocromo P450 en forma del nor-fentanilo (derivado inactivo). La eliminación de los metabolitos inactivos se realiza por vía renal; menos del 7% de la dosis administrada se encuentra en forma inalterada en la orina. Es altamente lipofílico, unión a proteínas 80-85%. La fracción libre aumenta con la acidosis. Vida media es de 7 horas. Menos del 7% se elimina por la orina. El 90% es metabolizado en el hígado (P450) a metabolitos inactivos. La depresión respiratoria, en este caso, merece especial atención. El efecto analgésico se obtiene con niveles de fentanilo en sangre de 1 a 2 ng/ml. La depresión respiratoria profunda se produce con niveles de 10 a 20 ng/ml. La hipoventilación es dosis dependiente. El riesgo es menor en pacientes que están recibiendo opioides de forma regular y mantenida. La indicación de CFTO es sólo para enfermos oncológicos que estén recibiendo de forma mantenida medicación con opioides de liberación retardada. Este grupo de pacientes ya tiene una tolerancia previa a los opioides condición esencial para prescribir el CFTO. En estas condiciones el riesgo de depresión respiratoria es pequeño. En caso contrario el riesgo de depresión respiratoria es alto. El pico de hipoventilación aparece entre los 15 y 30 minutos de la administración y puede persistir varias horas. No debe utilizarse en pacientes que no estén tomando opioides de forma regular. La depresión respiratoria comienza con niveles de 2,0 ng/ml de fentanilo en enfermos que no están tomando opioides. Precaución: mantener el medicamento fuera del alcance de los niños (3).

NUEVOS PREPARADOS OPIOIDES

El tramadol es un compuesto racémico compuesto por dos moléculas, una dextrógira (+) y otra levógira (-), eficaz para el dolor moderado. Como defecto no deseado presenta náuseas y vómitos. La forma levógira mantiene el efecto analgésico pero aporta un efecto antiemé-

tico claro. Celltech y Penwest han desarrollado una tableta de doble capa. La primera de liberación rápida corresponde a (-) tramadol y la segunda de (+) tramadol de liberación controlada. Consigue analgésica rápida sin efecto emetizante.

El sulfato de morfina forma de liberación retardada con duración de 24 horas por vía oral, y la hidromorfona vía oral de liberación retardada de 24 horas son próximas incorporaciones al formulario nacional de opioides. Es sabido que el cambio de opioide, en administración continuada y a dosis equianalgésicas puede mejorar el nivel de analgesia.

Para la rotación o cambio de opioides es de utilidad la tabla I.

TABLA 1
DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE OPIOIDES

Opioide	Parenteral	Oral
Morfina	10,0 mg	30,0 mg
Buprenorfina	0,3 mg	0,4 mg
Hidromorfona	1,5 mg	7,5 mg
Metadona	10,0 mg	20,0 mg
Pentazocina	60,0 mg	180,0 mg
Petidina	75,0 mg	300,0 mg
Tramadol	80,0 mg	120,0 mg

*Palliative Medicine. Symptomatic and Supportive care for patients with Advanced Cancer and AIDS. Roger Woodruff (ed). Oxford University Press. 1999; pp 75.

5º TETRAHIDROCANNABINOL (THC). ¿NUEVO ANTINOCICEPTIVO?

El uso de los extractos de cannabinoides como medicina fue descrito por primera vez en el 2.000 a. C. Derivan de la planta Cannabis sativa. En 1964 se aísla el THC. En 1990 y 1993 son clonados los receptores específicos endógenos para cannabinoides CB1 en sistema nervioso central (sustancia gris periacueductal, asta posterior) y CB2 en tejidos periféricos (sistema inmune). En el cerebro hay 10 veces más receptores para cannabinoides que receptores opioides. En 1992 se identifica un ligando endógeno del CB1 denominado anandamida (arachidonilethanolamida) (5). La denominación de anandamida proviene del Sánscrito "ananda" que significa perfecta felicidad (6). Estos hallazgos sugieren la existencia de circuitos fisiológicos endógenos opuestos al sistema de estrés (adrenalina, esteroides). Los opioides y la anandamida constituyen un sistema fisiológico antiestrés o de la felicidad, que mantiene nuestra homeostasis de la satisfacción de vivir (como anécdota el chocolate libera anandamida). El estrés, la mala conciencia y las preocupaciones inhiben el sistema; las alegrías, la aprobación de la

propia conducta, el sueño reparador y el ejercicio físico lo potencian.

Opioides y cannabinoides son fármacos que comparten varias propiedades farmacológicas como son la sedación, inhibición motilidad intestinal y en particular la antinocicepción. En modelos experimentales de dolor neuropático los cannabinoides producen un poderoso efecto analgésico (7). En un paciente con esclerosis múltiple y dolor neuropático intenso (EVA 8) resistente a los tratamientos conocidos recibe 1 mg de nabilone vía oral dos veces al día. A las 2 horas el dolor estaba aliviado con una EVA de "0". La inyección intravenosa de naloxona no revierte el efecto analgésico, lo cual indica que la acción se realiza por un receptor distinto al de los opioides (8). El lugar de acción del THC parece ser el receptor opioide kappa. Los mecanismos antinociceptivos de los opioides y los cannabinoides son diferentes. La sustancia gris periacueductal es rica en receptores de ambos sistemas (opioide y cannabinoide). Los cannabinoides pueden aumentar la síntesis y liberación de opioides endógenos (9). Está por comprobar si la administración conjunta de cannabinoides (Nabilone) y opioides produce una analgesia de mejor calidad y con menores efectos secundarios. El caso dolor neuropático puede ser un buen modelo para probar esta asociación.

Nabilone es un derivado oral modificado del cannabinol con acción sobre sistema nervioso central. Perteneció al grupo químico de los dibenzopiranos. Comprimidos de 2 mg disponible en España en laboratorios Cambridge. Biodisponibilidad oral 96%, vida media 2 horas, eliminación hepática. El metabolito hepático 11-hidroxy-delta-9THC es más potente que el delta-9THC y puede ser responsable de la prolongación de los efectos psicológicos (10). Acción comienza 0,5-2 horas. Vida media 5-6 horas. Entre sus acciones destaca el tratamiento: a) emesis postquimioterapia; b) espasticidad y temblor en esclerosis múltiple; c) ansiedad y depresión; d) glaucoma; y e) analgésico dolor neuropático. Como efectos secundarios no deseados se describen: euforia y relajación, empeoramiento cognitivo y conductal (conducir), mareos y vértigos (70%), taquicardia e hipotensión postural, boca seca (29%), midriasis.

Estudios fase I señalan que dosis máxima es de 20 mg de THC vía oral. Esta dosis equivale a 120 mg de codeína. El efecto máximo es a las tres horas y la duración es de 6 horas (11). Es necesario realizar ensayos fase II en humanos para determinar el valor que THC añade a la antinocicepción de los opioides. Posteriormente estudiar el sinergismo en humanos de la combinación de opioides y cannabinoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz Rubiales A, Centeno Cortés C. Dolor único o múltiple. ¿Cuántos y de qué clase. Medida del dolor. En: el control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica. Jaime Sanz Ortiz (ed). You&Us S.A. Madrid 2000; 51-66.
2. Kathleen M. Foley. Supportive Care and Quality of Life. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vincent T. Devita, Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg (Eds). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 6th edition 2001; 2977-3011.
3. Sanz Ortiz J. Tratamiento del dolor irruptivo con fentanilo oral. Revisiones en Cáncer 2000; 14, Supl. 5: 31-3.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature. 1993; 365: 61-5.
5. Reche I, Fuentes FA, Ruiz-Gayo M. Potentiation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice: involvement of mu and kappa-opioid receptors. Eur J Pharmacol 1996; 318: 11-6.
6. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. Anaesthesia 2001; 56: 1059-68.
7. Heraberg U, Eliav B, Bennet GJ, Kopin I J. The analgesic effects of R (+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett 1997; 221: 157-60.
8. Hamann W, di Valdi PP. Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. The Lancet 1999; 353: 560.
9. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. TIPS 1999; 20: 287-94.
10. Ibídem 7.
11. Ibídem 7.

Tratamiento del dolor. El Proyecto *ALGOS*

J. CASINELLO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO *ALGOS*

Cada año mueren en el mundo más de 5 millones de personas a causa del cáncer.

Se calcula que más del 80% de los pacientes con cáncer van a requerir analgesia con fármacos opioides en algún momento de la evolución de su enfermedad (1). Ello quiere decir que el dolor constituye una de las principales manifestaciones clínicas en el paciente oncológico. Este síntoma tan frecuente tiene una característica única: es, probablemente, el mejor controlable de los que presentan los pacientes con cáncer avanzado si se emplea adecuadamente el *armamentarium* terapéutico actual.

Puede afirmarse, por tanto, que el dolor es, tanto en términos absolutos como relativos, el síntoma más frecuente entre los pacientes oncológicos. En el 50% de los casos el dolor experimentado será de intensidad moderada a grave y en el 30% lo será de carácter grave o muy grave (2).

La magnitud del problema del dolor en el paciente oncológico así expuesta, se hace todavía más importante si consideramos el hecho de que un alto porcentaje de pacientes de este tipo, cercano al 50%, sigue padeciendo y muriendo con dolor, según diversos estudios realizados en países desarrollados.

Esta situación escandalosa es fruto de la importancia todavía relativa que hasta ahora se ha dado a este síntoma en la formación y en la práctica de los profesionales encargados del tratamiento de estos pacientes.

Estos antecedentes son los que se sitúan en la base de la puesta en marcha del proyecto *ALGOS*. Este proyecto de ámbito nacional nace de la necesidad de optimizar el diagnóstico y el tratamiento del dolor del paciente oncológico. Se trata de la primera iniciativa europea a gran escala dirigida a controlar el dolor oncológico y la segunda a nivel mundial tras el Proyecto Wisconsin (EE.UU.).

El proyecto *ALGOS* está auspiciado por la SEOM y patrocinado por los laboratorios Janssen-Cilag. Las actividades del proyecto *ALGOS* están dirigidas tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes y a sus familiares. En la tabla I se enumeran los hospitales pertenecientes al Comité Coordinador del proyecto.

TABLA I
HOSPITALES INVOLUCRADOS EN EL COMITÉ COORDINADOR

– H.C.S.C. Madrid
– H. Ntra. Sra. De la Candelaria. Tenerife
– H. V. Rocío. Sevilla
– H. Valdecilla. Santander
– HCU. Salamanca
– H. La Fe. Valencia
– HGTP. Badalona
– H. Clínico. Zaragoza
– H. Alcorcón. Madrid
– H.G. Guadalajara
– H. Montecelo. Pontevedra
– H. R. Sofía. Córdoba
– H. S. Juan. Alicante
– I.V.O. Valencia
– H. Gregorio Marañón. Madrid
– H. Elche. Alicante
– H. Miguel Servet. Zaragoza

OBJETIVOS DEL PROYECTO *ALGOS*

El fin último de este proyecto es lograr que ningún paciente con cáncer sufra o muera con dolor.

Los medios para conseguir este objetivo consisten en el desarrollo de un programa de iniciativas y actividades *divulgativas, formativas y científicas* con el propósito de integrar el adecuado manejo del dolor en la práctica médica.

Para llegar a definir con precisión el ámbito teórico que cubren estas tres actividades ha sido precisa la realización de diversas reuniones del Comité Científico en las que se ha planteado un amplio debate sobre las cuestiones más importantes en relación con el dolor oncológico.

Veamos sucintamente la historia y las actividades del Proyecto *ALGOS* desde su génesis.

HISTORIA Y ACTIVIDADES DEL PROYECTO *ALGOS*

En 1999 se constituyen los Comités Coordinador y Científico del proyecto y tiene lugar la *I Reunión Nacional* que reúne a 80 oncólogos. En esta reunión se debatieron los temas siguientes:

1. Actitud y valoración del dolor por el paciente, cuidador y población general
2. Concienciación del personal médico sobre la importancia y necesidad de controlar el dolor
3. Impedimentos y obstáculos para un control adecuado del dolor por el médico especialista y por el médico de asistencia primaria
4. Atención al paciente con dolor oncológico en la práctica clínica.

Las conclusiones de esta Primera Reunión Nacional fueron las siguientes: a) existencia de déficit y errores de información en la sociedad, pacientes y profesionales sanitarios; b) formación limitada sobre el dolor en el pregrado; c) falta de conocimiento de los profesionales sanitarios sobre el control del dolor, la fisiopatología del dolor oncológico y la farmacología clínica de los opioides; d) dificultades burocráticas en la prescripción y dispensación de opioides; e) baja prioridad del manejo del dolor; f) inadecuada valoración del dolor en la práctica clínica oncológica; g) falta de metodología en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del dolor en la práctica clínica; y h) falta de coordinación entre los especialistas hospitalarios y la medicina primaria.

En una segunda fase se formularon propuestas para dar soluciones a los problemas identificados. Dichas propuestas fueron definidas dentro de tres grandes programas de actuación para mejorar las actitudes de los profesionales sobre el manejo del dolor: Programas Divulgativo, Formativo y Científico.

—*El Programa Divulgativo* consistió en la puesta en marcha de ruedas de prensa nacionales y locales en donde se daban a conocer el Documento de Consenso de la *I Reunión del Comité Científico*, la emisión y reparto de carteles y folletos informativos en Hospitales y Centros de Salud y la convocatoria del 1 Premio *ALGOS*.

—*El Programa Formativo-Científico* impulsó la realización de cursos y seminarios sobre el dolor a nivel local y nacional, apoyó la elaboración de guías y protocolos de actuación en el control del dolor, amparó un curso de formación interactivo sobre el dolor (*Medical Training*), suscitó el empleo y elaboración de escalas de valoración del dolor —Escala Visual Analógica, EVA— y promovió la realización de publicaciones científicas en revistas de prestigio (3).

En el año 2000 se produjo la consolidación del Proyecto, se obtuvo el auspicio de la SEOM y tuvo lugar la *II Reunión Nacional* del Comité Científico. Esta reunión congregó a 90 oncólogos y en ella se diseñaron las actividades de los programas divulgativo, formativo y científico para los años 2000-2001.

Las conclusiones teóricas de la *II Reunión Nacional* fueron las siguientes:

1. Debe hacerse una evaluación y seguimiento clínico rutinario del dolor con registro en la historia clínica del paciente.
2. Sería conveniente implicar al paciente y a su familia en el propio control del dolor, con educación sobre el manejo del mismo.
3. Se concluyó que el dolor no controlado se asocia con un mayor deterioro en el grado de actividad y capacidad funcional, estado de ánimo y calidad de vida de los pacientes.
4. Se cuestionó el papel actual del segundo escalón de analgesia en la escalera de la OMS.

El Plan de Acción para el año 2001 se concretó en objetivos tales como: a) potenciar las áreas o programas de actuación divulgativas, formativas y científicas; b) involucrar a un mayor número de oncólogos en las áreas de responsabilidad específicas del proyecto; y c) generar proyectos con continuidad en el tiempo sobre investigación en dolor oncológico.

Los programas de actuaciones derivados de estas conclusiones fueron los siguientes: en el Área Divulgativa la creación de una página web —*www.proyectoal-gos.org*— dirigida a profesionales sanitarios y a los pacientes y sus familias con el objetivo de ofrecer al usuario una fuente de información útil sobre el dolor. En el contenido de dicha web se encuentra cumplida información sobre el proyecto *ALGOS*, el desenmascaramiento de los mitos sobre el dolor oncológico, las guías clínicas de tratamiento del dolor y el calendario de actividades y direcciones de interés.

En el Área Formativa se decidió impulsar la realización de Cursos de Formación de Tratamiento del Dolor Oncológico dirigido a la atención primaria, a personal de enfermería y a los médicos especialistas. Estos cursos se han realizado ya en diversas CCAA del Estado con gran utilidad y aprovechamiento, según las evaluaciones efectuadas.

En el Área Científica se propuso llevar a cabo un estudio a nivel nacional sobre el valor del segundo escalón de la escalera de la OMS en el tratamiento del dolor oncológico. En enero de 2001 treinta hospitales españoles emprendieron este estudio que tenía como finalidad valorar la eficacia y tolerancia del parche de fentanilo TTS en pacientes oncológicos con dolor no bien controlado, unos tratados previamente con AINEs y otros con tramadol o con codeína. Los resultados preliminares afirman la conveniencia y tolerancia del parche de fentanilo en ambos contextos; este estudio fue aceptado para presentación como comunicación oral en el transcurso del VIII Congreso de la SEOM que se celebró en Valencia en octubre de 2001 (4).

Por otra parte se concedieron en esta *II Reunión* los Premios *ALGOS* tanto en el área divulgativa-formativa como en la científica asistencial.

En el año 2001 se celebró la *III Reunión Nacional del Proyecto ALGOS*.

Se pretendía en esta reunión, entre otros aspectos, analizar el desarrollo realizado del proyecto hasta ese momento para conocer sus fortalezas y los puntos a

TABLA II
RESUMEN DE ACTIVIDADES

-
- 1º Proyecto europeo contra el dolor
 - Peticiones de información desde más de 10 países europeos (Reino Unido, Italia, Bélgica, Checoslovaquia, Hungría, Grecia, Turquía, Alemania,...)
 - 276 oncólogos médicos involucrados en el proyecto desde su inicio
 - 3 reuniones anuales con más de 300 asistentes en total
 - 23 ruedas de prensa
 - 150 referencias en medios escritos, radio y televisión
 - 80 cursos de formación con más de 1.500 asistentes
 - Desarrollo de trabajos clínicos
 - 8 comunicaciones en Congresos
 - Monográfico en la Revista “Cáncer”
 - Ensayo clínico en marcha
 - Desarrollo de Protocolos de actuación en dolor oncológico
-

mejorar. En este sentido se presentaron los resultados de una encuesta telefónica realizada en septiembre de 2000 a diferentes Servicios de Oncología para saber el grado de conocimiento y la notoriedad mostrada por el Proyecto ALGOS. Entre las conclusiones de esta encuesta destaca la percepción de un elevado reconoci-

miento de la idea y su positiva valoración en cuanto que está diseñada para aumentar la concienciación y la formación de los profesionales sanitarios sobre los distintos aspectos relacionados con el dolor oncológico. Entre los aspectos negativos cabe destacar la impresión de una cierta falta de continuidad del Proyecto, que parecía estar apoyado por un número reducido de oncólogos y que no había calado entre los residentes de Oncología Médica.

El resumen de actividades del Proyecto ALGOS se describe en la tabla II.

ESTRUCTURA ACTUAL Y PROYECCIÓN FUTURA DEL PROYECTO ALGOS

La estructura actual del Proyecto ALGOS queda como se observa en la figura 1: el auspicio de la SEOM protege a los Comités Coordinador y Científico amparando la actuaciones del núcleo estratégico basado siempre en los programas y actividades de las Comisiones Divulgativa, Formativa y Científica.

Esta estructura potencia la notoriedad del proyecto y permite programas de actuación por parte de los oncólogos y la división de tareas en las distintas Comisiones citadas.

En el futuro inmediato –periodo 2002-2003– se tiene el proyecto de realizar un importante ensayo clínico multicéntrico nacional sobre la estrategia terapéutica analgésica en el dolor oncológico que sirva de base sólida para puntualizar la escalera antiálgica de la OMS. Este ensayo se presentará en el primer semestre de 2002.

Por otra parte se ha puesto en marcha un nuevo proyecto en la búsqueda de la excelencia en el tratamiento del dolor por parte de los Servicios de Oncología del Estado. Este proyecto denominado ALGOSNET, preten-

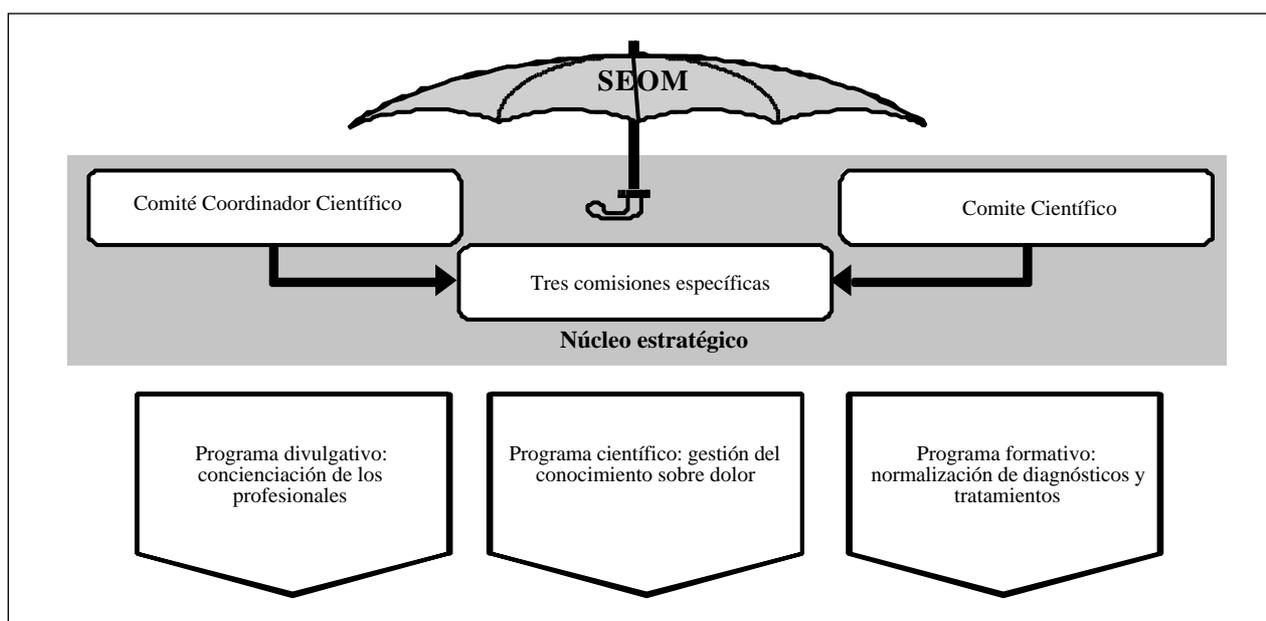


Fig. 1. El proyecto dispone de una estructura sólida.

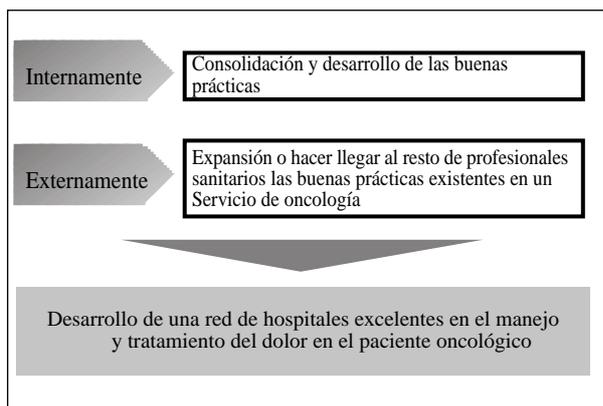


Fig. 2. Proyecto Algos: metas 2002-2003.

de estimular la puesta en funcionamiento de actitudes de cambio en la concepción y en el tratamiento del dolor en los pacientes con dolor de origen oncológico (Figs. 2 y 3).

Con el proyecto *ALGOSNET* se pretende la extensión y desarrollo de buenas prácticas clínicas en el manejo del dolor oncológico. Ello implica consolidar en los servicios estas prácticas clínicas y expandirlas al resto de los profesionales sanitarios dentro del ámbito de influencia de la Oncología Médica. Se pretende con esta iniciativa contribuir a crear un red de hospitales que se impliquen en este proceso de mejora.

Consiste el proyecto en que cada Servicio de Oncología que haya aceptado participar, desarrolle un plan de actividades propio, en relación con el dolor oncológico, a lo largo de 2002. Este plan comprende acti-

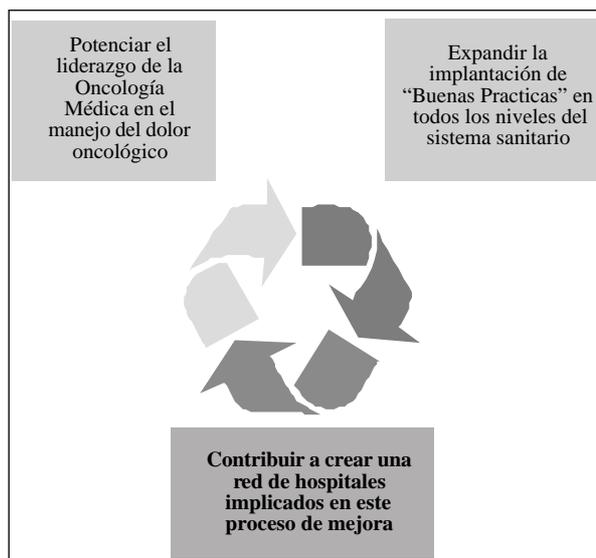


Fig. 3. Los objetivos de AlgosNet se concretan en tres ejes que se interrelacionan entre ellos.

vidades de normalización terapéutica, de formación, de comunicación a pacientes y familiares y de difusión.

El Proyecto *ALGOS*, en definitiva, con la colaboración de todos, pretende hacer realidad el aforismo *tener cáncer NO es, NO tiene por qué ser, tener dolor*.

El adecuado desarrollo de este proyecto puede permitir un anhelo compartido por todos: que *ningún paciente con cáncer sufra dolor en este milenio*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foley K. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985; 313: 84-95.
2. Kjaer M. La terapia del dolor oncológico y su integración en una estrategia de cuidado de apoyo integral. *Annals of Oncology* 1997; 8 (supl 3): S15-S9.
3. Díaz Rubio E, (ed). Dolor Oncológico. Revisiones en *Cancer* 1999; supl 3: vol 13.
4. Proyecto ALGOS. Fentanilo-TTS en el tratamiento del dolor de pacientes oncológicos. Proyecto ALGOS. VIII Congreso SEOM. Valencia Octubre 2001; (abstract # CO 63).

Nuevas perspectivas en los factores de crecimiento

M. BENAVIDES ORGÁZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La tecnología de clonación molecular permitió hacia finales de los años 80 producir cantidades suficientes de algunas proteínas como determinados factores de crecimiento (FC) hematopoyético para hacer posible su utilización como fármacos. Con ello, se pudo controlar de una parte algunas toxicidades para las que no existía un tratamiento efectivo como la neutropenia tratada eficazmente con los G-CSF (*filgrastim*, *lenograstim*), y GM-CSF (*molgramostim*); y de otra parte optimizar el tratamiento con quimioterapia, evitando retrasos y/o reducciones. También fue posible mejorar el tratamiento de la anemia con la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) al mismo tiempo que se incrementaba la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Además, los FC han permitido explorar nuevas alternativas terapéuticas, como una variante del trasplante de médula ósea conocido como trasplante de células progenitoras de sangre periférica (TCPSP) o la administración de quimioterapia a dosis denominadas "densas" que ha demostrado buenos resultados en determinados tumores.

Uno de los principales inconvenientes en el manejo de fármacos de naturaleza proteica es que deben administrarse por vía parenteral (s.c. o i.v.). Con los factores actualmente existentes, este problema se acentúa dado que la farmacocinética de los mismos condiciona una administración frecuente: en el caso de los G-CSF/GM-CSF es diaria durante el tiempo que dure el tratamiento; para las rHuEPO el tratamiento en pacientes con cáncer está establecido en 3 veces por semana.

Actualmente, el interés en el desarrollo de nuevos FC con aplicaciones en el tratamiento del cáncer está en un punto álgido (Tablas I y II). El objetivo de la investigación se centra tanto en la obtención de fármacos que mejoren y simplifiquen el tratamiento respecto a los ya existentes, como en descubrir nuevos factores, hematopoyéticos o no, que ayuden a controlar toxicidades todavía muy difíciles de manejar. A continuación, analizamos los resultados clínicos de algunos de los FC que se encuentran en fase más avanzada de investigación.

PEGFILGRASTIM EN EL MANEJO DE LA NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

El Pegfilgrastim (SD/01) es un conjugado covalente

del G-CSF humano metionil-recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol. Se trata de una forma de duración sostenida de filgrastim, lo que permite una dosificación menos frecuente. Los efectos farmacológicos de pegfilgrastim son los mismos que presenta filgrastim (aumento sostenido del recuento de neutrófilos y movilización de células progenitoras). Datos farmacocinéticos indican que el principal mecanismo de aclaramiento del pegfilgrastim es la endocitosis mediada por los receptores de G-CSF presentes en los neutrófilos, por lo que se trata de un mecanismo de aclaramiento autorregulado. Dicha autorregulación permite que sólo sea necesario administrar una única inyección de pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia, en lugar de las múltiples inyecciones diarias de Filgrastim (1).

Dos estudios fase III compararon una única dosis de pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia frente a dosis diarias de filgrastim en pacientes con cáncer de mama tratadas con 4 ciclos de doxorubicina/taxotere (60/75 mg/m²). En uno de estos estudios pegfilgrastim se dosificó por peso del paciente (100 µg/Kg) (2); en el otro, se empleó a dosis fija de 6 mg (3). En el primero de los estudios, los resultados en el ciclo 1 de una única inyección de pegfilgrastim por ciclo fueron similares a los de administraciones diarias de filgrastim a nivel de incidencia de neutropenia grave, y de duración de la misma, mientras que la incidencia de neutropenia febril, en el ciclo 1, fue de 9% en el grupo de pacientes tratado con pegfilgrastim, frente a 18% en el grupo filgrastim (2). En el segundo de los estudios, los pacientes tratados con pegfilgrastim a dosis única por ciclo de tratamiento y fija de 6 mg, tenían una incidencia de neutropenia febril en todos los ciclos del 13% frente al 20% observado en los pacientes tratados con filgrastim (3). En ambos trabajos, el perfil de efectos secundarios de pegfilgrastim fue similar al de filgrastim.

DARBEPOETIN ALFA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER

Darbeoetin alfa (Aranesp®) es una nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis diferente de la eritropoyetina que se produce por tecnología de ADN recombinante en células de la línea CHO. Actualmente, darbe-

TABLA I

	<i>Indicaciones aprobadas o en investigación</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
G-CSF	Neutropenia tras quimioterapia, trasplante de médula ósea, movilización progenitores a sangre periférica neutropenias crónicas.	Estimulación neutrófilos.
GM-CSF	Neutropenia tras quimioterapia, trasplante de médula ósea.	Estimulación neutrófilos, monocitos y eosinófilos.
M-CSF	Tratamiento osteopetrosis. Infecciones fúngicas. Aceleración recuperación hematopoyética.	Estimulación monocitos y neutrófilos.
IL-1	Aceleración recuperación hematopoyética. Inducción respuesta inmunológica antitumoral. Radioprotector.	Acciones múltiples en sistema nervioso central, vascular, inmunológico, síntesis otras citokinas, etc.
IL-2	Efecto antitumoral: cáncer de riñón, melanoma maligno.	Activación células T y células asesinas naturales.
IL-3	Recuperación hematopoyética.	Estimulación CFU-GEMM.
IL-4	Efecto antitumoral.	Estimulación Imecanismos citotóxicos mediados por células.
IL-5	Proliferación eosinófilos.	Proliferación eosinófilos. Diferenciación terminal de las células T citotóxicas.
IL-6	Trombocitopenia, actividad antitumoral.	Sinérgico con IL-3 en estimulación CFU-GEMM. Estimula la proliferación de las plaquetas. Sinérgico con IL-1, IL-2 e IL-4 en proliferación células T.
IL-7	Reconstitución inmunológica.	Induce el crecimiento clonal de precursores de las células B y T.
IL-8	Activación de los neutrófilos.	Activador de las funciones efectoras de los neutrófilos.
IL-9	Factor de crecimiento multifuncional.	Proliferación células progenitoras eritroides Efecto inmunomodulador actuando sobre las células linfoides.

poetin alfa está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en adultos y niños 11 años.

Darbepoetin alfa estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena, esto es uniéndose al receptor de eritropoyetina presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea. No obstante, darbepoetin alfa es bioquímicamente distinta de la rHuEPO, ya que tiene una secuencia de aminoácidos distinta (5 aminoácidos modificados), un punto isoeléctrico menor, mayor peso molecular, 5 centros de N-glucosilación en lugar de 3, y mayor contenido en ácido siálico. Este mayor contenido en ácido siálico prolonga la vida media en suero y aumenta la actividad biológica de darbepoetin alfa (4).

Un estudio en fase III, doble ciego, llevado a cabo en pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con quimioterapia, demostró que darbepoetin alfa a dosis de 2,25 µg/kg s.c 1 vez por semana disminuía la necesidad de transfusiones sanguíneas en comparación con

placebo (5). Un análisis de los resultados obtenidos, presentado en forma de póster durante el último congreso de ASCO, sugiere una ventaja a nivel de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer microcítico de pulmón tratados con darbepoetin alfa, que merece ser estudiada con más profundidad. Otro estudio llevado a cabo en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia demostró que darbepoetin alfa es efectiva cuando se administra 1 vez a la semana o 1 vez cada 2 semanas (6), y otro estudio demostró que darbepoetin alfa es eficaz administrado incluso 1 vez cada 3 semanas (7). En 89 pacientes con cáncer no tratados con quimioterapia, con anemia por enfermedad crónica, darbepoetin alfa administrado a dosis de 4,5 µg/kg una vez a la semana durante 12 semanas aumentó la concentración de hemoglobina en aproximadamente el 80% de los pacientes. En estos estudios, la tolerancia a darbepoetin alfa fue buena, no observándose toxicidades limitantes de dosis (8).

TABLA II

	<i>Indicaciones aprobadas o en investigación</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
IL-10	Inmunosupresor y antiinflamatorio para ser utilizado en trasplante de órganos y en enfermedades autoinmunes.	Inhibe la producción de otras citocinas por las células T.
IL-11	Trombocitopenia.	Estimulación varios linajes incluyendo megacariocitos.
IL-12	Actividad antitumoral.	Estimulación de la actividad citotóxica de las células NK.
IL-13	Inhibición replicación del virus HIV en macrófagos alveolares y otros monocitos/macrófagos.	Modulación de la función inmunológica, con efecto sobre las células B y los monocitos. Tiene algunas funciones compartidas con la IL-4.
IL-14		Factor de crecimiento de las células B.
IL-15	Estimulación respuesta antitumoral post BMT.	Actividad biológica similar a la IL-2: activación células B y cél. asesinas naturales (NK).
IL-16		Factor de crecimiento y factor quimiotáctico de los linfocitos CD4+.
IL-17		Estimula las células epiteliales, endoteliales y los fibroblastos a secretar citocinas como IL-6, IL-8 y G-CSF, así como prostaglandina E2.
EPO	Anemia por falta de eritropoyetina (pacientes con insuficiencia renal crónica), anemia por quimioterapia. Transfusiones de sangre autólogas.	Proliferación y diferenciación células progenitoras eritroides.
NESP	Anemia en pacientes con insuficiencia renal Anemia por quimioterapia (en investigación).	Proliferación y diferenciación células progenitoras eritroides.
SCF	Movilización precursores hematopoyéticos a sangre periférica.	Estimulación varios linajes hematopoyéticos en colaboración con otras citocinas.
Ligando FLT3	Movilización precursores hemopoyéticos a sangre periférica. Inmunoterapia.	Estimulación varios linajes hemopoyéticos en colaboración con otras citocinas.
TGF-		Estimulación de la proliferación de células dendríticas Regulador negativo de la hematopoyesis (inhibidor de la proliferación).
TNF-		Inhibidor de la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas.
MGDF	Trombocitopenia por quimioterapia, movilización PBPC, donación de plaquetas.	Estimulación, proliferación y maduración de plaquetas.
TPO	Trombocitopenia por quimioterapia, movilización PBPC.	Estimulación del linaje de plaquetas.

FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Oprelvekin es la forma recombinante de la IL-11, una citoquina secretada por las células del estroma de la médula ósea que estimula el crecimiento de las células madre hematopoyéticas e induce la proliferación y diferenciación de los progenitores megacariocíticos. Estudios randomizados, controlados con placebo demostraron que oprelvekin es efectivo en reducir la trombocitopenia inducida por quimioterapia intensiva, disminuyendo la necesidad de transfusiones de plaquetas (9). En base a estos estudios la FDA ha aprobado oprelvekin para la profilaxis de la trombocitopenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con patologías no mieloides.

La trombopoyetina (TPO), también estimula la producción y maduración de los megacariocitos. Se han evaluado clínicamente al menos dos formas: una trombopoyetina recombinante humana (rHuTPO), y una forma truncada y modificada por polietilenglicol conocida como PEG-rHuMGDF (en inglés: *PEG-conjugated recombinant human megakaryocytic growth and development factor*). La aparición de anticuerpos neutralizantes anti PEG-rHuMGDF, condujo a la interrupción del programa clínico de este fármaco (10), mientras que se sigue investigando con rHuTPO (11).

OTROS FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

El *stem cell factor* (SCF) y el FLT-3 son citoquinas que actúan en fases muy iniciales de la cascada hematopoyética y que pueden tener aplicación en la movilización de las células progenitoras de la sangre periférica (12,13). Una forma recombinante del SCF (ancestim), está actualmente aprobado en algunos países para la movilización de células progenitoras utilizado en combinación con filgrastim.

FACTORES DE CRECIMIENTO NO HEMATOLÓGICOS CON APLICACIÓN EN EL CÁNCER

El KGF es un factor de crecimiento epitelial que estimula el crecimiento de las células que forman parte del epitelio gastrointestinal. El KGF recombinante humano (rHuKGF) está actualmente en investigación clínica para la profilaxis de la mucositis inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer. Los resultados clínicos de los que se dispone hasta la fecha proceden de sendos estudios en fase II, uno llevado a cabo en pacientes con cáncer de colon, y otro en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras en los que el rHuKGF demostró ser capaz de reducir la incidencia y duración de la mucositis (14,15).

CONCLUSIONES

La aparición de la rHuEPO y los G-CSF/GM-CSF hacia finales de los 80, inicios de los 90, supuso un salto cualitativo en el manejo de los paciente con cáncer, ya que permitió optimizar el tratamiento con quimioterapia y estudiar nuevas formas de administrar la misma, al tiempo que se mejoraba la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

La investigación actual en este campo se centra en buscar alternativas que aporten ventajas reales a los factores ya existentes para facilitar el grado de cumplimiento de las pautas, simplificar su manejo y por lo tanto, obtener el máximo beneficio. Al mismo tiempo se sigue insistiendo en la búsqueda de factores de crecimiento que ayuden a controlar toxicidades todavía no resueltas con los tratamientos existentes, como la trombocitopenia o la mucositis. Más lejos están otras aproximaciones, como su uso en vacunas (16).

Algunos de los resultados clínicos conseguidos con los nuevos factores, sugieren además que el potencial clínico de estas proteínas es muy variado, y que puede incluso ir más allá de lo que se considera como terapia de soporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnston-E, Crawford-J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2522-8.
2. Holmes-FA, O'Shaughnessy-J, Vukelja-S, et al. A single dose of pegylated filgrastim (SD/01) is as effective as daily filgrastim for hematologic support of chemotherapy in breast cancer patients: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Proceedings of ASCO* 2001; (abstract 27).
3. Green-M, Koelbl-H, Baselga-JM, et al. A randomized, double-blind, phase 3 study evaluating fixed-dose, once-per-cycle pegylated filgrastim (SD/01) vs daily filgrastim to support chemotherapy for breast cancer. *Proceedings of ASCO* 2001; (abstract 90).
4. Egrie-JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) *Br J Cancer* 2001; 84(Suppl. 1): 3-10.
5. Pirker-R, Vansteenkiste-J, Gateley-J, et al. A phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study of Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) in patients undergoing platinum treatment for lung cancer. *Proceedings of ASCO* 2001; (abstract 1572).
6. Glaspy J, Jadeja J, Justice G, et al. Randomized, active-controlled, phase I/II, dose-escalation study of NESP administered weekly and every 2 weeks in patients with solid tumor. *Proceedings of ASCO* 2001; (abstract 1546).
7. Kotasek-D. Randomized, double-blind, placebo controlled, phase I/II dose finding study of NESP administered once every three weeks in solid tumor patients. *Blood* 2000; 96(11): abstract 1268.
8. Smith-RE, Meza-L, Tchekmadyan-S, et al. Open label, phase I/II dose escalation study of NESP in patients with chronic anemia of cancer. *Proceedings of ASCO* 2001; (abstract 1574).
9. Isaacs-C, Robert-NJ, Bailey-FA, et al. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin.

- bicin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3368-77.
10. Yang C, Xia Y, Li J, et al. The appearance of anti-thrombopoietin antibody and circulating thrombopoietin-IgG complexes in a patient developing thrombocytopenia after the injection of PEG-rHuMGDF. *Blood* 1999; 94 (10 Suppl. 1 part. 1): 681a (abstract).
 11. Vadhan Raj S, Patel S, Broxmeyer HE, et al. Schedule effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in attenuating thrombocytopenia in patients receiving dose intensive chemotherapy with adriamycin (A) and ifosfamide (I). *Blood* 2000; 96(11 Part 1): 455a (abstract).
 12. Shpall EJ, Wheeler CA, Turner SA, et al. A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and Filgrastim in high-risk breast cancer patients. *Blood* 1999; 93: 2491-501.
 13. Molineux G, McCreagh C, Xiao Qiang Yan, et al. Flt-3 ligand synergizes with granulocyte colony-stimulating factor to increase neutrophil numbers and to mobilize peripheral blood stem cells with long-term repopulating potential. *Blood* 1997; 89: 3998-4004.
 14. Clarke SJ, Abdi E, Davis ID, et al. Recombinant human keratinocytic growth factor (rHuKGF) prevents chemotherapy-induced mucositis in patients with advanced colorectal cancer: a randomized phase II trial. *Proceedings of ASCO 2001*; (abstract 1529).
 15. Spielberger RT, Stiff P, Emmanouilides C, et al. Efficacy of recombinant human keratinocytic growth factor (rHuKGF) in reducing mucositis in patients with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (auto-PBPCT) after radiation-based conditioning - Results of a phase 2 trial. *Proceedings of ASCO 2001*; (abstract 25).
 16. Simons JW, Mikhak B, Chang JF, et al. Induction of immunity to prostate cancer antigens: Results of a clinical trial of vaccination with irradiated autologous prostate tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using ex vivo gene transfer. *Cancer Res* 1999; 59: 5160-8.

Quimioterapia de segunda línea en el cáncer de mama metastásico

E. ALBA

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

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia de segunda línea del cáncer de mama metastásico debe tener como primera y principal característica su individualización debido a las siguientes causas:

1. Acusadas diferencias clínicas de las pacientes en esta situación que oscilan desde enfermedad indolente y lentamente progresiva hasta situaciones de afectación visceral extensa con compromiso de órganos vitales.

2. Diferentes tipos de tratamientos recibidos en primera línea y en adyuvancia.

3. Diferentes preferencias y diferente familiarización con los diversos esquemas terapéuticos por parte del médico. Estas cuestiones sirven para recordar que no hay un solo y óptimo "tratamiento estándar" sino que éste, debe estar basado preferentemente en los deseos de la paciente y en la experiencia individual del médico, fundamentada casi siempre en interpretaciones variadas del mismo conjunto de datos disponibles en la literatura. En este resumen se revisarán brevemente las evidencias disponibles en la actualidad sobre la cuestión.

ESTUDIOS FASE II

Son múltiples en esta situación ya que el cáncer de mama pretratado es uno de los tumores más frecuentemente utilizado para el ensayo de nuevos fármacos. Como norma general debe tenerse en cuenta que los estudios fase II son en general estudios de factibilidad, ya que los resultados de eficacia están más a menudo relacionados con los factores pronósticos de las pacientes que con la eficacia antitumoral de los fármacos ensayados. Por otra parte la prueba de eficacia está basada generalmente en la tasa general de respuesta y en el tiempo hasta la progresión, no siendo estudiadas generalmente en los ensayos el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida, la supervivencia o la relación coste-efectividad. Una forma alternativa de medida de eficacia como puede ser la capacidad de mejoría de los síntomas no es frecuente en la literatura oncológica. Aunque parece haber una relación entre la respuesta y la mejoría sintomática, esta relación no suele ser para

todos los síntomas y depende también de quien la describe, el oncólogo (en los CRF) o la paciente (cuestionarios de calidad de vida) (1).

Los fármacos más frecuentemente ensayados en esta situación son el paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, antraciclinas liposomales, gemcitabina y trastuzumab ya sea en monoterapia o en combinación (habitualmente combinación de dos fármacos). El paclitaxel en monoterapia obtiene una tasa de respuesta del 6-48% utilizando dosis de 135-250 mg/m² en infusiones de 3-96 h o infusiones semanales de 80 mg/m². El docetaxel en monoterapia obtiene una tasa de respuestas del 29-58% a dosis de 60-100 mg/m². La vinorelbina en monoterapia obtiene una tasa de respuesta de del 0-36%, la capecitabina de 20-36%, las antraciclinas liposomales del 31% y la gemcitabina del 12-25%. Trastuzumab obtiene en este grupo de pacientes una tasa de respuesta del 11-14%. El número de combinaciones en fase II de estos fármacos en segunda línea es muy numeroso e imposible de tratar en un resumen.

ESTUDIOS FASE III

Son mucho menos numerosos y prácticamente se circunscriben, excepto un ensayo con vinorelbina, al estudio del docetaxel en monoterapia frente a diversas combinaciones. En este contexto clínico el docetaxel a dosis de 100 mg/m² se ha ensayado frente a vinorelbina+5-FU (2), metotrexate+5-FU (3) y mitomicina C+ vinblastina (4). En estos estudios, docetaxel ha obtenido una mayor tasa de respuesta (3,4), un mayor TTP o TTF (3,4) y una mayor supervivencia (4). La combinación de docetaxel mas capecitabina se ha mostrado más activa que docetaxel solo en monoterapia, con una mayor tasa de respuesta, TTP y supervivencia (5). Dado que un gran número de pacientes reciben tratamiento posterior, los datos de supervivencia deben ser analizados en relación al número de pacientes que ulteriormente han recibido el tratamiento considerado más efectivo. En un estudio de pacientes refractarias a antraciclinas, la vinorelbina obtuvo una mayor tasa de respuestas y TTF que el melfalán (6).

CONCLUSIONES

En pacientes previamente tratadas con antraciclinas para la enfermedad metastásica hay evidencia tipo I que docetaxel obtiene mayor tasa de respuesta y mayor TTP que la combinación de metotrexate+5-FU o mitomicina+vinblastina. No se ha demostrado superioridad de docetaxel en relación a una combinación con vinorelbina. Hay datos discordantes en rela-

ción al aumento de supervivencia obtenido con docetaxel sobre otras combinaciones. Hay evidencia tipo II que la combinación de docetaxel y capecitabina es más efectiva que docetaxel solo, aunque no se ha estudiado la utilización secuencial de ambos fármacos. En pacientes previamente tratadas con antraciclinas y taxanos para la enfermedad metastásica no hay evidencias disponibles de la superioridad de ningún fármaco o combinación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2395-405.
2. Bonnetierre J, Monnier A, Roche H, et al. Taxotere versus 5-FU+navelbine in patients with metastatic breast cancer as 2nd line chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 50: 261.
3. Sjostrom J, Mouridsen H, Pluzanska A, et al. Taxotere versus methotrexate-5FU in patients with metastatic breast cancer as 2nd line chemotherapy. A phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 111^a.
4. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin C plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-24.
5. Vukelja S, Moiseyenko V, Leonard R, et al. Xeloda plus taxotere combination therapy in locally advanced/metastatic breast cancer: latest results. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 54: 352.
6. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2567-74.

Hormonoterapia

G. PÉREZ MANGA

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

La hormonoterapia es el tratamiento de elección en pacientes con carcinoma de mama metastásico hormonosensible (1). La sensibilidad al tratamiento hormonal, viene determinada por la presencia de receptores hormonales. Las pacientes que los presentan tienen altas probabilidades de responder a las manipulaciones hormonales y las que carecen de ellos, son resistentes. No obstante, a pesar de que puedan responder al tratamiento, las localizaciones viscerales hepáticas, cerebrales y pulmonares de alto riesgo es preferible tratarlas con quimioterapia.

Cuanto mayor sea la cantidad de receptores presentes en el tejido tumoral, mayor es la probabilidad de respuesta. Ésta es también mayor cuando los receptores de estrógenos y progestágenos se encuentran, ambos, en el tumor.

Pacientes con receptores positivos y sobre-expresión de ERB-2 tienen una mayor resistencia al tratamiento hormonal.

Múltiples trabajos han dado resultados conflictivos, encontrando en alguno de ellos claros beneficios en respuesta a favor de los pacientes que no tienen sobreexpresado el ERB-2. En otros casos, no se encuentran diferencias. Es posible que el método de cuantificación elegido sea determinante a la hora de establecer las diferencias de respuesta. En cualquier caso, en el momento actual, la sobre-expresión del oncogen, no debe dejar sin tratamiento hormonal a pacientes con receptores positivos (2,3).

Aceptada la indicación de tratamiento de hormonoterapia la elección de la modalidad (Tabla I) depende del estado menstrual de la paciente. En enfermas premenopáusicas la primera maniobra hormonal debe ser la de suprimir la fuente más importante de estrógenos, lo que se consigue con la castración.

TABLA I

MODALIDADES DE HORMONOTERAPIA

Ablativa: ooforectomía

Aditiva: estrógenos, andrógenos, progestágenos

Competitiva: antiestrógenos

Inhibitoria: agonistas LH-RH, inhibidores aromatasas

Las diversas modalidades de la castración son igualmente eficaces. La duración deseada de la castración, las facilidades del centro y la diferencias económicas son las que decidirán el tipo de castración a realizar.

La utilización conjunta de la castración con análogos y con tamoxifeno, ha demostrado en el metaanálisis ser más eficaz en respuesta, duración de ella y supervivencia que el análogo de la LH-RH solamente (4). Por ello, probablemente esta combinación debería ser la de utilización preferente en pacientes premenopáusicas en las que estuviera indicada la hormonoterapia.

Lo habitual, sin embargo, es iniciar el tratamiento con Antiestrógenos o análogos; en caso de iniciar con los primeros cuando se presente la recaída, la segunda línea sería la castración pudiendo continuar, siempre que haya habido respuesta con tratamientos de tercera y cuarta línea (Cuadro 1).

CUADRO 1

TRATAMIENTO HORMONAL EN PREMENOPAUSICA

1ª línea	Castración	Tamoxifeno
2ª línea	Tamoxifeno	Castración
3ª línea	Inhibidores Aromatasas	
4ª línea	Progestagenos	

En las enfermas postmenopáusicas, la fuente de estrógenos es la conversión periférica por aromatización de los andrógenos producidos en los ovarios y en las suprarrenales. La supresión de la fuente de estrógenos o la competición a nivel del receptor con los antiestrógenos son los tratamientos más indicados.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

Son compuestos con actividad antiestrogénica, pero al mismo tiempo, tienen efectos estrogénicos en algunos órganos o sistemas.

El más empleado es el Tamoxifeno, que ha sido el fármaco de elección en pacientes postmenopausicas con tumores hormonodependientes.

La tasa de respuestas es de un 32% en pacientes no previamente seleccionadas con un 10% de remisiones completas (5). La duración media de la respuesta es de 15 meses, pero en algunos casos puede ser de varios años sobre todo en pacientes que habían alcanzado la remisión completa.

La preferencia en el tratamiento con Tamoxifeno, se basa en la mejor tolerancia de este fármaco comparado con los estrógenos, progestágenos o la aminoglutetimida sin que hubiera diferencias substanciales en la tasa de respuestas.

Los nuevos moduladores selectivos, como el Toremi-feno y LY353181 no parecen ser más eficaces que el Tamoxifeno si bien tienen una actividad agonista menor que la de este.

ANTIESTRÓGENOS PUROS.

El mecanismo de acción de estos fármacos, de los que el más empleado es el Faxlodex, es distinto del de los antiestrógenos. La administración de aquel produce una disminución, dosis dependiente, de receptores para estrógenos y progestágenos. Su administración en pacientes resistentes al Tamoxifeno, produjo una tasa de respuestas elevadas y, sobre todo, de larga duración (6). Se han publicado los resultados de estudios que comparan este fármaco con tamoxifeno y anastrozol (7,8).

INHIBIDORES DE LAS AROMATASAS

La aminoglutetimida, fue el primer fármaco de este tipo empleado en el cáncer de mama metastásico con respuestas similares a las obtenidas con el tamoxifeno y progestágenos pero con una peor tolerancia por lo que fue empleada en tercera línea de tratamiento.

Sin embargo, este grupo terapéutico se ha visto enriquecido por nuevos fármacos más activos y más selectivos (Tabla II). El mecanismo de acción es evitar la aromatización de los andrógenos inhibiendo la acción de

la Aromatasa o inactivandola. Los primeros son los fármacos inhibidores, de estructura no esteroideal. La unión con la enzima es reversible. Por el contrario, los inactivadores tienen una estructura esteroidea, se unen de forma irreversible a la enzima y también se les conoce con el nombre de suicidas (Tabla III).

TABLA III

CLASIFICACION DE AGENTES ANTIAROMATASA

Inactivadores (suicidas):

Testolactona
Formestano
Examestano

Inhibidores:

Aminoglutetimida
Letrozol
Anastrozol

Los nuevos compuestos, recientemente empleados en el tratamiento como son el Anastrozol, Letrozol y Examestano, tienen una gran selectividad lo que les confiere una excelente tolerancia y una actividad mas de 1.000 veces mayores que la de la Aminoglutetimida.

Tres trabajos (9,10,11), mostraron una eficacia superior y, sobre todo, una mejor tolerancia que los progestágenos por lo que, en la segunda línea de tratamiento los inhibidores de las aromatasas, sustituyeron a los progestágenos. En el primero de ellos (9) el anastrozol mostró una mejoría significativa de supervivencia comparado con el acetato de megestrol. En el segundo (10), el letrozol fue superior que el megestrol en términos de respuesta, tiempo hasta progresión y duración de la respuesta. El examestano, aventajó al progestágeno en la tasa de respuesta valorada como beneficio clínico, en el tiempo medio hasta la progresión y en la supervivencia (11).

Tres estudios, han comparado esos mismos fármacos con el Tamoxifeno y todos ellos, mostraron algún tipo de beneficio sobre el tamoxifeno. El anastrozol (12) tuvo un

TABLA II

INHIBIDORES AROMATASAS

<i>1ª Generación</i>	<i>2ª Generación</i>	<i>3ª Generación</i>	<i>Selectividad</i>	<i>Potencia</i>
Testolactona			Escasa	0,1
Aminoglutetimida			Escasa	1
	Formestano		Moderada	50
	Fadrazol		Moderada	100-1.000
		Anastrozol	Alta	>1.000
		Letrozol	Alta	>1.000
		Examestano	Alta	>1.000

tiempo hasta la progresión más prolongada. El letrozol también produjo un tiempo hasta la progresión y tiempo hasta fracaso mayor que el obtenido con el tamoxifeno (13). El examestano también fue superior con una tasa de respuestas significativamente mayor y un mayor tiempo hasta la progresión (14).

Estos tres trabajos, han planteado cambiar la secuencia habitual de tratamiento de la paciente postmenopausica de tal manera que los nuevos inhibidores de las aromatasas pasen a ser el tratamiento de primera línea (Cuadro 2).

CUADRO 2

TRATAMIENTO EN POSTMENOPAUSICAS		
<i>Clásico</i>		<i>Actual</i>
Tamoxifeno	1ª línea	Tamoxifeno Aromatasa
Progestageno	2ª línea	Aromatasa Antiestrogeno puro
Aromatasa	3º línea	Progestageno

BIBLIOGRAFÍA

1. Elledge RM, Fuqua SAW. Estrogen and progesterone receptors. In.: Harris JA (ed): Diseases of the breast 2 nd ed. Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2000; 471-88.
2. Newby JC, Johnston SR, Smith IE, et al. Expresion of epidermal growth factors receptors and c-erb B2 during the development of tamoxifen resistance in human breast cancer. Clin Cancer Res 1997; 3: 1643-51.
3. Elledge RM, Green S, Cioca D, et al. Her-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer :a Southwest Oncology Study Group. Clin Cancer Res 1998; 4: 7-12.
4. JonatW, Kling JGM, Blamey RW, et al. Combination of LHRH-agonist plus tamoxifen is superior to medical castration alone in premenopausal metastatic breast cancer. A subgroup and meta-analysis of the combined hormonal agents trialists group (CHAT). Breast 1999; 8: 214-5.
5. Batehrton DG, Brown CH, Buchanan R, et al. A comparison of two doses of tamoxifen (Nolvadex) inpostmenopausal women with advanced breast cancer: 10 mg bd 20 mg bd: Br J Cancer 1984; 50: 199-205.
6. Howell A, De Friend D, Robertson J, et al. Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in tamoxifen resistan breast cancer. Lancet 1995; 345: 29-30.
7. Dixon JM, Nicholson RI, Robertson JFR, et al. Comparison of the short-term biological effects of fulvestrant (ICI 182, 780) with tamoxifen in postmenopausal women wit primary breast cancer. Eur. J. Cancer 2000; 36: S 73 (161 a).
8. Howell A, Robertson JFR, Quaresma A, et al. Comparison efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex) with anastrozole (arimidex) in postmenopausal women with advanced breast cancer. Preliminary results. Breast Can Res and Treat 2000; 64; 27 (6 a).
9. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole (arimidex) a poten aromatase inhibitor versus megestrol acetate (MEGACE) in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of ban overview analisis of two phase III trials. J. Clin Oncol 1996; 14: 2000-11.
10. Dombornowsky P, Smith I, Kalson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer:double blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J. Clin. Oncol 1998; 16: 453-61.
11. Kaufmann M, Bajeta E, Dirix Ly, et al. Examestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer:results of ba phase III randomized double-blind trial. J. Clin Oncol 2000; 18: 1399-1411.
12. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as firts –line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North american multicenter randomized trial. J. Clin Oncol 2000; 18: 3758-67.
13. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as firts 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: 2596-2606.
14. Paridaens R, Dirix Ly, Beex L, et al. Examestane (aromasin) is active and well tolerated as firts-line hormonal therapy of metastatic breast cancer patients:results of an randomized phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 83 (316 a).

Tratamiento de las metástasis óseas: cáncer de mama

R. PÉREZ CARRIÓN

Servicio de Oncología Médica. Hospital de La Princesa. Madrid

Las metástasis a nivel óseo son la localización más frecuente del carcinoma de mama. Más del 70% de las pacientes con carcinoma metastásico de mama, desarrolla metástasis óseas. La supervivencia media de estas pacientes es de 2 años, con 20% que supera los 5 años, y que lleva aparejado considerable morbilidad y discomfort a lo largo de su vida.

Los bifosfonatos constituyen un tratamiento estándar de estas pacientes. Su eficacia ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos: retarda la progresión de las metástasis óseas, disminuye la aparición de nuevas metástasis óseas, así como la hipercalcemia, fracturas patológicas y dolor óseo.

Hablaremos de los nuevos bifosfonatos, zalodronato

e ibandronato, con resultados similares, pero más tolerables y de fácil administración.

Analizaremos las nuevas líneas de investigación, tales como:

—Definir el mejor tiempo de iniciar el tratamiento.

—Duración óptima del tratamiento.

—Predecir qué pacientes van a beneficiarse más de los bifosfonatos, con la monitorización de la respuesta bioquímica.

Por último, valoraremos el papel de los bifosfonatos en el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama localizado de "alto riesgo", con el objetivo de prevenir la aparición de metástasis óseas. Analizaremos los últimos ensayos clínicos con resultados controvertidos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Hortobay G, et al. Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal complication in patients with breast cancer and lytic bone metastasis. *New England J Med* 1996; 335: 1785-91.
2. Saarto, et al. No reduction bone metastasis with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients: *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1998; 18: 128 a.
3. Powles TJ, et al. Adjuvant clodronate reduces the incidence of bone metastasis in patients with primary operable breast cancer. *Proc Amr Soc Clin Oncol* 1998; 17 468a.

Nuevas drogas en el tratamiento del cáncer de mama diseminado

A. BARNADAS MOLINS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Germá Trias i Pujol. Barcelona

La detección temprana de la neoplasia de mama y la progresiva aplicación de tratamiento complementario en las pacientes que son operadas de esta neoplasia ha provocado un descenso del número de enfermas que presentan en el curso ulterior diseminación de su enfermedad.

Sin embargo, el cáncer de mama diseminado continúa siendo una enfermedad incurable y la mediana de supervivencia desde el diagnóstico de las metástasis no supera los 24 meses. La respuesta previa a un tratamiento adyuvante puede condicionar la eficacia de una terapia ulterior y todo ello ha obligado a analizar el papel de nuevos fármacos o bien la reconsideración de citostáticos que habían quedado relegados a un segundo plano.

El desarrollo de nuevas drogas está avanzando por diferentes sendas entre las que debemos destacar: a) en primer lugar el desarrollo de nuevos análogos de viejas drogas para ser administradas por vía oral, nuevas formulaciones de las antraciclinas o bien de los taxanos solubles; b) otra alternativa es el estudio de drogas que en el pasado no mostraron una gran actividad frente al cáncer de mama, tal como sucede con la gemcitabina o los inhibidores de la topoisomerasa I o bien las sales de platino (1,2); c) una tercera estrategia es el desarrollo de fármacos que interfieren en los mecanismos de resistencia farmacológica; d) por último existe un enorme interés en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a interferir en los mecanismos que controlan la proliferación celular; entre estas drogas debemos destacar los receptores de factores de crecimiento y sus ligandos, las moléculas que modulan la transmisión de señales, las proteínas reguladoras del ciclo celular y los factores de transcripción.

La capecitabina es una nueva fluoropirimidina oral que tras tres conversiones enzimáticas es convertida a 5-fluorouracilo preferentemente en el tejido tumoral. Diferentes estudios fase II han mostrado un perfil de actividad interesante de este fármaco en monoterapia o en combinación con taxanos u otros citostáticos, en pacientes que previamente habían recibido más de una línea de tratamiento (3,4).

Las formulaciones liposomales de las antraciclinas son una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento del cáncer de mama diseminado porque permiten la administración de una antraciclina en pacientes que previamente ya han sido expuestas a la misma sin inducir un incremento del riesgo de toxicidad cardíaca. Estas formulaciones se han administrado en régimen de monoterapia o en combinación con taxanos o incluso con trastuzumab sin que con éste se haya observado una mayor cardiotoxicidad (5,6).

El MTA o también denominado Alimta, LY231514 es un nuevo antimetabolito que actúa sobre tres dianas que son enzimas involucradas en el metabolismo de las purinas y pirimidinas. En primer lugar inhibe la acción de la timidilato sintasa produciendo un descenso de la síntesis de timidilato condicionando un descenso en la producción de DNA. En segundo lugar actúa sobre la dihidrofolato-reductasa y la glicinamida ribonucleótido formil-transferasa interfiriendo en los procesos de reparación del ADN. Diferentes estudios fase II con Alimta han mostrado un índice de respuesta cercano al 30% en pacientes con cáncer de mama diseminado previamente tratadas. La combinación de este fármaco con otros citostáticos como la gemcitabina o los taxanos está siendo estudiada en la actualidad (7,8).

La gemcitabina es un citostático que ha demostrado tener una actividad intensa en el cáncer de mama diseminado tanto en la primera línea como en la segunda línea. Su combinación con taxanos o antraciclinas en primera línea ha permitido conseguir unos elevados índices de respuesta (alrededor de un 65-70%) con una duración media de unos doce meses (9).

Por último el desarrollo de nuevas moléculas que tienen como dianas las proteínas reguladoras de la proliferación celular, o algunos receptores de membrana, o bien los inhibidores de los procesos de angiogénesis o de las metaloproteinasas podrá permitir, en un futuro, cambiar la práctica médica y tratar la mayoría de neoplasias de acuerdo con sus características biológicas (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellis M, Hayes DE, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne KE (Eds.). *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 749-97.
2. Martin M, Lluch A, Casado A, et al. Clinical activity of chronic oral etoposide in previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 986-91.
3. Blum JL, Jones SE, Buzdar AM, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
4. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine vs. a reference arm of intravenous CMF as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1247-54.
5. Muggia FM. Liposomal encapsulated anthracyclines: new therapeutic horizons. *Curr Oncol Rep* 2001; 3: 156-62.
6. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1444-54.
7. Adjei AA. Gemcitabine and premetrexed disodium in treating breast cancer. *Oncology* 2001; 15 (suppl): 34-7.
8. Miles DW, Smith IE, Coleman RE, et al. A phase II study of premetrexed disodium in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Eur J cancer* 2001; 37: 1366-71.
9. Pérez-Manga G, Lluch A, Alba E, et al. Gemcitabine in combination with doxorubicin in advanced breast cancer: final results of a phase II pharmacokinetic trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2545-52.
10. Wolf AC. Systemic therapy. *Cur Opin Oncol* 2001; 13: 436-99.

Tratamiento individualizado de la paciente con cáncer de mama

A. LLUCH

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

El cáncer de mama sigue siendo un problema de salud pública de gran impacto en la población. A pesar de que se diagnostica más precozmente, todavía es elevado el número de mujeres con cáncer de mama avanzado al diagnóstico.

Aproximadamente se diagnostican más de 700.000 nuevos casos de cáncer de mama cada año en el mundo, y alrededor del 50% de las pacientes pueden fallecer por la enfermedad. Aunque en la década de los 90 se ha visto por primera vez una disminución en los índices de mortalidad por cáncer de mama, esta disminución parece estar relacionada con varios factores, como la mejoría en la detección precoz por medio de los programas de cribaje y el impacto de los tratamientos adyuvantes.

La consideración de que el cáncer de mama puede ser una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico ha contribuido a la mejora progresiva de los tratamientos adyuvantes (quimioterapia y hormonoterapia), así como a la tendencia conservadora en los tratamientos locales.

Desde la década de los 50 han sido numerosos los ensayos clínicos diseñados en el ámbito de la investigación clínica para evaluar la eficacia de las distintas estrategias de tratamiento sistémico adyuvante: hormonoterapia, quimioterapia o combinación de ambos tratamientos.

La revisión de resultados de los ensayos llevados a cabo en el contexto adyuvante en grupos heterogéneos de pacientes con cáncer de mama operable era una ardua tarea, y podía conducir a conclusiones erróneas si no se valoraba adecuadamente. Por ello el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* llevó a cabo un metaanálisis que incluyó todos los ensayos randomizados con evaluación no sesgada de un determinado tratamiento adyuvante (HT, QT o ambos). Los resultados se analizaron a los 5 y a los 10 años de seguimiento. Este análisis ha supuesto una homogeneización de las diferencias existentes entre los distintos estudios en aras de una mayor potencia estadística.

Tanto los diversos ensayos clínicos como el metaanálisis han permitido establecer que el uso de un tratamiento sistémico tras la cirugía reduce el riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama ope-

table. Aunque esta reducción es modesta, dada la incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados, supone un buen porcentaje de pacientes con posibilidades de ser curadas.

En los últimos meses se han celebrado cuatro reuniones importantes que han examinado y han sacado conclusiones respecto a los diversos ensayos realizados en tratamiento adyuvante del cáncer de mama. La primera fue en septiembre del 2000, y fue el "*Overview de Oxford*", la segunda fue en noviembre y se celebró en Bethesda (EE.UU.) "*Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy*"; la tercera fue en febrero 2001, en St. Gallen "*7th International Conference on Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer*", y la cuarta fue la "Cuarta Reunión de Consenso en Tratamiento Oncológico: Cáncer de Mama" celebrado en Córdoba en abril 2001.

Actualmente, disponemos de datos importantes respecto a cómo aplicar en una paciente determinada un tipo de tratamiento, según sus factores pronósticos y predictivos de respuesta, y tenemos establecidos los tipos de tratamiento adyuvante que más le pueden beneficiar.

Existen cuatro variables que pueden afectar las decisiones de un tratamiento determinado, éstas son: a) pronóstico; b) predicción de respuesta al tratamiento; c) extrapolación de resultados obtenidos de ensayos aleatorizados; y d) considerar las preferencias de la pacientes, tras ser informada de su riesgo, beneficio y efectos secundarios del tratamiento.

PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

¿Qué factores debemos usar para seleccionar el tratamiento adyuvante? Los factores que debemos usar para aplicar el tratamiento apropiado para una paciente individual son los factores pronósticos, predictivos o ambos.

Los factores pronósticos son los que disponemos en el momento del diagnóstico de la cirugía y que son asociados al comportamiento clínico, como recurrencia o muerte, a pesar del tipo de tratamiento administrado. Factores predictivos se asocian al grado de respuesta del tratamiento.

Actualmente los factores pronósticos o predictivos en cáncer de mama identificados y validados, y que nos son útiles en la toma de decisiones son:

Edad, tamaño del tumor, número de ganglios axilares, tipo histológico, grado histológico y receptores hormonales.

Existen nuevos factores que están siendo estudiados, pero antes de que puedan ser integrados en la práctica clínica, se requiere que sean validados en futuros ensayos clínicos. Estos factores son la sobreexpresión de Her2/neu, p53, invasión vascular, micrometástasis en médula ósea y parámetros cuantitativos de angiogénesis, etc.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

HORMONOTERAPIA

La elección del tratamiento hormonal se basará en la presencia de receptores hormonales. El tratamiento con tamoxifeno sólo se ofrecerá a las pacientes que expresen RE o Rpg en sus tumores, a pesar de la edad, estado menopáusico, ganglios axilares, tamaño tumoral o nivel de expresión de her2/neu.

Actualmente no disponemos de datos que justifiquen su administración más de 5 años.

El tamoxifeno se asocia con pequeño pero claro incremento de riesgo de cáncer endometrial y trombosis venosa. Sin embargo, el beneficio potencial del tamoxifeno es superior al riesgo para la mayoría de las pacientes.

En las pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos existen estrategias hormonales alternativas como son la ablación ovárica mediante cirugía o radioterapia, o la supresión química de la función ovárica con análogos de la LHRH. Existen estudios que demuestran un beneficio similar de estas estrategias cuando se comparan con algunos esquemas de quimioterapia. Estas estrategias combinadas con quimioterapia no han demostrado ventajas significativas.

El papel de las manipulaciones hormonales en el tratamiento adyuvante, solas o en combinación con quimioterapia, es un área de investigación muy activa en mujeres peri o premenopáusicas. Existen varios estudios que examinan diversas combinaciones de ooforectomía (quirúrgica/radioterapia), supresión ovárica con análogos de la LHRH, tamoxifeno y quimioterapia. En mujeres postmenopáusicas, el papel de los inhibidores de la aromataasa, solos o en combinación con tamoxifeno. Los resultados de estos estudios, pueden cambiar nuestra práctica de tratamiento en mujeres con cáncer de mama hormonodependiente en los próximos años, tal y como ya ha demostrado el estudio ATAC, con los datos recientes presentados en San Antonio.

QUIMIOTERAPIA/ QUIMIOTERAPIA+HORMONOTERAPIA

El tratamiento con quimioterapia aumenta significativamente la SLE y SG tanto en mujeres pre como postmenopáusicas, tanto con ganglios negativos o positivos.

Los diversos ensayos clínicos y los diversos metaanálisis permiten concluir que:

—Quimioterapia con dos o más fármacos es superior a los agentes únicos.

—Prolongar la quimioterapia más de 6 meses no incrementa el beneficio.

—Los regímenes con antraciclinas, representan un pequeño pero estadísticamente significativo beneficio en supervivencia comparados con regímenes sin antraciclinas.

—Las combinaciones de quimioterapia+tamoxifeno son superiores a tamoxifeno solo en pacientes con receptores hormonales positivos.

No obstante, no tenemos todavía el régimen óptimo con antraciclinas. Nos falta conocer todavía el papel de la densidad de dosis, así como la administración de altas dosis con soporte de células periféricas. Estos tipos de tratamientos no pueden ser aplicados fuera de ensayos clínicos.

El papel de los taxanos (paclitaxel y docetaxel) en el tratamiento adyuvante también está pendiente de definir. En el estudio del CALGB el tratamiento adyuvante con AC seguido de paclitaxel *versus* el mismo regimen sin paclitaxel en pacientes con ganglios positivos produce un aumento de la supervivencia libre de recaída y de la supervivencia global en pacientes con receptores hormonales negativos. No obstante, los ensayos actuales no ofrecen todavía datos concluyentes, por lo que tenemos que esperar los resultados de los ensayos clínicos que están en marcha.

Los tratamientos con anticuerpos monoclonales, tales como el Trastuzumab; drogas que pueden inducir apoptosis, y drogas que pueden inhibir el crecimiento de los vasos sanguíneos (factores antiangiogénicos) pueden aumentar las modalidades de tratamiento, así como minimizar los efectos secundarios. Algunos de estos compuestos están siendo probados en la enfermedad avanzada, y posteriormente serán incorporados al tratamiento adyuvante. En pacientes que sobreexpresan Her2 ya existen estudios en marcha en el contexto adyuvante que investigan el papel del tratamiento con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab junto o secuencial a la quimioterapia adyuvante.

COMUNICACIÓN A LAS PACIENTES DE LOS RIESGOS Y BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO Y PARTICIPACIÓN DE LAS PACIENTES EN LA TOMA DE DECISIONES

Los médicos necesitan comunicar claramente los beneficios y riesgos de los tratamientos disponibles, para que las pacientes sean capaces de participar en la decisión que tomen. Las pacientes deben ser informadas y conocer aspectos respecto al tratamiento adyuvante tales como:

—El incremento de supervivencia que produce el tratamiento adyuvante, así como el descenso de la recaída.

—Potenciales efectos secundarios, y la probabilidad de experimentarlos. Efectos secundarios agudos y a largo plazo.

—Si se utiliza un tratamiento adyuvante, cuál se utilizaría en la recaída.

Aunque el beneficio de un tratamiento supere el riesgo para la mayoría de las pacientes, las mujeres individualmente pueden diferir en cuál es su visión del beneficio *versus* del riesgo.

La comunicación entre pacientes y médicos, ayuda a las mujeres a tomar decisiones respecto a las diversas estrategias de tratamiento. También mejora el conocimiento de las pacientes acerca de las distintas opciones terapéuticas, reduce la ansiedad y aumenta el confort de las pacientes acerca de la elección del tratamiento. Estimula a las pacientes a que jueguen un papel más activo en la toma de decisiones.

A pesar de que actualmente tenemos datos importantes respecto a cómo aplicar y qué tipo de tratamiento administrar a una paciente determinada, según sus factores pronósticos y predictivos de respuesta, y tenemos establecidos los tipos de tratamiento adyuvante, existen muchas áreas que necesitan investigación en el contexto adyuvante tales como: papel del Trastuzumab, bifosfonatos, nuevos agentes hormonales, anticuerpos, vacunas.

Por tanto para poder contestar estas importantes cuestiones es preciso incidir en el incremento de la participación de las mujeres dentro de ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Díaz-Rubio E, de la Haba J, Aranda E. Cuarta Reunión de Consenso en Tratamiento Oncológico: Cáncer de mama. Córdoba 24 Abril 2001.
2. Early Breast Cancer Trialists. Collaborative Group: favorable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
3. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, Coates A, Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-27.
4. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the Utility of Adjuvant Systemic Therapy for i)Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 972-9.
5. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89.

Presente y futuro del cáncer de mama

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte en mujeres españolas y europeas en la franja de edad de 29 a 59 años. En EE.UU. y algunos países occidentales se ha observado una modesta reducción en la mortalidad en los últimos años, pero en España los enormes recursos sanitarios invertidos en las dos últimas décadas no se han traducido todavía en un descenso significativo. La mejoría en la supervivencia específica de las pacientes con cáncer de mama se explica por dos factores; el incremento del diagnóstico precoz por políticas de información y campañas de cribado en población de riesgo, y la estandarización de tratamientos adyuvantes sistémicos. El estancamiento de la mortalidad específica en España está justificada por un mayor incremento en la incidencia de la enfermedad en la última década, que compensaría el mejor pronóstico actual de las pacientes afectas.

ESTADIOS PRECOSES DE CÁNCER DE MAMA

Aproximadamente un 40% de las pacientes con estadios I-III desarrollarán una recaída a pesar de una cirugía y tratamiento complementario óptimos (quimioterapia, hormonoterapia y/o radioterapia). Mejorar el pronóstico de estas pacientes ha conducido a los mayores estudios clínicos realizados en el campo de la oncología; y disponemos de una base científica suficiente para esperar un cambio radical en el tratamiento de los estadios iniciales de cáncer de mama en la próxima década. También el estudio, tratamiento y prevención de las secuelas tardías en las mujeres supervivientes empieza a centrar el interés de la comunidad científica.

La localización y evaluación del *ganglio centinela*, como factor predictivo de afectación axilar, y su fiabilidad para permitir eliminar en tumores pequeños el vaciamiento axilar como tratamiento estándar es foco de investigación. Estudios clínicos han permitido responder a cuestiones básicas, como la mejor técnica de mapeo, la tasa esperable y/o aceptable de falsos negativos, así como la importancia de la experiencia quirúrgica. Otros estudios en curso deben responder al sitio óptimo de inyección del trazador, al grado de especifici-

dad y sensibilidad del ganglio centinela en función de la localización de la lesión primitiva en la glándula mamaria, o al significado de la afectación microscópica del ganglio centinela (afectación <2 mm o positividad por inmunohistoquímica). Centros seleccionados han iniciado ya los primeros estudios randomizados en Europa y América.

Nuevos *factores pronósticos* clínicos y moleculares deberán alcanzar la rutina clínica en los próximos años. Estudios clínicos prospectivos han demostrado que la presencia de células tumorales ocultas en la médula ósea es un marcador independiente y potente de supervivencia. El sistema proteolítico uPA/PAI-1 permite diferenciar pacientes de alto riesgo No, sobre la base de los resultados de un estudio randomizado diseñado específicamente para ello. *Factores predictivos* moleculares podrán complementar a los receptores hormonales en la optimización de terapias sistémicas. El primer candidato es el HER-2; su sobre expresión parece condicionar (estudios retrospectivos) una resistencia a tamoxifeno, y también a algunos esquemas de quimioterapia (CMF); un primer estudio prospectivo ha sido iniciado con el objeto de confirmar su validez. El desarrollo de la farmacogenómica y la proteómica, cuyo primer exponente es la tecnología con *micro-arrays*, permitirá la identificación de patrones moleculares – proteicos de sensibilidad y resistencia específicas; en este sentido, el modelo de terapia neoadyuvante aporta las condiciones idóneas para la realización de los primeros estudios.

Los beneficios obtenidos por nuevas familias de compuestos en enfermedad avanzada como los taxanos (paclitaxel, docetaxel), inhibidores de la aromataasa (Arimidex®, Femara®, Aromasil®) o terapias moleculares (Herceptin®), han sido trasladados a estudios en adyuvancia; muchos de ellos están actualmente en el procesamiento de datos y los primeros datos están viéndose la luz.

Es bien conocido el papel clave de la *quimioterapia* en el tratamiento de los estadios precoces de cáncer de mama. En pacientes premenopáusicas con afectación ganglionar la quimioterapia produce una reducción del 34% en la mortalidad relativa (12% reducción mortalidad absoluta); este beneficio también se observa, aunque en menor medida, en mujeres sin afectación axilar o menopáusicas. Además, los esquemas basados en antraciclinas (adriami-

cina o epirrubicina) incrementan la supervivencia absoluta (3% frente a esquemas sin antraciclinas). En la actualidad, los taxanos (Taxol® y Taxotere®) han sido incluidos en ensayos randomizados en situación de adyuvancia-neoadyuvancia. Dos estudios americanos con inclusión de Taxol® secuencial con esquema AC (NSABP-B28 y CALGB-9344) no han observado superioridad del esquema con Taxol®. Sin embargo, una subpoblación de pacientes de mal pronóstico (premenopáusicas, N[+], RH[-]) parecen beneficiarse significativamente de la adición de Taxol®. Los estudios con taxotere están pendientes de presentación y los primeros resultados se anuncian para ASCO-2002. Es previsible que siendo el taxotere la droga más activa en enfermedad avanzada, los estudios acaben confirmando la superioridad de esquemas con inclusión de éste en los próximos dos años.

También hay datos de los primeros estudios randomizados comparando nuevas *terapias hormonales* frente al tamoxifeno. En premenopausia, los estudios ZEBRA y ZIPP, que han introducido la combinación de agonistas RH-GH más Tamoxifeno®, deberán presentar sus resultados definitivos, y comunicaciones parciales de ambos estudios apuntan ya a su superioridad. Sin embargo, el cambio más radical debe venir de la tercera generación de los inhibidores de la aromatasas (Arimidex®, Femara®, Aromasil®). El primer análisis del estudio ATAC (Arimidex® vs Tamoxifeno® vs combinación) con más de 9.500 pacientes incluidas muestra un beneficio significativo en supervivencia libre de enfermedad a 3 años en favor del Arimidex®. Existen otros seis estudios fase III con alguno de los tres compuestos; y en base a su superioridad en situación metastásica frente al Tamoxifeno®, es más que probable que se confirme el beneficio ya observado.

Entre las *terapias emergentes* de los avances en la comprensión de la biología y genética molecular, el trastuzumab (Herceptin®) es el primero de una nueva familia de agentes activos en el cáncer de mama. Al menos cinco estudios están en curso, evaluando la mejor utilización del trastuzumab como terapia adyuvante en combinación, o tras finalizar quimioterapia en pacientes con sobre-expresión de HER-2. Los bifosfonatos, y su potencial capacidad de prevenir la recaída ósea han sido objeto de ensayos en situación adyuvante; y aunque los resultados son hasta la fecha divergentes (1 estudio positivo y 2 negativos), estudios en curso con la tercera generación de bifosfonatos deberán aclarar su potencial.

ENFERMEDAD AVANZADA

El cáncer de mama avanzado o metastático es todavía una enfermedad incurable con los tratamientos convencionales. Tres líneas de investigación clínica han sido potenciadas en la última década tratando de incrementar la supervivencia global y eventualmente la curación en ciertos subgrupos de pacientes. En los tres casos los resultados han sido modestos.

—*Quimioterapia a altas dosis*: los resultados definitivos de los estudios americanos, canadiense y francés confirman la ausencia de beneficios en supervivencia

global, teniendo incluso un efecto deletéreo, a pesar de un discreto incremento en el intervalo libre de progresión. El 10-15% de pacientes libres de enfermedad a 5 años no son suficientes para justificar más estudios en este campo.

—*Intensidad de dosis*: a pesar de los pocos estudios diseñados específicamente para contestar a incrementos moderados de dosis (1,2 a 1,5), parece claro que un incremento de dosis frente a dosis adecuadas no ha demostrado de forma convincente aportar un beneficio en la supervivencia de las pacientes.

—*Nuevos fármacos*: los estudios fase III con Paclitaxel®, Docetaxel® o Navelbina® en combinaciones de primera línea con antraciclinas han permitido incrementar, además de la toxicidad, las tasas de respuesta y ocasionalmente la supervivencia libre de enfermedad, pero la supervivencia sólo se ha visto significativamente modificada en un estudio. Sin embargo, es más que probable que la introducción de los taxanos haya tenido un impacto en la supervivencia global de las pacientes al ser el tratamiento estándar de rescate en el resto de estudios. Aún con un costo económico elevado, estudios de coste efectividad sostienen el uso de los nuevos fármacos (principalmente Navelbina® y Docetaxel®) en enfermedad avanzada.

Tampoco los inhibidores de la aromatasas, a pesar de ser superiores en tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión han podido demostrar un beneficio claro de supervivencia frente al Tamoxifeno® en pacientes con criterios de hormonodependencia. Tan sólo el trastuzumab en combinación con Paclitaxel® ha aportado (un único estudio) una ventaja en términos de supervivencia en pacientes con tumores sobre-expresando HER-2.

En ausencia de beneficios francos con manejos agresivos, los objetivos clásicos del tratamiento de la enfermedad avanzada permanecen inquebrantables. Con la renovada recomendación de proponer a las pacientes su participación en ensayos clínicos; en ausencia de estudios controlados la paliación o el retraso en la aparición de síntomas permanece como objetivo principal del tratamiento sistémico. En pacientes con tumores hormono-dependientes el bloqueo estrogénico completo (agonistas LH-RH + TAM en premenopausia; inhibidores de la aromatasas en menopausia) ha demostrado superioridad suficiente frente a TAM para justificar la modificación de esquemas. En pacientes con criterios de hormono-resistencia, existen indicios de un beneficio en la supervivencia global desde la introducción de los taxanos ya bien sea en primera línea con antraciclinas, o como tratamiento de rescate.

¿Ha cambiado la filosofía en el desarrollo de nuevos citostáticos para enfermedad avanzada? Existen más de 30 compuestos en estudios fase I-III en cáncer de mama; y ninguno presenta tasas de respuestas en el rango de los taxanos o Navelbina®. El cambio más significativo en el diseño y desarrollo de estas nuevas moléculas es la búsqueda de actividad antitumoral con toxicidades bajas y posologías sencillas. Destinadas a tratamientos de rescate, y posicionadas después de esquemas con fármacos mayores (antraciclinas, taxanos, Navelbina®), el objetivo sería recuperar aquellas pacientes con tumores todavía sensibles (en general <20%) sin comprometer con toxicidades excesivas y empeoramiento de la calidad de vida a las

definitivamente refractarias. En este campo, el concepto de beneficio clínico asumido en terapias hormonales (respuesta o estabilidad de la enfermedad por periodos prolongados) vuelve a ser planteado. Compuestos como la capecitabina y la gemcitabina parecen cumplir esta función, y en un segundo paso se estudia su combinación con drogas mayores con objeto de potenciar su actividad (“el buen acompañante”).

CONCLUSIÓN

La incorporación en breve plazo de nuevas técnicas y compuestos en estadios iniciales de cáncer de mama

puede suponer un avance significativo en la curación de las pacientes. Sin embargo, el reto para el clínico estará en matizar el beneficio real de dichos avances tratando de optimizarlos en base al importante incremento en sus costos directos.

En pacientes con enfermedad avanzada, es previsible que el traslado de los fármacos más activos a situaciones de adyuvancia vean comprometidas sus posibilidades de respuesta y en último término de supervivencia ante terapias similares. Se hace preciso el desarrollo de compuestos o combinaciones capaces de revertir resistencias previas así como terapias basadas en una mejor comprensión de la biología tumoral y con mecanismos de acción diferenciados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Abstracts 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 2001. Breast Cancer Research Treatment 2001; 69: 185-338.
2. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. Acta oncologica 2001; 2/3: 251-81.
3. Esteva FJ, Valero V, Pusztal L, et al. Metastatic breast cancer chemotherapy, what we expect for 2001 and beyond. The Oncologist 2001; 6: 152-66.
4. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 881-94.
5. Hortobagyi GN, Perez EA. Integration of trastuzumab into adjuvant systemic therapy of breast cancer: Ongoing and planned clinical trials. Semin Oncol 2001; 28: 41-6.
6. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst Monographs 2001; 30: 5-15.
7. Wood WC. Adjuvant Therapy for Breast Cancer: Current Controversies and Future Prospects J Natl Cancer Inst Monographs 2001; 30: 16.

Melanomas: tratamiento adyuvante

J. A. MORENO NOGUEIRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Los melanomas representan aproximadamente el 2-3% de todos los tumores malignos, excluyendo los basaliomas. El 95% se presentan como neoplasias dermatológicas y el 5% restante pueden originarse en melanocitos localizados en la cavidad oral, ojos, ano, genitales, etc. Es una de las neoplasias que más se están incrementando en las últimas décadas, un 2-3% anual en los países occidentales, esperándose para las primeras décadas del siglo XXI la incidencia de un caso por cada 75 individuos. En los EE.UU. fueron diagnosticado en 1995, 35.000 nuevos casos, falleciendo 7.200, observándose un incremento en la incidencia del 7,5 al 13,5 por 100.000 habitantes en el periodo 1973-76 al 1989-91. 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% (1).

La historia natural del melanoma está en general bien caracterizada, inicialmente con un crecimiento radial y posteriormente con un crecimiento vertical que implicaría la colonización linfática. El melanoma nodular sólo presentaría 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 las proximidades del tumor primario, representa colonizaciones de los linfáticos superficiales de la piel. La diseminación hematogena explica las metástasis en órganos tales como pulmón, SNC, hueso, hígado, etc. que comprometen gravemente el pronóstico del paciente. Esta historia natural es el fundamento de la estadificación, con claro valor pronóstico. La valoración histológica de los niveles de Clark y especialmente el grosor de Breslow nos miden el crecimiento vertical, valorándonos "T", mientras que las exploraciones complementarias (exploración física, TAC, PET, bioquímica, ganglio centinela, etc.) nos valoran la afectación ganglionar regional "N" y las

metástasis a distancia "M". Ello permite clasificar a los melanomas en cuatro estadios, existiendo una propuesta de la AJCC de nueva estadificación que contempla aspectos como la ulceración, número de ganglios, macro o micrometástasis ganglionares, valor de la LDH etc. (2). Es esencial distinguir los melanomas de alto riesgo (4 o más mm. del grosor de Breslow, afectación ganglionar regional o recurrencia ganglionar regional y satelitosis), candidatos a tratamiento adyuvante a la cirugía. La excisión quirúrgica es el tratamiento de elección del tumor primario que se debe complementar con la linfadenectomía si existe afectación ganglionar.

El tratamiento adyuvante admitido en melanomas de alto riesgo es el IFN-alfa 2b a altas dosis según esquema de Kirkwood (Tabla I) que en el E1684 encontró que pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presentaban una SLE a los cinco años del 37% frente a un 26% del grupo control no tratado ($p=0,0023$). La SG a cinco años fue también significativamente mejor (46 vs 37%, $p=0,0273$), pero en menor grado que en la SLE. Estos datos se confirman en los estudios E1690, E2696 y E1694 (Tabla II) (3-7). Los estudios con dosis baja de interferón son controvertidos al existir unos negativos, sin beneficios y otros positivos. Un estudio comparativo del Reino Unido (8) con 654 pacientes diagnosticados de melanoma de alto riesgo y tratados con dosis de 2-3 millones, tres veces en semana por tres años, en el análisis preliminar no demuestra beneficios en SLE o SG. En un meta-análisis de varios estudios aleatorios con 3.700 pacientes y con dosis intermedias de 5 a 10 mill. s.c., con el análisis de 2.000 para SLE y de 1.500 para SG, se demuestran claros beneficios tanto para SLE como para SG, pero que se deberían comparar con calidad de vida y costes financieros (9-11).

TABLA I

ESQUEMA DE ALTAS DOSIS DE KIRKWOOD

Inducción: interferón alfa 2b: 20 millones/m², i.v., 5 días a la semana por cuatro semanas.

Mantenimiento: interferón alfa 2b: 10 millones/m², s.c., tres veces por semana por 48 semanas.

TABLA II

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS CUATRO ESTUDIOS ECOG/INTERGROUP CON ALTAS DOSIS DE IFN alfa-2bEN 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Cancer survival increases in Europa, but international differences remain wide. *Eur J* 2001; *Cancer* 37: 1659-67.
- Ruiter DJ, Testori A, Eggermont, et al. La propuesta de estadificación del AJCC para el melanoma cutáneo: comentarios del Grupo del Melanoma del EORTC. *An Oncol* (Ed. Española), 2001; 3: 368-70.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and Low-Dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: fir analysis of Intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.
- 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: nResults of Intergroup trial e1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2000; 19: 2370-80.
- 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 multi-center Eastorn Cooperative Oncology Group phase II trial E2696. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1430-6.
- 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 2000; 1395.
- 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.
- Wheastley K, Hancock B, Gore M, et al. Interferon alfa como adjuvant therapy for melanoma: a meta-analysis of the randomised trial. ASCO 2001; 1394.
- Kilbridge KL, Weeks JC, Saber AJ, et al. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J Clin Oncol* 2001; 19: 812-23.
- Gonzalez-Larriba JL, Serrano S, Álvarez-Mon M, et al. Análisis coste-efectividad de interferón como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma de alto riesgo en España. *Eur J Cancer* (Ed. Española) 2001; 1: 191-9.

Cáncer de próstata: quimioterapia

J. BELLMUNT

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

Hasta el momento actual, la quimioterapia convencional solo ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata hormonorefractaria. La mediana de supervivencia utilizando los esquemas clásicos es de 6 a 12 meses, y no es significativamente superior a lo que se obtiene cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte (1).

En los años recientes las líneas principales de investigación se han centralizado en los nuevos fármacos citotóxicos y en diferentes combinaciones con agentes hormonales y/o con radiofármacos (2) y nuevos agentes con actividad hormonal (3) y agentes inmunomoduladores (4). Estudios recientes orientados a dilucidar el mecanismo de acción de los fármacos anti-neoplásicos se han centralizado en las proteínas que regulan la apoptosis y la muerte celular programada, como dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de próstata hormonal resistente. Se están diseñando en la actualidad nuevos tratamientos orientados a los mecanismos de resistencia y a los caminos de la apoptosis.

La proteína anti-apoptótica bcl-2 inicialmente identificada en los linfomas foliculares se expresa en variedad de tumores humanos incluido el cáncer de próstata. En el cáncer de próstata la bcl-2 parece asociarse al desarrollo del genotipo andrógeno resistente y a la aparición de resistencia a la quimioterapia. El bcl-2 se expresa en aproximadamente un 65% de los cánceres de próstata humanas andrógeno independiente y en aproximadamente un 25% de los hormono-sensibles (5). La transfección de bcl-2 a una línea de cáncer humano hormono-sensible (andrógeno dependiente) origina resistencia a la deprivación androgénica (6). La transfección de bcl-2 a una línea celular de cáncer de próstata Dunning-G disminuye de forma significativa el efecto citotóxico de la adriamicina comparado con las líneas no transfectadas (7). En contraposición, los agentes diseñados para inactivar bcl-2, inactivan tanto la quimio-sensibilidad como la habilidad de las células de cáncer de próstata de crecer de forma independiente a los andrógenos. Gleave, y cols. (8) demostraron que inyectando oligodeoxinucleótidos antisentido orientados a bcl-2 a un ratón portador de la línea de cáncer prostático LNCap después de la castración, disminuyó el volumen de los tumores comparado con los controles que recibieron solamente castración (8).

El mecanismo por el cual los agentes quimioterapéuticos antitubulina como los taxanos y los alcaloides de la vinca inactivan bcl-2 a nivel de la fase G2 M del ciclo celular, es a través de la fosforilación. El docetaxel parece ser el agente más activo en fosforilar bcl-2 (9). Se observa un 48% de respuestas (disminución superior al 50% en las cifras de PSA) en los pacientes con cáncer de próstata hormonorefractarios que son tratados con Taxotere y un 28% de remisiones objetivas (10). Los datos previstos sugieren que tanto los taxanos como los alcaloides de la vinca al ser combinados con el fosfato de estramustina inducen a una inhibición en la función de las proteínas asociadas a los microtúbulos que es superior a un simple efecto citotóxico aditivo (confirmado en estudios *in vitro*). Estos resultados se han trasladado a los estudios clínicos de fase I y II objetivándose que la combinación de estramustina con vinblastina paclitaxel o docetaxel, (Tablas I y II) produce tasas de respuesta basadas en PSA del 48 al 52% (11-13) del 52% (14) y del 63 al 82% (15,16) de los pacientes respectivamente.

Estudios en fase II de combinaciones con estramustina, etopósido y taxanos o de quimioterapia alternante con regímenes semanales (17,18), muestran una mayor supervivencia (13-19 meses) que con el uso de la quimioterapia convencional (Tabla III).

Es obvio sin embargo que son necesarios estudios de fase III para confirmar estas observaciones preliminares. En el momento actual existen dos importantes estudios fase III randomizados en marcha. El estudio SWOG 9.916 es un estudio multicéntrico randomizado que compara la administración de docetaxel y estramustina *versus* mitoxantrone y prednisona en pacientes con próstata hormono refractaria. Se prevé la inclusión de 660 pacientes para detectar un incremento del 33% en la supervivencia. El segundo estudio es un estudio patrocinado por Aventis en el cual se compara el estándar aprobado por la FDA de Mitoxantrone y prednisona *versus* Taxotere 75 mg/m² cada 3 semanas *versus* Taxotere en administración semanal a dosis de 30 mg/m². Este es un estudio multicéntrico en el cual se prevé la inclusión de 804 pacientes y el objetivo primario es la mejoría en la supervivencia intentando detectar un incremento del 33% (de 12 meses a 16 meses).

TABLA I
DOCETAXEL/DOCETAXEL+ESTRAMUSTINA. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS FASE I Y II

	<i>Schultz Phase II</i>	<i>Petrylak Phase I</i>	<i>Petrylak Phase II</i>	<i>Natale Phase I/II</i>
Régimen	Taxotere 75 mg/m ² every 21 d	Taxotere 40-70 mg/m ² every 21 d + Estramustine 280 mg tid x 5days	Taxotere 70 mg/m ² Every 21 d + Estramustine 280 mg tid x 5 days	Taxotere 20-40 mg/m ² weekly + Estramustine 280-420 mg tid x 3-4 days
No. Pts.	n=21	n=34	n=12	n=18
PSA Decline:				
>50%				
>75%	62%	70%	92%	77,7%
	24%	40%	58%	50%
Objective Response	24%	28%	75%	66,7%
Improved PS or Pain Control	NR	53%	--	85,7%

TABLA II
COMBINACIONES RECIENTES EN CÁNCER AVANZADO DE PRÓSTATA

<i>Regimen</i>	<i>Response by NPCP criteria</i>	<i>≥80% PSA reduction</i>	<i>Median Survival (mo)</i>	<i>Symptom Palliation</i>	<i>Author</i>
Etoposide, Epirubicin, Carboplatin	11/12	3/12	11	yes	Fuse H. Int Urol Nephrol 1996
Etoposide,infusional Carbo	6/7	NR	9	yes	Oliver ASCO1995
MitomycinC, Doxorubicin, 5-Fu	NR	11/68	9	No	Blumenstein (SWOG) J.Urol 1993
Etoposide 50mg/m ² /d x 21d, Estramustine 140 tid x 21d	40/56	(58%)*	13	NR	Dimopoulos Urology 1997
Etoposide 50mg/m ² /d x 21d, Estramustine 15mg/kg/d x 21d	NR	12/42	9.9	NR	Pienta J Clin Oncol 1994
Etoposide 50mg/m ² /d x 21d, Estramustine 10mg/kg/d x 21d	NR	(24/62)*	12.9	NR	Pienta Urology 1997
Etoposide (oral),Estramustine, Vinorelbine	NR	32%	NR	yes	Colleoni Am J Clin Oncol 1997
Etoposide 50 mg/dia (oral), Cyclophosphamide 100/d (oral)	NR	7/20	11	yes	Maulard-Durdux Cancer 1996
Ketoconazole/Doxorubicin alt Estramustine/Vinblastine	NR	24/46	19	yes	Ellerhorst Clin Cancer Res 1997
Cyclophosphamide, Doxorubicin	NR	10/35	11	yes	Small JCO 1996

TABLA III

ESTUDIOS EN CÁNCER DE PROSTATA. SUPERVIVENCIA		
<i>Treatment</i>	<i>Phase</i>	<i>Median survival (mo)</i>
Estramustine + vinblastine	III	12
Estramustine + etoposide	II	11
Estramustine + paclitaxel	II	17
Estramustine + Taxotere	I	24
Suramin (infusion)	II	11
Suramin (bolus)	II	16
Mitoxantrone + prednisone	III	10

Una nueva estrategia encaminada a dirigir de forma específica los agentes citotóxicos a los sitios de cáncer de próstata metastásico evitando la toxicidad sistémica consiste en desarrollar profármacos que son inactivos cuando se dan sistémicamente pero que son activados cuando son procesados proteolíticamente dentro de las áreas metastásicas mediante el PSA. El profármaco péptido específico PSA/Adriamicina puede ser utilizado para administrar niveles altos intratumorales de doxorubicina de larga duración evitando la toxicidad sistémica (19).

La mayor comprensión de la biología del carcinoma prostático ha conducido a la evaluación clínica de tratamientos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas, y a terapias dirigidas a los mecanismos intrínsecos de la biología tumoral (Tabla IV). Se han desarrollado tratamientos dirigidos a la modulación del sistema inmune a través de inmunoterapia pasiva o activa, así como a través de la manipulación genética ex-vivo de células efectoras. Un estudio reciente evidencia indicios de actividad utilizando células dendríticas transfectadas con PAP (20).

Se han propuesto diferentes modalidades de terapia génica no solo para reemplazar genes defectuosos sino para localizar la activación de profármacos. Tanto la angiogénesis como la invasión tumoral, el ciclo celular y el sistema de transducción de señales intracitoplasmá-

TABLA IV

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA
– <i>Cell structure (intracellular matrix) Antiangiogenesis</i>
• TNP-470
• Thalidomide, Linomide
• Tecogalan
• Angiostatin, endostatin
– <i>Apoptosis and the cell Cycle</i>
• Proteasome inhibitors
• Thapsigargin
• Taxanes
• Flavopiridol
• Monoterpenes (POH)
• MGI 114
– <i>Growth Factors</i>
• Suramin
• Liarozole
• SU 10
– <i>Differentiating agents</i>
• Retinoids
• Vit D analogs
• Butyrates, PPAR γ
– <i>Process of invasion and metastasis</i>
• Marimastat
• AG3340
• BAY 9566

ticos (21) son áreas de máximo interés terapéutico. El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos hacia receptores de factores de crecimiento como herceptina (22) o dirigidos simultáneamente contra múltiples receptores como el 2C4 son abordajes prometedores. Se hallan asimismo en estudio estrategias destinadas a promover la apoptosis y a aumentar la diferenciación celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock IF, Osoba 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: 1756-64.
2. Tu SM, Millikan RE, Mengitsu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001; 357: 336-41.
3. Eric J, Small, Mark W, Frohlich, Robert Bok, Katsuto Shinohara, Gary Grossfeld, Zinovi Rozenblat, Wm. Kevin Kelly, Michele Corry, David M. Reese Prospective Trial of the Herbal Supplement PC-SPES in Patients With Progressive Prostate Cancer *J Clin Oncol* 2000; 18: 3595-603.
4. Small EJ, Reese DM, Um B, et al. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1738-44.
5. Mc Donnell TJ, Navone NM, Troncso P, et al. Expression of bcl-2 oncoprotein and p3 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 569-74.
6. Raffo AJ, Perlman H, Chen MW, et al. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res* 1995; 55: 4438-45.

7. Tu SM, McConnel K, Marin MC, et al. Combination adriamycin and suramin induces apoptosis in bcl-2 expressing prostate carcinoma cells. *Cancer Lett* 1995; 13: 147-55.
8. Gleave M, Tolcher A, Miyake, et al. Progression to androgen independence is delayed by adjuvant treatment with antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides after castration in the LNCaP prostate tumor model. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2981-8.
9. Haldar S. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997; 57: 229-33.
10. Picus J, Schultztz M, Cochrane J. A phase II trial of docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 314^a.
11. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1754-61.
12. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, et al. estramustine and vinblastine: Use of prostate specific antigen as a clinical trial end point in hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 931-4.
13. Amato RJ, Ellenhorst J, Bui, et al. Estramustine and vinblastine for patients with androgen independent adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 1995; 2: 168-72.
14. Hudes GR, Nathan FE, Khater C, Haas N, Cornfield M, Giantonio B, Greenberg R, Gomella L, Litwin S, Ross E, Roethke S, McAleer C. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3156-63.
15. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, Shelton G, Judge T, Balog J, Pfaff C, Bagiella E, Heitjan D, Fine R, Zuech N, Sawczuk I, Benson M, Olsson CA Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 958-67.
16. 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 cancer. *Ann Oncol* 1999; 1: 33-8.
17. Ellerhorst JA, Tu SM. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2371-6.
18. Smith DC, Esper P, Strawderman M, Redman B, Pienta KJ Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1664-71.
19. Khan SR, Denmeade SR. In vivo activity of a PSA-activated doxorubicin prodrug against PSA-producing human prostate cancer xenografts. *Prostate* 2000; 45: 80-3.
20. Eric J. Small, Paige Fratesi, David M. Reese, George Strang, Reiner Laus, Madhusudan V. Peshwa, Frank H. Valone Immunotherapy of Hormone-Refractory Prostate Cancer With Antigen-Loaded Dendritic Cells *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3894-903.
21. 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.
22. Agus DB Scher HI, Higgins B, et al; Response of prostate cancer to anti-Her-2/neu antibody in androgen-dependent and -independent human xenograft models. *Cancer Res* 1999; 59: 4761-4.

Quimioterapia en el cáncer de páncreas

E. MARCUELLO GASPAR

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Sant Pau. Barcelona

El cáncer de páncreas exocrino es uno de los tumores humanos más agresivos en los países desarrollados, por 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 tercer lugar en la mujer con tasas ajustadas de 3,8/100.000 durante el periodo 1995-1996; el cáncer de páncreas se ha incrementado sustancialmente en los varones en el periodo de 1988-97. La supervivencia es la más baja de entre los tumores malignos, inferior al 5% a los 5 años, y aún 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 supervivencia inferior al 20%. Esta gran agresividad se atribuye a su crecimiento rápido, con gran capacidad de extensión locorregional y a distancia. Con gran frecuencia en el carcinoma de páncreas se da reacción desmoplásica, ocasionando grandes dificultades para diferenciar histológicamente las lesiones tumorales, y creando dificultades para la valoración de la respuesta con las técnicas de imagen. Otra característica es la frecuente invasión perineural asociada, causando dolor en más del 80% de los casos, debido a la afectación de los plexos nerviosos del retroperitoneo, y de difícil control, y la aparición de 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 irresecable o con metástasis a distancia, y los pacientes en estas situaciones tienen una gran alteración del estado general, con desnutrición acentuada y alteraciones digestivas como náuseas y vómitos, e incluso alteración del ritmo intestinal, predominantemente con diarreas; el cuadro clínico puede completarse con ascitis en alrededor de 20% de los casos. Por lo tanto, con estas condiciones generales tan alteradas en la mayoría de los pacientes con grados subjetivos >2 (ECOG), difícilmente puede esperarse que sea un tumor quimiosensible a las drogas citotóxicas. El cáncer de páncreas sigue considerado como un tumor con quimiosensibilidad limitada; además y desde 1991 se conoce que es el tumor maligno que con mayor porcentaje de casos (90%) expresa el fenómeno de resistencia múltiple a fármacos MDR), mediante la expresión de la glicoproteína P.

El 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 se ha considerado por debajo del 10%. Cuando se han analizado con rigor a una evaluación radiológica de expertos independiente. Se ha considerado que la quimioterapia en el cáncer de páncreas localmente avanzado y/o metastásico tiene un efecto paliativo y puede prolongar la supervivencia (SV), pero este efecto beneficioso en la SV, si es que existe, es muy escaso. La mediana de SV de los pacientes con tumores localmente avanzados e irresecables 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 la infusión continua (PVI), no han demostrado superioridad sobre el uso del 5-FU en bolus, pero hoy día se utilizan aquellas formas de administración del 5-FU, cuando se combina con otras drogas. Otros citostáticos que demostraron actividad antitumoral en menor grado fueron la Mytomicina C, las Antraciclina, la estreptozotocina, las nitrosoureas, el CDDP y la ifosfamida.

Las combinaciones del 5-FU con los otros fármacos activos, no demostraron superioridad sobre la monoterapia, aunque algunas combinaciones [FAM = 37% de RO Smith FP, 1980); SMF = 43% de RO (Wiggans, RC, 1978), y el esquema de Mallinson (1980) con 5-FU, ciclofosfamida, methotrexate y mantenimiento con 5-FU y Mytomicina C, que demostró un incremento en la mediana de la SV hasta 44 semanas, comparada con 9 semanas los pacientes sometidos a tratamiento de soporte] ofrecieron claros incrementos en las respuesta y SV en los primeros estudios, pero que después no fueron confirmados en otros estudios de fase II y de fase III.

En 1997, el estudio fase III de Burris y cols. demuestran efecto paliativo substancial de la 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 mediana de SV de 4,4 a 5,6 meses. La medida de 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 para una valoración más real del

efecto beneficioso de la droga en los estudios posteriores. Numerosos estudios fase II con la combinación de GEM y 5-FU, bien en infusión continua intravenosa o modulado con 5-FU han conseguido aumentar las remisiones objetivas a alrededor del 20%, el beneficio clínico cerca del 50%, y la mediana de SV a unos 8 meses (Hidalgo M, 1999; Rodríguez-Lescure A, 1999, Louvet C, 2001). Sin embargo, en un estudio fase III reciente (Berlin J, ECOG, 2001) las respuestas fueron muy bajas en ambos brazos de tratamiento, sin diferencias en la SV para los pacientes tratados con la combinación (6,7 meses). En otro estudio Fase II randomizado, tampoco la infusión continua de 5-FU ha demostrado mejorar el porcentaje de respuestas (13% versus 9%), ni la supervivencia (6 meses vs. 6 meses), obtenidas con la GEM. Mientras que numerosos estudios fase II de GEM y 5-FU, GEM y CDDP, GEM y Taxotere, y otros, publicados la mayoría de las veces en forma de abstract y con escaso número de casos analizados, presentan mejores resultados en respuesta y supervivencia que con GEM sola, apenas existen estudios comparativos publicados, excepto los indicados antes, y en los

cuales no se ha demostrado mejoría de los resultados con la combinación.

Se han observado muy altas respuestas con la combinación de 4 drogas (PEF-G): GEM, 5-FU infusión continua PVI, CDDP y epirrubicina, con 58% de RP, mediana de SV de 9 meses y beneficio clínico de 78% en 43 pacientes (Reni M, ASCO 2000), y la combinación de 5-FU en bolus e infusión, leucovorin, GEM y oxaliplatino (OHP) (FOLFUGEM) con 29% de RO (11% RC y 18% RP) y mediana de SV de 8 meses en 28 pacientes tratados (Garnier C, ASCO 2001), pero se precisa su validación en estudios comparativos fase III. Dos ejemplos de estudios en marcha fase III son los iniciados con GEM y CDDP vs. GEM por el grupo alemán (Heinemann V, 2001) y el grupo italiano, y con GEM y OHP (GEMOX) vs. GEM del grupo francés-italiano (GERCODGIS-CAD). 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 o de 3 drogas, y la valoración fundamental debe ser el beneficio clínico y la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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, 154-87.
2. Abad E. Cáncer de páncreas. In: Cortés-Funes H, Díaz Rubio E, García Conde J, et al (eds.). *Madrid: Oncología Médica*. Nova Sidonia Oncología. Grupo Aula Médica, S.A. 1999; 543-53.
3. Glimelius B, Hoffman K, Sjoeden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
4. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2403-13.
5. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, Gravalos C, Díaz-Puente M, Hitt R, Alonso S, and Cortés-Funes H. Phase I-II study of Gemcitabine and Fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17: 585-92.
6. Louvet C, Andre T, Hammel P, Selle F, Landi B, Cattani S, Fonck M, Flesch M, Colin P, Balosso J, Ruzsniwsky P, y De Gramont A. Ensayo en fase II de leucovorin, 5-fluorouracilo y gemcitabina quincenales para el adenocarcinoma pancreático avanzado (FOLFUGEM). *Ann. Oncol. (Edición Española)* 2001; 10, 7: 928-32.
7. Berlin J, Catalano P, Thomas J, et al. Phase III study of Gemcitabine in combination with 5FU versus Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: an Eastern cooperative oncology group. *Proc. ASCO* 2001; 20: 127a (Abstract 505).

Tumores cerebrales: quimioterapia

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Hablar de quimioterapia en el tratamiento de los tumores cerebrales nos obligaría a tratar una amplia variedad de neoplasias: gliomas, metástasis, meduloblastomas, etc. Por lo tanto, y con un motivo claramente docente, centraré esta charla en el manejo quimioterápico de los gliomas de alto grado.

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; d) y, 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 los contenga) puede aumentar la supervivencia (Tabla I).

El uso de quimioterapia adyuvante es controvertido; estudios randomizados no han demostrado aumento en la mediana de supervivencia tanto en mono como poli-quimioterapia, 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 cuanto al esquema a utilizar, probablemente sea lo mismo administrar un esquema de poli-quimioterapia, 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 (Tabla 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 está 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 anti-erbB1, inhibidores VEGFR (PTK787), inhibidores PDGFR (SU101), inhibidores de la

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
Procarbina	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)	AA/GM/AOA	2.368	-	-	-

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.

TABLA II
ENSAYOS CLÍNICOS EN GLIOMAS DE ALTO GRADO EN RECAÍDA

<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>
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
	Poisson (1991)	GM	19	42	-	26
Carbo+VP16	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

<i>Terapéutica</i>	<i>Autor</i>	<i>Fármacos</i>	<i>AP</i>	<i>N</i>	<i>Comentarios</i>
Adyuvante	MRCBTWP (2001)	RT – RT-PCV	AA/GM/Otros	674	No diferencias
	Prados (2001)	Hiperfr +/-DFMO	GM	231	No diferencias
	Levin (2001)	Estan+/- DFMO			
	Prados (1999)	RT+PCV – RT+PCV+DFMO	GM	272	No diferencias
Recaída	Yung (2000)	RT+PCV – RT+PCV+BudR	AA	281	Suspendido precozmente
		TMZ – PCB	GM	225	Mejor SG y TP para TMZ

AP: Anatomía patológica; N: Tamaño muestral; MRCBTWP: Medical Research Council Brain Tumor Working Party; RT: Radioterapia; Hiperfr: Hiperfraccionamiento; DFMO: alfadifluorometilornitina.

vía ras (CI-1040), inhibidores PKC (ISI3521, tamoxifeno), inhibidores de las integrinas (EMD121974), proapoptóticos (rapamicina), terapia génica (ONYX-015), 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.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. 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.
2. Fine HA, Figg WD, Jaecle 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.
3. 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.
4. Prados MD, et al. Malignant Glioma. *Seminars in Oncology* 2000; 27 (3) Suppl 6: 1-46.
5. 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.
6. 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.
7. Stewart LA, Burdett S, Souhami RL, et al. Chemotherapy in high-grade glioma: A meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials (RCTS). ASCO Meeting 2000; Abstract 650.
8. 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.
9. 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.

Cáncer de vejiga: papel de la quimioterapia neoadyuvante

L. PAZ-ARES

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

Todos los especialistas implicados en el manejo del carcinoma vesical localmente avanzado reconocen que los resultados con tratamientos locales únicamente son insatisfactorios, fundamentalmente a causa del fallo de la enfermedad a distancia. La creciente actividad de los regímenes de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastática ha conducido al diseño de protocolos multimodales que incorporan la administración temprana de quimioterapia al fin de controlar la enfermedad micrometastática (1,2). Aunque una y otra estrategia tienen numerosos pros y contras (Tabla I), algunos autores se inclinaron por programas neoadyuvantes al objeto de evaluar *in vivo* la respuesta a la quimioterapia y/o preservar la vejiga en casos seleccionados. Otros grupos más conservadores optaron por la administración de quimioterapia postcistectomía, eliminando así el riesgo teórico del retraso del tratamiento local, al tiempo que apoyaban la indicación de la adyuvancia en el estadio patológico.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de 5 estudios controlados valorando el papel de la quimioterapia adyuvante (3-7) (Tabla II). Desafortunadamente, y

debido a problemas de diseño, ninguno de ellos ha sido capaz de dar una respuesta definitiva. Tanto el ensayo británico (radioterapia radical seguida o no de quimioterapia con adriamicina y 5-fluoracilo) (3) como el suizo (cistectomía *versus* cistectomía + quimioterapia con cisplatino) (4) mostraron la ausencia de beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad o global para los pacientes tratados con quimioterapia. Estos resultados podrían deberse a la limitada eficacia de la quimioterapia empleada en ambos estudios y a la selección de pacientes en el estudio de Mainz (pTa-T2N0M0). Otros tres estudios randomizados con regímenes de quimioterapia más acordes con los estándares actuales (CISCA, MVAC y CMV) mostraron un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad en los brazos con tratamiento adyuvante (5-7). Sólo en el ensayo de la Universidad de California se demostró una diferencia en supervivencia. Esto podría deberse al escaso número de pacientes incluidos en los otros dos estudios citados y/o a la eficacia de la quimioterapia a la recidiva en los pacientes tratados con cistectomía (6,7).

De estos resultados se desprende la necesidad de realizar un estudio randomizado multiinstitucional y con número suficiente de pacientes. El grupo SOGUG (*Spanish Oncology Genitourinary Group*) está llevando a

TABLA I

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL EMPLEO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE

	<i>Adyuvante</i>	<i>Neoadyuvante</i>
Ventajas	Tratamiento temprano de la enfermedad micrometastática Indicación basada en el estadiaje patológico	Tratamiento más temprano de la enfermedad micrometastática Valoración <i>in vivo</i> de la respuesta a la quimioterapia Preservación vesical Conversión de tumores avanzados en reseccables Importancia pronóstica de la respuesta a la quimioterapia
Desventajas	Peor tolerancia a la quimioterapia Riesgo de crecimiento tumoral acelerado post-cistectomía Inexistencia de óptimos marcadores de riesgo pronóstico	Indicación basada en el estadiaje clínico Retraso del tratamiento local Riesgo de nuevos tumores en vejigas preservadas Inexistencia de óptimos marcadores de pronóstico

TABLA II
ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL CVI

<i>Autor</i>	<i>Estadio</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>TTO Local</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>
Richards (3)	cT3,Nx,Mo	129	RT RT+5FU-ADM		35% (5a) 37% (5a)
Studer (4)	pTa-T2,N+,Mo	77	Cistectomía Cistectomía+CDDP		54% (5a) 57% (5a)
Skinner (5)	pT3-T4,Nx,Mo	91	Cistectomía Cistectomía+CISCA	46% (3a) 70% (3a)*	46% (5a) 70% (5a)
Stockle (6)	pT3b-T4a,N+,Mo	49	Cistectomía Cistectomía+MVAC	19% (3a) 73% (3a)*	0% (3a) 63% (3a)
Freiha (7)	pT3b-T4a,N+,Mo	55	Cistectomía Cistectomía+CMV	44% (3a) 65% (3a)*	40% (5a) 38% (5a)

Abreviaturas: PTS: pacientes; QT: quimioterapia; TTO: tratamiento; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; MTX: metotrexate; CDDP: Cisplatino; RT: Radioterapia; CX: cistectomía *: diferencia estadísticamente significativa (p< 0,05).

cabo un estudio de tales características (n=380), en el que se compara el tratamiento quirúrgico (cistectomía y linfadenectomía) con tratamiento quirúrgico seguido de cuatro ciclos de quimioterapia con el triplete cisplatino/gemcitabina/paclitaxel desarrollado por el grupo y altamente efectivo en enfermedad avanzada (2). Asimismo la EORTC y otros grupos europeos y americanos están planificando otro estudio de similar diseño utilizando los regímenes MVAC o cisplatino/gemcitabina.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de al menos 6 ensayos randomizados con quimioterapia neoadyuvante (Tabla III) (8-13). Tres estudios antiguos no

demonstraron diferencias en supervivencia, aunque una vez más ello pudiera deberse a la relativa ineficacia de la quimioterapia utilizada (cisplatino o metotrexate como agentes únicos) (8-10). Contrariamente el *Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group* demostró una mayor supervivencia para los pacientes que recibieron cisplatino y adriamicina previo al tratamiento local (radioterapia seguida de cistectomía) (11). La dudosa ventaja del esquema empleado *versus* cisplatino y el corto seguimiento de la serie al tiempo de la publicación aconsejan cautela a la hora de dar como definitivos tales resultados. El estudio llevado a cabo conjuntamente por los grupos MRC-EORTC comparó la administración de 3 ciclos del régimen CMV previo al tratamiento local (cistectomía, RT o ambos) con tratamiento local solo. Los investigadores observaron una supervivencia a

TABLA III
ESTUDIOS RANDOMIZADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CVI

<i>Autor</i>	<i>Estadio</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>QT</i>	<i>TTO Local</i>	<i>SG</i>
Shearer (8)	cT3NxMo	376	MTX -----	RT ± CX RT ± CX	39% (3a) 37% (3a)
Wallace (9)	cT2-T4NxMo	255	CDDP -----	RT RT	39% (3a) 40% (3a)
Martínez- Piñeiro (10)	cT2-T4NxMo	122	CDDP -----	CX CX	41% (5a) 41% (5a)
Rintala (11)	cT1 (grado 3) o cT2-T4NxMo	311	CDDP+ADM -----	RT + CX RT + CX	55% (5a)* 45% (5a)
Hall (12)	cT2 (grado) 3 cT3-T4 N _{0,x} M ₀	976	CMV -----	RT/CX RT/CX	55,5% (5a) 50% (5a)
Natale (13)	cT2-T4NxMo	317	MVAC -----	CX CX	6,2a (med)* 3,8a (med)

Abreviaturas: PTS: pacientes; QT: quimioterapia; TTO: tratamiento; S. Global: supervivencia global; MTX: metotrexate; CDDP: Cisplatino; RT: Radioterapia; CX: cistectomía *: diferencia estadísticamente significativa (p< 0,05).

3 años de 55,5% en la rama de quimioterapia neoadyuvante y del 50% en la de tratamiento local únicamente (diferencia no significativa) (12). Recientemente un intergrupo americano ha presentado los resultados del estudio INT-0080 (MVAC x³ seguido de cistectomía *versus* cistectomía), sugiriendo una ventaja en supervivencia para los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (HR: 0,74; p>0,027) (13).

Globalmente, los estudios de quimioterapia de inducción con regímenes basados en cisplatino, sugieren un beneficio en supervivencia global (HR entorno a 0,9), aunque no conllevan una demostración estadística con-

cluyente, para esta modalidad terapéutica (14,15). Adicionalmente, estos estudios II han demostrado que esquemas óptimos de quimioterapia inducen respuestas clínicas en el 40-80% de los pacientes con CCT. Éstas se traducen al tiempo de la cistectomía en un 30% de respuestas patológicas. Tales tasas de remisión patológica han llevado a diversos grupos a explorar, y mostrar la factibilidad, de la preservación vesical a largo plazo en pacientes idóneos (16). Estas opciones terapéuticas obviando la cistectomía, no deben, sin embargo, considerarse estándar en ausencia de ensayos comparativos aleatorizados hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomised comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-73.
- Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3247-55.
- Richards B, Bastable JRG, Freedman L, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and 5-fluorouracil in T3,NX,MO bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 1983; 55: 386-91.
- Studer UE, Bacchi M, Biederman C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152: 81-4.
- Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder carcinoma: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-67.
- Stockle M, Meyenburg W, Welk S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1, and pN2): Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148: 302-7.
- Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy vs radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate (CMV) chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495-500.
- Shearer RJ, Chilvers CED, Bloom HJG, et al: Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder: A prospective trial: Preliminary report. *Br J Urol* 1988; 62: 558-64.
- Wallace DMA, Rhavagan D, Kelly KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1995; 67: 608-15.
- Martinez-Piñeiro JA, Gonzalez-Martin M, Arocena F, et al: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995; 153: 964-73.
- Rintala E, Hannisdal E, Fossa SD, et al: Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: A randomised study. *Nordic Cystectomy trial. Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 355-62.
- Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial (Intergroup study). *Lancet* 1999; vol 354, pg 533-40.
- Natale R, Grossman H, Blumenstein B, et al. SWOG 8710 (INT-0080): Randomized phase trial of neoadjuvant MVAC + cyatectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:2ª, 2001.
- Bajorin DF. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *J Clin Oncol* 2001; 18: 17s-20s.
- Sternberg CN, Parmar MKB. Neoadjuvant chemotherapy is not (yet) standard treatment for muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2001; 18:21s-26s.
- De la Rosa F, Garcia-Carbonero R, Passas J, et al. Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy with selective bladder preservation in muscle-invasive carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study. *J Urol* 2002.

Cáncer de cabeza y cuello. Papel de la QT

M. E. CODES M. DE VILLENNA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

El carcinoma de cabeza y cuello (CCC) representa un 5% de todas las neoplasias en EE.UU. En Europa, el más frecuente es el carcinoma de laringe, seguido del carcinoma de orofaringe, cavidad oral y nasofaringe.

Es más frecuente en el varón; relación 4:1.

Su edad de aparición suele situarse por encima de los 50 años, y suelen ser carcinomas epidermoides en el 80-90% de los casos.

Existen una serie de factores de riesgo, en relación directa con el CCC (tabaco, alcohol, dieta, higiene bucal y radiaciones).

El tratamiento estándar en los estadios iniciales es el tratamiento quirúrgico, seguido ó no de RT en función de una serie de factores pronósticos.

¿Qué papel juega la QT en general, dentro del contexto terapéutico del CCC? Desempeña un papel diferente en función del estadio de la enfermedad y así tenemos:

1. Papel de la QT en estadios iniciales.
2. Papel de la QT en Carcinoma localmente avanzado resecable.
3. Papel de la QT en Carcinoma localmente avanzado irreseable.
4. Papel de la QT en Carcinoma de cabeza y cuello recidivado ó metastásico.

PAPEL DE LA QT EN ESTADIOS INICIALES (ESTADIOS I Y II)

Los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II) tienen habitualmente un buen pronóstico, tanto con CIA como con RT, de tal forma, que los resultados de control local de la enfermedad, así como las altas cifras de supervivencia, han hecho que la QT se haya explorado muy poco en estos estadios.

Solo destacar los 2 estudios más importantes (estudio de LACCOURREYE y BELPOMME) (1-3). Cuya conclusión más relevante es que existe un grupo de pacientes con CCC que pueden curarse exclusivamente con QT.

Debido a la escasez de estudios en estadios iniciales, la utilización de la QT debe de considerarse experimental.

PAPEL DE LA QT EN CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE

Los resultados que se obtienen en estadios III con los tratamientos clásicos de CIA y RT son decepcionantes (40% de supervivencia a los 5 años). Esto ha obligado a incorporar la QT, con intenciones de mejorar estas cifras.

En la mayoría de los ensayos randomizados publicados, se observa una mayor tasa de respuestas tumorales y supervivencia en el brazo tratado con QT y RT concomitante (4,5). Hay un total de 5 metanálisis publicados que incluyen QT y RT concomitante. El más reciente es el de Browman, donde se demuestra que la QT y RT concomitante reducen la mortalidad en CCC en comparación con la RT exclusiva. (Tabla I).

En lo que respecta a la supervivencia, se calcula que la QT concomitante produce un incremento modesto pero consistente, aproximadamente de un 5 al 10% a los 3 años.

Hay que destacar igualmente en cuanto a la QT neoadyuvante, que su empleo seguido de RT, permite preservar la función de órganos, sin disminución de la supervivencia (Tabla II y III).

Queda por definir cual sería el mejor esquema de tratamiento QT de inducción ó si es más efectivo el empleo de QT-RT concomitante ó alternante y cuales serían las localizaciones tumorales en las que este tratamiento podría ser el indicado, precisando para ello la realización de más estudios randomizados.

El esquema más frecuente empleado, es la combinación clásica de CIS-DDP y 5-FU(al-SARRAF), aunque existen nuevas drogas (taxanos, vinorelbina, genzítabina, etc.) que también ha demostrado su eficacia y apuntan a unos resultados prometedores.

La QT adyuvante ha sido analizada bastante menos que la neoadyuvante. De los estudios comparativos que hay publicados, se puede resumir diciendo, que en líneas generales la QT adyuvante no incrementa la supervivencia de los pacientes, siendo difícil su cumplimiento y solo beneficiaría a un subgrupo de pacientes de alto riesgo (pacientes con márgenes positivos, 2 ó 3 ganglios afectados ó extensión extracapsular del mismo, siendo necesarios nuevos ensayos para poder sacar conclusiones más evidentes.

TABLE I
METAANÁLISIS PUBLICADOS QUE INCLUYEN QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN CCC

	<i>Stell</i>	<i>Munro</i>	<i>El-Sayed</i>	<i>Pignon</i>	<i>Browman</i>
Año	1990	1995	1996	2000	2001
Nº ensayos QT-RT concomitante	9	16	11	26	18
Odds ratio	0,98	0,56			0,62
Riesgo Relativo			0,78	0,81	0,83
Diferencia en % de Supervivencia		13.7	5	8	11

TABLE II
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

		<i>Pacientes</i>	<i>Resultados</i>
HNCP	PB	443	Disminución de metástasis
Schuller	PBMF	158	Disminución de metástasis
VA study	PF	332	Preservación de la laringe en el 66%, disminución de metástasis
Martín	PF	75	No beneficio en supervivencia
Paccagnella	PF	237	Prolongación de supervivencia en los pacientes irreseccables
Dalley	PF	280	No beneficio en supervivencia
Lefebvre	PF	202	Disminución de metástasis, preservación de laringe en el 28%

P, cisplatino. B, bleomicina. M, metotrexate. F, 5-fluorouracilo.

TABLE III
PRESERVACIÓN DE ORGANOS

	<i>Pacientes</i>	<i>Preservación</i>	<i>Supervivencia</i>
VA Study	332	66%	53%
EORTC	202	28%	57%
Urba	42	36%	36%
De Andrés	46	55%	77%
Eisbruch	33	25%	
Pfister	33	42%	42%
Clark	102	68%	68%

PAPEL DE LA QT EN CANCER LOCALMENTE AVANZADO IRRESECCABLE

Aproximadamente el 60-70% de los pacientes con CCC debutan al diagnóstico en estadios III y IV.

La supervivencia de estos pacientes con enfermedad irreseccable es <20% cuando se tratan sólo con RT.

La QT en esta situación se puede enfocar en una doble vertiente:

1. Tratamiento combinado (QT y RT).

2. QT neoadyuvante.

Las bases biológicas del tratamiento combinado tendrían la función de disminuir la carga tumoral, aumentando las posibilidades de control local del tumor mediante la irradiación y además ejercería una acción sistémica sobre la posible enfermedad metastásica.

Dentro de los ensayos randomizados habría que destacar el ensayo de PACCANEGLLA (6), en el que se incluyeron 237 pacientes randomizados a recibir inicialmente QT neoadyuvante con CIS-DDP y 5FU con posterior tratamiento locorregional (Brazo A), frente a tratamiento locorregional (Brazo B) con RT en el caso de tumores irresecables. Se objetivó una diferencia significativa en la reducción de la enfermedad a distancia en los pacientes asignados en el brazo A.

Hay que destacar un metaanálisis en cuanto al tratamiento combinado, que es el de PIGNON (7), donde se confirma el beneficio de la QT, fundamentalmente de la combinación de ambos tratamientos, bien de forma concomitante ó alternante (Fig. 1).

En cuanto a la QT neoadyuvante en estadios localmente avanzados irresecables, se puede resumir:

- Respuestas objetivas del 60-90%.
- Respuestas completas del 20-50%.
- Respuestas patológicas en 2/3 de las RC.
- Menor incidencia de metástasis a distancia.
- Preservar órganos.
- Incremento de la supervivencia en irresecables.

Actualmente se están haciendo nuevas combinaciones terapéuticas con fines de mejorar los resultados que tenemos (taxanos, vinorelbina, etc.).



Fig. 1.

PAPEL DE LA QT EN CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO RECIDIVADO Ó METASTASICO

Se conoce que entre el 20 y el 40% de los pacientes en estadios I y II de CCC recaen, así como más del 70% de los que debutan en estadios III y IV.

El tratamiento de la mayoría de los pacientes con CCC recidivado, tiene finalidad paliativa; sin embargo, a diferencia de otros tumores sólidos, existen grupos de pacientes en los que el tratamiento de rescate puede ser curativo.

En este grupo de enfermos la QT se considera el tratamiento estándar, y se estima que el beneficio es

aumentar la supervivencia en dos meses, aunque su objetivo fundamental es la paliación de síntomas.

Aunque en régimen de monoQT, se han obtenido % de respuestas importantes (17-40% con cis-DDP; 20-43% con paclitaxel; 30-45% con doxetacel, etc.), se han empleado diferentes regímenes de poliQT con intenciones de mejorar estos resultados (Tabla IV).

A pesar de que la mayoría de las asociaciones arrojan un % de respuestas mayores que la monoQT, no se ha conseguido todavía aumentar la supervivencia.

Existe un metaanálisis publicado por Browmann (8), que finaliza con las siguientes conclusiones:

1. La combinación de cisDDP y 5FU es significativamente más activo en tasas de respuesta que los agentes únicos.

2. La combinación de cisDDP y 5FU aumenta la supervivencia, sin alcanzar significación estadística, con respecto a los agentes únicos, y además muestra una tendencia a aumentar la supervivencia con respecto a otras combinaciones.

3. La combinación de cisDDP y 5FU produce más náuseas y vómitos que otros esquemas de QT. °

Los resultados de este metaanálisis han convertido a la combinación de cisDDP y 5FU en infusión continua, en el tratamiento estándar de los pacientes con CCC recidivado o metastásico.

Está todavía por demostrar el papel de los taxanos, aunque en principio sus resultados son prometedores.

En la actualidad no se conoce el valor terapéutico de la QT de 2ª línea, por tanto, no se debe de administrar fuera de ensayo clínico.

Igualmente la terapia génica está en vía de investigación, y recientes avances en biotecnología y biología molecular están permitiendo utilizar diferentes mecanismos moleculares para frenar el crecimiento de estas neoplasias.

TABLA IV
POLIQUIMIOTERAPIA

<i>Esquema</i>	<i>% Respuestas</i>	<i>Referencia</i>
BMP	48	45
MP	11-33	34,46,47
PB	13	26
PVcB	41	48
PVbB	24	49
CM25	50	
PF	31-74	37,47,51-53
CF	21	37
BMPVc	34-51	53,54
PFMB	63	55
PT135	35	56
PT200	34	56

P, cisplatino. B, bleomicina. M, metotrexate. F, 5-fluorouracilo. C, carboplatino. Vc, vincristina. Vb, vinblastina. T, paclitaxel

BIBLIOGRAFÍA

1. Laccourreye O, Brasun D, Bassot V, et al. Cisplatin-Fluorouracil exclusive chemotherapy for T1-T3 No glottic Squamous cell carcinoma complete clinical responders: five-years resultat. *J.Clin.Oncol* 1996; 14: 2331-6.
2. Laccourreye H. Limited cancers of the glottic stage of the larynx and exclusive chemotherapy. 15 years of experience. *Bull Acad Nate Med* 1997; 181: 641-8.
3. Belpoume D, trontoux J, Bassot V, et al. Chemocurability of a subset of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNC), exclusively treated by short term cisplatin-fluorouracil continuous infusion (PFU-CI). *PROC Am Soc clin oncol* 1998; 17: 393.
4. Jeremic, shibamoto Y, Stanisaulgevic B, Milosevic L, Milicic B, Nikolic L. A randomized trial of concomitant radiotherapy with platinum versus radiotherapy alone in HNSCC. *Radiother oncol.* 1997; 43: 29-37.
5. Adelstein D, Sharan V, Earle S. Simultaneous versus sequential combined therapy for Squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990; 65: 1685-91.
6. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancer: a study by the Gruppo di studio sin Tumori della Testa e del Collo. *J Nate C inst.* 1994; 86: 265-72.
7. Bourshis J, Pignon JP. Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma. *Hematoonco clin. North Am* 1999; 13: 769-75.
8. Browman Gp, Cronin L. Estándar chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials? *Semin oncol* 1994; 21: 311-9.

Tratamiento 1ª línea cáncer colorrectal avanzado

A. ANTÓN TORRES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias que más ha modificado sus posibilidades terapéuticas en esta última década. Ha pasado de ser considerada una enfermedad quimiorresistente, ha ser tratada con esquemas de poliquimioterapia, pero no sólo eso, sino que ha quedado bien establecido la posibilidad de mejorar la supervivencia cuando se utiliza una 2ª y hasta una 3ª línea de tratamiento.

En los últimos años el abanico terapéutico se ha ampliado considerablemente, pasando de disponer de un solo fármaco: 5-FU, a incorporar fármacos "nuevos" como el Irinotecan, Oxaliplatino, Tomudex y Capecitabina, todos ellos, actualmente, autorizados para ser utilizados en el tratamiento del CCR avanzado y metastásico, no resecable.

5-FU es el paradigma de cómo puede ser "explotado" y "aprovechado" un fármaco: los oncólogos han agudizado su ingenio durante años para sacarle el máximo partido. Se ha utilizado en "bolus", solo o modulado con: ácido folínico, interferón, levamisol, metotrexate, etc.; en infusión continua, corta –24 ó 48 horas– y prolongada, solo o modulado y últimamente, sus derivados orales –fluoropirimidinas– están siendo utilizados, ya sea en monoterapia, o en combinación con los "nuevos fármacos".

Varios estudios aleatorizados, permitieron demostrar en su día, el beneficio del tratamiento quimioterápico sobre la opción del "mejor tratamiento de soporte". Así mismo, quedó establecida la necesidad de instaurar el tratamiento de forma precoz, incluso antes de que apareciesen síntomas, si deseábamos optimizar sus efectos: el tratamiento retarda la aparición de los síntomas y aumenta la supervivencia global de los pacientes.

La historia del tratamiento médico del CCR es, hasta mediados los años 90, la historia del 5-FU: el porcentaje de respuestas objetivas, aumenta desde un 11-15% cuando se utiliza en monoterapia (bolus), hasta un 18-22% cuando se usa modulado o un 28-33% cuando se administra a dosis altas en infusión continua (régimen TTD, AIO o de Gramont). La superioridad de la infusión continua frente a 5-FU en bolus, se hace patente en dos estudios comparativos –TTD y de Gramont– con una tasa de respuestas objetivas del 30 vs 19% y 49 vs 22% respectivamente.

La aparición de los "nuevos fármacos", sobre todo irinotecan 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 es más importante, en muchos casos la tasa de progresiones es inferior al 10%, por lo que el BENEFICIO CLÍNICO de este tratamiento POLIQUIMIOTERÁPICO, llega al 90% de nuestros pacientes.

Los ensayos clínicos comparativos de monoquimioterapia frente a poliquimioterapia (PQT), tienen un interés especial. Sus resultados han sido publicados recientemente en revistas de alto impacto:

—*Saltz y cols.* comparan el esquema de la Clínica Mayo (FUFA), con el mismo esquema mas irinotecán y con irinotecán solo. Incluyen 683 pacientes, observando superioridad para el esquema de combinación: 50% de respuestas objetivas, frente a 29% para irinotecán solo y 28% para FUFA. La supervivencia también es mayor en el esquema de PQT: 14,8 meses.

—*Douillart y cols.* comparan en 338 pacientes, un esquema de infusión continua de FU y ácido folínico, con el mismo esquema combinado con irinotecán, demostrando también la superioridad de la combinación: 49 frente a 31% de respuestas objetivas. La supervivencia es superior en el esquema de PQT: 17,4 frente a 14,1 meses.

—*De Gramont y cols.* publican los resultados del ensayo que compara la combinación de 5-FU en infusión continua más ácido folínico y oxaliplatino, frente al esquema de 5-FU y ácido folínico solo. Incluye 420 pacientes, obteniendo unas respuestas objetivas del 50 frente al 22% y una supervivencia de 16,2 meses en la rama de PQT.

Ante la evidencia de que las combinaciones de 5-FU con irinotecán 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, considero que el tratamiento de primera línea del CCR metastásico, debe ser la PQT.

Recientemente se han desarrollado combinaciones de fármacos, en los que el 5-FU ha sido sustituido por una

fluoropirimidina oral: UFT o capecitabina, tema que será desarrollado de forma amplia en otra ponencia.

Actualmente, se están promoviendo nuevas expectativas terapéuticas, ya sea con la introducción de las denominadas NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS: antiangiogénicos, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de la farnesiltransferasa, etc., ya sea con el uso de la biología molecular en la planifi-

cación individualizada del tratamiento, en lo que se denomina ONCOFARMACOGENOMIA.

Es necesario continuar realizando un esfuerzo, tanto en el ámbito individual como en el de los Grupos Cooperativos, para implementar la investigación básica y clínica en los Servicios de Oncología Médica, en la seguridad de que será la única forma de garantizar un futuro más optimista en el tratamiento de esta enfermedad.

Cáncer de colon avanzado: la quimioterapia oral

J. SASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Durante la década de los 90 hemos asistido a un progresivo incremento de la actividad de la quimioterapia en el cáncer colorrectal avanzado, habiendo pasado de tasas de respuesta del 15-25% empleando 5-FU bolus, a los porcentajes actuales del 40-60% con el empleo de la poliquimioterapia. Además, este incremento de la actividad se ha traducido en un incremento en la mediana de supervivencia que en el momento actual alcanza los 15-17 meses. Este avance ha pivotado en los países europeos en el desarrollo de esquemas de quimioterapia empleando nuevos fármacos como irinotecan y oxaliplatino asociados a la administración de altas dosis de 5-FU en infusión continua de 24-48h, con o sin la adición de leucovorin. El principal inconveniente en este desarrollo está en las necesidades tecnológicas para la administración de la infusión continua de 5-FU, que requieren de personal experto en hospitales de día y colocación de catéteres centrales permanentes, lo cual supone incomodidad para el paciente e incremento en el coste económico. Durante la segunda mitad de los años 90 y el inicio del presente siglo se están llevando a cabo diversos estudios con fármacos análogos al 5-FU, cuya administración por vía oral solventaría los problemas derivados de su esquema de administración.

Para que se pueda producir el desplazamiento del 5-FU i.v. por las fluoropirimidinas orales es preciso que se demuestren las siguientes premisas:

Exista una preferencia por parte del paciente por la quimioterapia oral.

Demostración de similar o superior actividad que el 5-FU i.v.

Patrón de toxicidad mas predecible, tolerable o de menor intensidad que el 5-FU i.v.

Capacidad de combinación con los nuevos fármacos.

Relación coste beneficio aceptable.

PREFERENCIA POR PARTE DEL PACIENTE

Dos estudios recientes han evaluado de forma prospectiva la preferencia de los pacientes entre tratamiento oral e intravenoso. En el primero de ellos, Liu y cols, en 103 pacientes con enfermedad tumoral avanzada incurable que iban a recibir quimioterapia en breve, realizaron una encuesta sobre la preferencia de los pacientes en el

tratamiento a recibir (1). El 90% de ellos prefería recibir un tratamiento oral por razones de comodidad, ambiente mas confortable y libertad de movimiento. Un dato muy interesante de este estudio es que el 75% de los pacientes no renunciaría a recibir un tratamiento con un teórico 15% mas de respuestas objetivas (RO) ó 2 meses de intervalo libre de progresión (ILP), a cambio de mayor comodidad. Incluso, un 25% de los pacientes contestó que no estaría dispuesto a renunciar a un tratamiento que produjera un 5% mas de RO ó un ILP superior en 1 mes a cambio de un tratamiento mas cómodo. Mas recientemente, Borner y cols investigaron las preferencias de los pacientes en un ensayo cruzado y aleatorizado en el que se compararon un régimen oral con fluoropirimidinas (uracilo/tegafur [UFT] más ácido fólico [LV]) y un tratamiento i.v. con 5-FU/LV en un grupo de enfermos con cáncer colorrectal avanzado (2). Se asignó al azar a los pacientes un ciclo de tratamiento oral seguido de un ciclo de tratamiento i.v. o viceversa. Con ayuda de un cuestionario se evaluaron las preferencias de los pacientes y las razones que las motivaron antes de aplicar el tratamiento y una vez finalizados dos ciclos terapéuticos (uno con tratamiento oral y otro i.v.). De los 31 pacientes evaluables, el 84% optó por el tratamiento oral. El orden en que los enfermos recibieron el tratamiento (oral seguido de i.v. ó i.v. seguido de oral) no repercutió en los resultados. Las principales razones esgrimidas fueron que se evitaba la venopunción y la posibilidad de realizar el tratamiento en el domicilio.

ACTIVIDAD DE LAS FLUOROPIRIMIDINAS ORALES

En la tabla I, se resume de manera gráfica, los estudios comparados de fluoropirimidinas orales frente a 5-FU.

Dos estudios de distribución aleatoria, con elevado número de enfermos, han comparado la actividad del UFT con la administración de 5-FU bolus, ambos modulados con leucovorin. El primero de ellos se realizó en EE.UU., Europa y Canadá (3) y mostró tasas de respuesta equivalentes en ambas ramas (11,7% con UFT vs 14,5% con 5-FU), así como una mediana de supervivencia similar (12,4 y 13,4 meses respectivamente). Aunque el tiempo hasta la progresión (ILP) fue

ACTIVIDAD DE LAS FLUOROPYRIMIDINAS ORALES VS 5-FU/LV

	RO (%)		Valor p	SLP (m)		Valor p	SG (m)		Valor p
	Oral	5FU/LV		Oral	5FU/LV		Oral	5FU/LV	
Xeloda	25,7	16,7	<0,0002	4,6	4,7	NS	12,9	12,8	NS
UFT/LV	11,7	14,5	NS	3,5	3,8	NS	12,4	13,4	NS

significativamente inferior con UFT (3,5 vs 3,8 meses), esta diferencia carece de relevancia clínica. El segundo estudio fue realizado en Europa, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. A diferencia del anterior, la pauta de 5-FU+LV fue una versión modificada de la Clínica Mayo, administrando los ciclos cada 5 semanas. No se demostraron diferencias ni en la tasa de respuestas, ILP ni mediana de supervivencia (4).

En el ámbito de la poliquimioterapia, estudios fase I/II están evaluando actualmente combinaciones de UFT/LV con irinotecan y oxaliplatino. La combinación de UFT 250 mg/m²/día + LV 90 mg/día durante 14 días se ha asociado con irinotecan 250 mg/m² en ciclos cada 3 semanas con unos resultados iniciales prometedores (5). El grupo Cooperativo Oncopaz ha demostrado que es factible combinar oxaliplatino 100 mg/m² quincenal con UFT 300 mg/m² + LV 250 mg/m² iv seguido de 15 mg/día oral durante 14 días, en ciclos cada 4 semanas (6).

Aunque todos estos datos son de gran interés, a día de hoy, hay datos objetivos de equivalencia en actividad entre UFT y 5-FU bolus cuando ambos se administran en monoterapia (práctica en desuso actualmente), no hay datos publicados sobre la comparación de UFT con 5-FU ic y no existen estudios comparativos de poliquimioterapia con UFT/LV + irinotecan u oxaliplatino vs 5-FU ic + irinotecan u oxaliplatino. Un estudio randomizado del grupo español TTD comparando UFT/LV vs Tomudex® vs 5-FU ic fue cerrado prematuramente a la luz de los resultados de los ensayos fase III de poliquimioterapia vs monoquimioterapia. Un análisis muy preliminar al cierre de la entrada de pacientes en el estudio mostró una diferencia en la tasa de respuestas a favor de la ic de 5-FU comparativamente con el UFT (33 vs 15% respectivamente) (datos no publicados). Aunque estos datos son por ahora muy inmaduros para obtener conclusiones fiables, deben hacernos reflexionar a la hora sustituir la infusión continua de 5-FU por UFT asumiendo una equivalencia de actividad no demostrada.

La capecitabina es un profármaco oral del 5-FU que sufre una triple conversión enzimática tras su absorción intestinal. Se convierte en 5-FU en tejido tumoral por la timidin fosforilasa, presente en tejido tumoral en concentraciones muy superiores a las células no tumorales, por lo que existe un cierto efecto selectivo no presente en otras fluoropirimidinas orales. Resultados de dos estudios fase III comparando el régimen 5-FU+LV i.v (Clínica Mayo) frente a capecitabina oral han mostrado resultados similares, coincidiendo en una significativa mayor tasa de respuestas, sin diferencias en tiempo a la

progresión (7,8) Las tasas de respuesta fueron del 24,8 y 26,6% con capecitabina y del 15,5 y 17,9% para el tratamiento con 5-FU bolus/LV según esquema de la Clínica Mayo. Esta mayor actividad de la capecitabina sobre 5-FU+LV se ha observado independientemente de la edad del paciente, de la localización de la enfermedad metastásica y de la administración previa ó no de quimioterapia adyuvante. La supervivencia global es similar con ambas pautas situándose la mediana ligeramente superior al año de vida.

Las combinaciones de Xeloda con irinotecan y oxaliplatino han sido lógicamente el paso siguiente en el desarrollo de este fármaco. Se ha mostrado factible combinar semanalmente irinotecan 70 mg/m²/sem x 6 semanas con Xeloda 1.000 mg/m²/12h días 1-14 y 22-35, en ciclos cada 50 días (9). Esquemas de administración de Xeloda 1250 mg/m²/12h x 14 días asociado a Irinotecan 300 mg/m² o 150 mg/m² día 1 y 8, cada 3 semanas han demostrado en análisis preliminares una notable actividad en tasa de respuestas (71%) (10). Xeloda 1000 mg/m²/12h x 14d es igualmente fácilmente combinable con 130 mg/m² de oxaliplatino, en un esquema de administración cada 3 semanas (11). Dos estudios fase II con esta combinación han demostrado tasas de respuesta próximas al 50% en pacientes sin tratamiento previo (12,13).

Por el momento no existen datos comparativos de Xeloda frente a 5-FU ic y tampoco en forma de ensayos fase III de poliquimioterapia que incluyan combinaciones de Xeloda frente a combinaciones de 5-FU ic. El Grupo Cooperativo español TTD va a iniciar en breve un estudio fase III comparando oxaliplatino + Xeloda vs oxaliplatino + 5-FU ic con objeto de aportar datos concluyentes sobre este aspecto.

PERFIL TÓXICO MÁS FAVORABLE

Los estudios comparativos de quimioterapia oral frente al régimen de 5-FU bolus/LV de la Clínica Mayo muestran una incidencia menor de leucopenia, infección y estomatitis con los esquemas orales. La alopecia y la diarrea son también menos frecuentes cuando la comparación se hace con Capecitabina. En cambio, la incidencia de síndrome mano-pie con capecitabina e hiperbilirrubinemia con UFT son superiores que con 5-FU/LV. Estas formas de toxicidad son mas predecibles que la neutropenia, ya que aparecen durante la toma del fármaco, pudiendo suprimir la ingestión de este con grados de

toxicidad leves-moderados evitando así toxicidad grave para el paciente. Nuevamente, el perfil más favorable de toxicidad está en comparación con la administración bolus del 5-FU. Es bien conocido el cambio de patrón de toxicidad cuando el 5-FU se administra en forma de infusión continua, reduciéndose las neutropenias y emergiendo la diarrea, mucositis y síndrome mano-pie como principales efectos adversos. Como es obvio, aunque la incidencia de efectos adversos graves derivados del uso de catéteres venosos centrales permanentes no es muy alta en manos expertas, el uso de quimioterapia oral, de entrada evita este tipo de complicaciones. En los esquemas de poliquimioterapia que incluyen fármacos orales se incrementa lógicamente la toxicidad pero dentro de unos parámetros perfectamente asumibles y con intensidad de dosis del fármaco oral similar o muy próxima a la empleada como agente único.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Los estudios de relación coste/beneficio son de una gran complejidad y dificultad de realización e interpre-

tación debido en gran medida a las diferencias entre los sistemas sanitarios empleados en los diferentes países desarrollados. No obstante, algunos datos de interés se pueden extraer del análisis realizado por Twelves y cols, en su ensayo comparativo de Xeloda frente a 5-FU/LV según esquema de la Clínica Mayo (14). Una valoración del consumo de recursos médicos entre las 2 pautas muestra que los pacientes tratados con Capecitabina tuvieron menos ingresos hospitalarios por efectos tóxicos, menos frecuentación hospitalaria para recibir el tratamiento, menos consumo de antimicrobianos y fluconazol, y menos consumo de antagonistas de la serotonina. Tan solo en visitas hospitalarias se estima un ahorro económico de entre 2.300 y 5.000 euros. A esto deberíamos añadir además, en una hipotética comparación con 5-FU ic, los costes de consumo y colocación del catéter central, así como el de los derivados del tratamiento de las complicaciones del mismo (infecciones, neumotórax, trombosis).

Evidentemente, en un análisis coste/beneficio, es preciso analizar el factor beneficio, no existiendo hasta el momento ningún estudio comparativo al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
- Borner M, Schöffski P, de Wit R, et al. A randomized crossover trial comparing oral UFT (uracil/tegafur) + leucovorin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 191^a (Abstract 741).
- Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) or UFT in combination with leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 263a (1009).
- Carmichael J, Popiela 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).
- Hill M, Mackay H, Cunningham D, et al. Phase I/II study of oral uracil/tegafur (UFT), leucovorin and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 4): 45 (abstr 193).
- García-Girón C, Feliu J, Vincent JM, et al. Phase II trial of oxaliplatin-UFT-leucovorin (OXA-UFT-LV) combination first line treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 293 (abstr 1148).
- Twelves C, Harper P, Van Cutsem E, et al. A phase III trial (SO 14796) of XelodaTM (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 263a (abstr 1010).
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5-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.
- Vanhoefer U, Mayer S, Harstick A, et al. Phase I study of capecitabine in combination with a weekly schedule of irinotecan (CPT-11) as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 4): 49 (abstr 212).
- Cassata A, Stani SC, Alú M, et al. Ongoing phase II trial with two schedules of irinotecan (CPT-11) in combination with capecitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 144a (abstr 573).
- Diaz-Rubio E, Evans J, Tabernero JM, et al. Phase I study of capecitabine in combination with oxaliplatin in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 198a (Abstr 772).
- Borner MM, Mueller S, Roth A, et al. Phase II study of capecitabine (CAP) + Oxaliplatin (OXA) in first line and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 137^a (Abstr 546).
- Twelves C, Butts C, Cassidy, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin as first line therapy for patients (pts) with advanced or metastatic colorectal cancer (ACRC): preliminary results of an international multicenter phase II study. 11th European Cancer Conference, Lisbon 2001. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 6): S272 (Abstr 1005).
- Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabine (XelodaTM) improves medical resources use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 597-604.

Cáncer de colon avanzado. Las metástasis hepáticas

A. ABAD

Servicio de Oncología Médica. Hospital Germa Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

El hígado es el órgano donde metastatizan por excelencia todos los tumores del aparato digestivo y en general la mayoría de tumores. La circulación dual, la vena porta y la arteria hepática le confieren unas características especiales actuando como filtro quedando retenidas las células a nivel del lobulillo hepático. Para cualquier tumor extradigestivo, la presencia de metástasis hepáticas significa enfermedad diseminada, porque la vía por la cual llegan al hígado es la arteria hepática y probablemente también existirán metástasis en otros órganos mientras que en los tumores digestivos llegan por vía vena porta y pueden estar localizadas sólo en esta víscera y por tanto su pronóstico puede ser distinto. Por alguna razón que todavía desconocemos, las MH del carcinoma colorrectal (CCR) se presenta muy a menudo en forma de un número limitado de nódulos lo que junto con el hecho de única localización, hacen que el tratamiento quirúrgico esté indicado en muchas ocasiones y sea la primera intención de tratamiento para todos los pacientes. La cirugía obtiene en general, con una mortalidad operatoria mínima (1%), una supervivencia mediana a los 5 años del 35%. La tendencia actual es el tratamiento multidisciplinario de esta situación en la que la cirugía se asocia a la quimioterapia ya sea pre o postoperatoria. Existen una serie de factores pronósticos que deben tenerse en cuenta antes de una intervención quirúrgica, de los que tienen valor significativo sobre todo el número de lesiones, siendo el grupo con menos de 3 el favorable junto con la no existencia de enfermedad extra-

hepática, el límite de resección (<1 cm), a los que algunos autores añaden la edad (<60 a), el intervalo libre de enfermedad (>24 m), el tamaño tumoral (<5 cm) y el CEA (<30 ng/ml). En cualquier caso y dado que la cirugía es el único tratamiento curativo, como dice Adam, el único límite para la resección es que la enfermedad pueda ser extirpada en su totalidad (menos del 70% del hígado) y no exista enfermedad extrahepática irresecable. La tendencia actual es la quimioterapia preoperatoria para los pacientes con enfermedad extensa en el diagnóstico siendo nuestra recomendación en todos los pacientes con más de 4 nódulos o nódulos de gran tamaño o enfermedad extrahepática y la resección de entrada en los pacientes con 4 o menos nódulos seguida de quimioterapia adyuvante si más de 3 nódulos o enfermedad extrahepática en la intervención. Evidentemente la quimioterapia será el tratamiento para los pacientes irresecables. El papel neoadyuvante de la quimioterapia se ha desarrollado a partir de los nuevos esquemas de combinación con la introducción de oxaliplatino básicamente que obtienen un alto índice de respuestas objetivas. Con esta estrategia se alcanza la reseccabilidad entre un 16 y un 38% de los pacientes con supervivencias a los 5 años de 40%. La criocirugía y la radiofrecuencia deben contemplarse como adyuvantes a la resección quirúrgica (tratamiento de bordes afectos, localizaciones no quirúrgicas, etc.) pero nunca como una alternativa al menos por el momento. El papel de la quimioterapia adyuvante tras resección no está claro. La mayoría

TABLA I
 PRIMERA LÍNEA EN CCR EN 2001

	<i>Regimen</i>	<i>nº p</i>	<i>RO</i>	<i>TP</i>	<i>SM</i>
Saltz	Bolus FU	226	28	4,3	12,6
	<i>Bolus+IRI</i>	231	50*	7*	14,8*
	IRI	226	29	4,2	12
Douillard	ICFU	169	23 (31)	4,4	14,1
	<i>ICFU+IRI</i>	169	41 (49)*	6,7*	17,4*
De Gramont	ICFU	210	22	6,2	14,7
	<i>ICFU+OX</i>	210	50*	9*	16,2

*p<0,05

TABLA II
EVOLUCIÓN TRATAMIENTO CCR

Regimen	% RO	TP (m)	Sup (m)
FU bolus	10-15	-	6-9
FU bolus modulado	19-23 (40)	-	10-12
IC FU regimen TTD	30-37	6-7	11-15
IC FU De Gramont	22-33	6	14-15
IC FU TTD+OXA	65	9	19
IC FU Gramont+OXA	51	9	16
IC FU+CPT - 11	50-72	6-7	17

de estudios utilizan QIA o se basan en esquemas de quimioterapia considerados obsoletos actualmente. Los últimos trabajos de Lorenz y Kemeny son contradictorios y el propio Lorenz pone en duda en otro trabajo el papel de la QIA frente a la sistémica en pacientes no resecaados. A nuestro entender, los resultados de quimioterapia actuales utilizando IC de 5FU con CPT-11 u oxaliplatino con 50% de RO sugieren que la QIA no es necesaria. Parece lógico que el tratamiento postoperatorio en los pacientes de mal pronóstico debe realizarse, pero no existe evidencia del beneficio de la quimioterapia en pacientes con menos de 4 nódulos y resección completa. En la tabla se resumen los resultados en cuanto a actividad entre los regímenes de monoterapia ya sea oral o intravenosa, la IC de 5FU y los regímenes de poliquimioterapia. Podemos observar cómo los resultados mejoran cuando se introduce la infusión

TABLA III

RESECCIÓN METÁSTASIS HEPÁTICAS. RESULTADOS			
Autor/año	# pts	Mortalidad operatoria	% sup 5 a
Hughes/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
Figueras/2000	196	4,5%	40

continua y de manera aún más significativa cuando se introducen los regímenes de poliquimioterapia basada en IC de fluorouracilo. De manera global el porcentaje de respuestas objetivas incrementa desde 20% para la monoterapia oral o en bolus a 30% para la infusión continua de 5FU y hasta 50-70% para los regímenes de combinación. La evidencia de la literatura sitúa la combinación de IC5FU+Oxaliplatino o CPT-11 como el tratamiento estándar de la diseminación metastásica del CCR y con estos esquemas hemos de manejar también esta situación particular de las metástasis hepáticas. Es necesario mencionar la posibilidad de seleccionar el tratamiento según determinados marcadores genéticos, entre ellos los polimorfismos genéticos que van a conferir distintas sensibilidades a los citostáticos de los que disponemos para el tratamiento del CCR. En el caso del 5FU, y por extensión de las fluoropirimidinas, el gen diana es el de la TS. Este polimorfismo hace que determinados individuos tengan niveles de TS 2,6 veces superiores y por tanto van a presentar resistencia a 5FU. De igual forma un polimorfismo en el gen de la familia de la UDP-glucuronosiltransferasas, el UGT1A1 implicado en la inactivación de SN38, hará que determinados individuos presenten mayor toxicidad y actividad frente a CPT-11. También oxaliplatino se puede relacionar con el gen XRCC1, del sistema de reparación del BER (*base excision repair*). El polimorfismo de este gen hace que en determinados individuos el sistema reparador no actúe correctamente provocando resistencia a oxaliplatino por fallo en la inducción de la apoptosis. De esta manera el conocimiento de estas variaciones genéticas permitiría escoger los citostáticos más activos en cada paciente en cualquiera de las estrategias antes citadas.

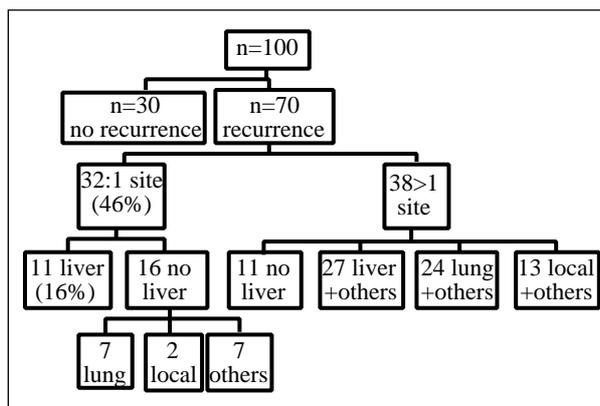


Fig. 1. Cáncer colorrectal. Patrones de recaída. Hughes, et al 1986.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adam R, et al. Ann Oncol 2000; 11 (supp 3): 29-36.
- De Gramont, et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2938.
- Douillard, et al. Lancet 2000; 355: 1041.
- Kemeny, et al. N Eng J Med 1999.
- Lorenz, et al. J Clin Oncol 2000; 18: 243-254.
- Lorenz, et al. Ann Surg 1998.
- Saltz, et al. N Eng J Med 2000; 343: 905.

Los nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de colon

A. CERVANTES RUIPÉREZ

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

El desarrollo de nuevos fármacos está configurado como una sucesión compleja de etapas con distintos procedimientos metodológicos. Hasta hace pocos años los nuevos fármacos provenían exclusivamente de un procedimiento empírico cuyos resultados eran imprevisibles. Miles de compuestos según su estructura química o sus propiedades biológicas, su origen como alcaloides vegetales, productos derivados de hongos o seres marinos microscópicos eran sometidos a una estrategia de despistaje frente a cultivos celulares de determinadas líneas de leucemias murinas. Posteriormente, el estudio de su actividad *in vitro* frente a líneas celulares de tumores humanos o *in vivo* tras ser implantadas en ratones atómicos, permitía decidir el inicio de los estudios toxicológicos en animales de experimentación para posteriormente pasar a los estudios iniciales en fase I en pacientes.

El desarrollo de la biología molecular ha permitido profundizar en un conocimiento más detallado del comportamiento de la célula tumoral y de sus relaciones con el huésped en el que se implanta. La consecuencia más inmediata de este importante desarrollo consiste en la definición de nuevas dianas que pueden ser objeto de la acción más específica de nuevos fármacos antitumorales. Esto ha complicado en ocasiones y simplificado en otras los procedimientos metodológicos de estudio de fármacos nuevos. Pero, sobre todo ha establecido un sistema más racional basado en los conocimientos más actuales y provocadores de la biología celular. Los agentes antineoplásicos encuadrados en el marco de la quimioterapia convencional son compuestos que actúan en general inespecíficamente, provocando lesiones sobre el DNA. Por el contrario los agentes desarrollados a partir de nuevas dianas actúan sobre mecanismos patogénicos de importancia para la diferenciación y proliferación celular, así como sobre dianas de interés para la interacción sobre la matriz extracelular y la formación de vasos o neoangiogénesis.

El armamentario terapéutico frente al cáncer colorectal ha sido inferior al disponible frente a otros tumores sólidos y neoplasias hematológicas. Hasta bien entrada la década de los noventa el 5-fluorouracilo era el único fármaco considerado de moderada actividad. No obstante, la introducción reciente de oxaliplatino e irinotecan, así como otras fluoropirimidinas orales, ha enri-

quecido particularmente las opciones terapéuticas de los pacientes con tumores colorrectales avanzados. En el momento actual hay una serie de estrategias en el desarrollo de fármacos que ha generado expectativas de futuro y una actividad cuantitativamente importante de investigación clínica en este sentido.

LAS NUEVAS DIANAS

En esta breve revisión se considerarán primero fármacos considerados del ámbito de la quimioterapia convencional y luego compuestos dirigidos a dianas moleculares según se representa en la tabla I. Las principales dianas pueden agruparse según se sitúen en la regulación del crecimiento celular, en los mecanismos de respuesta inmune del huésped o en el microambiente externo a la célula neoplásica (1).

En el desarrollo del fenotipo tumoral subyacen una serie de mutaciones genéticas que provocan una pérdida

TABLA I

NUEVAS DIANAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Regulación del crecimiento celular

RAS/señales de transducción
Receptores de factor de crecimiento
P53

La respuesta del huésped: vacunas antitumorales

Vacunas de tumor autólogo
Vacunas de vectores virales
Vacunas peptídicas
Anticuerpos anti-idiotipo

Microambiente tisular

Expresión del factor de crecimiento endotelial
Receptores del factor de crecimiento endotelial
Señales de transducción del factor de crecimiento endotelial
Otras dianas sobre la proliferación de células endoteliales
Metaloproteinasas de la matriz extracelular

del *control del crecimiento celular*. En general el crecimiento de una célula tumoral requiere que se transmita adecuadamente una señal desde la superficie celular al núcleo a través del sistema de transducción de señales. La vía ras es la mejor estudiada dentro de los sistemas de transducción de señales. El oncogén ras da lugar a una proteína (p21/ras) que está involucrada en la transmisión de señales. En una situación normal p21/ras debe asociarse con la parte interna de la membrana celular para poder recibir señales de los receptores de la superficie celular y comenzar la transmisión al núcleo. Este paso requiere una serie de modificaciones translacionales de p21/ras, de las que la primera esta catalizada por el enzima farnesiltransferasa, que añade un grupo carboxilo-farnesil a p21/ras. Se han diseñado varios compuestos que actúan como inhibidores selectivos de farnesiltransferasa y de ese modo bloquean la transducción de señales actuando como citostáticos y no como citotóxicos. (2) El cáncer de colon presenta una elevada prevalencia de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor involucrado en la transmisión de señales a través del sistema tirosina-kinasa, lo que lo convierte también en una atractiva diana terapéutica. Este receptor ha sido abordado en el plano de la terapia con anticuerpos monoclonales y con pequeñas moléculas que inhiben su función. Otra molécula de interés como diana del tratamiento antitumoral en el plano de la regulación del crecimiento celular es p53. El gen p53 codifica una proteína que promueve la apoptosis en células que presentan lesiones en el DNA. La proteína p53 detiene el ciclo celular en la fase G1-S hasta que se repare el DNA lesionado mediante la regulación de genes que activan el sistema de kinasas dependientes de ciclinas. p53 está mutado en más del 75% de los casos de cáncer de colon. Por ello, la restauración de la función de p53 mediante terapia génica con vectores virales o liposomas puede ser también una estrategia de interés.

Las vacunas antitumorales son la estrategia experimental utilizada más comúnmente a fin de *estimular la respuesta inmune del huésped frente al tumor*, ya sea mediante la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8+) o a través de la formación de anticuerpos. Ejemplos de esta aproximación son las vacunas con tumores autólogos, con vectores virales, péptidos o anticuerpos antiidiotipo. Muchas de estas estrategias que pueden tener aplicación en el tratamiento del cáncer de colon, están en las fases iniciales de su desarrollo. Se han diseñado vacunas peptídicas frente a CEA, p53 mutada o p21/ras mutada. Para una revisión más detallada puede el lector recurrir a la referencia citada en la bibliografía (3-5).

El otro grupo de dianas terapéuticas hasta ahora poco utilizada consiste en el complejo sistema del *microambiente del tumor*. La diana habitual de la quimioterapia convencional solía ser la célula tumoral, aunque se conoce desde la década de los 70 que las células neoplásicas dependen parcialmente de su microambiente para sobrevivir. Sin embargo, no ha sido hasta hace pocos años que se ha considerado su importancia como diana terapéutica. La neovascularización o angiogénesis es un

proceso imprescindible para el crecimiento tumoral, sobre todo después de que el tumor alcance un tamaño superior a unos pocos milímetros. En biología humana la angiogénesis tiene sólo lugar durante el desarrollo fetal, la cicatrización de las heridas y localmente durante el ciclo menstrual. Por ello una terapia antiangiogénica podría ser muy específica antitumoral. La angiogénesis consta de varios pasos que van desde la expresión del factor de crecimiento endotelial o el de crecimiento básico de fibroblastos, sus receptores, sus señales de transducción hasta otras dianas de proliferación de células endoteliales y las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estas últimas son unos enzimas encargados de digerir las estructuras de la matriz extracelular que se sintetizan en las células tumorales, en las células estromales y en las endoteliales. Las MMP son imprescindibles para las metástasis, puesto que las células neoplásicas precisan tanto para acceder a la circulación, como para invadir los tejidos desde la luz vascular, la disrupción de las membranas basales y de la matriz extracelular. En el cáncer colorrectal hay una clara relación entre la cuantificación de microvasos en el tumor primario y la aparición posterior de metástasis a distancia. (6) Además en el plasma de pacientes con cáncer colorrectal se detectan niveles aumentados de MMP y la expresión de MMP en células de tumores primitivos de colon se relacionan con estadios más avanzados. (7-8) Más de veinte compuestos con actividad antiangiogénica con interesante actividad detectada en modelos preclínicos están siendo explorados en estudios clínicos. (9-10)

TABLA II

 FÁRMACOS NUEVOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Agentes quimioterápicos convencionales

Pemetrexed (Alimta)

Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Cetuximab (C225)

Iressa (ZD 1839)

Ossi-774

Inhibidores de farnesil-transferasa

R115777

BMS186511

FTI-276

Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz extracelular

Marimastat

BAY 12-9566

Antiangiogénicos

SU-5416

Anti-VEGF

Inhibidores de COX-2

LOS NUEVOS FÁRMACOS

La tabla II resume y clasifica los nuevos fármacos que se van a emplear frente al cáncer colorrectal en estudios

fase II y III que ya están abiertos o van a ser llevados con alta probabilidad en un futuro próximo. Todos ellos serán comentados en la presentación oral, donde se discutirá la situación actual de su desarrollo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meropol NJ. Novel targets in Colorectal Cancer. In Perry MC (ed): 2000 ASCO Educational book. Alexandria 2000; 631-8.
2. Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3631-52.
3. Greten TF, Jaffee EM. Cancer vaccines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1047-60.
4. Morse MA, Deng Y, Coleman D, et al. A Phase I study of active immunotherapy with carcinoembryonic antigen peptide (CAP-1)-pulsed, autologous human cultured dendritic cells in patients with metastatic malignancies expressing carcinoembryonic antigen. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1331-8.
5. Khleif SN, Abrams SI, Hamilton JM, et al. A phase I vaccine trial with peptides reflecting ras oncogene mutations of solid tumors. *J Immunother* 1999; 22: 155-65.
6. Tomisaki S, Ohno S, Ichiyosi Y, et al. Microvessel quantification and its possible relation with liver metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 1996; 77: 1722-8.
7. Zucker S, Lysik RM, Zarrabi MH, et al. M(r) 92,000 type IV collagenase is increased in plasma of patients with colon cancer and breast cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 140-126.
8. Levy AT, Cioce V, Sobel ME, et al. increased expression of the Mr 72000 type IV collagenase in human colonic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991; 51: 439-44.
9. Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW. Redefining the target: Antiangiogenic drugs as chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1195-206.