

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III

E. ARANDA AGUILAR

Servicio Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en frecuencia en el hombre y el segundo en la mujer. Es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en los países occidentales por lo que representa un importante problema de salud pública. En España es la segunda neoplasia maligna con más prevalencia. Según el informe del Instituto de Salud Carlos III de 2005, en el año 2003, el cáncer de colon fue la primera causa de mortalidad por cáncer en España con un total de 11.971 casos. Su incidencia es aproximadamente de 25.665 nuevos casos por año, siendo 14.204 hombres y 11.461 mujeres. De ellos, la mayoría se presentarán en estadios II o III (20-30% y 30-40%, respectivamente).

La supervivencia del cáncer colorrectal varía según el estadio. Se estima que la supervivencia a los 5 años en estadio II oscila entre el 60-80%, mientras que en estadio III es del 30-60%. Por tanto, el pronóstico del cáncer de colon vendrá determinado por el grado de penetración tumoral en la pared del colon y por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales. La cirugía es la parte más importante del tratamiento curativo del cáncer de colon y la calidad del tratamiento quirúrgico no puede ser sustituido por ningún otro, incluida la quimioterapia. De cada 100 pacientes que se intervienen de cáncer de colon más del 50% de los pacientes tendrá enfermedad metastásica o localmente avanzada irreseccable en algún momento de la evolución de la enfermedad. Un 25% de los pacientes intervenidos son estadios TNM II y un tercio III, se precisa un mínimo de 12 ganglios estudiados para estatificar correctamente la N. Se ha demostrado que los pacientes con estadios iniciales de cáncer de colon se benefician de un tratamiento adyuvante tras la cirugía.

Los resultados del tratamiento complementario del cáncer de colon ha sido considerado uno de los avances más importantes en clínica oncológica en la última década por el impacto socio-sanitario que ha tenido en el aumento de curaciones debido a la incidencia de este tumor.

El Intergupo en 1990 (Moertel y cols.) comunicó un estudio en el que se obtenía beneficio en cuanto a la supervivencia y reducción de riesgo de recaída en aquellos pacientes que recibían tratamiento. El estudio mostró un 15% de reducción absoluta o un 40% de reducción relativa en el riesgo de recidiva y un 33% de reducción en el riesgo de muerte.

Al mismo tiempo la combinación modulada de 5FU + Lederfolin (LV) también demostró en diferentes estudios ser superior a la cirugía sola. En el estudio del NSABP el intervalo libre de enfermedad (73 vs. 64%) y la supervivencia (84 vs. 77%) fue superior a favor de la modulación frente al MOF. En el estudio del IMPACT también demostró con 5FU + LV a los tres años una reducción del 22% de mortalidad.

Posteriormente se realizaron tres estudios americanos donde se han incluido miles de pacientes y en los que han participado la mayoría de grupos americanos (NCCTG, NCIC, Intergupo 0089, NSABB C-04) intentando demostrar si el 5FU + LV era igual o no al 5FU + Levamisole y en ese caso cuál sería el tratamiento complementario estándar para el cáncer de colon estadio III, al final se reconoció como estándar al 5FU + LV.

En EE.UU. se propusieron dos regímenes como estándar, el del Roswell Park y el de la Clínica Mayo, en Europa fue este último el que se ha usado en la mayoría de los centros, consiste en LV 20 mg/m² + 5FU 425 mg/m² día 1-5 cada 28 días y durante 6 meses.

El uso de terapia combinada con irinotecán/5-FU/leucovorin u oxaliplatino /5-FU/leucovorin como tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de colon resecado ha suscitado el desarrollo de varios estudios randomizados bien diseñados. Debido a que ambos fármacos habían demostrado una mayor respuesta y supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en cáncer de colon avanzado, se esperaba que la poliquimioterapia basada en regímenes que contuvieran oxaliplatino o irinotecán demostraran beneficios en SLE y SG en el tratamiento adyuvante.

Hasta la actualidad, dos estudios randomizados han evaluado el impacto de la adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante del cáncer de colon, los dos con resultados positivos. El estudio europeo MOSAIC ha evaluado la eficacia del esquema infusional FOLFOX4 (oxaliplatino/5-FU/leucovorin) en comparación con un esquema infusional de 5-FU/leucovorin (LV5FU2) en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon resecado estadios II o III. Tras una mediana de seguimiento superior a los 3 años, se observó un incremento significativo de la SLE con el régimen FOLFOX4 (78,2 vs. 72,9%) con una reducción del riesgo de

recidiva del 23% en el brazo de FOLFOX4 ($p < 0,01$). Con esta mediana de seguimiento era todavía muy temprano para poder demostrar diferencias en la SG. En el año 2005 se presentaron datos actualizados de este estudio tras una mediana de seguimiento de 4 años en todos los pacientes. La diferencia en SLE entre ambos brazos, en términos absolutos, pasó a ser del 6,6% (76,4 vs. 69,8%; $p < 0,001$) manteniéndose una reducción del riesgo de recurrencia del 23% (proporción de riesgos 0,77; IC 95% 0,65-0,90).

Al mismo tiempo en ASCO de 2005 se presentaron los resultados de un estudio norteamericano en pacientes con cáncer de colon estadios II y III, el estudio NSABP C-07, en el cual los pacientes fueron randomizados a recibir el esquema en bolus FLOX (oxaliplatino/5-FU/leucovorin) o 5-FU/leucovorin según el esquema semanal en bolus del Roswell Park. En este estudio, se incluyeron un total de 2.492 pacientes. La SLE a los 3 años en el brazo que recibió oxaliplatino fue del 76,5%, mientras que en el brazo control fue del 71,6%. La reducción del riesgo de recidiva fue del 21% (proporción de riesgos 0,79; IC 95% 0,67-0,93; $p = 0,004$).

Tres estudios han evaluado el papel de la quimioterapia basada en irinotecán en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, los tres con resultados negativos. El estudio norteamericano del grupo CALGB -C89803- fue el primero que se presentó. En este estudio se comparó el esquema de quimioterapia en bolus de irinotecán/5-FU/leucovorin (IFL) versus 5-FU/leucovorin (FL) en pacientes con cáncer de colon estadio III. Los resultados presentados en el congreso de ASCO 2004 no indicaron ninguna mejora ni en SG –objetivo principal del estudio- ($p = 0,88$) ni en SLE ($p = 0,84$) para el esquema IFL, en comparación con FL. Sin embargo, el perfil de toxicidad demostró que IFL se asoció a un mayor grado de neutropenia, fiebre neutropénica y mortalidad. La conclusión fue que el esquema IFL no se debía utilizar en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon estadio III.

En ASCO 2005 se han presentado los resultados de dos estudios más. En el estudio francés ACCORD-02, 400 pacientes con estadio III de alto riesgo se randomizaron a recibir el esquema infusional de irinotecán/5-FU/leucovorin (Douillard) versus el esquema infusional de 5-FU/leucovorin (LV5FU2). La SLE a los 3 años en el brazo que recibió irinotecán fue del 51%, en comparación con el 60% que se observó en aquellos pacientes que recibieron LV5FU2 ($p = 0,22$).

Por último, el tercer estudio de tratamiento adyuvante con irinotecán llevado a cabo por el grupo cooperativo PETACC también tuvo resultados negativos. En el estudio PETACC-3, los 3.278 pacientes incluidos fueron randomizados a recibir un esquema infusional de irinotecán/5-FU/leucovorin (Douillard o AIO) o un esquema infusional de 5-FU/leucovorin (LV5FU2 o AIO). En cuanto a la variable principal del estudio, la SLE a los 3 años, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. En el grupo de pacientes que recibieron iri-

notecán la SLE fue del 63,3% y en el grupo control fue de 60,3% con una reducción del riesgo de recurrencia del 11% (proporción de riesgos 0,89; IC 95% 0,77-1,11; $p = 0,091$).

Respecto a las fluoropirimidinas orales, en el Congreso ASCO de 2004 se presentaron los resultados de un estudio de tratamiento adyuvante en pacientes con estadios II y III de cáncer de colon tratados con UFT + LV o 5-FU/LV. En este estudio se incluyeron 1.608 pacientes. Entre los dos esquemas no se observaron diferencias en cuanto a toxicidad ni en cuanto a eficacia.

También se ha estudiado el tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III con capecitabina en monoterapia. El estudio X-ACT, que incluyó a 1.987 pacientes, exploró este tratamiento. Los pacientes incluidos en el estudio fueron randomizados a recibir bien capecitabina por vía oral o un esquema en bolus con 5-FU/leucovorin. El estudio fue diseñado para demostrar ausencia de inferioridad entre ambos grupos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, la SLE en el grupo de pacientes que recibió capecitabina fue del 64,6%, contrastando con la hallada en el brazo control que fue del 61% ($p = 0,053$). En relación a la SG, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Se han publicado los resultados de un ensayo fase III que comparaba el esquema de la Clínica Mayo con 5-FU bolus/LV con el esquema infusional de 5-FU de Gramont (LV5FU2), en pacientes con cáncer de colon estadios II y III. La eficacia, en términos de SLE, fue similar en ambas combinaciones con una significativa menor toxicidad para LV5FU2.

Los datos preliminares de seguridad del estudio XELOX se han presentado en ASCO 2005 y en ECCO 2005. En este estudio un total de 1.860 pacientes fueron randomizados a recibir bien la combinación de oxaliplatino/capecitabina (XELOX) o el esquema en bolus 5-FU/leucovorin (Clínica Mayo o Roswell Park). Sus resultados finales de eficacia se esperan para 2007 (12). Por tanto, hasta el momento sólo se disponen datos de seguridad, indicando estos que la combinación XELOX tiene un perfil de seguridad más favorable que el de los esquemas de 5-FU/leucovorin en bolus. Si los datos de XELOX se confirman en este estudio como superiores a los de FU/LV, XELOX podría ser recomendado como otra opción terapéutica de tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadio III.

Son múltiples los estudios fase III que actualmente se están desarrollando y que se encuentran en diferentes etapas. Se dirigen principalmente a pacientes estadios III que frecuentemente incluyen estadios II de “alto riesgo”. Los fármacos contra nuevas dianas terapéuticas que han demostrado beneficio en la enfermedad avanzada (Bevacizumab, Cetuximab, PTK, Panitumumab, etc.) se van incorporado a ensayos clínicos para tratamiento complementario, estudios cuyo resultado iremos conociendo en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
2. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerman DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer. Results from NSABP protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-87.
3. International Multicenter Pooled Analysis of Colorectal Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluoracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44.
4. André TH, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer. Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2896-903.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
6. De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 3501.
7. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 3500.
8. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, et al. Irinotecán plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 3500.
9. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 3502.
10. van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecán/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus (F) in stage III colon cancer patients (PETACC3). 2005; 23 (16S): LBA8.
11. Cassidy J, et al. Capecitabine (X) vs. bolus 5FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 23: 3509.
12. Wolmark N, Wieand B, Lembersky B, Colangelo L, Smith R, et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 3508.
13. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2746-8.
14. Schmoll HJ, Tabernero J, Nowacki M, Maroun J, Figer A, et al. Early safety findings from a phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with stage III colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 3523.

Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio II

J. FELIU BATLLE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Mientras en el estadio III está bien establecido el papel de la quimioterapia adyuvante, en los pacientes con cáncer de colon en estadio II sigue siendo objeto de controversia. De hecho, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha no han conseguido demostrar que su empleo consiga una mejora evidente de la supervivencia.

Los ensayos aleatorizados que se han desarrollado para intentar dirimir esta cuestión pueden dividirse en dos grandes grupos en función de las características de los enfermos reclutados: a) aquellos realizados mayoritariamente o exclusivamente en pacientes con estadio II; y b) aquellos que incluyeron indistintamente pacientes con estadio II y III. Además, dentro de este apartado, cabe distinguir al ensayo del NCCTG, que sólo admitió pacientes con estadio II de alto riesgo (perforación, adherencia o invasión), mientras que el NSABP, IMPACT y MOSAIC incluyeron pacientes de alto y bajo riesgo.

En las tablas I y II se muestran los resultados de los principales ensayos realizados con QT adyuvante en pacientes con estadio II. De todos ellos, sólo el estudio del grupo holandés (*Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project Trial*), que aleatorizó 1.029 enfermos con estadio II (468) o III (561) logró demostrar un incremento significativo de la supervivencia en los pacientes tratados con quimioterapia (5FU-levamisol) frente al grupo control, con una supervivencia global a los 4 años del 78 vs. 72%. Sin embargo, este estudio ha sido muy criticado porque permitió la inclusión de pacientes con cáncer de recto, que recibieron radioterapia,

y porque se cerró prematuramente su reclutamiento (1). Otros estudios han logrado detectar mejorías en la SLE y una reducción de las recidivas, pero esto no se acompañó de una prolongación significativa de la supervivencia. Este es el caso del estudio del INT 0035 (2), QUASAR (3), MOSAIC (4), etc.

Dado el pronóstico relativamente favorable de los pacientes en estadio II, los posibles beneficios del tratamiento adyuvante sólo se podrán demostrar si se emplea un tratamiento muy eficaz o si se realizan ensayos con un número de enfermos muy elevado (5).

Para obviar estos inconvenientes, se han realizado análisis de los resultados agrupados de varios estudios así como un metanálisis. El NSABP realizó un análisis conjunto de los enfermos con estadio II reclutados en los estudios C-01, C-02, C-03 y C-04. Agrupó los enfermos incluidos en el mejor brazo terapéutico de cada estudio y los comparó con los del peor. Sus resultados sugieren una reducción del 30% de la mortalidad para los pacientes con estadio II (6). Por su parte, los investigadores del IMPACT realizaron un metanálisis de 5 estudios que incluyeron 1.025 pacientes con estadio II sin que se detectaran diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años (82 vs. 80%) (7). Igualmente, la Clínica Mayo efectuó un análisis conjunto de los datos individuales de 3.302 enfermos con estado II y III incluidos en 7 ensayos aleatorizados. Los resultados referidos al estadio II muestran un beneficio en la SLE a los 5 años para el grupo tratado (76 vs. 72%; $p = 0,049$), pero no sobre la supervivencia global (81 vs. 76%; $p = 0,113$) (8). Finalmente, el Grupo de Ontario en un metanálisis realizado sobre 4.187

TABLA I

ESTUDIOS ALEATORIZADOS REALIZADOS PREFERENTEMENTE EN PACIENTES CON ESTADIO II				
Estudio	Nº enf.	Esquema	Estadio	Resultados
INT 0035	318	Observación 5FU-Lev	T3N0	↓ Riesgo de recaída el 31% sin mejoría en la supervivencia
QUASAR	3.238	Observación 5FU-LV± Lev	91% B	↓ Riesgo de recaída. Tendencia a reducir el riesgo de fallecer

5FU: 5-fluorouracilo; Lev: levamisol; LV: leucovorín.

TABLA II
ESTUDIOS ALEATORIZADOS SELECCIONADOS QUE HAN INCLUIDO PACIENTES CON ESTADIO II Y III TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA FRENTE A OBSERVACIÓN

Estudio	Esquema	Estadio		Mediana seguimiento (años)	Estadio II-III		Estadio II	
		I	II		SLE (%)	SG (%)	SLE (%)	SG (%)
NSABP	Observación	169	214	6,4	51	59	NR	NR
C-01	MOP	154	221		56	67*		
(1998)	BCG	154	201		58	67*		
NCCTG	Observación		127	7,8	45	53	59	76
(1989)	5FU-Lev		122		53*	59*	67	76
	Levamisol		124		57*	61*	73	76
IMPACT-1	Observación	423	334	> 3	62	78	76	90
(1995)	5FU-LV	418	318		71*	83*	79	88
GIVIO-SITAC	Observación	228	218	> 5	54	65	68	77
(1998)	5FU-LV	223	200		66*	72*	76	80
NACCPT	Observación		515	4,7	51	58	65	70
(2001)	5FU-Lev		519		58*	68*	71*	78*

5FU: 5-fluorouracilo; Lev: levamisol; LV: leucovorín; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global. *p < 0,05.

enfermos procedentes de 12 ensayos diferentes, no detectó diferencias en el riesgo relativo de fallecer entre pacientes tratados con y sin quimioterapia (RR 0,87; 95% IC: 0,75-1,10, p = 0,07) (9).

Por otra parte, conviene recordar que dentro del estadio II se incluye un grupo muy heterogéneo de enfermos con diferentes posibilidades de recaer. Existe acuerdo en señalar que los principales factores que predicen un riesgo elevado de recidiva son: tumores T4 (definidos como los que se adhieren o invaden a órganos vecinos), los que cursan con perforación u obstrucción y aquellos con histología pobremente diferenciada (Tabla III) (5). A estos factores recientemente se ha añadi-

dido la cifra de ganglios linfáticos analizados, recomendándose un mínimo de 13 (10). Finalmente, cabe señalar que se han investigado diversos marcadores moleculares que pueden tener interés pronóstico, como la expresión de VEGF (11), la delección del 18q (12), la inestabilidad de microsatélites (13), etc. De hecho, se ha desarrollado un sistema predictivo de la tasa de recurrencia basado en la expresión de 23 genes (14). Los pacientes que presentan una o varias de estas características tienen un pronóstico similar al del estadio III. Sin embargo, queda por demostrar que en este subgrupo de enfermos la quimioterapia ofrezca los mismos beneficios que en ese estadio.

TABLA III
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A LOS 5 AÑOS EN PACIENTES CON ESTADIO II SEGÚN EL MODELO DE GILL ET AL. (8)

Estadio	Bajo grado		Alto grado	
	Cirugía	Cirugía-QTI	Cirugía	Cirugía-QT
T3N0	73% (69-76%)	77% (74-80%)	65% (60-70%)	70% (65-74%)
T4N0	60% (54-68%)	66% (59-73%)	51% (43-60%)	57% (49-66%)

En conclusión, por el momento, no hay evidencias suficientes para recomendar el empleo de QT adyuvante en los pacientes con estadio II. La decisión debe ser

individualizada y discutida con el paciente, teniendo en cuenta el riesgo individualizado de recaída y la posible morbilidad del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taal BG, van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85: 1437-43.
2. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Intergroup Study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II / Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2936-43.
3. Gray RG, Barnwell J, Hills R, et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy vs observation including 3238 colorectal patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 246a.
4. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
5. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-19.
6. Maamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer. Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55.
7. Interantional Multicentre Pooled análisis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT2) Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63.
8. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and how much? *J. Clin Oncol* 2004; 22: 1797-806.
9. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Notario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395-407.
10. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.
11. Cascinu S, Staccioli MP, Gasparini G, et al. Expresión of vascular endothelial growth factor can predict event-free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2803-7.
12. Jen J, Kim H, Piantedosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213-21.
13. Diep CB, Thorstensen L, Meling GI, et al. Genetic tumor markers with prognosis impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 820-9.
14. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expresión profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1564-71.

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de recto

C. GRÁVALOS CASTRO

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

INTRODUCCIÓN

El recto, a diferencia del colon, es un órgano extraperitoneal muy próximo a las estructuras óseas pélvicas. Estas características anatómicas dificultan la resección de los tumores rectales con márgenes amplios y hacen que la recidiva local sea frecuente tras la cirugía convencional.

La *recidiva local* (pélvica) está directamente relacionada con dos factores: el grado de invasión de la pared rectal y la infiltración ganglionar. En series quirúrgicas antiguas, el 20-40% de los pacientes con un solo factor de alto riesgo (T3-4/N0 o T1-2/N1-2) y el 40-65% de los que tenían los dos (T3-4/N1-2) recayeron a nivel locoregional (1).

La probabilidad de desarrollar *metástasis a distancia* también es mayor en los estadios avanzados. Hoskins y cols. (2) publicaron en 1985 que, en pacientes tratados únicamente con radioterapia (RT) postoperatoria, esta probabilidad era de 20% en los tumores T3-4/N0 o T1-2/N+ frente al 40-60% en los T3-4/N+.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL

La recaída local produce una morbilidad importante y es origen de metástasis. El dolor, la uropatía obstructiva y/o la rectorragia deterioran la calidad de vida del paciente que, finalmente, fallecerá por el fallo local y/o por las metástasis a distancia. Para disminuir la aparición de las recidivas locales, se han desarrollado dos estrategias: nuevas técnicas quirúrgicas [excisión total del mesorrecto (TME)] y la administración de tratamientos complementarios a la cirugía [radioterapia y/o quimioterapia (QT)].

EXCISIÓN TOTAL DEL MESORRECTO

El mesorrecto es el espacio graso perirrectal delimitado por la fascia mesorrectal. El cáncer de recto se disemina en el mesorrecto por contigüidad y por infiltración linfática. La TME consiste en la disección de todas las estructuras incluidas dentro la fascia mesorrectal, de modo que se resecan en bloque el tumor y el espacio graso perirrectal. La TME tiene un menor índice de recidivas

locales que la cirugía convencional (6 vs. 14%) y, hoy en día, es el tratamiento quirúrgico estándar para pacientes con cáncer de recto de los dos tercios inferiores (3).

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

La RT pélvica y la QT son componentes integrales del tratamiento del cáncer de recto clínicamente resecable. Según su relación temporal con la cirugía, se clasifican en pre o postoperatorias. La RT (\pm QT) preoperatoria se administra a pacientes con tumores T3 o T4 por ecoendoscopia o T4 clínicos (4), seguida de resección quirúrgica y QT postoperatoria. En el caso de que la cirugía sea el primer tratamiento aplicado, la quimiorradioterapia postoperatoria está indicada en los estadios II (T3-4/N0) o III (cualquier T/N+).

Quimiorradioterapia postoperatoria

Cuatro estudios aleatorizados demostraron que la RT postoperatoria reduce la recidiva local (5,6) y que la asociación de QT a la RT mejora el control local y la supervivencia comparado con la RT sola (7,8) (Tabla I). A la vista de estos resultados, el National Cancer Institute de Estados Unidos recomendó, en 1990, la administración postoperatoria de RT + QT basada en 5FU a los pacientes con cáncer de recto T3-T4 o/y N1-2 que no fueran incluidos en ensayos clínicos (9).

El siguiente paso fue establecer cuál era el régimen óptimo del 5FU *concomitante con la RT*. El Intergroup 864751 sugirió un 10% de beneficio en la supervivencia al administrar el 5FU en infusión continua (ic) frente a 3 días de 5FU bolo al inicio y fin de la RT (10). El Intergroup 0114 no encontró beneficio al asociar leucovorín (LV), levamisol o ambos al 5FU bolo.

El Intergroup 0144 analizó si la administración de 5FU ic durante toda la QT adyuvante, no solo durante la RT, era más beneficioso que el 5FU bolo. Los resultados preliminares presentados en ASCO 2003 no muestran diferencias en la supervivencia libre de recidiva a 3 años (68 vs. 69%, $p = 0,45$) ni en la supervivencia global (SG) (81 vs. 83%, $p = 0,21$) (11). Sin embargo, la toxicidad hematológica grado 3-4 fue 50% para 5FU bolo vs. 4% con 5FU ic.

TABLA I
ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE QUIMIORRADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

	<i>n</i>	<i>Ramas</i>	<i>Recidiva local</i>	<i>SLE a 5 años</i>	<i>SG a 5 años</i>
GITSG 7175	202	Cirugía sola	24%	46%	45%
		RT	20%	52%	52%
		5FU/MeCCNU	27%	54%	56%
		RT+QT	11%	70%	59%
NCCTG 794751	204	RT	25%	38%	48%
		RT + 5FU/MeCCNU	13,5%	58%	58%
NSABP R01	555	<i>Cirugía sola</i>	25%	30%	43%
		RT	16%	35%	41%
		MOF	21%	41%	53%
NSABP R02	694	QT	13%	50%	58%
		RT + QT	8%	50%	58%

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; 5FU: 5Fluoruracilo; MOF: MetilCCNU, vincristina y 5FU.

En consecuencia, la QT postoperatoria considerada como estándar en Estados Unidos para pacientes con cáncer de recto estadio II o III es 5FU en bolo o en infusión continua durante la RT pélvica (45-50,4 Gy) y cuatro ciclos de 5FU con o sin LV (5).

Quimiorradioterapia preoperatoria

La terapia neoadyuvante ha ido ganando aceptación como tratamiento estándar en Europa y en Estados Unidos. Las ventajas teóricas de la RT preoperatoria incluyen la disminución de la siembra tumoral durante la cirugía, el aumento de la radiosensibilidad por mayor oxigenación celular, la mejor definición del volumen tumoral a irradiar, la posibilidad de preservar el esfínter anal y una menor toxicidad, aguda y crónica, del intestino delgado.

El principal inconveniente es tratar a pacientes con estadios I o IV. Sin embargo, las técnicas de imagen actuales [escáner helicoidal, resonancia magnética, eco-endoscopia y/o tomografía de emisión de positrones (PET)] permiten realizar una mejor selección de los pacientes candidatos a QT + RT preoperatoria.

Radioterapia preoperatoria (5 x 5)

La eficacia de la RT preoperatoria de “curso corto” (5 x 5 Gy, dosis total 25 Gy) seguida una semana después de resección quirúrgica se ha investigado en casi 3.000 pacientes con cáncer de recto clínicamente resecable (T1 a T3) en dos estudios aleatorizados europeos:

—En el Swedish Rectal Cancer Trial (12) se randomizaron 1.110 pacientes a RT preoperatoria o cirugía sola (no se realizó TME de forma estándar). Con un seguimiento de 5 años, el grupo de RT presentó menos recidivas locales (11 vs. 27%, $p < 0,001$) y un aumento absoluto del 10% de la SG (58 vs. 48%, $p = 0,004$). Este es el único estudio randomizado de RT preoperatoria de curso corto que ha demostrado un impacto en la SG.

—El segundo estudio, el Dutch Commissie Klinisch Vergelijkend Onderzoek (CKVO) 9504 (13), aleatorizó 1.805 pacientes a RT preoperatoria + TME o TME sola. La tasa de recidiva local a 5 años fue 6 vs. 12% y no se observó disminución del estadio tumoral.

En estos estudios no se administró quimioterapia concomitante, dado que es muy complicado su integración en un tratamiento de RT de curso corto y “alta” intensidad de dosis (5 Gy/día).

Radioterapia preoperatoria (fraccionamiento clásico) y quimioterapia

La otra forma de administrar la RT preoperatoria es emplear el fraccionamiento convencional (1.8 Gy/d x 5 días a la semana, dosis total 45 o 50.4 Gy) y combinarla con QT basada en 5FU.

El estudio fase III de la EORTC 22921 randomizó, con un diseño factorial, a 1.011 pacientes con cáncer de recto T3-4 operable a recibir:

—RT preoperatoria y cirugía

—QT + RT preoperatoria y cirugía

—RT preoperatoria, cirugía y 4 ciclos de 5FU/LV.

—QT + RT preoperatoria, cirugía y 4 ciclos de 5FU/LV.

Los resultados preliminares confirman que los pacientes tratados con RT + QT preoperatoria tienen tumores más pequeños ($p < 0,001$), menor número de ganglios regionales afectos ($p \leq 0,008$) y características histológicas más favorables que los que reciben únicamente radioterapia. La respuesta completa patológica (RCP) del tumor primario se incrementó del 5,3 al 13,7% al añadir la QT. Se necesita un seguimiento más prolongado para poder extraer conclusiones sobre el fallo local, la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global (14).

Desde el año 2000 se han publicado, al menos, 16 estudios no randomizados que incluyen > 1.000 pacientes a los que se les ha administrado 5FU o fluoropirimidinas orales en combinación con RT preoperatoria (15).

—El 5FU en infusión continua es el esquema más empleado. La asociación de 5FU ic a la RT preoperatoria consigue un control local en el 95% de los casos, con una toxicidad aguda, perioperatoria y tardía similares a las observadas con radioterapia sola.

—La capecitabina simula una infusión de 5FU. Cuando se combina con RT, la dosis recomendada es $825 \text{ mg/m}^2/12$ horas durante 5 ó 7 días/semana. La infraestadificación ocurre hasta en el 84% de los pacientes y la RCP en el 5-20% de los casos. El NSABP R04 va a comparar dos esquemas preoperatorios: 5FU ic + RT vs. capecitabina + RT, seguido de cirugía.

—Varios estudios fase II no aleatorizados han explorado otras combinaciones como 5FU o capecitabina con oxaliplatino, o con irinotecan. Las tasas de RCP con QT basada en oxaliplatino se sitúan en torno al 15-28%.

Quimiorradioterapia preoperatoria versus postoperatoria

Tres estudios randomizados (*Intergroup 0147*, NSABP R-03 y CAO/ARO/AIO-94) han comparado la QT + RT preoperatoria vs. postoperatoria en cáncer de recto clínicamente resecable T3. Los estudios americanos se cerraron prematuramente por bajo reclutamiento.

En el estudio alemán, Sauer y cols. (16) aleatorizaron 799 pacientes con estadios II y III de cáncer de recto a regímenes de 5FU ic concurrente con RT (fracciona-

miento clásico). Un mes después de la cirugía o de la quimiorradioterapia postoperatoria, se administraban 4 ciclos de 5FU. Con una mediana de seguimiento de 4 años, no se observan diferencias en la SG a 5 años. Sin embargo, el perfil de toxicidad grado 3-4, la disminución del estadio del tumor, la preservación de esfínter y las recidivas pélvicas (6% preoperatoria vs. 13% postoperatoria, $p = 0,006$) fueron favorables para la rama de QT + RT preoperatoria.

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA

Los estudios actuales de QT y/o RT complementarias a la cirugía en el cáncer de recto están más dirigidos a aumentar el control local, es decir, reducir la recidiva pélvica, preservar el esfínter anal y aumentar la tasa de respuestas completas patológicas, que a explorar regímenes de QT más activos que impacten en la SG por disminución de la enfermedad micrometastásica a distancia. En ausencia de estudios fase III y por extrapolación de los resultados de los estudios MOSAIC y NSABP C-07 en cáncer de colon, parece razonable administrar QT basada en 5FU y oxaliplatino a los pacientes con cáncer de recto en estadios similares.

En resumen, la TME reduce las recidivas locales comparado con la cirugía convencional. La quimiorradioterapia complementaria está indicada en los estadios II y III de cáncer de recto. Los resultados del estudio alemán apoyan la administración de QT + RT preoperatoria, ya que aumenta la preservación de esfínter, disminuye la toxicidad y mejora el control pélvico. El esquema óptimo de QT está por definir pero, teniendo en cuenta los resultados de los estudios fase II de 5FU/capecitabina + oxaliplatino en cáncer de recto y los de los estudios MOSAIC y NSABP C07 en cáncer de colon estadio II y III, es razonable ofrecer a los pacientes con cáncer de recto con los mismos estadios una QT basada en fluoropirimidinas ± oxaliplatino. Actualmente se está investigando la eficacia y tolerancia de los nuevos agentes dirigidos contra dianas celulares, como el bevacizumab o el cetuximab, integrados dentro del tratamiento complementario de quimiorradioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 2861-5.
2. Hoskins RB, Gunderson LL, Dosoretz D, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985; 55: 61-71.
3. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: A Scandinavian consensus. *Br J Surg* 1995; 82:1297-9.
4. Kachnic L. The place of chemoradiotherapy in the management of rectal cancer. Educational Booklet. *Am Soc Clin Oncol* 2005; 264-9.
5. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21-9.
6. Wolmark K, Wieand S, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiation for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-96.
7. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free survival in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.

8. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
9. National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990 ; 264: 1444-50.
10. O'Connell MJ, Marteson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion 5FU with radiation therapy alter curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
11. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S, et al. Intergroup 0144-phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer: Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisol (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 251 (abstr 1006).
12. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: Swedish Rectal Cancer trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
13. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
14. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: Preliminary results-EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620-7.
15. Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with Fluorouracil: current and future approaches to Fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2214-32.
16. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 1731-40.

Tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico

M. BENAVIDES ORGAZ, S. GIL CALLE, J. ALCAIDE

Sección de Oncología Médica. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

En los últimos 5 años, los resultados de al menos 22 estudios *fase III* (Tablas I a V) han sido publicados (revista o *abstract*) con respecto al tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal (CCR) metastásico. Los resultados de estos Fase III han establecido y/o confirmado un nuevo estándar en la primera línea de tratamiento y han permitido, junto con los tratamientos de segunda línea, doblar la mediana de supervivencia del CCR metastásico así como la posibilidad junto con la cirugía de las metástasis, de obtener largas supervivencias.

PRIMERA ETAPA: VALOR DEL OXALIPLATINO Y DEL CPT-11 (Tabla I)

El punto de partida de esta nueva etapa se sitúa en el año 2000 cuando aparecen los tres primeros estudios Fase III (de Gramont, Saltz y Douillard), que demostraron claramente (Tabla I) cómo tanto el oxaliplatino (FOLFOX4) como el CPT-11 (FOLFIRI o IFL) aportaban una mejoría significativa frente al 5-FU en monoterapia (C. Mayo o LV5FU2) en el tratamiento de primera

línea del CCR metastásico lo que permitió establecer un nuevo estándar.

Otra conclusión importante de estos *fase III* y de algunos otros que se muestran en la tabla I, fue que la mejor forma de administrar el 5-FU era la infusión continua debido a un perfil de tolerancia mucho más favorable frente al 5-FU en bolo.

SEGUNDA ETAPA: OXALIPLATINO VERSUS CPT-11 (Tabla II)

Una vez establecido el valor del oxaliplatino y del CPT-11, el siguiente paso fue el de evaluar cuál de ellos era el mejor en la primera línea de tratamiento del CCR metastásico (Tabla II).

El estudio de Tournigand es probablemente el más relevante y el primero en demostrar que cuando ambos fármacos se administran con el 5-FU en i.c. (FOLFOX o FOLFIRI) la eficacia es similar difiriendo únicamente el perfil de toxicidad. Sin embargo, cuando el CPT-11 es administrado con el 5-FU en bolo (IFL) el esquema FOLFOX4 es superior y estadísticamente significativo (Goldberg; Tabla II) lo que enterró, por así decirlo, al esquema IFL que además era mucho más tóxico.

TABLA I

5-FU (i.c. Y/O BOLO) ASOCIADO AL OXALIPLATINO O AL CPT-11 VERSUS 5-FU (i.c. Y/O BOLO)

Diseño	TR (%)	SLP meses	SG meses	Referencia
FOLFOX4 LV5FU2	50,7 22,3	9 6,2	16,2 14,7	de Gramont JCO 18:2938-47, 2000
FOLFOX4 LV5FU2	54 30,0	8 6,0	15,9 15,0	Pluzanska ASCO 2005 #3517
FUFOX C. Mayo	48,3 22,6	7,9 5,3	20,4 16,1	Grothey ASCO 2002, #512
IFL C. Mayo	39 21	7,0 4,3	14,8 12,6	Saltz NEJM 2000; 343:905-14
CPT-11	18	4,2	12,0	
FOLFIRI LV5FU2 o (AIO)	41 23	6,7 4,4	17,4 14,1	Douillard Lancet 2000;355:1041-47
AIO + CPT-11 AIO	62 34,4	8,5 6,4	20,1 16,9	Kohne JCO 2005; 23:4856-65

TABLA II
OXALIPLATINO *VERSUS* CPT-11

<i>Diseño</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP meses</i>	<i>SG meses</i>	<i>Referencia</i>
FOLFOX6	54	8,0	20,6	Tournigand
FOLFIRI	56	8,5	21,5	JCO 2004; 22:229-237
FOLFOX4	34	7	15	Colucci
FOLFIRI	31	7	14	JCO 2005; 23:4866-75
FOLFOX4	45	8,7	19,5	Goldberg
IFL	31	6,9	15,0	JCO 2004; 22:23-30
IROX	35	6,5	17,4	
XELOX	51,3	7,9	17,8	Grothey
XELIRI	42,6	7,9	17,7	ASCO 2003 #1022 ASCO 2004 #3534
AIO + CPT-11	46	8,7	21,1	Schalhorn
IROX	50	7,3	18,6	ASCO 2005 #3516
MdG* → CPT-11		6,3	13,9	Seymour
MdG → MdG + CPT-11	28,5	6,7	14,8	ASCO 2005 #3518
MdG → MdG + L-OHP		6,4	15,2	
FU + CPT11	51,4	8,6	16,3	
FU + LOHP	56,2	8,8	15,2	

* MdG (de Gramont modificado): AF: 175 mg i.v.; 5-FU: 400 mg i.v. bolo; 5-FU: 2.800 mg i.c. 46 h.

TABLA III
5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA *VERSUS* 5-FU ORAL

<i>Diseño</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP meses</i>	<i>SG meses</i>	<i>Referencia</i>
5-FU (TTD) + Oxalip.	53,6	-	-	Sastre
XELOX	46,9	-	-	ASCO 2005 #3524 (Datos preliminares)
5-FU+AF (AIO)+Oxalip.	49	8	17,2	Arkenau
XELOX	47	7	16,3	ASCO 2005 #3507
5-FU (IC) + Oxalip.	51,5	6	-	Martoni
XELOX	45,2	9	-	ASCO 2005 #3617 (Datos preliminares)
mFOLFOX6	40,8	8,4	17,6	Hochster
bFUFOL-Oxalip.	20,0	6,9	17,9	ASCO 2005 #3515
XELOX	27,1	5,9	17,2	

En esta segunda etapa aparece un nuevo fase III (Grothey; Tabla II) que muestra también resultados similares entre el oxaliplatino y el CPT-11 pero que introduce un nuevo punto de debate: fluoropirimidinas orales frente a 5-FU en infusión continua.

Más recientemente otro aspecto relevante es el que plantea el fase III de Seymour (Tabla III) en cuanto a si debemos iniciar el tratamiento con oxaliplatino o CPT-11 o si debemos hacerlo secuencialmente después del 5-FU. En este sentido creemos que los resultados de este fase III muestran que la tasa de respuestas cuando el oxaliplatino o el CPT-11 se utilizan de entrada son muy superiores a los del 5-FU y por ello creemos que deben ser administrados de entrada dada la importancia que tiene hoy en

día la posibilidad de resección de metástasis directamente relacionada con la tasa de respuestas.

TERCERA ETAPA: 5-FU INFUSIÓN CONTINUA *VERSUS* 5-FU ORAL (Tabla III)

Una vez resueltos los pasos comentados previamente, el debate se ha centrado en saber si el 5-FU administrado de forma oral es equivalente o no al 5-FU en i.c. No ha sido hasta el año 2005 y tras numerosos fase II en el que han comenzado a salir resultados en algunos casos todavía preliminares, de fase III con respecto a este debate (Tabla III) que sugieren un eficacia similar.

TABLA IV
FASES III CON LOS NUEVOS FÁRMACOS

<i>Diseño</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP meses</i>	<i>SG meses</i>	<i>Referencia</i>
IFL/Bevacizumab	45	10,6	20,3	Hurwitz
IFL	35	6,2	15,6	NEJM 350:2335-42, 2004
mFOLFOX6+Bevacizumab	52,1	-	-	Hochster
bFUFOL+Bevacizumab	34,3	-	-	ASCO 2005 #3515
XELOX + Bevacizumab	45,8	-	-	TREE 2
R. Park + Placebo	15	5,5	12,9	Kabbinavar
R. Park + Bevacizumab	26	9,2	16,6	JCO 23:16:3697-3705
FOLFOX4 + PTK787	42	7,7	-	Hecht
FOLFOX4	46	7,6	-	ASCO 2005 (#LBA3)

TABLA V
OTROS ESQUEMAS

<i>Diseño</i>	<i>TR (%)</i>	<i>SLP meses</i>	<i>SG meses</i>	<i>Referencia</i>
FOLFOX4	58,8	9,2	20,7	De Gramont
FOLFOX7-LV5FU2-FOLFOX7	59,5	9,0	21,4	ASCO 2004 #3525
FOLFOX4	39	8,8	13,8	Grávalos
TOMOX	44	7,4	14,9	ASCO 2005 #3563

Creo que son los resultados de eficacia y de toxicidad de estos fase III los que establecerán definitivamente la mejor forma de administrar el 5-FU pues ni la forma oral ni la IC pueden ser debatidas en mi opinión en base a la conveniencia puesto que hay datos tanto a favor como en contra de ambas en este sentido.

CUARTA ETAPA: PAPEL DE LOS NUEVOS FÁRMACOS (Tabla IV)

El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares ha enriquecido nuestro arsenal terapéutico. En este sentido el estudio de Hurwitz (Tabla IV) es el primero que demuestra un beneficio significativo en todos los parámetros de eficacia de un nuevo antiangiogénico, el bevacizumab, asociado al esquema IFL que aunque actualmente y como se ha comentado previamente ha caído en desuso incluyendo la adyuvancia, era el esquema que se consideraba en EE.UU. como de referencia cuando este fase III fue iniciado.

Esta situación hace que en la actualidad y en la práctica clínica se estén extrapolando estos resultados y se puedan suponer comparables a la utilización del bevacizumab con el esquema FOLFOX, XELOX o FOLFIRI pero esos datos no están todavía disponibles y será necesario esperar a los resultados de los fase III en curso para conocer si la adición del bevacizumab a estos esquemas (Tabla VI) aporta algún beneficio.

Por su parte es de resaltar el resultado del estudio de Kabbinavar (Tabla IV) en el que no se utiliza ni oxaliplatino ni CPT-11 en la primera línea. Aunque la tasa de

respuestas es muy baja, la supervivencia libre de progresión se encuentra entre las más altas hoy en día lo que sugiere, como también en el caso del estudio de Hurwitz, que quizás el bevacizumab juegue un papel importante en la estabilización de la enfermedad.

En cuanto a otro antiangiogénico como el PTK787, el fase III de Hecht (Tabla IV) no ha demostrado ninguna ventaja cuando se añade al FOLFOX4.

OTROS ESQUEMAS (Tabla V)

La principal limitación del esquema FOLFOX4 es la neurotoxicidad como es bien sabido. Con el objetivo de mejorar este aspecto se llevó a cabo el estudio OPTIMOX (de Gramont; Tabla V) que nos aporta una información relevante como lo es el conocer la posibilidad de suspender el oxaliplatino y continuar sin él hasta la progresión y de nuevo reintroducirlo sin que ello afecte a los parámetros de eficacia.

Finalmente el estudio de Grávalos plantea un diseño de interés con un esquema práctico que combina el Tomudex con el oxaliplatino y que, por tanto, evita tanto la colocación de un Port-A-Cath como una posible polifarmacia y que puede ser reservado para algunas circunstancias.

FASES III EN DESARROLLO (Tabla VI)

En base a lo comentado previamente, los principales esquemas que hoy en día son considerados como están-

TABLA VI
FASE III EN DESARROLLO

<i>Diseño</i>	<i>Fase</i>	<i>N. Pacientes</i>	<i>Situación actual</i>
FOLFIRI FOLFIRI + CETUXIMAB	III	1.080	Cerrado el reclutamiento en octubre 2005
FOLFOX 4 FOLFOX4 + CETUXIMAB	II	300	Reclutamiento en curso
FOLFOX4 Cetuximab o → Bevacizumab	III	2.500	Reclutamiento en curso
FOLFIRI Cetux. + Bevaci. FOLFOX4 FOLFOX4 + Bevacizumab	III	2.035	Cerrado el reclutamiento en febrero 2005
XELOX XELOX + Bevacizumab			

dar en el tratamiento de primera línea del CCR metastásico son el FOLFOX, XELOX o FOLFIRI. La adición del cetuximab, del bevacizumab o de ambos a cualquiera de estos esquemas es el objetivo de los fase III que se están llevando a cabo (Tabla VI) y que esperamos nos permitan dar un paso más adelante en la mejoría de la eficacia, como así lo sugieren los resultados con estos esquemas en estudios previos no aleatorizados.

CONCLUSIÓN

En los últimos cinco años tanto la tasa de respuestas como la mediana de la supervivencia libre de progresión y de supervivencia global en el CCR metastásico se han doblado y ello se ha debido fun-

damentalmente a la introducción de nuevos fármacos como son el oxaliplatino y el CPT-11. El desarrollo actual de otros nuevos fármacos de diseño molecular pretende mejorar aún más lo obtenido hasta ahora y por ello estamos a la espera de los resultados de los nuevos fase III (Tabla VI).

Quedan como siempre múltiples preguntas por contestar: ¿cómo deberemos combinar de la forma más adecuada todo este creciente número de nuevos fármacos? ¿Hasta cuándo deberemos administrarlos? ¿Qué debemos hacer si el oxaliplatino se ha administrado en adyuvancia? ¿Una vez obtenidas las máximas respuestas deberemos continuar sólo con los tratamientos biológicos o no? ¿hasta cuándo y a qué dosis? ¿Cómo podemos mejorar los nuevos perfiles de toxicidad?

Quimioterapia de combinación en el cáncer colorrectal avanzado. ¿5-FU en infusión continua o fluoropirimidinas orales?

J. SASTRE VALERA

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 poli-quimioterapia. Además, este incremento de la actividad se ha traducido en un incremento en la mediana de supervivencia que en el momento actual alcanza los 18-20 meses. Este avance ha pivotado en los países europeos en el desarrollo de esquemas de quimioterapia empleando nuevos fármacos como irinotecán y oxaliplatino asociados a la administración de altas dosis de 5-FU en infusión continua de 24-48 h, con o sin la adición de leucovorín. 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.

Con el objetivo de conseguir un tratamiento más cómodo, con menor coste y menores requerimientos tecnológicos, se han desarrollado en los últimos años, profármacos del 5-FU, que administrados de forma oral, y tras diversos procesos bioquímicos, permiten alcanzar concentraciones intracelulares del citostático activo ejerciendo su efecto antitumoral. A día de hoy, registradas en nuestro país como fluoropirimidinas orales existen el tegafur, el UFT (tegafur + uracilo) y la capecitabina. Todos ellos han demostrado ser eficaces frente al cáncer colorrectal avanzado, al menos tan activos como el 5-FU I.V administrado en forma bolus y además, ser capaces de combinarse de forma satisfactoria con los otros 2 agentes activos de diferente mecanismo de acción como son el oxaliplatino y el irinotecán. Por su mayor desarrollo científico, nos vamos a referir fundamentalmente a la capecitabina y el UFT.

CAPECITABINA

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 con-

centraciones 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 (1,2). Las tasas de respuesta fueron del 24,8 y del 26,6% con capecitabina y del 15,5 y del 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 o no de quimioterapia adyuvante. La supervivencia global es similar con ambas pautas situándose la mediana ligeramente superior al año de vida. No obstante, aunque un estudio reciente cuestiona la mayor actividad de la infusión continua de 5-FU frente a la modulación de 5-FU bolus + LV (3), otros estudios han demostrado un incremento en la tasa de respuestas, e incluso, aunque clínicamente marginal, un incremento en la supervivencia global (4,5). Por lo tanto, la cuestión actual estriba en si existen diferencias entre la infusión continua de 5-FU con o sin LV y la administración oral de capecitabina. No existen estudios randomizados comparando ambas pautas en monoterapia, y dado que el estándar actual en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático es la poli-quimioterapia, no es previsible la realización de un estudio de estas características. En los últimos años, la capecitabina se ha asociado a los nuevos agentes activos en cáncer colorrectal con resultados muy prometedores, pero solo los estudios fase III, alguno de ellos actualmente en desarrollo podrán establecer si verdaderamente la capecitabina puede reemplazar en un futuro próximo a la infusión continua de 5-FU.

COMBINACIONES DE XELODA® CON OXALIPLATINO

Dos estudios fase I de combinación de Xeloda® más oxaliplatino se han llevado a cabo en Europa. En el primero de ellos se realizó una doble escalada de ambos fármacos, alcanzando una dosis recomendada de Xeloda® 1.250 mg/m²/12 h en esquema intermitente de 14 días de

tratamiento y 7 de descanso, más oxaliplatino 120 mg/m² cada 3 semanas (6). Diarrea y estomatitis fueron las toxicidades limitantes de dosis. En el segundo estudio, se estableció una dosis constante de oxaliplatino de 130 mg/m² cada 3 semanas, y se escaló la dosis de Xeloda[®] hasta alcanzar una dosis recomendada de 1.000 mg/m²/12 h en esquema intermitente (XELOX) (7). Diarrea fue la toxicidad limitante de dosis. Varios estudios con estas combinaciones se han realizado tanto en primera como en segunda línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastático (8-11). La actividad antitumoral es superponible a la observada en estudios fase II de oxaliplatino más 5-FU en infusión continua (40-55%), con buena tolerancia. La diarrea es la principal toxicidad, apareciendo en grado 3/4 en el 16% de los pacientes cuando se utilizan dosis de Xeloda[®] de 1000 mg/m²/12 h (9). Scheithauer y cols. (12) han comparado en un estudio fase II randomizado el esquema de Xeloda[®] 1.000 mg/m²/12 h + oxaliplatino 130 mg/m², frente a un esquema de intensificación de dosis de Xeloda[®] (Xeloda[®] 1.750 mg/m²/12 h x 7 días) + oxaliplatino 85 mg/m² en ciclos de 15 días. La intensidad de dosis de Xeloda[®] resultó en un incremento de respuestas objetivas y en la mediana de tiempo a la progresión, sin incrementar la toxicidad. El impacto sobre la supervivencia que podría suponer la intensificación de dosis de Xeloda[®] es una interesante apuesta de futuro, siempre y cuando, la combinación Xeloda[®] + oxaliplatino demuestre una actividad al menos equiparable a la infusión continua de 5-FU + oxaliplatino. En este contexto, varios estudios fase III están actualmente comparando la combinación de oxaliplatino con 5-FU IC frente a oxaliplatino y Xeloda[®]. Los datos más maduros corresponden al grupo alemán que randomizó 476 pacientes a recibir un esquema semanal de oxaliplatino + 5-FU/LV o bien la combinación de Xeloda[®] 1.000 mg/m²/12 h y oxaliplatino 70 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas (13). Las tasas de respuestas fueron del 49 y 47% respectivamente, con SLP de 8 y 7 meses, y supervivencias globales de 17,2 y 16,3 meses, sin diferencias estadísticamente significativas. Ambos esquemas se mostraron igualmente tóxicos. El grupo TTD ha finalizado el reclutamiento de un ensayo fase III comparando XELOX frente a la combinación de oxaliplatino + 5-FU en un esquema de altas dosis semanal desarrollado por el propio grupo (14). Un análisis preliminar comparando la toxicidad de ambos esquemas ha mostrado un perfil muy similar entre ambos esquemas, sin diferencias significativas, con toxicidades graves grado 3 ó 4 en menos del 15% de los pacientes, predominando de forma global la neuropatía sensitiva, diarrea y astenia. La toxicidad hematológica fue muy escasa. El análisis preliminar de eficacia sobre 260 pacientes de los 324 incluidos en el estudio muestra una similar tasa de respuestas objetivas (53% para FUOX frente a 50% para XELOX). Un estudio similar está siendo llevado a cabo por el grupo francés, comparando XELOX con FOLFOX-6. Por el momento solo se conocen resultados comparados de toxicidad, que muestran una mejor tolerancia con XELOX para la neuropatía y la neutropenia (15). A nivel internacional, se ha finalizado el reclutamiento de un estudio más amplio que compara XELOX frente a FOLFOX-4 con la particularidad ade-

más de una segunda randomización a recibir o no bevacizumab, en un diseño 2 x 2.

COMBINACIONES DE XELODA[®] CON IRINOTECÁN

Varios estudios fase I han establecido pautas de combinación de Xeloda[®] con irinotecán tanto en esquema de administración de irinotecán semanal como trimestral. Kerr y cols. (16) y Delord y cols. (17) obtuvieron unas dosis recomendadas de ambos fármacos de Xeloda[®] 1.000 mg/m²/12 h x 14 d + irinotecán 250 mg/m², ambos cada 3 semanas. Goel y cols. (18), en un esquema también trisemanal, obtuvieron un esquema de combinación recomendado para fase II con Xeloda[®] 1.150 mg/m²/12 h + irinotecán 275 mg/m². Astenia y diarrea fueron las principales toxicidades. Con estas y otras combinaciones se han llevado a cabo varios estudios fase II (19-22). Las tasas de respuestas objetivas son coincidentes en torno al 40-50%, así como las principales toxicidades, consistentes en diarrea y neutropenia severas alrededor del 20% de los pacientes. El estudio fase II randomizado de Borner y cols. pone de manifiesto el mejor perfil tóxico de la administración de irinotecán en un esquema trisemanal (19). Además supone mayor comodidad para el paciente. Un estudio fase III de la EORTC comparando FOLFIRI vs. XELIRI trimestral ± Celecoxib ha sido cerrado prematuramente al hallarse un excesivo número de muertes no relacionadas con progresión de la enfermedad. Las principales causas fueron eventos cardiovasculares, asociados en ocasiones a diarrea o neutropenia, con especial frecuencia en la rama XELIRI (23). Los autores recomiendan una reducción del 20% de la dosis de XELIRI para futuros estudios. Ningún otro estudio ha establecido una equivalencia entre Xeloda[®] e infusión continua de 5-FU asociados a irinotecán.

UFT

El UFT es una combinación de uracilo y tegafur (1-2 tetrahidrofuryl-5-fluorouracilo) en una relación molar 4:1. El tegafur se convierte gradualmente en 5-FU por el sistema enzimático del citocromo p-450 en el hígado y por la timidina fosforilasa en el tejido tumoral. El uracilo es un sustrato de la enzima de degradación del 5-FU, la dihidropirimidin deshidrogenasa, reduciendo el aclaramiento del 5-FU por inhibición competitiva. Estudios farmacocinéticos han mostrado que la administración oral de UFT es comparable a la infusión continua intravenosa de 5-FU, tanto en niveles séricos de uracilo como en el área bajo la curva (AUC) (24,25). Estudios preclínicos de modulación del UFT con leucovorín han mostrado que su actividad citotóxica se incrementa sin modificar significativamente su toxicidad (26).

Estudios fase I en España y EE.UU. han definido varios esquemas de administración de UFT + LV que se han testado en fase II con tasas de respuestas del 25-42% (27-29). En el grupo cooperativo TTD hemos realizado dos estudios fase II en pacientes con carcinoma colorrectal avanzado, en poblaciones de edad < 73 años

(30) y >72 años (31), con la combinación de UFT + LV. Las tasas de respuesta han sido respectivamente del 19,9 y 17,7%. Las medianas de supervivencia de 11,6 y 13,7 meses respectivamente. Dos estudios randomizados comparando UFT + LV frente a 5-FU + LV, multiinstitucionales e incluyendo más de un millar de pacientes entre ambos han demostrado una equivalencia en actividad con un perfil tóxico más favorable para UFT/LV (32,33). La actividad del UFT + LV parece similar al 5-FU + LV y probablemente se sitúe alrededor del 20%. No existen estudios comparativos con otras formas de la infusión del 5-FU, como la infusión de altas dosis en 24 ó 48 horas, o incluso infusiones más prolongadas.

COMBINACIONES DE UFT Y OXALIPLATINO

Varios estudios se han llevado a cabo con diferentes combinaciones de UFT ± LV y oxaliplatino. En España, el grupo Oncopaz ha publicado recientemente los resultados de la combinación de oxaliplatino 85 mg/m² días 1 y 15 + UFT 300 mg/m² días 1-14 y 1-LV 250 mg/m² día 1 seguido de 7,5 mg días 2-14 (34). Con un total de 84 pacientes obtuvieron una tasa de remisiones objetivas del 35% y un 44% con enfermedad estable. Las principales toxicidades fueron diarrea (grado 3-4 en 21% pacientes) y emesis (14%). Un estudio multicéntrico francés, con una dosis similar de UFT, LV 90 mg/m² día x 14 días y oxaliplatino 130 mg/m², todo ello cada 3 semanas, obtuvieron resultados muy similares tanto de actividad (32% RO), como de toxicidad (35). Kim y cols. (36) desarrollaron un esquema sin leucovorín, con oxaliplatino 130 mg/m² + UFT 350 mg/m²/día x 21 días, cada 3 semanas. En 34 pacientes en progresión a 5-FU obtuvieron 12,9% de respuestas con una mediana de supervivencia de 26 semanas. El grupo TTD ha finalizado un estudio fase I con oxaliplatino + UFT, alcanzando una dosis recomendada para fase II de 85 mg/m² días 1 y 15 + 400 mg/m²/día x 21 días, en ciclos de 28 días. En

el momento actual se ha completado el reclutamiento de un estudio fase II en primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastático. Por el momento no hay estudios fase III comparando UFT e infusión continua de 5-FU, en asociación con oxaliplatino.

COMBINACIONES DE UFT E IRINOTECÁN

Al igual que con oxaliplatino, UFT se ha combinado con irinotecán con y sin asociación con leucovorín. Un estudio fase I llevado a cabo en Zaragoza estableció una dosis recomendada de UFT 250 mg/m²/día durante 21 días, asociado a irinotecán 110 mg/m² días 1,8 y 15 (37). Otros 3 estudios fase I, modulando con leucovorín han llegado a dosis de irinotecán 310 mg/m² + UFT 300 mg/m²/día días 2-15 + LV 60 mg/día 2-15, cada 3 semanas (38), irinotecán 250 mg/m² + UFT 250 mg/m²/día 1-14 + LV 90 mg/día 1-14, cada 3 semanas (39), e irinotecán 130 mg/m² días 1 y 15 + UFT 400 mg/m²/día + LV 15 mg/m²/día (ambos fármacos orales x 5 días a la semana x 4 semanas), en ciclos de 6 semanas (40). Un estudio fase II llevado a cabo de forma multicéntrica en Israel, en primera línea de tratamiento, con irinotecán 160 mg/m² días 1 y 15 + UFT 250 mg/m²/día x 21 días, en ciclos de 4 semanas, ha obtenido un 33% de respuestas objetivas pero a expensas de importante toxicidad gastrointestinal (28% de diarrea grado 3-4) (41).

Un estudio de quimioterapia alternante, con ciclos de UFT/LV + oxaliplatino alternando con UFT/LV + irinotecán ha obtenido un 58% de respuestas con una mediana de tiempo a la progresión de 8,8 meses, siendo la diarrea la principal toxicidad (29% de grado 3) (42).

Se precisan más estudios fase II para definir un régimen óptimo de combinación y fundamentalmente, estudios fase III de comparación frente a esquemas de combinación de irinotecán con infusión continua de 5-FU para definitivamente establecer la equivalencia entre la fluoropirimidina oral y su análogo intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

- Twelves C, Harper P, Van Cutsem E, et al. A phase III trial (SO 14796) of Xeloda™ (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.
- Köhne CH, Wils J, Lorenz M, et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. J Clin Oncol 2003; 21: 3721-8.
- Aranda E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. Ann Oncol 1998; 9: 727-31.
- By the Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301-8.
- Zeuli M, Di Constanzo F, Sdrobolini A, et al. Capecitabine and oxaliplatin in advanced colorectal cancer: A dose-finding study. Ann Oncol 2001; 12: 1737-41.
- Díaz-Rubio E, Evans TRJ, Tabernero J, et al. Capecitabine (Xeloda®) in combination with oxaliplatin: A phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. Ann Oncol 2002; 13: 558-65.
- Borner MM, Dietrich D, Stupp R, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first-and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1759-66.

9. Van Cutsem E, Twelves C, Tabernero J, et al. XELOX: Mature results of a multinational phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin, an effective 1st line option for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255 (Abstract 1023).
10. Makatsoris T, Papadimitriou C, Karina M, et al. A phase II study of capecitabine and oxaliplatin as first line treatment for advanced colorectal carcinoma (CRC). A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 360 (Abstract 1447).
11. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Oxaliplatin and capecitabine chemotherapy for advanced colorectal cancer: A single institution's experience. *Clinical Oncology* 2003; 15: 221-6.
12. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1307-12.
13. Arkenau HT, Schmol H, Kubicka S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). Results of the safety and efficacy analysis. *Proc ASCO* 2005; 23: 247s (Abstract 3507).
14. Sastre J, Massuti B, Tabernero JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing Capecitabine and Oxaliplatin (XELOX) vs. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first-line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO* 2005; 23: 252s (Abstract 3524).
15. Ducreux M, Bennouna J, Lledo G, et al. Phase III randomized study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): findings from a preliminary safety analysis. *Proc ASCO* 2005; 23 (Abstract 3596).
16. Kerr DJ, Ten Bokkel Huinink WW, Ferry DR, et al. A phase I/II study of CPT-11 in combination with capecitabine as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 161 (Abstract 643).
17. DeLord JP, Pierga JY, Dieras V, et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) and irinotecán (CPT-11) in gastrointestinal tumours: Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 100 (Abstract 397).
18. Goel S, Jhawer M, Rajdev L, et al. Phase I clinical trial of irinotecán with oral capecitabine in patients with gastrointestinal and other solid malignancies. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 528-34.
19. Borner MM, Dietrich D, Popescu R, et al. A randomized phase II trial of capecitabine (CAP) and two different schedules of irinotecán (IRI) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 266 (Abstract 1068).
20. Patt YZ, Lin E, Leibmann J, et al. Capecitabine plus irinotecán for chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): US multicenter phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 281 (Abstract 1130).
21. Muñoz A, Salut A, Escudero P, et al. Irinotecán (CPT-11) and capecitabine (C) as first-line treatment of locally advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 317 (Abstract 1271).
22. Kim TW, Kang WK, Park JO, et al. Phase II study of irinotecán plus capecitabine as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 318 (Abstract 1278).
23. Köhne C-H, De Greve J, Bokemeyer C, et al. Capecitabine plus irinotecán versus 5-FU/FA/irinotecán +/- Celecoxib in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Safety results of the prospective multicentre EORTC phase III study 40015. *Proc ASCO* 2005; 23 (Abstract 3525).
24. Namatama K, Sasaki E, Ko Y, et al. A double-blind comparison of plasma Fura concentrations after oral administration of UFT and continuous intravenous infusion of 5-FU. *Jpn J Cancer Chemother* 1993; 20: 2417-9.
25. Hirata K, Sasaki K, Yamamitsu S, Shirasaka T. A comparison of plasma concentrations after continuous intravenous drip infusion of 5-fluorouracil and oral administration of UFT in the same patients. *Jpn J Cancer Chemother* 1993; 20: 1409-11.
26. Rustum YM, Cao S, Creaven PJ, Petrelli NJ. Phase I clinical trials and pharmacokinetics of uracil-ftorafur combination (UFT)+ leucovorín (LV) in patients with advanced colorectal cancer. *Therapeutic Research* 1993; 14: 241-9.
27. Saltz LB, Leichman CG, Yong CW, et al. A fixed-ratio combination of uracil and ftorafur (UFT) with low dose leucovorín. *Cancer* 1995; 75: 782-5.
28. Pazdur RM, Lassere Y, Rhodes V, et al. Phase II trial of Uracil and Tegafur plus oral leucovorín: An effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2296-300.
29. González-Barón M, Feliu J, De la Gándara I, et al. Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leucovorín in advanced colorectal cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2215-.
30. Aranda E, Antón A, Sastre J, et al. Tegafur and Uracil plus leucovorín in advanced colorectal cancer: A phase II trial. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1: 43-6.
31. Abad A, Aranda E, Navarro M, et al. Two consecutive studies using oral UFT-based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Rev Oncologia* 2000; 2: 154-8.
32. Douillard JY, Hoff PM, Skilling JR, et al. Multicenter phase III study of Uracil/tegafur and oral leucovorín versus fluorouracil and leucovorín in patients with previously untreated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605-16.
33. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of Tegafur/uracil and oral leucovorín versus parenteral fluorouracil and leucovorín in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3617-27.
34. Feliu J, Vicent JM, García-Girón C, et al. Phase II study of UFT and oxaliplatin in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 15: 1758-62.
35. Bennouna J, Perrier H, Paillot B, et al. Tegafox, a new combination of UFT/LV and oxaliplatin as first-line treatment for patients (pts) with non respectable metastatic colorectal cancer (CRC): Results of a completed multicenter phase II trial. *Proc ASCO* 2003; 22 (abstract 1088).
36. Kim K, Nam E, Lee NS, et al. Oxaliplatin and UFT combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 354-7.
37. Alonso V, Escudero P, Zorrilla M, et al. Phase I trial of weekly irinotecán combined with UFT as second-line treatment for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2385-91.
38. Veronese ML, Stevenson JP, Sun W, et al. Phase I trial of UFT/leucovorín and irinotecán in patients with advanced cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 508-14.
39. Mackay HJ, Hill M, Twelves C, et al. A phase I/II study of oral uracil/tegafur (UFT), leucovorín and irinotecán in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1264-9.
40. Uetake H, Tetsuro H, Enomoto M, et al. A phase I/II study of tegafur-uracil (UFT) plus oral leucovorín (LV) and biweekly CPT-11 therapy for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc ASCO* 2004; 23 (abstract 3736).
41. Cohen Y, Shulman K, Idelevich E, et al. Irinotecán (CPT-11) combined with UFT as first-line treatment of advanced colorectal carcinoma- A phase II study. *Proc ASCO* 2004; 23 (abstract 3742).
42. Petrioli R, Sabatino M, Fiaschi AI, et al. UFT/leucovorín and oxaliplatin alternated with UFT/leucovorín and irinotecán in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 306-9.

Nuevas dianas en el tratamiento del cáncer colorrectal: inhibidores EGFR y VEGF

J. GARCÍA-FONCILLAS

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

El tratamiento del cáncer colorrectal ha consistido en los últimos años en quimioterapia basada en fluoropirimidinas. Recientemente el estándar del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico ha variado y se dirige en la línea de regímenes de combinación de quimioterapias que contienen fundamentalmente irinotecán y oxaliplatino. Estos regímenes han incrementado el tiempo a progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de colon metastásico. Sin embargo, aún a pesar de la mejoría significativa con la quimioterapia todavía quedan limitaciones apareciendo en el panorama los tratamientos dirigidos a dianas específicas que pueden permitir una mejoría en los resultados de respuesta, tiempo libre a progresión y supervivencia global. Algunas de las dianas más prometedoras incluyen el receptor del factor de crecimiento epidérmico, y el factor de crecimiento del endotelio vascular. Aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad metastásica y más de la mitad de los pacientes recién diagnosticados desarrollarán metástasis. De todos modos, alrededor del 50% de los pacientes con CCR metastásico tratados con las terapias estándares de primera línea desarrollarán una progresión de la enfermedad en un periodo de siete a nueve meses. La necesidad de un tratamiento mejorado es evidente. CCR es un tumor que expresa en mayor modo los niveles de EGFR, con una expresión de EGFR en más del 82% de los tumores. Dos agentes han demostrado actividad en ensayos clínicos fase II y III que son fundamentalmente el cetuximab que bloquea la unión de EGFR y del TGF-alfa y el bevacizumab que se une al VEGF libre.

El cetuximab constituye un anticuerpo quimérico derivado de DNA recombinante a través de la unión de la fracción variable murina del M225 (un anticuerpo murino que bloquea la unión del ligando al EGFR) de la inmunoglobulina humana IgG G1 a nivel de su región constante. Se une al receptor con afinidad comparable a la que tiene su ligando natural (Kd 1 nmol) y compiten con la unión a ligando y por tanto con la activación del receptor tirosinquinasa. Asimismo induce la dimerización del receptor medido por anticuerpo sin alcanzar la activación del dominio tirosinquinasa. Esto resulta en una disminución de la actividad del EGFR que previene para futuras uniones del receptor y activación por ligandos.

Existen múltiples mecanismos que se han considerado en la actividad antitumoral del cetuximab. La adición del anticuerpo monoclonal 225 a células tumorales en cultivo se ha comprobado que resulta en una inhibición directa concentración-dependiente de la actividad del receptor tirosinquinasa. Asimismo, cetuximab igualmente interrumpe la vía autocrina inducida por los ligandos de EGFR resultando en una parada en fase G1. La acumulación de células en fase G1 se acompaña de niveles elevados de p27, Kip1, inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas, lo cual sugiere que la reducción en la proliferación celular puede ser causada por la modulación de moléculas que regulan la progresión del ciclo celular. Así mismo se ha demostrado que una variedad de mecanismos proapoptóticos se encuentran activados cuando la señalización mediada por EGFR es bloqueada por el anticuerpo 225. La administración de EGFR puede igualmente inducir propiedades antimetastásicas y anti-invasivas. Otro mecanismo significativo lo constituye la inhibición de la angiogénesis. Esto se ha demostrado de forma preclínica cuando tumores ortotópicos en ratones desnudos de cáncer de vejiga fueron excididos y examinados histológicamente, demostrando que tres semanas de tratamiento con cetuximab provocaba una disminución marcada en la presencia de nuevos vasos sanguíneos así como en la cantidad de VEGF, interleukina-2 y factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Parece que la actividad del EGFR es necesaria para la estimulación de la angiogénesis. Distintos estudios han demostrado que el cetuximab inhibiría de forma eficiente la proliferación de células tumorales EGFR positivas *in vitro* y el crecimiento de tumor en modelos animales. En estudios preclínicos el cetuximab ha mostrado una actividad incrementada en combinación con agentes quimioterápicos incluyendo cisplatino, doxorubicina y paclitaxel.

La eficacia clínica de la combinación de cetuximab e irinotecán fue evaluada en un estudio fase II en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractarios a 5-fluorouracilo e irinotecán. Los pacientes reclutados mostraban enfermedad medible con progresión documentada durante el tratamiento con irinotecán como también estabilización de la misma. Los tumores de los pacientes que fueron reclutados en el estudio fueron testados mediante inmunohistoquímica para la

positividad a EGFR y clasificados de +1 a +3. De los pacientes evaluados aproximadamente 72% de los tumores analizados fueron positivos para EGFR. Los pacientes fueron tratados con cetuximab en el día 1 con dosis de 400 mg/m² como dosis de carga seguida de dosis semanales de 250 mg/m² más irinotecán con la misma dosis y esquema que previamente habían recibido y al cual habían mostrado progresión o estabilización. De los pacientes, 120 tenían fallo a irinotecán documentado y 18 pacientes mostraban estabilización al tratamiento. La mediana del tiempo desde el fallo a irinotecán y el inicio de cetuximab fue de 30 días. La toxicidad reportada con la combinación de irinotecán y cetuximab fue fundamentalmente reacciones alérgicas de las cuales únicamente el 2% grado III y el 1% grado IV presentaban rash acneiforme del cual el 53% fueron grado I-II y un 8% fueron grado III y respondieron a manejo estándar. Otras toxicidades vistas fueron aquellas típicamente asociadas con el irinotecán. De los 121 pacientes, 27 (19,2%) alcanzaron respuesta parcial y 32 (26,7%) mostraron estabilización de la enfermedad. La mediana de duración de respuesta fue de 186 días y los pacientes con enfermedad estable alcanzaron un mínimo de 12 semanas.

Un ensayo fase II de cetuximab se llevó a cabo en pacientes con cáncer colorrectal refractario a 5-fluorouracilo e irinotecán cuyos tumores fueron testados como positivos para EGFR por inmunohistoquímica. Un total de 57 pacientes con progresión documentada a irinotecán fueron tratados con cetuximab a dosis estándares: 400 mg/m² como dosis de carga seguido de dosis de 250 mg/m² en 1 hora de forma semanal. La mediana de tiempo desde el fallo a irinotecán al inicio del tratamiento con cetuximab fue de 2,0 meses. Tal como se demostró en ensayos previos los efectos adversos más comúnmente encontrados fueron la reacción acneiforme predominantemente en la cara y en el torso anterior de las que únicamente un 4% fueron grado III y astenia de las cuales únicamente un 4% fue grado III. Únicamente dos pacientes (3,5%) experimentaron reacción alérgica grado III que requirió discontinuación del tratamiento.

Los anticuerpos anti-VEGF han demostrado inhibir a la molécula VEGF provocando el bloqueo del crecimiento de modelos animales de tumores humanos y reduciendo dramáticamente el tamaño y número de tumores hepáticos en modelos animales de cáncer de colon. Adicionalmente la combinación de anticuerpos anti-VEGF y quimioterapia en ratones desnudos con implantes de cáncer humano mostraban un incremento de actividad comparada con quimioterapia sola o anticuerpos solos. Los estudios fase I han encontrado que se trata de agentes bien tolerados. Los efectos tóxicos severos que ocurrieron en los ensayos fase I fueron infrecuentes dirigiéndose fundamentalmente a sangrados intratumorales, embolia pulmonar y trombosis venosa periférica. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 21 días y no se indujo anticuerpos frente a bevacizumab.

Basado en los datos preclínicos y en la tolerabilidad demostrada de este agente en los estudios fase I se puso en marcha un ensayo clínico randomizado en pacientes

de cáncer colorrectal no tratados con tres brazos: 5-fluorouracilo 500 mg/m² más leucovorín 500 mg/m²; segundo brazo 5-fluorouracilo y leucovorín con dosis bajas de bevacizumab a 5 mg/kg cada dos semanas y, tercer brazo, 5-fluorouracilo y leucovorín con dosis altas de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas). El tratamiento con 5-fluorouracilo y leucovorín con bevacizumab en ambas dosis se comparó con 5-fluorouracilo y leucovorín resultando en una mayor tasa de respuesta: quimioterapia sola mostró una tasa del 17%, dosis bajas de Avastin 40% y altas dosis de Avastin 24%. Así mismo se apreció una mediana de tiempo a la progresión de enfermedad más larga: quimioterapia sola 5,2 meses, dosis bajas de Avastin 9,0 meses y altas dosis 7,2 meses; una mayor mediana de supervivencia: quimioterapia sola 13,8 meses, dosis bajas de Avastin 21,5 meses y dosis altas 17,3 meses. Se contempló la opción de cruzamiento de pacientes de un brazo a otro. De manera que de 22 pacientes que cambiaron de brazo, 2 tenían una respuesta parcial a bevacizumab como agente único. Las toxicidades más significativas fueron trombosis fatal en un paciente, hipertensión, proteinuria y epistaxis.

El estudio encontró que el bevacizumab constituye un agente bien tolerado en combinación con quimioterapia. Los pacientes que recibieron bevacizumab tenían una más alta incidencia de trombosis que aquellos que recibieron quimioterapia sola. No está del todo claro por qué los pacientes que reciben dosis bajas de bevacizumab mostraron unos mejores resultados que aquellos con dosis altas. Posiblemente podría ser por un desbalance desde el punto de vista estadístico en la randomización del ensayo fase II.

De los 800 pacientes previamente no tratados con cáncer de colon metastásico que fueron randomizados a recibir irinotecán, 5-fluorouracilo en bolus y leucovorín (IFL) más bevacizumab o bien IFL más placebo hay que añadir un tercer grupo de pacientes, alrededor de 100, que recibieron 5-fluorouracilo y leucovorín más bevacizumab hasta que el perfil de seguridad se estableció y en esta rama en el momento de la progresión de la enfermedad se abrió el ciego de manera que los pacientes en brazos con bevacizumab pudieron continuar con el mismo fármaco en combinación con segundas líneas de quimioterapia. El objetivo primario era supervivencia global. En el análisis de intención de tratamiento, la mediana de supervivencia se incrementó significativamente en los sujetos que recibieron IFL con bevacizumab comparada con los sujetos que recibieron IFL con placebo (20,3 *versus* 15,6 meses). Los incrementos se observaron en supervivencia libre de progresión en el brazo de IFL con bevacizumab comparado con el IFL más placebo (10,6 *versus* 6,2 meses), similares incrementos fueron vistos en el brazo de IFL con bevacizumab comparado con IFL con placebo en tasa de respuesta y duración de la respuesta. No hubo diferencias en efectos adversos mostrando fundamentalmente grado III de hipertensión como el más común durante el tratamiento con bevacizumab.

La adición de Avastin al régimen IFL en tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico ofre-

ce un significativo beneficio clínico en los pacientes a través del incremento de supervivencia, tiempo libre a progresión, tasa objetiva de respuesta y duración de respuesta. La prolongación de supervivencia así como la mejora en otros marcadores de beneficio clínico observados con la adición de Avastin a la quimioterapia estándar establece el papel de la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer colorrectal. Asimismo el régimen de IFL con Avastin fue bien tolerado siendo las toxicidades más importantes en este ensayo sangrado, trombosis, proteinuria e hipertensión. Sin

embargo el tromboembolismo y la proteinuria no se incrementaron significativamente con el tratamiento de Avastin. La perforación gastrointestinal fue reportada en relación con Avastin.

La supervivencia alcanzada es comparable con aquella que se obtiene con ambas combinaciones de quimioterapia aprobados para cáncer de colon metastásico situándose en el rango de 20 meses. El impacto de la inhibición de la angiogénesis en la progresión de enfermedad de estos pacientes se ha confirmado en ensayos posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chua YJ, Cunningham D. Recent data with anti-epidermal growth factor receptor antibodies and irinotecan in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5 (Supl. 2): S81-S88.
2. Hurwitz HI. New agents in colon cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1 (7): 404-5.
3. Nygren P, Sorbye H, Osterlund P, Pfeiffer P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005; 44 (3): 203-17.
4. Luo FR, Yang Z, Dong H, Camuso A, McGlinchey K, Fager K, et al. Prediction of active drug plasma concentrations achieved in cancer patients by pharmacodynamic biomarkers identified from the geo human colon carcinoma xenograft model. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (15): 5558-65.
5. Luo FR, Yang Z, Dong H, Camuso A, McGlinchey K, Fager K, et al. Correlation of pharmacokinetics with the antitumor activity of Cetuximab in nude mice bearing the GEO human colon carcinoma xenograft. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56 (5): 455-64.
6. Douillard JY. Irinotecan-based regimens in the adjuvant therapy of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5 (Supl. 1): S34-S37.
7. Alekshun T, Garrett C. Targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *Cancer Control* 2005; 12 (2): 105-10.
8. Xu H, Yu Y, Marciniak D, Rishi AK, Sarkar FH, Kucuk O, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-related protein inhibits multiple members of the EGFR family in colon and breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2005; 4 (3): 435-42.
9. Meropol NJ. Epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: it's time to get back on target. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 1791-3.
10. Costa AF, Sander GB, Picon PD. Cetuximab in colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1575-6.
11. Iqbal S, Lenz HJ. Integration of novel agents in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54 (Supl. 1): S32-S39.
12. Slevin M, Payne S. New treatments for colon cancer. *BMJ* 2004; 329 (7458): 124-6.
13. Díaz-Rubio E. New chemotherapeutic advances in pancreatic, colorectal, and gastric cancers. *Oncologist* 2004; 9 (3): 282-94.
14. McMullen KP, Blackstock AW. Chemoradiation with novel agents for rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002; 2 (1): 24-30.
15. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, De Lorenzo S, Pepe S, De Placido S, et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999; 5 (4): 909-16.

Tumores estromales gastrointestinales metastásicos

A. LÓPEZ POUSA

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

INTRODUCCIÓN

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es una enfermedad poco frecuente con una incidencia aproximada de 10 a 20 casos por millón/año. Representan menos del 1% de los tumores del tracto digestivo pero es el tumor mesenquimal más frecuente en esta localización. Clásicamente denominados como leiomiomas, leiomioblastomas o leiomiomas, su redefinición como GIST se produjo tras el descubrimiento de la mutación del KIT, receptor de la tirosin-quinasa, cuya activación permanente conduce a la proliferación y diferenciación celular.

KIT (CD 117) es una glicoproteína transmembrana de 145 D con actividad tirosin-quinasa, estructuralmente similar a PDGF o a MCSF que se expresa en células hematopoyéticas, células intersticiales de Cajal (CIC), germinales, mastocitos y melanocitos. Es el receptor para la citoquina "Stem Cell Factor" (SCF) y en las células normales la actividad KIT-quinasa es activada solo cuando SCF está unido al receptor provocando la homodimerización del KIT. Esta unión ligando-receptor desencadena la actividad tirosin-quinasa intracelular con fosforilación de sustratos y transducción de señales intracelulares al núcleo. En los GIST la actividad tirosin-quinasa del KIT está activada de forma constitutiva por mutación o cambio de lectura de los diferentes exones del C-KIT, independiente de su ligando natural SCF.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La edad media de presentación es entre 55 y 65 años con un discreto predominio en hombres. Los síntomas iniciales dependen de la localización de la enfermedad e incluyen dolor abdominal o hemorragia en un 20-50% de los casos, y síntomas acompañantes como astenia o pérdida de peso. Un 20% de los casos son de presentación asintomática descubiertos en endoscopias, laparoscopias o exámenes con TC realizados por otras causas. La localización gástrica es la más frecuente (60-70%) seguida de intestino delgado (20-30%), colorrectal (5%) y esofágica o mesentérica. La diseminación se produce por vía hematogena y los lugares más frecuentes son

hígado y peritoneo. El 70% de los casos son tumores fusocelulares, el 20% de tipo epitelioide y el resto mixtos. Estudios recientes demuestran que tumores epiteloides o mixtos de localización gástrica presentan mutación de PDGFR α mientras que el 79% de mutaciones de KIT son de otra localización. La inmunohistoquímica es fundamental para el diagnóstico del GIST. Aproximadamente en el 95% la tinción que utiliza un anticuerpo que reconoce el epitopo extracelular del KIT (CD117) es positiva.

TRATAMIENTO

Los GIST son tumores con escasa o nula sensibilidad a la quimioterapia y/o radioterapia. El tratamiento de la enfermedad localizada es la cirugía, y debido a la refractariedad a los tratamientos oncológicos habituales, algunas series han demostrado beneficio del tratamiento quirúrgico de las lesiones metastásicas, habitualmente hepáticas, cuando son resecables.

El descubrimiento a principios de los 80 de que mutaciones de oncogenes específicos que alteran la actividad enzimática de las proteínas involucradas en las vías de regulación del ciclo celular podrían ser usadas como dianas para la inhibición del crecimiento tumoral, dio lugar al desarrollo de una serie de fármacos con capacidad inhibitoria más o menos específica en las diferentes vías de transducción de señales. Druker describió en 1996 la importante actividad de una pequeña molécula conocida como STI-571 (Imatinib mesilato), un derivado de la 5-fenilamino-pirimidina, que selectivamente bloquea la actividad Abl-quinasa con destrucción "in vitro" de células de leucemia mieloide crónica (LMC). Inicialmente desarrollada como inhibidor específico de PDGFR quinasa, demostró también actividad importante sobre Abl y KIT-quinasa. En 1998 Hirota describió la presencia de mutaciones del protooncógeno C-KIT en 5 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal GIST, tumor originado en las células intersticiales de Cajal clásicamente refractario a tratamiento con quimioterapia o radioterapia cuando se encuentra en fase avanzada. La mutación localizada en el exón 11 resultaba en una ganancia de función de la actividad enzimática de KIT tirosin-quinasa. El hallazgo de que

una mutación en GIST activaba una quinasa era recordatorio del mecanismo Bcr-Abl en la LMC confirmando que la activación de KIT jugaba un papel crítico en la patogénesis del GIST. Al mismo tiempo se determinó que STI-571 es un inhibidor no completamente específico para Abl o el dominio quinasa de la proteína de fusión Bcr-Abl, que puede también bloquear la actividad enzimática asociada con el receptor de transmembrana tirosinquinasa KIT y PDGFR. El 90% de los GIST presentan mutaciones, las más frecuentes en el exón 11 (entre el 57 y 71%) y exones 9 ó 13 (4-17%).

En 2001 Joensuu describió el primer caso de remisión de GIST avanzado tratado con 400 mg de Imatinib. La EORTC realizó un estudio fase I en 36 pacientes con GIST avanzado C-Kit + con 69% de respuestas, 19% estabilizaciones y 11% progresiones. Los autores recomendaron la dosis de 400 mg para estudios fase II aunque 800 mg eran bien tolerados.

El ensayo fase II multicéntrico B2222 realizado entre 07/2000 y 04/2001 reclutó 147 pacientes con GIST avanzado e irreseccable, pretratados, C-Kit positivo, comparando dos diferentes niveles de dosis de Imatinib (400 y 600 mg). El 54% de los pacientes presentaron RP, 28% EE y 14% progresión (no diferencias entre 400 y 600). Con un seguimiento medio de 9 meses, 120 pacientes permanecían en el estudio. En los pacientes que respondieron, la captación en el tumor detectada por PET disminuyó a las 24h de iniciar el fármaco, incluyendo pacientes sin respuesta valorable por medios convencionales (TAC, RMN) proponiéndose la negativización rápida de la captación como factor predictor de respuesta. Los efectos tóxicos más importantes fueron: edemas, náuseas y diarrea leve a moderada. Toxicidad G 3-4 (hemorragia, dolor abdominal) se observó en el 1 y 4% de los pacientes tratados con 400 y 600 mg respectivamente. Heinrich encontró mutación del KIT en el 88% y de PDGFR en 4,7% de los casos. En los pacientes con mutación en el exón 11 del kit la tasa de respuesta fue del 83,5%, mientras que en la mutación del exón 9 fue del 47,8%. No se objetivaron respuestas en pacientes sin mutaciones de C-KIT.

En dos ensayos fase III (EORTC 62005 y US Intergroup S0033) los pacientes fueron randomizados a recibir dosis de Imatinib 400 o 800 mg al día. El estudio US Intergroup S0033 incluyó 746 pacientes con el objetivo principal de evaluar la supervivencia global. Sólo el 4%

de los pacientes discontinuaron el tratamiento por toxicidad. El tiempo libre de progresión a los 12 meses de iniciar el tratamiento fue del 80 y 82% respectivamente para las dosis de 400 y 800 mg. La supervivencia media a los 6 meses fue del 91 y 92% y las respuestas del 43 y 41% (siguiendo criterios RECIST), con un porcentaje de beneficio clínico (respuestas + estabilizaciones) del 75 y 73% respectivamente en la rama de 400 y la de 800 mg.

El estudio EORTC 62005 incluyó 946 pacientes con objetivo de evaluar el beneficio de 800 mg en la supervivencia libre de progresión. Con una mediana de seguimiento de 760 días, no hubo diferencias significativas en respuestas entre ambas ramas, con un 5 y un 6% de remisiones completas y 45 y 48% de respuestas parciales respectivamente. El 56 y el 50% de pacientes presentaron progresión en las dosis de 400 y 800 mg. El tiempo a progresión fue significativamente mejor en la rama de 800 mg ($p = 0,026$) pero la reducción de dosis fue del 60 vs. 16% ($p = 0,0001$) favorable a 400 mg.

Se recomienda la dosis de 400 mg diarios como tratamiento de primera línea debido a la falta de superioridad en supervivencia con dosis de 800 mg en los dos estudios citados y la ganancia marginal en supervivencia libre de progresión en el estudio EORTC. En caso de progresión a la dosis de 400 mg el aumento a 800 mg permite obtener respuestas en el 34-40% de pacientes con una media de supervivencia libre de progresión a 12 meses del 18 y 30% respectivamente para ambos ensayos. La interrupción de Imatinib frente a tratamiento continuo en los pacientes que obtienen remisión, se asocia con mayor riesgo de recidiva por lo que se aconseja la administración continua.

Otras opciones terapéuticas incluyen los nuevos inhibidores de la tirosin-quinasa como el SU11248, una pequeña molécula con capacidad de inhibición de múltiples receptores tirosin-quinasa incluyendo, además de Kit, el VEGFR, PDGFR y Flt-3. Su actividad ha sido demostrada en ensayos fase II y III en GIST refractario a Imatinib con aumento de 4 veces el tiempo a la progresión respecto a placebo, y en ensayos fase II en neoplasia de mama y carcinoma renal.

La eficacia clínica que se ha documentado demuestra cómo un inhibidor específico ha modificado la supervivencia de los pacientes y ha hecho que algunos de los tratamientos clásicos deban ser revisados como alternativas terapéuticas válidas actualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
2. Markku Miettinen, MD WA'El El-rifai, MD Leslie H, et al. Evaluation and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review. *Human pathology* Vol33, nº5: 478-83.
3. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine Kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
4. 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 England J Med* 2001; 344: 1031-7.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
6. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Terahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052.

7. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 22: 472-80.
8. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
9. Ryu MH. Efficacy of imatinib mesylate in metastatic or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST). ASCO 2003. Abstract No: 3312.
10. Rankin C, von Mehren C, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST- Phase III Sarcoma Group Sstudy S0033. ASCO 2004. Abstract No: 9005.
11. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and Imatinib response in patients with metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21 (23): 4342-9.
12. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004 Sep 25-Oct 1; 364 (9440): 1127-34.
13. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, et al. Spanish Group for Sarcoma Research. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005 Sep 1; 23 (25): 6190-8.
14. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005 Aug 20; 23 (24): 5795-804.
15. Demetri GD, Van Oosterom A, Blakstein M, et al. Phase III, multicenter, randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of SU11248 in Patients following failure to Imatinib for Metastatic GIST. ASCO 2005, Abstract 4000.

Tratamiento adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

A. POVEDA VELASCO, I. ROMERO

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Tanto las conclusiones del panel de expertos reunido en Lugano (Suiza) en marzo de 2004 (1) como las guías elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, www.nccn.org) (2,3) consideran que la administración de mesilato de imatinib con intención adyuvante de la cirugía no es un tratamiento con eficacia demostrada (nivel de evidencia 2A para la NCCN), por lo que debe investigarse en ensayos clínicos. Recientemente se ha publicado una Guía de Práctica Clínica en los Tumores Gastrointestinales en español que recoge también este consenso (4,5).

PACIENTES CANDIDATOS A ESTUDIOS DE ADYUVANCIA

Los pacientes candidatos a ser incluidos en estudios de adyuvancia con imatinib deben contemplar los subgrupos de "alto riesgo", de acuerdo a la clasificación de riesgo elaborada en el Consenso de 2002 (6) (Tabla I) dado que este grupo de pacientes tiene un riesgo de recaída superior al 50%, mientras que para los de bajo o muy bajo riesgo la posibilidad de supervivencia es similar a la población normal (7,8). Recientemente se han publicado trabajos que muestran otros factores pronósticos significativos que deben de ser tenidos en cuenta en el diseño de los próximos estudios (9).

TABLA I

RISK ASSESSMENT CLASIFICATION SCHEME TO ASSESS PROGNOSIS OF PRIMARY GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Risk	Size	Mitotic count*
Very low	< 2 cm	< 5 per 50 HPF
Low	2-5 cm	< 5 per 50 HPF
Intermediate	< 5 cm	6-10 per 50 HPF
	5-10 cm	< 5 per 50 HPF
High	> 5 cm	> 5 per 50 HPF
	> 10 cm	Any mitotic rate
	Any size	> 10 per 50 HPF

ESTUDIOS DE ADYUVANCIA EN DESARROLLO

En la actualidad se están llevando a cabo al menos 2 grandes ensayos, uno coordinado por la EORTC, con la participación de los grupos nacionales de sarcomas de Francia (FSG), Italia (ISG) y España (GEIS: protocolo EORTC62024-GEIS10) que incluye a pacientes de riesgo intermedio o alto, y el segundo (ACOSOGZ9001) realizado en Estados Unidos y Canadá, y que incluye a pacientes desde riesgo bajo, según la clasificación de Fletcher (> 3 cm de diámetro sin atender al número de mitosis). El masivo reclutamiento del estudio EORTC-62024/GEIS-10 (el triple de la prevista en tiempo) permite calcular que se cierre la inclusión de pacientes a mediados de 2008 como muy tarde, dos años antes de lo previsto. Participan 18 centros GEIS, seleccionados según criterios de experiencia previa, medios adecuados y localización geográfica (Tabla II).

END-POINTS PRIMARIOS DE ESTUDIOS DE ADYUVANCIA

De acuerdo con las conclusiones del Consenso de Lugano (1), el objetivo primario de estos estudios debe ser demostrar una mejora en la supervivencia global, no en la supervivencia libre de progresión (SLP). Esta recomendación se basa en que, por el momento, no se ha demostrado que la terapia con mesilato de imatinib sea tan eficaz como para erradicar la enfermedad en pacientes con un GIST localizado, como tampoco ha demostrado conseguir curaciones en pacientes con enfermedad avanzada (nivel de evidencia 2A del NCCN).

Ambos ensayos son aleatorizados y prospectivos, e incluyen a un grupo de pacientes que sirve como control, no tratado con mesilato de imatinib, con placebo el estudio americano. Los estudios valoran tanto el tiempo de la progresión como la supervivencia global, y el tamaño total de la muestra (400 y 498 pacientes, respectivamente) se ha calculado para poder detectar una diferencia en la supervivencia a los 5 años de un 15%, asumiendo que el grupo de alto riesgo tiene una supervivencia del 50% a los 5 años y conociendo a partir de datos retrospectivos que en el 70% de los casos el fallecimiento ocurre 2,5 años después del diagnóstico (10).

En estos estudios pueden participar pacientes sin evidencia de enfermedad tras la extirpación quirúrgica de un tumor

TABLA II

LISTA DE CENTROS GEIS PARTICIPANTES EN EL GEIS-10 E INVESTIGADORES PRINCIPALES

Clínica Puerta de Hierro	Cubedo Cervera, Ricardo
Clínica Universitaria de Navarra	Martín Algarra, Salvador
Complejo Hospitalario de León	González de Sande, Luis Miguel
H. Central de Asturias	Fra Rodríguez, Joaquín
H. Clínic de Barcelona	Maurel Santasusana, Joan
H. Clínico "San Carlos"	Casado Herráez, Antonio
H. Clínico de Salamanca	Gómez Bernal, Amalia
H. Clínico de Zaragoza "Lozano Blesa"	Andrés Conejero, Raquel
H. Clínico Virgen de la Victoria	Sevilla García, Isabel
H. Germans Trias i Pujol	Balañá Quintero, Carmen
H. Gral. de Valencia	Safont Aguilera, María José
H. Marqués de Valdecilla	de Juan Ferré, Ana
H. Sant Pau	López Pousa, Antonio
H. Son Dureta	Martín Broto, Javier
H. Univ. 12 de Octubre	Gómez Martín, Carlos
H. Univ. de Canarias	Cruz Jurado, Fina
H. Virgen del Rocío	Lasso de la Vega, Roberto
Institut Català d'Oncologia	García del Muro Solans, Xavier
Instituto Valenciano de Oncología	Poveda Velasco, Andrés

primario localizado. En el ensayo promovido por la EORTC, los enfermos deben presentar, además, un riesgo de recidiva alto o intermedio, de acuerdo con los criterios definidos en la tabla I, mientras que en el segundo estudio (ACOSOGZ9001) se estratifica a los pacientes en 3 grupos, en función del tamaño del tumor primario (≥ 3 a < 6 cm; ≥ 6 a < 10 cm, y ≥ 10 cm), con independencia del número de

mitosis. La duración del tratamiento difiere en los 2 estudios, y es de 2 años en el primero y de 1 año en el segundo. Debemos hacer notar que no son elegibles para estos estudios pacientes con enfermedad metastásica completamente reseccionada, puesto que su pronóstico viene marcado por la diseminación de la enfermedad, y deben ser tratados con mesilato de imatinib (11-13).

BIBLIOGRAFÍA

- Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al. A Consensus Meeting for the management of gastro intestinal stromal tumors. Report of the ESMO GIST consensus conference of March 20-21st, Ann Oncol 2005; 15: 566-578.
- Demetri GD, Benjamín R, Blanke CD, Choi H, Corless C et al. Optimal Management of patients with Gastrointestinal Stroma Tumours (GIST) Expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. JNCCN 2004; 2 (suppl1), May.
- Demetri G, Baket LH, Beech D et al. NCCN Soft Tissue Sarcomas Practice Guidelines in Oncology (online). VI 2005. Disponible en www.nccn.org
- Poveda A, Maurel J, Martin M et al. Guia de practica Clinica en los tumores gastrointestinales. Cirugía Española 2005; 78 (suppl 2) 1-13.
- Poveda A, Maurel J, Martin M et al. Clinical Practice guidelines in gastrointestinal stromal tumors. Clinical & Translational Oncology 2005 ; 7 (suppl 2) 1-13.
- Fletcher CDM., Berman JJ., Corless CL., et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. Hum Pathol 2002; 33:459-65.
- Kindblom LG, Meis KindBlom J, Bummig P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a population based study of 600 cases. Ann Oncol 2003; 13:157.
- Rubin BP., Fletcher JA. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal tumors. Int J Surg Pathol 2000; 8:5-10.
- Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-kit gene indicate a poor prognosis in patients with complete resected gastrointestinal stromal tumors. A study of the spanish group for research on sarcomas (GEIS) J Clin Oncol 2005; 23: 6190-98.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom M et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinica course, and prognostication in the pre imatinib mesylate era. Cancer 2005; 103:821-9.
- Kindblom LG, Meis KindBlom J, Bummig P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a population based study of 600 cases. Ann Oncol. 2003; 13: 157.
- Rubin BP, Fletcher JA. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal tumors. Int J Surg Pathol. 2000; 8: 5-10.
- Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Report from the FDA. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res. 2002; 8: 3034-8.

Avances en el tratamiento del cáncer gástrico

F. RIVERA HERRERO, M. E. VEGA VILLEGAS

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más frecuente en el mundo. Existen grandes diferencias geográficas en cuanto a su incidencia y mortalidad. En Europa (1) se diagnosticaron 95.000 nuevos casos en el año 2000, y durante el mismo año fallecieron por esta causa 78.000 pacientes (el 83% de la incidencia) siendo la cuarta causa de muerte por cáncer. En Occidente en los últimos años se está viendo una disminución en la incidencia del adenocarcinoma gástrico distal pero en cambio se está produciendo un aumento en la del proximal y de la unión esófago-gástrica.

En los últimos años se han producido una serie de avances interesantes en el tratamiento de estos tumores. A continuación intentaremos sintetizar cuál era la situación de partida y en qué han consistido estos avances y lo haremos considerando primero el tratamiento complementario de la enfermedad localizada y posteriormente el tratamiento de la enfermedad avanzada

AVANCES EN EL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

Lograr una resección quirúrgica completa (R0) es necesario para lograr la curación, pero dicha resección R0 se logra en nuestro medio en tan sólo el 40% de los casos. De estos casos resecados, sólo la tercera parte van a tener una enfermedad precoz (estadios 0, IA y IB; supervivencias a 5 años del 90, 70 y 55%, respectivamente) y en el resto, en el análisis histológico de la pieza quirúrgica se verá una enfermedad que aunque resulte ser reseccable, es ya localmente avanzada (estadios II, III y IV; supervivencias a 5 años del 35, 15 y < 5%, respectivamente).

Globalmente el 60% de los pacientes en los que se logra una resección R0 van a recaer y morir de forma que, al final, la cirugía tan sólo podrá curar al 16% de los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico (2). En cuanto al lugar de recidiva, esta es locorregional hasta en el 70% de los casos, peritoneal en el 25-50%, hepática en el 30% y extraabdominal en el 30-50%. Se ha intentado mejorar estos resultados añadiendo diversos tratamientos complementarios a la cirugía, bien sea después de la cirugía (quimioterapia adyuvante, quimio-radioterapia adyuvante, inmunquimioterapia adyuvan-

te y quimioterapia intraperitoneal adyuvante), antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante y quimio-radioterapia neoadyuvante), o antes y después de la cirugía (quimioterapia perioperatoria).

En cuanto a la *quimioterapia adyuvante*, durante las últimas tres décadas se habían ido publicando múltiples estudios fase III de quimioterapia adyuvante frente a observación tras cirugía en cáncer gástrico con resultados discordantes y entre los años 1993 y 2002 se publicaron cinco metanálisis para contestar esta cuestión (3-7) y todos ellos sugerían que la quimioterapia adyuvante podría aportar un pequeño beneficio en supervivencia de entre un 3 y un 5% en términos absolutos. En ASCO del 2005 se comunicó un metanálisis japonés (8) que incluyó tres estudios y 1.047 pacientes tratados con UFT adyuvante u observación y que también observó un aumento significativo en la supervivencia con UFT de una cuantía similar a la que habían observado los anteriores metanálisis. No obstante, a pesar de estos resultados, el que no exista ningún estudio fase III grande y bien diseñado que demuestre un aumento significativo en la supervivencia de la quimioterapia adyuvante, y el que las combinaciones usadas en los múltiples pequeños estudios fase III realizados no fuesen las más activas, hace que no pueda aceptarse esta estrategia como estándar y que se considere preciso realizar estudios con un tamaño muestral suficiente y que exploren esquemas más modernos y activos.

En cuanto a la *quimio-radioterapia adyuvante* no ha habido grandes novedades tras la publicación en 2001 del estudio fase III SWOG 9008 / INT 0116 (9) en el que 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica, estadios IB a IV-M0, en los que se había realizado una resección curativa, fueron randomizados a cirugía sola versus cirugía seguida de quimio-radioterapia (5-FU bolus + leucovorín). En dicho estudio se observó con quimio-radioterapia adyuvante un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (48 vs. 31%; $p < 0,001$) y en la supervivencia a 3 años (50 vs. 41%; $p = 0,005$) que parecía deberse a una significativa reducción en la recidiva local (19 vs. 29%; $p = 0,005$) sin modificarse de forma significativa ni la recidiva peritoneal (65 vs. 72%; $p = NS$) ni la sistémica (33 vs. 18%; $p = NS$). En cuanto a las limitaciones de este estudio, quizás la mayor era

que cuando se analizó el tipo de cirugía realizada, en el 54% de los pacientes esta había sido subóptima (disección ganglionar menos que D1), planteándose la duda de si la quimio-radioterapia postoperatoria tan sólo habría compensado esa insuficiencia en las cirugías realizadas. Intentando aclarar esta cuestión, se publicó en el 2002 un análisis de subgrupos del INT 0116 (10), en el cual se vio cómo el beneficio en supervivencia de la quimio-radioterapia adyuvante se mantenía cualquiera que fuese el tipo de disección ganglionar realizada, si bien esto adolece de las limitaciones inherentes a un análisis de subgrupos y muchos autores, sobre todo en Europa, siguieron cuestionando la utilidad de la quimio-radioterapia adyuvante en pacientes en los que se había realizado una cirugía óptima (D1 o superior). Otra limitación de este estudio era que la quimioterapia utilizada (5-FU-Lv bolus) no es activa en enfermedad avanzada ni es la más adecuada para combinar con radioterapia, y en este sentido era destacable la mayor frecuencia observada de recidivas sistémicas en el brazo con quimio-radioterapia postoperatoria que en el brazo con cirugía sola.

A pesar de estas limitaciones, muchos autores, sobre todo en EE.UU., han aceptado como estándar la quimio-radioterapia postoperatoria y en un estudio fase III actualmente en marcha del CALGB que incluye pacientes resecaados, se toma como brazo control el esquema de quimio-radioterapia del INT-0116 (pero con 5-FU infusión continua durante la concomitancia con radioterapia), y como brazo experimental también quimio-radioterapia pero con dos ciclos de ECF antes y después de la radioterapia (que también es con 5-FU infusión continua concomitante).

Con respecto a la *inmuno-quimioterapia adyuvante*, abordaje que se ha explorado sobre todo en Japón y Corea, tan sólo destacar que pese a la publicación en el 2003 de un metanálisis (11) en el que la adición del OK 432 (derivado del *Streptococcus pyrogenes*) a la quimioterapia adyuvante comparada con la quimioterapia sola, aumentaba de forma significativa y en una cuantía de un 5% en términos absolutos la supervivencia a 3 años, este sigue siendo un abordaje escasamente explorado fuera de estos dos países.

En cuanto a la *quimioterapia adyuvante intraperitoneal*, a pesar de su interés teórico (la diseminación peritoneal se produce en más del 50% de los pacientes y a menudo es el único lugar de fracaso) y de que existen pequeños estudios fase III publicados que sugieren puede ser útil, debido al escaso número de pacientes incluidos en estos estudios, no es posible llegar a ninguna conclusión sobre el valor de esta estrategia terapéutica. El campo que más desarrollo ha tenido en el último año ha sido el de la *quimioterapia perioperatoria* a raíz de la comunicación en ASCO 2005 de los resultados definitivos del estudio fase III inglés MAGIC (12). En este estudio 503 pacientes con adenocarcinomas gástricos (74%) o de la unión esófago-gástrica, estadios II-IV-M0, resecaables, fueron randomizados a ECF perioperatorio (3 ciclos de ECF precirugía y otros 3 ciclos postoperatorios) o cirugía sola. Pese a que en el brazo de tratamiento combinado el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía fue algo menor que en el

brazo de cirugía sola (88 vs. 95%), la tasa de resecciones R0 logradas fue similar (68 vs. 66%), como también fueron similares la tasa de mortalidad postcirugía (6% en ambos brazos), la incidencia de complicaciones quirúrgicas (46% en ambos brazos) y los días de hospitalización postcirugía (mediana 13 días en ambos brazos). Es de destacar que tan sólo el 55% de los pacientes randomizados a quimioterapia perioperatoria iniciaron los ciclos previstos de ECF postoperatorios y tan sólo un 42% completaron dichos ciclos. En el brazo combinado se observó un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión (Irk = 0,0001; HR 0,66 95% IC: 0,53-0,81) y en la supervivencia (Irk = 0,009; HR 0,75 95% IC: 0,60-0,93). Basándose en estos resultados, muchos autores han pasado a considerar ECF perioperatorio como un nuevo estándar en este tipo de pacientes y así por ejemplo es el brazo control del estudio fase III MAGIC II, cuyo brazo experimental es ECF preoperatorio seguido de cirugía y de radioterapia concomitante con capecitabina postoperatoria, estudio que está ya en marcha en el Reino Unido y planea reclutar 1.400 pacientes. También ECF perioperatorio posiblemente sea el brazo control de un estudio fase III paneuropeo actualmente en fase de diseño que incorporaría como brazo experimental un esquema también perioperatorio que incluyese oxaliplatino, docetaxel y xeloda así como radioterapia que sería pre- o postoperatoria según los resultados de tolerancia de un fase II randomizado previo. Están pendientes los resultados de otros estudios fase III actualmente en marcha que exploran la utilidad de la quimioterapia preoperatoria como el fase III EORTC 40954 que explora PFL como quimioterapia neoadyuvante frente a cirugía de entrada o el estudio fase III del FNCLCC que lo que explora es PF neoadyuvante y que de ser positivos reforzarían aun más el papel de la quimioterapia preoperatoria. Otra cuestión actualmente en estudio es la comparación entre quimioterapia pre- y postoperatoria. En este sentido el SWS está realizando un estudio fase III (SAKK-43/99) que randomiza a pacientes con adenocarcinoma gástrico estadios II-IV-M0 resecaables a quimioterapia preoperatoria con DCF x 4 (docetaxel, cisplatino, 5-FU) *versus* la misma quimioterapia postoperatoria.

En conclusión, ¿*existe hoy en día un tratamiento complementario estándar en cáncer gástrico?* En este punto hay que señalar que distintos tratamientos complementarios han demostrado en diferentes estudios, un potencial impacto positivo sobre la supervivencia, si bien con distinto grado de evidencia y es difícil hoy por hoy definir un estándar. Las dos opciones terapéuticas más aceptadas son la quimio-radioterapia postoperatoria (que es el brazo control en el estudio de adyuvancia del CALGB), y la quimioterapia (ECF) perioperatoria (que es el brazo control en el MAGIC-II y posiblemente lo sea también en el futuro estudio paneuropeo). Además tenemos estrategias como la quimioterapia peritoneal adyuvante y la quimio-radioterapia preoperatoria, que aunque han sido poco estudiadas, son teóricamente muy atractivas.

Por último, destacar la importancia de realizar ensayos clínicos adecuadamente diseñados que permitan definir entre las distintas estrategias posibles cuál debe ser realmente la estándar, que estudien la incorporación

de nuevos citostáticos y también de las nuevas dianas terapéuticas al tratamiento complementario del cáncer gástrico y que avancen en el conocimiento de la farmacogenómica para asignar a cada paciente la pauta terapéutica más adecuada.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Como cáncer gástrico avanzado consideramos aquellos casos que se diagnostican con enfermedad no resecable, bien por tener enfermedad localmente avanzada (el 30% de los casos al diagnóstico), o por tener enfermedad metastásica (otro 30%), así como los enfermos con recaídas (el 60% de los resecados). Así, globalmente en torno al 84% de los pacientes con cáncer gástrico van a tener enfermedad avanzada. Si bien a menudo suelen incluirse en los ensayos clínicos tanto pacientes metastásicos o recidivados como pacientes localmente avanzados, el pronóstico de los localmente avanzados, aunque también malo, es discretamente mejor (medianas de supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia de 7-10 meses en pacientes recidivados o metastásicos y de 12-15 meses en los localmente avanzados) y en ellos cabe integrar algún tipo de tratamiento locoregional radical, especialmente si se produce una respuesta tras un tratamiento sistémico. Por esta razón sería deseable que no se mezclasen ambos tipos de pacientes en los ensayos clínicos o al menos que si se mezclan se analice por separado qué sucede con ambos subgrupos.

Con respecto a las *combinaciones "clásicas"* podríamos destacar lo siguiente:

—Varios estudios randomizados frente a tratamiento sólo de soporte han demostrado que la quimioterapia aumenta la supervivencia (mediana desde 3-4 meses hasta 7-10 meses) y mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico avanzado y que el tratamiento debe iniciarse al diagnóstico.

—Tanto CF como ECF se pueden considerar como regímenes de referencia y no existen estudios fase III que los comparen directamente. También para muchos autores 5-FU o ELF son opciones de tratamiento adecuadas, especialmente en pacientes que no tienen un estado general óptimo.

—Aunque estos esquemas producen tasas de respuestas entre un 20 y un 40%, estas respuestas son de escasa duración con medianas de tiempo hasta la progresión tumoral en torno a 4-5 meses y muy pocas respuestas completas (en torno al 5%), siendo la mediana de supervivencia de tan sólo 7-10 meses.

—El beneficio parece ser sólo para los pacientes con buen estado general y la toxicidad e incomodidad del tratamiento (especialmente la de los esquemas con cisplatino) no es despreciable.

Dadas las limitaciones de las combinaciones clásicas de quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado, parecía muy importante explorar el papel de nuevos citostáticos, y así se ha estudiado sobre todo el docetaxel, el irinotecán, el oxaliplato, el paclitaxel y las fluoropirimidinas orales (la capecitabina, el S1 y el UFT).

DOCETAXEL

Es el "nuevo citostático" con un desarrollo clínico más avanzado. El estudio más importante es el TAX-325. También hablaremos del estudio fase II randomizado del SAAK.

Estudio TAX-325

Las dos combinaciones con docetaxel más estudiadas eran DC (docetaxel y cisplatino) y DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU). El TAX-325 constaba de dos partes:

—La primera parte consistía en un estudio *fase II randomizado* que comparaba DC con DCF y sus resultados ya han sido publicados (13). El objetivo principal era la tasa de respuestas objetivas con la finalidad de escoger el esquema más activo para utilizarlo como brazo experimental en la segunda parte del estudio. Se incluyeron un total de 155 pacientes. La tasa de respuestas objetivas, TPT y supervivencia en DC y DCF fueron respectivamente: 26 vs. 43%, 5 m vs. 5,9 m; y 10,5 m vs. 9,6 m. Se seleccionó DCF para la segunda parte del estudio.

—La segunda parte consistía en un estudio *fase III* que comparaba al mejor del fase II randomizado (que resultó ser DCF) con CF. El objetivo principal era TPT (tiempo hasta progresión tumoral) y el principal de los objetivos secundarios era supervivencia. Otros objetivos secundarios eran respuesta, toxicidad, calidad de vida y tiempo hasta fallo del tratamiento. Se calculó un tamaño muestral de 230 pacientes por brazo para poder detectar con un 90% de poder tanto el incremento de la mediana del TPT de 4 a 6 m como de la supervivencia de 8 a 12 meses. Se estableció el realizar un análisis intermedio cuando se produjese el evento 162º (el 50% del total) de TPT y un análisis final de los datos cuando se produjesen 325 eventos de TPT. Se incluyeron un total de 457 pacientes en el estudio, comunicándose los resultados del análisis intermedio en ASCO 2003 (14) y los resultados del análisis final en ASCO 2005 (15). De estos pacientes el 97% eran metastásicos, el 32% se habían originado en la unión esófago-gástrica, el 36% tenían un IK de 80, el 28% habían perdido más del 10% de su peso en los 3 últimos meses, y el 24% eran mayores de 65 años. El estudio fue positivo para su objetivo principal, el TPT, cuya mediana fue de 5,6 meses en el brazo de DCF vs. 3,7 meses en el brazo de CF, lrk p: 0,0004, HR: 1,473, IC 95%: 1,19-1,82. También fueron estadísticamente superiores los resultados en el brazo de DCF con respecto a la supervivencia (mediana 9,2 meses en DCF vs. 8,6 meses en CF, supervivencia a 2 años 18% en DCF vs. 10% en CF, lrk: 0,002, HR: 1,29, IC 95%: 1,04-1,61), con respecto a la tasa de respuestas (37% en DCF vs. 25% en CF, p = 0,01) y también con respecto a los estudios de calidad de vida realizados. En cuanto a la toxicidad no se vio una diferencia significativa en el número de muertes debidas a toxicidad (4% en DCF vs. 5% en CF). DCF produjo más toxicidad sobre la serie blanca (neutropenia grado 3-4: 82%

en DCF vs. 57% en CF; fiebre y neutropenia : 30% en DCF vs. 14% en CF) y más diarrea (grado 3-4: 20% en DCF vs. 8% en CF) y CF más emesis (vómitos grado 3-4: 15% en DCF vs. 19% en CF) y más mucositis oral (grado 3-4: 21% en DCF vs. 27% en CF). Concluían los autores que estos resultados podrían establecer que DCF se considerase el nuevo régimen de referencia en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Estudio fase II randomizado del SAKK

En este estudio que se comunicó en ASCO 2004 (16) se randomizó a los pacientes a recibir ECF, DC o DCF. El objetivo principal era la tasa de respuestas objetivas con el fin de seleccionar al mejor de DC y DCF para un futuro estudio fase III frente a un control con ECF. Se incluyeron un total de 119 pacientes, el 60% con ECOG 0 y el 40% con ECOG 1. Los resultados en el brazo de ECF, CF y fueron: respuestas objetivas 25 vs. 18,5 vs. 36,6% (p = ns), mediana de TPT 5,4 m vs. 4,4 m vs. 7,8 m (p = ns) y mediana de Sv 8,2 m vs. 11 m vs. 10,4 m (p = ns). En cuanto a la toxicidad fue más frecuente la toxicidad sobre la serie blanca y la diarrea en los dos esquemas con docetaxel, (más en DCF que en DC) pero se mantuvo dentro de rangos aceptables. Concluyen los autores que sería interesante realizar un estudio fase III con DCF como brazo experimental y ECF como brazo control. Dicho estudio ciertamente sería muy interesante pues no se pueden derivar conclusiones con respecto a la TPT o la supervivencia de ECF vs. DCF a partir del estudio fase II randomizado del SAKK pues no fue diseñado para ello. Incluso considerando que en el análisis final del TAX 325 se ha encontrado una superioridad en cuanto a TPT y supervivencia de DCF frente a CF, un fase III DCF vs. ECF podría no sólo servir para confirmar los datos del TAX-325 sino también para dejar clara la superioridad de DCF no sólo sobre CF sino también sobre el otro esquema "clásico" de referencia, ECF.

IRINOTECÁN

También se ha realizado un gran desarrollo clínico en cáncer gástrico avanzado. Las dos combinaciones más exploradas han sido IC (irinotecán y cisplatino) e ILF/FOLFIRI (irinotecán, leucovorín y 5-FU infusión continua, bien según el esquema del AIO o bien según el esquema francés FOLFIRI). El estudio más importante es el V-306. También son interesantes los resultados de dos estudios fase II randomizados comunicados en ASCO 2003 por Bouchè (el FFCD 9803) y por Moehler.

Estudio V 306

El V-306 constaba de dos partes:

—La primera parte consistía en un estudio *fase II randomizado* que comparaba IC con ILF (esquema AIO) y sus resultados ya han sido publicados (17). El

objetivo principal era la tasa de respuestas objetivas con la finalidad de escoger el esquema más activo para utilizarlo como brazo experimental en la segunda parte del estudio. Se incluyeron un total de 115 pacientes. La tasa de respuestas objetivas, TPT y Sv en IC e ILF fueron respectivamente: 32 vs. 42%, 4,2 m vs. 6,5 m y 6,9 m vs. 10,7 m. La toxicidad fue aceptable. Se seleccionó ILF para la segunda parte del estudio.

—La segunda parte consistía en un estudio fase III que comparaba al mejor del fase II randomizado (que resultó ser ILF) con CF y sus resultados definitivos se comunicaron en ASCO-05 (18). El objetivo principal era TPT (tiempo hasta progresión tumoral) y el principal de los objetivos secundarios era supervivencia. Otros objetivos secundarios eran tiempo hasta fallo del tratamiento (TTF), respuesta, toxicidad y calidad de vida. Se incluyeron un total de 337 pacientes en el estudio, de los cuales el 95% eran metastásicos, el 20% se habían originado en la unión esófago-gástrica, el 38% tenían un IK de 80, el 12% habían perdido más del 10% de su peso en los 3 últimos meses y el 30% eran mayores de 65 años. El estudio observó una tendencia que rozó la significación estadística hacia un aumento en el TPT en el brazo de ILF (mediana 5 m en ILF vs. 4,2 m en CF, lrk: 0,08, HR 1,23, IC 95%: 0,97-1,57) y que sí que alcanzó la significación estadística si lo que se consideraba era el TTF (mediana 4 m en ILF vs. 3,4 m en CF, lrk: 0,002, HR 1,43, IC 95%: 1,14-1,78). También fueron superiores los resultados en el brazo de ILF con respecto a la tasa de respuestas (32 vs. 26%) y la toxicidad. ILF produjo menos neutropenia G 3-4 (25 vs. 52%), neutropenias con fiebre (5 vs. 10%), trombocitopenias G 3-4 (2 vs. 12%), mucositis oral G 3-4 (2 vs. 17%) y toxicidad renal G 3-4 (0,6 vs. 6%) que CF pero la diarrea G 3-4 fue más frecuente en el brazo de ILF (22 vs. 7%). En cuanto a la supervivencia, esta fue similar en ambos brazos del estudio (mediana 9 meses en ILF vs. 8,7 meses en CF, lrk: 0,53, HR: 1,08, IC 95%: 0,86-1,35). Concluían los autores que estos resultados podrían establecer que ILF podría considerarse como una alternativa a CF en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado con un perfil tóxico más favorable.

Otros estudios fase II randomizados con ILF/FOLFIRI

—El estudio *fase II randomizado FFCD 9803 publicado por Bouchè* (19) randomizó 136 pacientes a recibir LF (leucovorín y 5-FU) vs. CLF (cisplatino, leucovorín y 5-FU) vs. FOLFIRI. La tasa de respuestas objetivas, TPT y supervivencia de LF, CLF y FOLFIRI fueron respectivamente: 13 vs. 27 vs. 40%, 3,2 m vs. 4,9 m vs. 6,9 m y 6,8 m vs. 9,5 m y 11,3 m. La toxicidad fue aceptable. Se aconsejaba estudiar FOLFIRI en un futuro fase III.

—El estudio *fase II randomizado comunicado por Moehler* (20) randomizó 104 pacientes a recibir ELF (etopósido, leucovorín y 5-FU) vs. ILF (esquema AIO). La tasa de respuestas objetivas de ELF e ILF fueron respectivamente: 17 vs. 35%. La toxicidad fue aceptable. Se aconsejaba estudiar ILF en un futuro fase III.

De lo expuesto se deriva que ILF/FOLFIRI es una combinación muy interesante pero cuyo papel en el tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado de momento, a partir de lo observado en el V-306, parece limitarse a la equivalencia en cuanto a supervivencia con respecto a CF aunque eso sí, con una mejor tolerancia y un tiempo hasta fallo del tratamiento (TTF) significativamente mayor. Este tratamiento podría ser considerado como un nuevo tratamiento de referencia, especialmente en pacientes con un estado general no óptimo.

OXALIPLATINO/CAPECITABINA

El estudio más interesante actualmente en marcha es el fase III REAL-2 que toma ECF como control y que explora la sustitución del cisplatino por oxaliplatino y del 5-FU infusión continua por capecitabina en un estudio con cuatro brazos: ECF vs. EOF vs. ECX vs. EOX y que está actualmente en marcha. El número previsto de pacientes es 600. En el 2003 se comunicaron los resultados de un análisis intermedio (21) realizado sobre 176 pacientes. El objetivo era evaluar la toxicidad de la escalada de dosis de capecitabina desde 1000 mg/m² hasta 1250 mg/m², confirmándose esta última como la dosis adecuada. En el análisis de toxicidad realizado, esta es aceptable en todos los brazos. También se analizó la respuesta en 153 pacientes: ECF 31%, EOF 33%, ECX 35%, y EOX 52%.

OTROS CITOSTÁTICOS

Existen numerosos estudios fase II con diversas combinaciones que incluyen paclitaxel, UFT o S-1 con prometedores resultados pero hasta la fecha no disponemos de datos procedentes de estudios fase III que establezcan de una forma clara cuál pueda ser su papel. Con S-1 hay actualmente un estudio fase III internacional en marcha que compara la combinación de S1 y cisplatino con un brazo control con CF.

DROGAS FRENTE A LAS NUEVAS DIANAS

Existen datos preclínicos que sugieren la potencial utilidad de diferentes estrategias terapéuticas frente a nuevas dianas en estos tumores: inhibidores del EGF-R, Herceptin, inhibidores del VEGF, inhibidores de MMP, inhibidores del proteosoma, etc. Dada la limitada utili-

dad de la quimioterapia en estos pacientes, sería esencial realizar un desarrollo clínico lo más correcto y rápido posible de estos nuevos fármacos pero por ahora son muy pocos los estudios realizados. Recientemente se han comunicado algunos estudios fase II con resultados interesantes aunque aún muy preliminares:

	RO	Sv
F. II Shah (Cis-Irin-Bevacizumab, 1ª línea) (22)	75%	
F. II Adelstein (Gefitinib, 1ª y 2ª línea) (23)	15%	5,5 m

CONCLUSIONES SOBRE LA INTEGRACIÓN DE NUEVAS DROGAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

A partir de los datos presentados podría concluirse que quizás CF ya no pueda seguir siendo considerado como un tratamiento de referencia en cáncer gástrico avanzado. En primer lugar porque disponemos de evidencia emanada de un estudio fase III (TAX-325) de que DCF, aunque es un esquema con una toxicidad importante, es más activo en términos de respuesta, SLP y supervivencia y podría ser considerado el esquema de referencia en pacientes con buen estado general. En segundo lugar porque también tenemos un fase III (V-306) que sugiere que IFL tiene una actividad similar a CF pero es menos tóxico y podría ser el tratamiento de referencia en aquellos otros pacientes cuyo estado general no fuese óptimo.

Queda la duda de si ECF podría seguir teniendo o no un papel en el tratamiento de estos enfermos pues aunque un fase II randomizado (SAKK) sugiere una mayor actividad de DCF, faltan datos procedentes de un fase III que establezcan de una manera clara la inferioridad de ECF.

Se espera con interés los resultados del REAL-2 que pueden aclarar el papel del oxaliplatino y la capecitabina así como del fase III que explora el papel de la combinación S-1-cisplatino.

No existen estudios que comparen en primera línea las combinaciones con docetaxel con las combinaciones basadas en irinotecán, oxaliplatino, capecitabina o S-1 y sería interesante explorar esta cuestión en el futuro. También sería interesante realizar una correcta y rápida investigación clínica para establecer el papel de las drogas frente a las nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de estos pacientes así como intentar definir factores predictivos de respuesta a los distintos tratamientos disponibles que ayudasen a escoger el tratamiento más adecuado para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: tirad versión (2003). *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1015.
- Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol* 1996; 23: 352.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. Meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1441-7.
- Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a

- meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35 (7): 1059-64.
5. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11 (7): 834-43.
 6. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002; 88 (1): 21-7.
 7. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, Zhang B, Tian J, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8 (6): 1023-8.
 8. Sakamoto J, Morita S, Tsuburaya A, Kodera Y, Matsui T, Kobayashi O. Efficacy of adjuvant chemotherapy with oral fluorinated pyrimidines for patients with curatively resected gastric cancer. A meta-analysis of centrally randomised controlled clinical trials. *Proc ASCO* 2005. Abst 4022.
 9. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
 10. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T; SWOG and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002; (3): 278-86.
 11. Sakamoto J, Teramukai S, Nakazato H, Sato Y, Uchino J, et al. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with OK-432 for patients with curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomised controlled trials. *J Immunother* 2002; 25 (5): 405-12.
 12. Cunningham D, Allum W H, Stening SP, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc ASCO* 2005. Abst 4001.
 13. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005; (24): 5660-7.
 14. Ajani JA. Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325) *Proc ASCO* 2003 # 999
 15. Moiseyenko VM, Ajan JA, Tjulandin SA, Majlis A, Constela M, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX-325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Proc ASCO* 2005 # 4002.
 16. Roth AD. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Proc ASCO* 2004 # 4020.
 17. Pozzo C, Barone C, Szanto J, Padi E, Peschel C, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15 (12): 1773-81.
 18. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Peschel C, Wenzl M, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs. CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Proc ASCO-05*. # 4003.
 19. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (21): 4319-28.
 20. Moehler MH. Safety and efficacy of CPT11/FA/5-FU (ILF) versus ELF in previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *Proc ASCO* 2003 # 1034.
 21. Sumpter KA, Harper-Wynne C, Cunningham D, Oates J, Tebbutt N, et al. Randomized, multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: confirmation of dose escalation. *Proc ASCO* 03 # 1031.
 22. Shah MA, Ilson D, Ramanathan RK, Levner A, D'Adamo D, Schwartz D, et al. A Multicenter Phase II study of Irinotecan (CPT), Cisplatin (CIS), and Bevacizumab (BEV) in patients with unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction(GEJ) Adenocarcinoma. *Proc ASCO* 05 # 4025.
 23. Adelstein DJ, Rybicki LA, Carroll MA, Rice TW, Mekhail T. Phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *Proc ASCO* 05 # 4054.

Avances en el tratamiento del cáncer de páncreas

A. CARRATO MENA, F. VÁZQUEZ, J. GALLEGO, M. J. MOLINA

Servicio y Cátedra de Oncología Médica. Hospital Universitario de Elche, Alicante

INTRODUCCIÓN

Dentro de los adenocarcinomas del páncreas exocrino, el adenocarcinoma de células ductales es el más frecuente y constituye el 90% de todas las neoplasias pancreáticas. Sus tasas de incidencia y mortalidad son similares. En España es de 6 por 100.000 habitantes y año. Es una de las neoplasias con peor pronóstico. La supervivencia global a los 5 años, inferior al 5%, le sitúa como la quinta causa de muerte por cáncer en los países occidentales (1).

El mal pronóstico de este tumor es consecuencia de diversos factores: a) el avanzado estadio en el que se diagnostica por la ausencia de síntomas específicos en etapas iniciales; b) la ausencia de tratamientos eficaces. El único tratamiento que ofrece posibilidades curativas es la cirugía y sólo en un 10-20% de los pacientes el tumor parece estar localizado en el momento del diagnóstico. De este grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente, sólo un pequeño número sobrevivirá a los 5 años (2); y c) sus características biológicas. La rica vascularización linfática y sanguínea del páncreas facilita la rápida diseminación de las células tumorales que, debido a la propia naturaleza y fisiología de este órgano, son quimio y radorresistentes.

El aumento de incidencia de este tumor observado en las últimas décadas, en parte explicable por la mejora en las técnicas diagnósticas, es preocupante pues el conocimiento sobre los factores asociados a su etiología es muy limitado. Son factores relacionados el consumo de tabaco, la obesidad, el sedentarismo. Los fumadores presentan hasta el doble de riesgo de padecerlo (1). Su incidencia aumenta con la edad y la mayoría de casos se diagnostican entre la séptima y la octava década de la vida.

En el momento del diagnóstico, se localizan en la cabeza del páncreas (60%), cuerpo (13%) y cola (5%) o infiltrando de forma difusa la glándula (21%). Al microscopio muestra células neoplásicas con estructura glandular, infiltrando un denso estroma reactivo, no tumoral, junto con células inflamatorias. Esta reacción desmoplásica es característica de este tumor, así como la temprana invasión perineural y vascular, de estructuras adyacentes y metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Las lesiones precursoras de los ductos pancreáticos se denominan genéricamente PanIN (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*) y se clasifican en PanIN 1 que corresponden a hiperplasias ductales no papilares (1A) o papilares (1B); PanIN 2 cuando hay atipia, y pueden ser planas o papilares; y las lesiones tipo PanIN 3 se caracterizan por la presencia de carcinoma *in situ* (3). Diversos estudios muestran que las mutaciones activadoras en el oncogen K-ras y la sobre-expresión de Her2/neu ocurren en lesiones tempranas PanIN 1 con bajo potencial de malignización. La inactivación del gen CDKN2A (p16) se ha observado en lesiones ductales de grado medio, PanIN 2 (64). Los genes TP53 y Smad4 aparecen alterados en lesiones ductales PanIN 3, "carcinoma *in situ*" o carcinomas invasivos. Se ha propuesto un modelo secuencial de alteraciones genéticas en el desarrollo del ACP, todavía muy incompleto (4).

Se han identificado una serie de síndromes asociados con un incremento de riesgo de cáncer de páncreas (Tabla I).

Solo una minoría de pacientes con cáncer de páncreas exocrino son candidatos a resección quirúrgica. La nueva clasificación TNM ayuda a definir el grupo de pacientes con tumores resecables. Se consideran irresecables aquellos con afectación de estructuras vasculares como las ramas del tronco celiaco y la arteria mesentérica (T4). En el estadio III se agrupan los tumores localmente avanzados irresecables con afectación arterial visceral (T4, cualquier N, M0), ya no se utiliza para indicar la presencia de afectación linfática.

La tomografía computarizada helicoidal (TC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas de imagen a utilizar para la estadificación. La tomografía de emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa (FDG) es una técnica muy sensible cuyo valor en la estadificación está siendo actualmente estudiado.

Es fundamental la obtención de una muestra del tumor (PAAF) para confirmar, mediante su estudio anatómopatológico, su origen pancreático. El marcador CA19.9 es el más utilizado en este tumor.

Tras una cirugía con intención curativa, la recidiva local es habitual en más del 50% de los pacientes y también las metástasis a distancia con lo que la supervivencia a 5 años de este grupo es del 15% aproximadamente. La utilidad del tratamiento adyuvante con quimiorradio-

TABLA I

SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS CON UN INCREMENTO DE RIESGO DE CÁNCER DE PÁNCREAS EXOCRINO

<i>Síndrome</i>	<i>Riesgo de cáncer de páncreas</i>	<i>Síntomas</i>	<i>Gen</i>	<i>Crom.</i>
Síndrome familiar de múltiples melanomas y lesiones pigmentarias atípicas	17%	Múltiples nevus, nevus atípicos y melanomas	CDKN2A (p16)	9p21
Peutz-Jeghers	36%	Hamartomas del trato GI, depósitos mucocutáneos de melanina, cáncer	STK11/ LKB1	19p13.3
Pancreatitis hereditaria	40%	Pancreatitis severa recurrente	PRSS1	7q35
Colon hereditario no polipósico	Desconocido	Múltiples cánceres: colon, ovario, endometrio, estómago	MLH1,MSH2	2p22-21 3p21.3
Mama y ovario familiar	Desconocido	Tumores de mama y/u ovario	BRCA2	13q12q.3
Poliposis adenomatosa familiar	Desconocido	Cientos de pólipos adenomatosos	APC	5q21-q22
Ataxia-telangiectasia	Desconocido	Ataxia cerebelosa, telangiectasias óculo-cutáneas, deficiencias inmunológicas, cáncer	ATM	11q22-23
Fibrosis quística	Desconocido	Daño en células muco-secretoras en diferentes órganos	CFTR	7q31.2

terapia no se ha aceptado por toda la comunidad científica, a pesar de los resultados publicados. Los estudios prospectivos rara vez han tenido un brazo control de observación y estaban infradimensionados, el número de pacientes incluido en cada uno era muy bajo como para extraer conclusiones definitivas y aplicables.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

El 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido el fármaco que inicialmente se utilizó en los ensayos clínicos de cáncer de páncreas. Un estudio clínico de distribución aleatoria de tratamiento demostró el beneficio en supervivencia y calidad de vida del tratamiento con 5-FU sobre el mejor tratamiento de soporte (5).

La gemcitabina, comparada con el 5-FU en un estudio fase III, resultó en un incremento de la supervivencia y del beneficio clínico (al menos un 50% de disminución en el consumo de analgésicos, en el dolor, al menos un aumento del 20% en el *performance status* o una estabilización en los 3 parámetros, y un incremento de al menos un 7% del peso corporal) (6). Desde entonces la gemcitabina, administrada en infusión i.v. de 30 minutos, ha sido el tratamiento estándar del cáncer de páncreas exocrino localmente avanzado y metastásico.

La infusión de gemcitabina a un ritmo de dosis fijas de 10 mg/m²/minuto pretende conseguir una mayor concentración tumoral de gemcitabina trifosfato, su metabolito activo, para lograr una mayor eficacia. Los resultados de un ensayo fase II randomizado que comparaba ambas estrategias sugirieron que la infusión a ritmo de

dosis fijas tiene una mayor eficacia, pero también mayor toxicidad, fundamentalmente hematológica (7).

Los resultados de los ensayos fase III que han comparado el tratamiento con gemcitabina i.v. en 30 minutos, en monoterapia, con dobletes de gemcitabina y compuestos de platino muestran una tendencia al incremento de la supervivencia a favor de la combinación (8,9). Hubo también un incremento significativo del beneficio clínico en el caso del oxaliplatino (9). El beneficio observado pudo ser debido al oxaliplatino o a que la gemcitabina del brazo experimental se administró a un ritmo de dosis fijas. El grupo ECOG está reclutando pacientes en un ensayo fase III de tres brazos que pretende contestar esta pregunta.

La incorporación de nuevos fármacos dirigidos a dianas celulares específicas, ha propiciado su utilización con gemcitabina (Tabla II). Los resultados del estudio fase III de la combinación de gemcitabina con el inhibidor de tirosín quinasa, erlotinib, que compite con el ATP en su unión al dominio tirosín quinasa (TK) del receptor EGFR, inhibiendo la vía de señalización, han demostrado un incremento significativo en la supervivencia global (6,37 meses *versus* 5,9 meses, $p = 0,025$) y del tiempo a la progresión (3,75 meses *vs.* 3,55 meses, $p = 0,003$) cuando se compara con la de la gemcitabina sola. Las toxicidades grado 3 y 4 que se incrementaron fueron el rash cutáneo (6 *vs.* 1%) y la diarrea (6 *versus* 2%) (10). Se está tramitando dicha indicación para erlotinib en EE.UU. En un reciente estudio fase II se ha demostrado la viabilidad de la combinación gemcitabina más cetuximab (11) y de gemcitabina más bevacizumab (12). Existe un ensayo fase III que compara gemci-

TABLA II
DIANAS MOLECULARES Y NUEVOS AGENTES EN CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Dianas</i>	<i>Frecuencia (%)^a</i>	<i>Nuevos agentes</i>
Receptores tirosín quinasa		
EGFR	90	AcMo: cetuximab, ABX-EGF, EMD7200 TKI: gefitinib, erlotinib, EKB-569, CI-1033, AEE788, GW572016, PHI-166
HER2/Neu	10	Herceptin
Vía Ras-Raf-MEK-ERK		
Ras	90	R115777, SCH66336, BMS-214662
Raf		Bay 43-9006
MEK		CI-1040
Vía P13K/Akt		
Akt		17-AAG
mTOR		CCI-779, RAD001
NFκB	67	Curcumin, bortezomib
Angiogénesis	100	AcMo: Bevacizumab (anti VEGF) IMC1C11 (anti VEGFR)
VEGF		TKI: SU11248, Vatalanib, Sorafenib, ZD6474, AMG-706, AEE788
VEGFR		
TK		
Otras dianas moleculares		
COX-2	75	Celecoxib, rofecoxib
LOX		LY293111
IL-8	70	ABX-IL8

^aFrecuencia de tumores de páncreas que presentan mutación o niveles de expresión alterados; AcMo: anticuerpos monoclonales; TKI: inhibidores de tirosín quinasa.

tabina + erlotinib ± bevacizumab que está reclutando pacientes en la actualidad (estudio AVITA). Los inhibidores de farnesil transferasa y de metaloproteasas no han aportado beneficio alguno en los ensayos fase III realizados (13,14).

Con el desarrollo de nuevas tecnologías de análisis genómico y proteómico de alto rendimiento, se está generando una valiosísima cantidad de información, que indudablemente ha de aportar un avance significati-

vo en el conocimiento de la biología de estos tumores. Como consecuencia, podrían diseñarse estrategias de utilidad en la clínica diaria de estos pacientes como el uso de marcadores moleculares para la detección temprana de la enfermedad en muestras biológicas (jugo pancreático, suero, heces), para la predicción de respuesta a la terapia, así como el diseño de nuevos tratamientos dirigidos a nuevas dianas moleculares específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24 (3): 165-174.
- Yeo, CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al: Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 248-57.
- Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia. A new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 579-586.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 2969-2972.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
- 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: 2403-2413.
- Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Happeren V et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: Thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402-3408.
- Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: A prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902-910.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509-3516.

10. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib improves survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC-CTG). Proc 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 27-29, 2005 (abstr 77).
11. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610-2616.
12. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033-8040.
13. Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared to gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430-1438.
14. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J et al. A double blind placebo controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 161-7.

La terapéutica anti-EGFR y su papel como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de colon metastásico

A. ABAD ESTEVE, J. L. MANZANO

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

La situación anatómica del hígado le convierte en un órgano singular de manera que el sistema porto-cava ejerce una función de filtro para la diseminación metastásica de los tumores colorrectales permitiendo que en muchos casos quede bloqueada en el hígado. De esta manera el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (CCR) puede llegar a ser curativo. La supervivencia a 5 años mediante esta estrategia alcanza el 35%. Pero no todas las situaciones son iguales. Existen factores pronósticos que modifican esta supervivencia con márgenes de 0 a más del 40%. De manera esquemática, se aceptan dos grupos de buen o mal pronóstico en base al tamaño del tumor (mayor o menor de 5 cm), el número de nódulos metastásicos (igual o menos de 3 y más de 3), la mala localización (afectación vascular, etc.), o la afectación ganglionar extrahepática. En el grupo de buen pronóstico la indicación de resección de metástasis es clara. La introducción de la poliquimioterapia sistémica y sobre todo de la combinación de 5-FU en IC + oxaliplatino ha puesto de manifiesto que la quimioterapia preoperatoria es una buena estrategia para los pacientes con metástasis hepáticas no resecables inicialmente, correspondientes al grupo de mal pronóstico. La esperanza de supervivencia para este grupo intervenido inicialmente no supera el 19% en la mejor serie. El tratamiento neoadyuvante utilizando combinaciones de 5-FU con oxaliplatino, modifica esta supervivencia hasta igualarla a la del grupo de buen pronóstico (Bismuth et al. *Ann Surg* 1999; 224: 509-22, Giacchetti et al. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-9, Adam et al. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (4): 347-53). A pesar de las variaciones en el porcentaje de pacientes que son resecados, los resultados son significativamente superiores a los obtenidos con quimioterapia sola y por lo tanto el tratamiento actual para estos pacientes es la quimioterapia con intención preoperatoria y resección posterior cuando ello es posible. Parece lógico pues que ante esta situación la obtención de una buena respuesta objetiva favorece unos buenos resultados. En este sentido, muy recientemente se ha publicado una revisión de la relación entre la respuesta objetiva y la resecabilidad (Folprecht et al. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-9). El índice de resecabilidad está entre 24-54% en estudios en los que se incluyó solamente pacientes con metástasis hepáticas en comparación a 1-26% en pacientes no

seleccionados. La tasa de resecabilidad mostró una significativa correlación con la tasa de respuesta incluso en los pacientes no seleccionados ($p < 0,001$). El incremento en la respuesta objetiva parece que nos va a llevar a una mejoría de la resecabilidad para estos pacientes (Fig. 1). La introducción de tripletes, aunque en

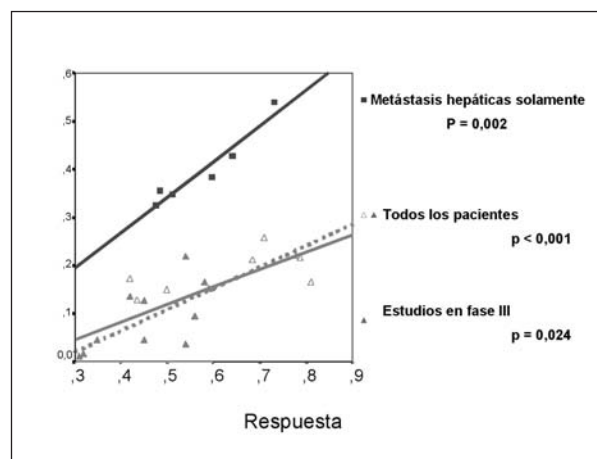


Fig. 1. Relación respuesta e índice de resección.

estudios con limitado número de pacientes parece que puede incrementar el índice de resecciones. Cito como ejemplo nuestra propia experiencia con combinación de 5-FU+OXA+CPT-11 en el que se analiza prospectivamente el porcentaje de resecabilidad de metástasis. Con una respuesta objetiva del 69% se alcanza un 40% de resecabilidad de metástasis en pacientes con metástasis hepáticas como única localización (Abad et al. *Anticancer-Drugs* 2005; 15: 469-71, Abad et al. *Proc. ASCO*, 2005). La introducción de los agentes anti-EGFR en el tratamiento del cáncer de colon avanzado y metastásico, ha aumentado el número de respuestas de manera clara, alcanzando hasta el 81% de los pacientes con la combinación de FOLFOX4+cetuximab en el estudio Acrobat. Lógicamente este elevado número de respuestas ha de ir asociado a un mejor índice de resección de metástasis hepáticas. En este mismo estudio, por otra parte no diseñado con esta intención, se pudieron extirpar las metás-

tasis en 9 de 43 pacientes lo que hace una tasa de resección del 21% con 19% de cirugía R0 (Tabla I) (Díaz-Rubio et al. Proc ASCO 2005; 24: abst 3535). También

TABLA I

RESULTADOS DE RESECCION EN EL ESTUDIO ACROBAT	
<i>Cirugía de la metástasis</i>	<i>N (%)</i>
N. pacientes operados	9 (21)
R0	8 (19)
R1	1 (2)
R2	0

TABLA II

RESULTADOS CON FOLFIRI + CETUXIMAB	
<i>Fase II: Folfiri + cetuximab</i>	
Respuesta global	19/42: 45%*
Enfermedad estable	16/42: 45%
Control enfermedad	35/42: 83%

*Pacientes excluidos por resección de metástasis hepáticas (17%).

RR 62% →

10 pacientes resecados: 24%.

la combinación de FOLFIRI+ cetuximab ha mostrado altos índices de respuesta y buenas tasas de reseabilidad en dos trabajos recientes en fase II, tampoco diseña-

dos para analizar la resección de metástasis. El primero incluye 42 pacientes y con una respuesta de 62% alcanza una reseabilidad de metástasis hepáticas de 24% (Tabla II) (Peeters et al. ECCO 2005: abs 664). El segundo incluye sólo 20 pacientes y con una respuesta del 67% alcanza el 24% de reseabilidad (Tabla III) (Folprecht et al. Ann Oncol 2005; in press). Actualmente se están desarrollando 2 estudios prospectivos en pacientes con metástasis hepáticas únicamente que

TABLA III

RESULTADOS CON IRINOTECAN + FUFA (AIO)	
<i>Fase II: Irinotecan + 5-FU/FA (AIO)</i>	
Respuesta objetiva	14/21: 67%
Control enfermedad	20/21: 95%
Supervivencia mediana	33 months

5 pacientes resecables (24%) un paciente rechazo, 4/21: 19%.

incluyen la reseabilidad de metástasis como objetivo. Una fase II comparativa con FOLFOX4 + cetuximab que desarrolla el grupo TTD y un estudio alemán, también una fase II comparativa con FOLFOX + cetuximab vs. FOLFIRI + Cetuximab.

La relación respuesta-reseabilidad parece clara y a falta de estudios prospectivos con resultados, los datos hasta ahora sugieren que el incremento esperado de respuestas con la introducción de fármacos anti-EGFR incrementará los índices de reseabilidad de metástasis y con ello la supervivencia para estos pacientes.

Nuevos retos en el cáncer de pulmón: hacia un tratamiento individualizado con los inhibidores de la tirosín kinasa

E. FELIP FONT

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

El cáncer de pulmón no microcítico representa aproximadamente el 80% de todos los cánceres de pulmón. En enfermedad metastásica, el tratamiento de primera línea con combinaciones de platino con fármacos de tercera generación consigue un aumento moderado de la supervivencia. Los tratamientos de quimioterapia de segunda línea también pueden paliar los síntomas de la enfermedad y prolongar la supervivencia. Sin embargo, a pesar de la introducción de tratamientos de quimioterapia más óptimos, la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón es inferior al 15%. Así pues, son necesarias nuevas estrategias que ayuden a mejorar estos resultados.

Erlotinib y gefitinib, dos inhibidores orales tirosín kinasa del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), son activos en el tratamiento de un grupo de pacientes con cáncer de pulmón. En un estudio fase III, 731 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón

avanzado y progresión a una o dos líneas de quimioterapia se randomizaron (2:1) a placebo *versus* erlotinib. La respuesta a erlotinib fue de 8,9%. Las toxicidades más significativas asociadas a erlotinib fueron *rash* (76% pacientes; 9% grado 3-4) y diarrea (55% pacientes; 6% grado 3-4). La supervivencia fue superior para los pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib (6,7 meses) comparado con los que recibieron placebo (4,7 meses) (Tabla I). En los análisis exploratorios univariados, el efecto beneficioso de erlotinib sobre la supervivencia se observó en casi todos los subgrupos. Sin embargo, la prolongación más significativa de supervivencia se observó en aquellos pacientes no fumadores y en aquellos que tenían tumores con expresión de EGFR (Tabla II).

Es fundamental identificar los pacientes que pueden obtener beneficio clínico con los inhibidores tirosín

TABLA I
RESULTADOS CLÍNICOS DEL ESTUDIO BR.21.

Tratamiento	Nº de pacientes	Respuesta (%)	Mediana supervivencia libre de progresión (me)	Mediana supervivencia global (me)	Supervivencia a 1 año (%)
Erlotinib	488	8,9	2,2	6,7	31
Placebo	243	< 1%	1,8	4,7	22

TABLA II
ANÁLISIS UNIVARIADO SEGÚN EXPRESIÓN DE EGFR STATUS Y HÁBITO TABÁQUICO EN EL ESTUDIO BR.21.

Tratamiento	Factor	Nº de pacientes	Mediana supervivencia (me)	p
Placebo	EGFR+	49	3,8	0,56
	EGFR-	37	7,5	
Erlotinib	EGFR+	78	10,7	0,11
	EGFR-	74	5,2	
Placebo	Fumador+	187	4,6	0,95
	No fumador	42	5,6	
Erlotinib	Fumador+	358	5,5	< 0,0001
	No fumador	104	12,3	

kinasa de EGFR. En abril de 2004, dos grupos independientes publicaron que mutaciones de EGFR se observaban en la mayoría de pacientes que respondían a gefitinib. A partir de aquel momento otros grupos investigadores han validado estos resultados. Las mutaciones de EGFR más frecuentes son deleciones del exón 19 en el 45% de los pacientes y mutaciones puntuales en el exón 21 en el 40% de los pacientes (predominantemente L858R). Las mutaciones de EGFR conllevan un cambio conformacional que incrementa la sensibilidad de las células tumorales a los inhibidores tirosín kinasa de EGFR. Hay una clara asociación entre adenocarcinomas y mutaciones de EGFR.

El incremento del número de copias de EGFR en muestras tumorales determinado por análisis de FISH

parece también un buen marcador predictivo de respuesta y supervivencia a los inhibidores tirosín kinasa de EGFR.

Las mutaciones de EGFR y de K-ras parecen mutuamente exclusivas en pacientes con cáncer de pulmón. Algunos investigadores sugieren que mutaciones de K-ras pueden ser marcadores primarios de resistencia a inhibidores tirosín kinasa de EGFR. Estudios recientes han identificado una segunda mutación en el momento de progresión en pacientes con mutación de EGFR y respuesta inicial a gefitinib o erlotinib. Esta mutación secundaria (T790M) se identificó sólo en el tumor obtenido en el momento de la progresión y abre la puerta a tratamientos diseñados que puedan revertir los efectos de esta mutación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
3. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1458-61.
4. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor mutations are common in lung cancer from „never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-11.
5. Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5878-85.
6. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 643-55.
7. Felip E, Rojo F, Heller A, et al. Phase II pharmacodynamic trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with platinum-based chemotherapy: preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 645 (abstr. 7100).
8. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
9. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 325: 786-92.
10. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005 ; 2: 57-61.

Nuevas dianas terapéuticas en los tumores de cabeza y cuello

J. J. CRUZ HERNÁNDEZ

Servicio Oncología Médica. Hospital Univ. de Salamanca

Los tumores de cabeza y cuello (TCC) representan el sexto tipo de cáncer más frecuente en la Comunidad Europea, con alrededor de 75.000 casos nuevos diagnosticados en el año 2000. Representan el 10% de los cánceres masculinos. La cirugía y la radioterapia constituyen el tratamiento convencional para la enfermedad en estadio temprano y el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante permite altas tasas de preservación de órganos (1).

Desgraciadamente la gran mayoría de los casos se presentan como enfermedad localmente avanzada o irresecable. En la actualidad el tratamiento estándar considerado para este tipo de pacientes es la quimioterapia basada en cisplatino concurrente con radioterapia (2-4). En los últimos años se ha evaluado el papel de nuevos fármacos citotóxicos y sus combinaciones con y sin cisplatino: taxanos, gemcitabina, vinorelbina, capecitabina y pemetrexed, con respuestas que generalmente abarcan desde el 30-35% en monoterapia hasta casi el 70% de respuestas conseguidas con la combinación tipo TPF (platino, docetaxel y fluoruracilo) (5-11).

Los avances en biología molecular han permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que tienen como objetivo no sólo la célula tumoral sino su entorno, de manera que los nuevos agentes desarrollados tienen mecanismos de acción y toxicidades diferentes a la de los fármacos citotóxicos. Entre las nuevas dianas terapéuticas evaluadas en tumores de cabeza y cuello caben destacar: la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), las moléculas de señalización intracelular, el ciclo celular, la angiogénesis, la COX-2 y la hipoxia (Fig. 1).

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

El EGFR pertenece a la familia erbB/HER de receptores con actividad tirosinasa. Su activación pone en marcha las vías de señalización intracelular que intervienen en todos los procesos clave que controlan el crecimiento tumoral: proporcionan un estímulo para la división celular, contribuyen a la regulación de la apoptosis, la desdiferenciación, la angiogénesis, la migración celular y la formación de metástasis.

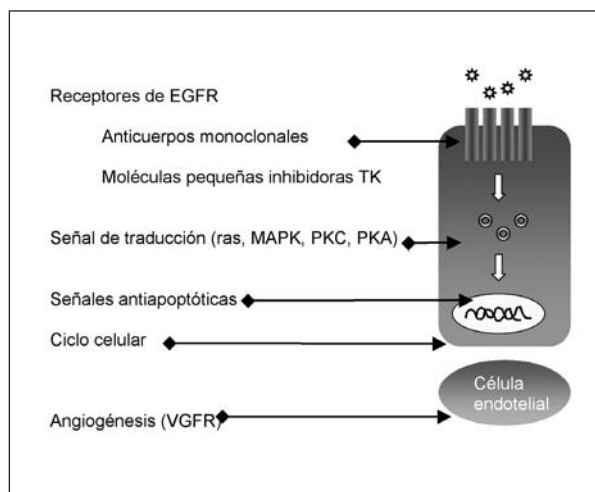


Fig. 1. Nuevas dianas terapéuticas.

La sobreexpresión del EGFR está presente en el 90% de los TCC y estudios recientes indican que se asocia con una reducción de la supervivencia global y de la supervivencia libre de recurrencia. También se ha correlacionado con la resistencia a la quimioterapia y la radioterapia (12-17).

El desarrollo de estrategias terapéuticas que van dirigidas al EGFR se centran principalmente en los anticuerpos monoclonales (AcMo) y las moléculas pequeñas inhibidoras de la actividad tirosinasa del receptor. Los anticuerpos se dirigen contra el dominio extracelular del EGFR, compitiendo por su unión con el ligando. Los inhibidores de la tirosinasa compiten por el sitio de unión al ATP del dominio intracelular de la tirosinasa del EGFR y bloquean la cascada de señalización intracelular.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Cetuximab

Cetuximab es un AcMo IgG1 dirigido contra el EGFR con gran especificidad y afinidad. En estudios preclínicos ha demostrado actividad en modelos tumo-

rales de carcinomas de cabeza y cuello, capacidad para potenciar la actividad antitumoral de los quimioterápicos (como el cisplatino, el paclitaxel, el 5-fluorouracilo) y capacidad para actuar de manera sinérgica con la radioterapia (18-21).

En ensayos fase I y II (22,23) cetuximab se tolera bien, no presenta toxicidad hematológica y no empeora la toxicidad de los agentes citotóxicos cuando se utiliza en combinación con ellos. Los principales efectos adversos son reacciones alérgicas y rash cutáneo. La dosis recomendada para los estudios de fase II/III es de 400-500 mg/m² inicial seguida de 250 mg/m² a la semana. La mayoría de los pacientes desarrolla un exantema acneiforme cuya intensidad se ha relacionado en algunos estudios con la tasa de respuesta tumoral (24).

En combinación con radioterapia, un ensayo fase I mostró buena tolerancia, con una tasa de respuesta global del 100%, con respuesta completa en 13 de los 15 pacientes. La duración media de la respuesta fue de 28 meses (25).

La eficacia y seguridad en combinación con cisplatino ha sido evaluada por Kies y cols. que observaron respuesta tumoral en 9 de 78 pacientes (26). Otros estudios fase II han evaluado la combinación de cetuximab con platinos en pacientes previamente tratados. La toxicidad fue más elevada que con el anticuerpo en monoterapia y se consiguen entre un 29% a un 66% de estabilizaciones (27,28). En el estudio diseñado por Baselga realizado en pacientes resistentes al tratamiento con quimioterapia con platinos se demostró una tasa de respuesta tumoral global del 11% y una tasa de control de la enfermedad del 47% para la combinación cisplatino/carboplatino más cetuximab (29).

En un estudio fase III realizado en enfermedad metastásica/recurrente se aleatorizaron 121 pacientes a recibir cisplatino más cetuximab o cisplatino más placebo. La toxicidad fue similar en ambos grupos, salvo en lo que respecta al exantema cutáneo asociado con cetuximab. Se registraron tasas de respuesta tumoral global del 9% y del 23% en los pacientes que recibieron cisplatino solo o con cetuximab respectivamente, aunque sin lograr diferencias en el intervalo libre de progresión con tasas de supervivencia al año y a los dos años del 37 frente al 27% y del 29 frente al 17% en los pacientes que recibieron cisplatino más cetuximab o cisplatino solo respectivamente (30).

En combinación con radioterapia, un estudio fase III presentado en ASCO 2004 con 424 pacientes comparó radioterapia a altas dosis (70 Gy en fraccionamiento habitual, hiperfraccionada o con boost concomitante) sola con la misma RT más cetuximab en pacientes con TCC localmente avanzados irresecales. La toxicidad fue similar en ambos brazos salvo en el caso de reacciones alérgicas (3% con cetuximab). La supervivencia fue superior en el brazo de cetuximab (mediana 54 meses vs. 28 meses) así como el control locorregional (56 vs. 48% a los 2 años). Los resultados obtenidos con la combinación son equivalentes a los esperados con quimiorradioterapia concomitante (tratamiento más adecuado en la actualidad) y con menos toxicidad (31).

También en ASCO 2004 se presentó estudio fase II en el que 103 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivado o metastásico y refractarios a platino. Los pacientes fueron tratados con cetuximab en monoterapia como segunda línea de tratamiento. La toxicidad fue principalmente cutánea. Un paciente murió por reacción de hipersensibilidad. La actividad alcanzada fue similar a la obtenida en otros estudios con la combinación de cetuximab y cisplatino (tasa de respuestas del 16,5% con un 5% de respuestas completas y estabilización en el 38% de los pacientes; mediana del tiempo hasta la progresión de casi 3 meses y de la supervivencia de 5,9 meses) (32).

En ASCO 2005 se presentó en relación a este estudio un análisis de subgrupos (pacientes con carcinoma de laringe e hipofaringe) que mostró que el número de laringectomías fue menor en el grupo de cetuximab (8/92 vs. 12/78) y la supervivencia con preservación de laringe a 3 años fue mayor (88 vs. 80%), aunque el tamaño muestral no es suficiente para que la diferencia fuera significativa (33).

Otro estudio fase II con 52 pacientes explora el papel del cetuximab en primera línea en combinación con quimioterapia (cisplatino o carboplatino más 5-fluorouracilo) mostrando su tolerabilidad y seguridad. La toxicidad fue mayor en los pacientes tratados con la combinación que incluía cisplatino (34).

El grupo español de TTCC ha iniciado un estudio fase II en pacientes con cáncer metastásico de cabeza y cuello con cetuximab concomitando con taxol semanal, en primera línea de tratamiento.

OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Nuevas investigaciones se centran en el estudio de otras moléculas. Estos ensayos se encuentran en diferentes fases de desarrollo (Tabla I). ABX-EGF es un AcMo IgG2 anti EGFR de alta afinidad y que ha demostrado actividad en el carcinoma renal (34). EMD 72000 es otro AcMo humanizado en fase de estudio con una prolongada vida media y ha sido evaluado recientemente en pacientes con TCC. Su toxicidad más destacable son las reacciones cutáneas acneiformes leves (50% grado 1; 14% grado 2) (35,36).

TABLA I

ANTICUERPOS MONOCLONALES (ACMO) CONTRA EL EGFR

<i>Anticuerpo</i>	<i>Tipo</i>	<i>Origen</i>
Cetuximab (C225)	IgG1	AcMo quimérico
ABX-EGF	IgG2	AcMo humano
EMD72000	IgG3	AcMo humanizado
h-R3	IgG4	AcMo humanizado

h-R3 ha sido evaluado en combinación con radioterapia en dos estudios fase I demostrando escasa toxicidad y un alto índice de respuestas (37,38). En estos estudios, al contrario con lo que sucede con otros AcMo anti

EGFR, no se observó desarrollo de rash cutáneo. Se ha iniciado un estudio fase II con y sin radioterapia del que se esperan resultados.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS INHIBIDORAS DE LA ACTIVIDAD TIROSINCINASA

Los inhibidores de la tirosincinasa (TKI) compiten por sitio de unión al ATP del dominio intracelular tirosincinasa del EGFR y bloquean la cascada de señalización intracelular. Su bajo peso molecular les permite tener una gran capacidad de penetración en los tumores y se pueden administrar por vía oral (Tabla II).

Dos TKI del EGFR están en desarrollo clínico avanzado y han sido evaluados en TCC: ZD1839 (gefitinib) y OSI-774 (erlotinib). Gefitinib se ha aprobado en Japón y recientemente en Estados Unidos como tercera línea en el cáncer de pulmón no microcítico. Los datos clínicos demuestran que estos agentes tienen cierta actividad antitumoral pero sobre todo capacidad para alcanzar largas estabilizaciones en pacientes con baja carga tumoral. Gefitinib ha mostrado mayor eficacia especialmente en mujeres con adenocarcinomas de pulmón y se han descrito mutaciones de EGFR que confieren una mayor sensibilidad a su acción (39). Por lo tanto su aplicación en el futuro deberá tener en cuenta estas peculiaridades, siendo preciso la selección de pacientes y su uso individualizado.

Estudios preclínicos han mostraron sinergismo de gefitinib y fármacos citotóxicos como el cisplatino y el 5-fluorouracilo en TCC (40) y los estudios de Cohen y cols. (41,42) en primera y segunda línea con gefitinib en pacientes con TCC recurrente o metastático demuestran tasas de respuestas modestas (8% en primera línea y menos del 3% en segunda línea) pero con estabilizaciones y beneficios clínicos de varios meses que se correlacionan con el desarrollo de rash cutáneo.

En combinación con radioterapia, un ensayo en fase I demuestra una toxicidad aceptable y manejable. Los pacientes recibieron tratamiento con cisplatino semanal asociado a la combinación. En este estudio, además, se administra gefitinib por un máximo de 2 años (43).

Un estudio fase II en monoterapia (44) muestra que ZD1839 produce importantes efectos clínicos beneficiosos (regresión del tumor o enfermedad estable) en el 53

por ciento de 47 pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello de células escamosas. También se ha publicado recientemente un ensayo fase I que estudia su asociación con Celecobix (45). En general, los buenos resultados obtenidos en todos estos estudios iniciales han hecho que se hayan puesto en marcha nuevos estudios fase II, estudios de su combinación con quimiorradioterapia y estudios fase III combinándolo con cisplatino y radioterapia.

Erlotinib es otro inhibidor reversible y específico de la tirosincinasa. En estudios fase I se ha establecido una dosis de 150 mg día. Senzer y cols. incluyeron en un estudio 124 pacientes con tumores recurrentes o metastáticos de cabeza y cuello. La tasa de control fue del 46%. La principal toxicidad encontrada fue la cutánea (74% de los pacientes, 11% con toxicidad severa). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 64 días (46). Un importante estudio fase II con 115 pacientes con enfermedad recurrente o metastásica demostró una tasa de respuestas objetivas del 4,3% y una mediana de estabilización de la respuesta de 16 meses que se correlacionó con la aparición de rash cutáneo (47).

Se ha investigado también su combinación con fármacos citotóxicos, demostrando su tolerabilidad en combinación con cisplatino y docetaxel (48-50), así como con nuevos fármacos como el bevacizumab (51). Tras estos estudios, se han puesto en marcha otros en fase II que evaluarán la eficacia de la combinación.

El grupo español TTCC ha iniciado, en enero de 2006, un ensayo fase III de erlotinib vs. placebo en tumores epidermoides de cavidad oral orofaringe, larínge e hipofaringe que precisan radioterapia después de cirugía, con los objetivos de ILE y de segundos tumores.

INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA

El papel del Ras en la señalización celular precisa de su unión a la cara interna de la membrana plasmática. Para que este anclaje a la membrana sea posible Ras debe unirse a un grupo farnesilo. Este paso es un proceso enzimático catalizado por la proteína farnesiltransferasa que no es específica de la vía del RAS. Mutaciones de RAS se han observado en múltiples tumores y hasta en un 70% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (52). Bajo estas

TABLA II
MOLÉCULAS PEQUEÑAS INHIBIDORAS DE LA ACTIVIDAD TIROSINCINASA DEL EGFR

Especificidad	Agente	Irreversible
Específicas del EGFR	ZD 1839. GEFINITIB (IRESSA)	No
	OSI-774. ERLOTIB (TARCEVA)	No
	PKI-166	No
	EKB-569	Sí
PAN-HER	GW-2016	No
	CI-1033	Sí

bases se han desarrollado compuestos con capacidad para inhibir la enzima farnesiltransferasa (FTI). Estos compuestos son capaces de inhibir la proliferación de células malignas *in vitro* e *in vivo* (con o sin mutación de ras), con escasos efectos sobre las células normales o los animales.

Un estudio fase Ib con CSH 6636 (lonfarnib) administrado antes de la cirugía en pacientes con TCC, ha demostrado su capacidad para reducir el tamaño tumoral en 5 de los 27 pacientes incluidos, un paciente alcanzó respuesta completa y otro respuesta completa patológica (53). Su asociación con taxanos ha demostrado también ser efectiva y bien tolerada y se espera que se pongan en marcha nuevos estudios fase II que confirmen estos datos preliminares (54).

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS INTRACELULARES: PROTEASOMA

El proteasoma es una proteasa que degrada proteínas intracelulares esenciales para la división, crecimiento y supervivencia celular (p21, p27, p53, myc, I-kB, etc.). La eliminación de estas proteínas es necesaria para una serie de procesos celulares (progresión del ciclo celular, supervivencia, señalización y homeostasis). De manera contraria, la inhibición del proteasoma provoca que las células dejen de proliferar o entren en apoptosis.

El inhibidor del proteasoma, bortezomib (PS-341/Velvade) es un compuesto con actividad antitumoral preclínica y clínica muy prometedora, y es el único inhibidor del proteasoma con el que se han realizado estudios clínicos. Los mecanismos de acción de bortezomib son diversos: interferencia con señalización intracelular, apoptosis, estabilización de CDK, antiangiogénesis e inhibición funcional de NF-kB que conlleva un aumento de la apoptosis en respuesta a la quimioterapia y un aumento de la actividad antitumoral (55).

Su actividad y tolerancia como radiosensibilizante también ha sido evaluada en TCC que son candidatos para la reirradiación con buenos resultados (56).

GEN SUPRESOR DE TUMORES: P53

El gen supresor de tumores p53 se encuentra mutado en un 40-70% de los TCC. Las nuevas investigaciones se centran en la terapia de reemplazamiento genético (57,58). En estudios fase I y II la administración intratumoral de un adenovirus mutado (Onyx 0-15) en pacientes con TCC avanzados se observaron un 10% de respuestas objetivas. En combinación con quimioterapia se alcanzaron 8 respuestas completas y 11 respuestas parciales entre los 30 pacientes incluidos sin que se haya producido progresión tras la respuesta después de un seguimiento mínimo de 6 meses (59,60).

COX-2 COMO DIANA TERAPÉUTICA

La COX-2 es una de las dianas moleculares más selectivas que se conoce. Desde hace ya varias décadas

se sabe que existe una cantidad más elevada de prostaglandinas en tejidos tumorales que en sanos. Los tejidos sanos no contienen COX-2 (salvo células del riñón y del sistema nervioso central) y que su expresión se produce en respuesta a estímulos inflamatorios, carcinógenos químicos, a la hipoxia, o a la activación de oncogenes. Entre el 30 y el 60% de los tumores humanos expresan COX-2 y su papel en la carcinogénesis humana se relaciona con diversos mecanismos: estímulos para la proliferación y metástasis, inhibición de la apoptosis, angiogénesis e inhibición de la respuesta autoinmune tumoral (61).

Muchos ensayos clínicos han mostrado el potencial terapéutico de los inhibidores selectivos de la COX-2 en el tratamiento de diversos tumores (62-67) y su capacidad radiosensibilizante (68). En TCC su expresión se ha relacionado con la afectación ganglionar, la vascularización tumoral y sobreexpresión de VEGF (69). Estudios preclínicos con celecoxib demuestran su capacidad para suprimir los niveles de PGE2 intratumoral y reducir el tamaño tumoral con una relación dosis respuesta (70).

Estudios clínicos han evaluado el papel de los inhibidores de la COX-2 en pacientes con leucoplasia oral con el objetivo de evaluar su capacidad para inducir la regresión de lesiones orales premalignas y en combinación con regímenes de quimioterapia estándar en pacientes con TCC, Gluck y cols. han comunicado los resultados de un estudio piloto en 13 pacientes con tumores resistentes a platinos y taxanos. El tratamiento consistió en metotrexate (2,5 mg/día) y Celecoxib (800 mg/día). La mediana de tiempo hasta el fallo de tratamiento fue de 161 días (71).

En pacientes con cáncer de esófago (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide) dos estudios fase II han evaluado la actividad y tolerancia del celecoxib asociado a quimiorradioterapia demostrando su buena tolerancia y actividad, con respuestas completas patológicas del 38 y del 22%. En ambos estudios el tratamiento se mantiene tras la cirugía (durante 6 meses en el estudio de Enzinger o durante 5 años o hasta progresión en el estudio de Mantravadi). Un seguimiento más largo permitirá conocer la capacidad de la terapia de mantenimiento con celecoxib para prolongar la supervivencia (72,73).

ANGIOGÉNESIS

El proceso de crecimiento y metastatización de los tumores dependen de la inducción de la neovascularización a través la adquisición de un fenotipo angiogénico. Aunque los primeros resultados de los ensayos con compuestos dirigidos contra esta diana no han logrado los resultados esperados, se conoce que la terapia antiangiogénica podría mejorar la acción, tanto de la quimioterapia y la radioterapia (74,75) y por otro lado se investiga su capacidad facilitar mecanismos que lleven hacia la cronicidad de la enfermedad tumoral.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es uno de los principales factores angiogénicos y su sobreexpresión se ha puesto de manifiesto en numerosos tumores incluidos TCC. Un estudio fase II con

SU5416, un inhibidor del receptor del VEGF con actividad tirosinasa, mostró tan sólo una tasa de respuestas del 4,5% con una toxicidad importante (cefalea y mialgias) que obligó a la reducción de la dosis la mitad de los pacientes (76). Aunque los agentes antiangiogénicos han mostrado una limitada actividad en monoterapia, sí se han logrado buenos resultados utilizados en combinación con terapias convencionales o con compuestos dirigidos contra nuevas dianas. Un estudio fase I con bevacizumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF, asociado a quimiorradioterapia ha demostrado su tolerabilidad y eficacia en pacientes con TCC de mal pronóstico (77).

David y cols. han mostrado en un estudio fase I combinando bevacizumab con 5-FU, hidroxurea y radioterapia hiperfraccionada (FHx) su buena tolerancia y una tasa de respuestas del 75% (78) y se esperan los resultados de nuevos estudios fase II y fase III que se han puesto en marcha.

Estudios preclínicos que evidencian que la sobreexpresión de VEGF puede estar relacionada con la resistencia a anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR así como investigaciones clínicas en cáncer de colon que han mostrado que la inhibición del VEGF puede revertir esta resistencia (79,80) han llevado al desarrollo de nuevos estudios con estas combinaciones en pacientes con TCC. Los resultados de un estudio fase I que ha sido presentado recientemente en ASCO 2004 con erlotib (150 mg/día) y bevacizumab (con escalada de dosis: 5, 10, y 15 mg/kg i.v. cada 3 semanas) muestran que la combinación es bien tolerada y su eficacia está siendo investigada en una segunda parte del estudio en fase II (51).

SENSIBILIZANTES DE CÉLULAS HIPÓXICAS

La hipoxia es un importante factor de resistencia a la quimiorradioterapia y se ha demostrado su correlación con altas tasa de recurrencia local y mortalidad (81-83). Los sensibilizantes de células hipóxicas tienen la propiedad de ser activos frente a células hipóxicas y tener actividad citotóxica selectiva en condiciones de hipoxia. Un agente biorreductivo, la Tirapazamina ha demostrado su sinergismo *in vitro* con radioterapia y cisplatino

(84,85). En un estudio fase I que combina Tirapazamina con cisplatino y radioterapia en pacientes con TCC localmente avanzado se muestra una supervivencia libre de progresión a los 3 años del 88% y una supervivencia global del 69%, siendo la toxicidad limitante de dosis neutropenia (86). En este estudio se realiza la detección de hipoxia tumoral mediante 18F-misonidazol PET. Esta técnica ha sido también evaluada recientemente con buenos resultados y ha mostrado la asociación específica entre la actividad de la Tirapazamina y las células hipóxicas en TCC (87).

En combinación con quimiorradioterapia un estudio que compara Tirapazamina combinada con quimiorradioterapia con cisplatino vs. quimiorradioterapia con cisplatino/5fluorouracilo y que incluyó a 122 pacientes, mostró beneficios en el control local y en la supervivencia para la rama de la combinación. Los beneficios fueron mayores en aquellos pacientes tratados con Tirapazamina en los que se demostró hipoxia tumoral (88).

Un reciente estudio ha mostrado su tolerabilidad en pacientes con enfermedad recurrente candidatos a reirradiación. El régimen de tratamiento consistió en Tirapazamina (260 mg/m²) y cisplatino (50 mg/m²) las semanas 1, 3 y 5, y Tirapazamina (160 mg/m²) sin cisplatino los días 1, 3, y 5 en la semana 2 o en la semana 2 y 4. La radioterapia fue administrada a dosis de 7.200 cGy en 42 fracciones durante 6 semanas. Las principales toxicidades fueron dermatitis y mucositis. La mediana de supervivencia fue de 10 meses y la supervivencia actuarial a un año fue del 50% (89,90).

CONCLUSIONES

Los nuevos abordajes expuestos y los resultados obtenidos con estos agentes en pacientes con TCC son todavía muy preliminares y es evidente que son necesarios nuevos ensayos que aclaren su verdadero papel en la supervivencia de éstos enfermos así como la definición de factores que nos permitan la selección de pacientes candidatos a estas nuevas terapias y su aplicación individualizada, la mejor manera de administrarlos (posiblemente en combinación con terapias citotóxicas clásicas) y por último, su importante aplicación en el campo de la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
- J. Bourhis, C. Amand, J.-P. Pignon Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 5505.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000; 355: 949-55.
- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
- Degardin M, Oliveira J, Geoffrois L, et al. An EORTC-ECSG phase II study of vinorelbine in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1998; 9: 1103-7.
- Espinosa E, Zamora P, Millà A, et al. A phase II trial of cisplatin and vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 1054-9.

7. Airolidi M, Cattel L, Cortesina G, et al. Gemcitabine and vinorelbine in recurrent head and neck cancer: pharmacokinetic and clinical results. *Anticancer Res* 2003; 23: 2845-52.
8. Wong SJ, Ritch PS, Delzer N, et al. Phase II trial of capecitabine in patients with advanced incurable head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2092.
9. Pivot X, Chamorey E, Guardiola E, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the association capecitabine-cisplatin in head and neck cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 1578-86.
10. Pivot X, Raymond E, Laguerre B, et al. Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 2001; 85: 649-55.
11. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 5508.
12. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 4): S9.
13. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 824-32.
14. Stanton P, Richards S, Reeves J, et al. Epidermal growth factor receptor expression by human squamous cell carcinomas of the head and neck, cell lines and xenografts. *Br J Cancer* 1994; 70: 427-33.
15. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1873-8.
16. Magne N, Pivot X, Bensadoun RJ, et al. The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemo-radiotherapy. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2169-77.
17. Numico G, Colantonio I, Comino A, et al. EGFR and survival of patients with locally advanced head and neck cancer and treated with alternating chemotherapy radiation. Results of a retrospective analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2018.
18. Cetuximab. *Investigators Brochure*. 2003.
19. Trummel JHQ, Raisch KP, Ahmed A. The biological effects of anti-epidermal growth factor receptor and ionizing radiation in human head and neck tumor cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1999; 40: 958.
20. Huang SM, Bock JM, Harari PM: Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935-40.
21. Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 427-33.
22. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1S-13S.
23. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 904-14.
24. Shin DM, Donato NJ, Pérez-Soler R, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1204-13.
25. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3234-43.
26. Kies MS, Arquette MA, Nabell L, et al. Final report of the efficacy and safety of the anti-epidermal growth factor antibody Erbitux (IMC-C225), in combination with cisplatin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to cisplatin containing chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abst. 925.
27. Kies MS, Arquette MA, Nabell L, et al. Final report of the efficacy and safety of the anti-epidermal growth factor antibody Erbitux (IMC-C225), in combination with cisplatin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to cisplatin containing chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 925.
28. Chan ATC, Hsu MM, Goh BC. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma who failed a platinum-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2000.
29. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Cetuximab (C225) plus cisplatin/carboplatin is active in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) progressing on a same dose and schedule platinum-based regimen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abst. 900.
30. Burtneess BA, Li Y, Flood W, et al. Phase III trial comparing cisplatin (C) + placebo (P) to C + anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) C225 in patients (pts) with metastatic/recurrent head & neck cancer (HNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abst. 901.
31. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 5507.
32. Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 5502.
33. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Baselga J, Shin D, et al. Improved preservation of larynx and hypopharynx. *J Clin Oncol (meeting Abstract)* 2005; 23: 5533.
34. Humblet Y, Vega-Villegas E, Mesia R, et al. Phase I study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in patients (pts) with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 5513.
35. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
36. Vanhoefter U, Tewes M, Rojo F, et al. Phase I study of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004, Jan 1; 22 (1): 175-84.
37. Hoffend J, Mohammed A, Eisenhut M, et al. Uptake of the anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000 in tumors of subjects with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 3043.
38. Winkvist E, Nabid A, Sicheri D, et al. A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy radiotherapy (RT). *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* 2002, 21 (abstr 926)
39. Crombet T, Osario M, Cruz T, et al. Use of the anti-EGFR antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 378.
40. Lynch TJ, Bell DW, Sordilla R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 21
41. Magne N, Fischel JL, Dubreuil A, et al. Sequence-dependent effects of ZD1839 ('Iressa') in combination with cytotoxic treatment in human head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 819-27.
42. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1980-7.
43. Cohen EEW, Stenson K, Gustin DM, et al. A phase II study of 250 mg gefitinib (ZD1839) monotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck SCCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 502 (abstr 2021).

44. Raben D, Kane M, Song J, et al. Preliminary report on toxicity of a phase I trial of gefitinib (Iressa™) in combination with radiation/chemotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer (LAHNC) AACR-NCI-EORTC. International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Boston, MA 2003
45. Kane MA, Cohen E, List M, et al. Phase II study of 250 mg gefitinib in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 5586.
46. Wirth LJ, Haddad RI, Wieczorek TJ, et al. Phase I study of gefitinib plus celecoxib in patients with metastatic and/or locally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 5540.
47. Senzer N, Soulieres D, Siu L, et al. Phase 2 evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 2a (abstr 6).
48. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22: 77-85.
49. Lillian L, Siu XC, Tsao M, et al. A phase I/II study of erlotinib (Tarceva) in combination with cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck (HNSCC). AACR-NCI-EORTC International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Boston, MA 2003
50. Forouzes MHB, Takimoto C, de Bono JS, et al. Phase I, pharmacokinetic (PK), and biological studies of the epidermal growth factor-tyrosine kinase (EGFR-TK) inhibitor OSI-774 in combination with docetaxel American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, 2002
51. Rhoades CA, Kraut E, Schuller D, et al. Phase I and II study of OSI-774 and docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 5541.
52. Mauer AM, W Cohen EE, Wong SJ, et al. Phase I study of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, erlotinib, and vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2004; 22: 5539.
53. Rowinsky EK, Windle JJ, Von Hoff DD. Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3631-52.
54. Kies MS, Clayman GL, El Naggar AK, et al. Induction therapy with SCH66336, a farnesyltransferase inhibitor, in squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 20: 225, (abstr 896).
55. Kim ES, Glisson BS, Meyers ML, et al. A phase I/II study of the farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH 66336 with paclitaxel in patients with solid tumors. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 42: 2629.
56. Adams J. Proteasome inhibition in cancer: Development of PS-341. *Semin Oncol* 2001; 28: 613-9.
57. Lebowitz PF, Harkins C, Conley B, et al. Concomitant therapy with proteasome inhibitor, bortezomib, and radiation in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 2010-5.
58. Moon C, Oh Y, Roth JA. Current status of gene therapy for lung cancer and head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5055-67.
59. Clayman GL, Frank DK, Brusio PA, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer as a surgical adjuvant in advanced head and neck cancers. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1715-22.
60. Nemunaitis J, Khuri F, Ganly I, et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 289-98.
61. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med* 2000; 6: 879-85.
62. Fosslien, E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Science* 2000; 30: 3-21.
63. Lin EH, Morris J, Chau NK, et al. Celecoxib attenuated capecitabine induced hand and foot syndrome (HFS) and diarrhea and improved time to tumor progression in metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(Parte 2/2): 138b (Abst. 2364).
64. Altorki NK, Kersztes RS, Port JL, et al. Celecoxib (Celebrex), a selective COX-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(Parte 1/2): 26a (Abst. 101).
65. Nugent FW, Graziano S, Levitan N, et al. Docetaxel and COX-2 inhibition with celecoxib in relapsed/refractory non-small cell lung cancer (NSCLC): Promising progression-free survival in a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 671 (Abst. 2697).
66. Buckstein R, Crump M, Baruchel S, et al. High dose celecoxib and low dose cyclophosphamide for relapsed aggressive histology NHL. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 206 (Abst. 827).
67. Derksen E, Pruthi RS. COX-2 inhibitors in PSA recurrent prostate cancer: A pilot study. *J Urol* 2002; 167 (4): Abst. 1199.
68. Chow LWC. Prospective pilot study of the preoperative use of celecoxib (Celebrex TM) and FEC for the treatment of locally advanced breast cancer. 25th San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2002: Abst.167.
69. Milas L, Kishi K, Hunter N, et al. Enhancement of tumor response to radiation by an inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1501-4.
70. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 2001; 3: 53-61.
71. Zweifel BS, Davis TW, Ornberg RL, et al. Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 6706-11.
72. Glück S, Mackinnon J, Lau H, et al. Metronomic therapy in recurrent and metastatic chemoresistant SCCHN: Data from a pilot study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 513 (abstr).
73. Enzinger PC, Mamon H, Bueno R, et al. Phase II cisplatin, irinotecan, celecoxib and concurrent radiation therapy followed by surgery for locally advanced esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 361 (abstr).
74. Mantravadi RVP, Fineberg N, Ansari R, et al. A phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU), radiation (RT) and celecoxib in patients with resectable esophageal cancer (EC): Preliminary results from the Hoosier Oncology Group (HOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 291 (abstr).
75. Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59: 3374-8.
76. Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, et al. Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to angiostatin. *Cancer Res* 1998; 58: 5686-9.
77. Zahalsky A, Wong RJ, Lis E, et al. Phase II trial of SU5416 in patients with advanced incurable head and neck cancer. Presented at Am Soc Clin Oncol 38th annual meeting, Orlando, FL, May 18-21, 2002
78. Winegarden J, Stenson K, Haraf D, et al. Phase I study of bevacizumab and FHX for poor prognosis head and neck cancer. Presented at Am Head Neck Soc annual meeting, 2002
79. David M, Gustin JW, Haraf D, et al. Phase I study of bevacizumab, fluorouracil, hydroxyurea and radiotherapy (BFHX) for patients with poor prognosis head and neck cancer Proceedings of the AACR (ed 2). Washington, DC, 2003
80. Vilorio-Petit A, Crombet T, Jothy S, et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: A role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 5090-101.
81. Ciardiello RBF, Caputo R, Damiano V, et al. Antitumor activity of ZD6474, a small molecule VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to EGF receptor-targeted drugs *Proc Am Soc Clin Oncol*, Chicago, IL, 2003, 205.
82. Peters LJ. Targeting hypoxia in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 937-40.

83. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 285-9.
84. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW, et al. Oxygenation of head and neck cancer: Changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999; 53: 113-7.
85. Dorie MJ, Brown JM: Tumor-specific, schedule-dependent interaction between tirapazamine (SR 4233) and cisplatin. *Cancer Res* 1993; 53: 4633-6.
86. Brown JM, Lemmon MJ. Potentiation by the hypoxic cytotoxin SR 4233 of cell killing produced by fractionated irradiation of mouse tumors. *Cancer Res* 1990; 50: 7745-9.
87. Rischin D, Peters L, Hicks R, et al. Phase I trial of concurrent tirapazamine, cisplatin, and radiotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 535-42.
88. Hicks R, Rischin D, Fisher R, et al. Superiority of tirapazamine-containing chemoradiation in head and neck cancers showing evidence of hypoxia on 18F-misonidazole (FMISO) pet scanning. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 5520.
89. Pinto H, Le Q, Terris D, et al. Randomized trial of tirapazamine/cisplatin/fluorouracil versus cisplatin/fluorouracil for organ preservation in advanced resectable head and neck cancer. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* 2002; 21 (abstr 904).
90. W Cohen EE, Rosine D, Loh E, et al. A phase I study of cisplatin, tirapazamine and accelerated re-irradiation in unresectable recurrent head and neck cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 5511.

La elección del tratamiento basada en dianas terapéuticas y diferentes mecanismos de acción

J. ALBANELL MESTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

Los extraordinarios avances que han ocurrido en los últimos años en los conocimientos de la biología celular y molecular del cáncer han permitido identificar mecanismos genéticos responsables de que una célula normal adquiera el fenotipo maligno. La tumorigénesis requiere una serie de mutaciones en proto-oncogenes, en genes supresores de tumor y en otros genes para la transformación celular. Actualmente se considera que la formación de un tumor avanzado, potencialmente letal, requiere que las células malignas adquieran las siguientes características:

1. Proliferación celular autónoma.
2. Insensibilidad a señales antiproliferativas.
3. Evasión de apoptosis (muerte celular programada).
4. Capacidad de división indefinida (inmortalidad replicativa).
5. Capacidad de invasión y metástasis.
6. Inducción de angiogénesis.

Cada una de estas características está regulada por una serie de moléculas específicas identificadas mediante experimentos de genética molecular y biología celular. Estos conocimientos han permitido avanzar en la predicción de pronóstico y respuesta terapéutica en determinados tumores, y en la selección de terapias biológicas frente a moléculas específicas. En los últimos años, este abordaje ha permitido el desarrollo de tratamientos frente a moléculas claves, incluyendo anticuerpos anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, etc.), anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab), inhibidores tirosina cinasa del EGFR y/o HER2 (erlotinib, gefitinib, lapatinib, y otros), inhibidores de c-kit/BCR-ABL (STI-571), inhibidores multikinasa (SU11248, sorafenib, etc.), o inhibidores del proteasoma (bortezomib), muchos de ellos aprobados por la FDA en EE.UU. y algunos de ellos en otros países para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Dada la mayor selectividad de estos tratamientos frente a las células malignas en comparación con la quimioterapia convencional, las terapias biológicas presentan *a priori* al menos dos ventajas evidentes: menos efectos secundarios, y tratamiento del

cáncer según las características moleculares del tumor. Además de los beneficios conocidos de diversas terapias biológicas en tumores avanzados, este año por primera vez se ha constatado su beneficio en el tratamiento adyuvante del cáncer, en concreto con el uso de trastuzumab en pacientes operadas de cáncer de mama HER2+. Es sin duda un paso fundamental en la concepción del tratamiento del cáncer que debe servir de modelo para avanzar hacia la prevención de recaídas mediante abordajes biológicos en la mayoría de pacientes afectados de cánceres operables.

Además de la terapia molecular frente a la célula cancerosa, hemos vivido recientemente el éxito de la terapia anti-estroma. Así, uno de los resultados más esperados de los últimos años era conocer el beneficio potencial de la terapia anti-angiogénica. En los años 70, el Dr. Judah Folkman formuló la hipótesis de que los tumores no podrían crecer más allá de unos milímetros en ausencia de la formación de nuevos vasos (neoangiogénesis). Hasta el año 2003, en diversos estudios randomizados con fármacos anti-angiogénicos no se había constatado que estos tratamientos aumentarían la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, en ASCO 2003 se reportó que la adición del fármaco anti-angiogénico bevacizumab a la quimioterapia estándar aumentaba la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal metastático, lo que ha llevado a su aprobación en el tratamiento de primera línea de esta enfermedad. A estos datos hay que sumar resultados muy prometedores con bevacizumab en otros tumores, como cáncer de mama y pulmón. Este "amplio espectro" de acción de bevacizumab apunta a la angiogénesis como una diana central del estroma de la mayoría de tipos tumorales, y ello lo diferencia de las terapias más tumor-específicas –p. ej. trastuzumab y cáncer de mama; erlotinib y cáncer de pulmón (y otros)–, por citar algunos ejemplos. Estos resultados ilustran el concepto de que esta vía de investigación es válida y justifica los esfuerzos en seguir desarrollando nuevas terapias moleculares, y de manera complementaria identificar marcadores de respuesta o resistencia a estas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albanell J. Nuevas perspectivas terapéuticas. En: Medicina Interna (Farreras-Rozman, Sección Oncología), XV edición. Pàg. 1160-2; 2004.
2. Albanell J, Ross J, Pronk L, Gascon P. Monoclonal antibody strategies for targeting HER-2. En: Cancer Target Discovery and Development for the Humana Press. Bev Teicher's Oncology Drug Discovery and Development series (editors: Drs. Richard A Shimkets & William LaRoche) (en prensa).
3. Baselga J, Albanell J. Mechanisms of action of anti-HER2 antibodies. *Annals of Oncology* 12 (Suppl 1): S35-41, 2001.
4. de Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the potential of bevacizumab in other indications: metastatic renal cell, non-small cell lung, pancreatic and breast cancer. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 3): 46-56.
5. Díaz-Rubio E, Schmoll HJ. The future development of bevacizumab in colorectal cancer. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 3): 34-45.
6. Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 3): 11-6.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
8. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, et al. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: 464-72.
9. 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 (13): 3267-79.
10. Montagut C, Gallen M, Albanell J. VEGFR as a pharmacological target. *Cancer & Chemotherapy Reviews*. (en preparación).
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I. 2005 Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.

Tratamiento integral del linfoma folicular

A. RUEDA DOMÍNGUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Málaga

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son la segunda neoplasia que más está aumentando su incidencia en los países occidentales después del melanoma maligno. El linfoma folicular (LF) supone el 20% de todos los LNH, pero su incidencia aumenta rápidamente hasta el punto de que en EE.UU. la incidencia es cercana a la del linfoma difuso de células grandes B. En la mayoría de los casos el LF se diagnostica en estadios avanzados (85-90%), situación clínica que clásicamente se ha considerado incurable y caracterizada por una buena respuesta a tratamientos sucesivos que se siguen, de forma invariable, de recaídas que requieren nuevos tratamientos. El paciente fallece cuando el linfoma manifiesta refractariedad al tratamiento o se transforma en linfoma agresivo.

Los agentes terapéuticos disponibles para el tratamiento del LF son múltiples y variados. Desde la monoquimioterapia (alquilantes o análogos de las purinas) al tratamiento quimiorradioterápico intensivo seguido de trasplante alogénico de médula ósea, el abanico de posibilidades es múltiple (Tabla I). Estos tratamientos se diferencian en su actividad, rapidez para obtener una respuesta y en el perfil de toxicidad aguda o crónica. Sin

embargo, hasta la década que vivimos, ningún tratamiento había conseguido cambiar la historia natural de esta neoplasia, y la mejoría obtenida en la supervivencia global ha sido muy discreta (1).

Durante la década de los 90 los anticuerpos monoclonales han irrumpido con fuerza en el arsenal terapéutico oncológico. En el caso de los linfomas B, los más activos son los dirigidos contra el antígeno CD-20. Actualmente 3 anticuerpos monoclonales anti-CD20 están comercializados para uso clínico en Europa o Estados Unidos.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal libre muy activo en el tratamiento del LF. Ejerce su acción a través de mecanismos inmunológicos (activando el complemento o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo) o bien, induciendo directamente apoptosis en la célula maligna (2). Además, rituximab actúa aumentando la sensibilidad de la célula maligna a la quimioterapia (3). Este mecanismo de acción ha conseguido el mayor avance en el tratamiento del linfoma folicular que hemos observado en los últimos 40 años. La combinación de rituximab con varios esquemas de quimioterapia, la llamada inmuoquimioterapia, aumenta de forma espectacular la eficacia de la quimioterapia y la duración de su efecto; además, existen datos cada vez más sólidos de que puede aumentar la supervivencia. En la tabla II se muestran los resultados de los 4 ensayos aleatorizados que han comparado la combinación de quimioterapia, frente a la combinación de rituximab con la misma quimioterapia en el tratamiento del LF avanzado. Dos de estos 4 ensayos ya se encuentran publicados en revistas de prestigio (4,5).

Los otros dos anticuerpos monoclonales anti-CD20 comercializados se presentan ligados a isótopos radiactivos, lo que añade un nuevo mecanismo de acción a los comentados en el caso de rituximab. La radiación emitida por el isótopo no sólo puede destruir a la célula a la que se ha ligado el anticuerpo, sino que también puede matar células cercanas que carezcan del antígeno diana.

Bexxar[®] es la combinación de un anticuerpo murino anti-CD20 (tositumomab) con un isótopo emisor de radiación gamma (¹³¹I) que se encuentra comercializado en EE.UU. Su actividad en el tratamiento del linfoma folicular recidivado o refractario ha sido ampliamente demostrada (6), incluso con la obtención de remisiones

TABLA I

OPCIONES TERAPÉUTICAS DISPONIBLES	
<i>Tratamientos</i>	<i>Nuevas terapias</i>
Monoquimioterapia	Rituximab en monoterapia
Clorambucilo	Sin mantenimiento
Ciclofosfamida	Con mantenimiento
Fludarabina	Inmuoquimioterapia (IQT)
PoliQT sin antraciclinas	R-CVP
CVP/COP	R-CHOP
PoliQT con antraciclinas	R-Fludarabina
CHOP	Radioinmunoterapia (RIT)
PoliQT + Interferon	Zevalin [®]
PoliQT con fludarabina	Bexxar [®]
FND	QT seguida de RIT
FC	IQT seguida de RIT
Seguimiento y tratamiento en la progresión	

TABLA II

RITUXIMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR AVANZADO

<i>Autor</i>	<i>Régimen</i>		<i>p</i>
Hiddemann et al.	CHOP (n = 205)	R-CHOP (n = 223)	
Respuestas	90%	96%	0,011
Mediana al fallo	31 meses	No alcanzada	< 0,0001
Marcus et al.	CVP (n = 159)	R-CVP (n = 162)	
Respuestas	57%	81%	< 0,0001
Mediana al fallo	7 meses	27 meses	< 0,0001
Herold et al.	MCP (n = 96)	R-MCP (n = 105)	
Respuestas	75%	92%	< 0,001
Mediana al fallo	19 meses	No alcanzada	< 0,0001
Salles et al.	CHVP (n = 175)	R-CHVP (n = 184)	
Respuestas	85%	94%	< 0,0001
Mediana al fallo	No alcanzada	No alcanzada	

de larga duración (más de 5 años). Tres estudios fase II han valorado su utilidad en el tratamiento de primera línea. Kaminski y cols. han comunicado los resultados de la utilización de Bexxar® como agente único en el tratamiento de primera línea de un grupo muy seleccionado de pacientes con LF avanzado. Los resultados son muy prometedores: tasa de respuesta del 95% (75% RC) y

supervivencia libre de progresión a 5 años del 60% (7). Los otros dos estudios han valorado la administración de Bexxar® para consolidar la reapuesta a quimioterapia de primera línea con CHOP (8) o fludarabina (9); los resultados de estos dos estudios, aunque con corto seguimiento, son prometedores.

El otro radioinmunoisótopo también se encuentra comercializado en Europa. Zevalin® es el anticuerpo monoclonal murino padre de rituximab (ibritumomab) unido, mediante un potente quelante (tiuxetan), con un isótopo preferentemente emisor de radiación β (Y^{90}). La actividad demostrada en enfermedad recidivada o refractaria es similar a la observada con Bexxar® (6). Un ensayo aleatorizado ha comparado la administración de Zevalin® frente a seguimiento en pacientes con LF avanzado que han respondido a varios esquemas de quimioterapia de primera línea. Este ensayo multinacional finalizó su reclutamiento hace un año, pero aún no disponemos de resultados acerca de la eficacia.

La introducción de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de primera línea del linfoma folicular está cambiando la historia natural de esta enfermedad, y ya existen evidencias de que estamos asistiendo a una mejoría evidente de la supervivencia de nuestros pacientes (10). La asociación de estos fármacos con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del LF avanzado debe seguir los mismos principios recomendados para el tratamiento quimioterápico exclusivo (Tabla III).

TABLA III

RECOMENDACIONES PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR

Elegir un tratamiento que:

Mejore el tiempo a la progresión (¿y la supervivencia?)

Sin excesiva toxicidad:

Aguda

Cardiaca

Segundas neoplasias

Sin comprometer futuras posibilidades de tratamiento

Teniendo en cuenta:

Preferencias del paciente

Edad y comorbilidad

Experiencia y capacidad tecnológica del centro

Ensayos clínicos disponibles

Coste

BIBLIOGRAFÍA

- Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5019-26.
- Maloney DG. Immunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: monoclonal antibodies and vaccines. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6421-8.
- Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24: 2121-43.

4. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
5. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
6. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 101: 391-8.
7. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441-9.
8. Press OW, Unger JM, Brazier RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003; 102: 1606-12.
9. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5696-704.
10. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8447-52.

Estrategia anti-VEGF en el cáncer de colon: hacia un nuevo estándar de tratamiento

C. VALVERDE, M. PARERA, E. CASADO, F. J. RAMOS, T. MACARULLA, J. TABERNERO CATURLA

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

CONCEPTO E IMPORTANCIA DE LA ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER

La angiogénesis es un proceso complejo que lleva a la formación de nuevos vasos a partir de otros preexistentes, habiéndose descrito distintas fases: a) iniciación de la respuesta por factores angiogénicos, estimulados por hipoxia principalmente; b) rotura de la membrana basal; c) degradación de la matriz extracelular; d) migración y proliferación de las células endoteliales y de soporte; e) estabilización de la nueva red con interacción de las células endoteliales con las células perivasculares; y f) remodelación vascular. Dicho proceso está regulado de forma estricta en condiciones normales en cada una de las fases anteriores, tanto por sustancias proangiogénicas como VEGF, TGF o PDGF como por sustancias inhibitoras como angiostatina, endostatina, trombospondina-1, interferón, etc. Este exquisito equilibrio se ve alterado en un determinado momento de la historia natural de la célula tumoral, dando lugar al llamado "switch angiogénico", que marca el paso a un fenotipo invasivo.

HISTORIA

Ya en 1971, Judah Folkman propuso la hipótesis de que el proceso tumoral dependía de la angiogénesis y, por tanto, su inhibición podría ser una estrategia para evitar el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. En 1984 se purificó el primer factor angiogénico, el factor de crecimiento de fibroblastos; y en 1989 tuvo lugar el descubrimiento del que se ha considerado el más potente y específico mediador de la respuesta angiogénica: el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), por Napoleone Ferrara. A partir de este punto se inicia la carrera en la experimentación con inhibidores de la angiogénesis, pasando a un marcado desarrollo en ensayos clínicos a partir de 1999.

VEGF Y SU RECEPTOR (VEGFR)

Cuando hablamos de VEGF como regulador de la angiogénesis vascular en realidad nos estamos refiriendo

a VEGF-A, un miembro de la familia VEGF, que incluye otros miembros relacionados tales como VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D (estos dos últimos implicados en la angiogénesis linfática), VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PlGF). Las células tumorales principalmente, pero también las células estromales circundantes al tumor, son capaces de producir VEGF en respuesta a la hipoxia y la hipoglicemia. Para realizar sus principales funciones (Tabla I), VEGF interacciona fundamentalmente con dos receptores con actividad tirosina-cinasa (TK): VEGFR-1 (o Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1 o KDR). Ambos tienen un dominio extracelular formado por siete bucles similares a las inmunoglobulinas, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con una región TK. Hasta el momento, la evidencia apunta a que el principal mediador de las funciones de VEGF es el VEGFR-2, habiéndose incluso atribuido a VEGFR-1 un papel inhibitor, en especial durante el desarrollo embrionario, al secuestrar VEGF e impedir su unión a VEGFR-2 (1).

TABLA I

PRINCIPALES FUNCIONES DE VEGF

Proliferación de células endoteliales mediante activación de la vía de las MAP kinasas
Antiapoptosis mediante la vía de PI3K/Akt e inducción de la expresión de Bcl-2 y A1
Vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular
Induce las metaloproteínas de matriz y el activador de plasminógeno tipo urokinasa y tisular potenciando la invasión
Migración de células endoteliales
Remodelación tisular
Potencia la quimiotaxis de monocitos, aumenta la producción de células B y de células mieloides inmaduras

ESTRATEGIAS EN EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Con lo expuesto hasta ahora es evidente el beneficio potencial de la manipulación de la vía del VEGF.

Existen múltiples estrategias para conseguirlo, pero sólo dos están siendo ampliamente desarrolladas en ensayos clínicos (Fig. 1). La primera es la generación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF en sí, como bevacizumab; o contra el dominio extracelular del receptor de VEGF (VEGFR), como IMC-1C11. La segunda emplea pequeñas moléculas con actividad inhibitora de la TK del VEGFR, algunas específicas del VEGFR -como PTK787/ZK222584 (Vatalanib) y SU5416 (Semaxanib)- y otras que a su vez inhiben otros receptores con actividad TK- como ZD6474, AEE788, SU6668, SU11248 (Sutinib) o AMG706. Otras estrategias todavía menos desarrolladas consisten en la administración de receptores solubles del VEGF, como VEGF-Trap; y la administración de ribozimas dirigidos a disminuir la producción de VEGFR.

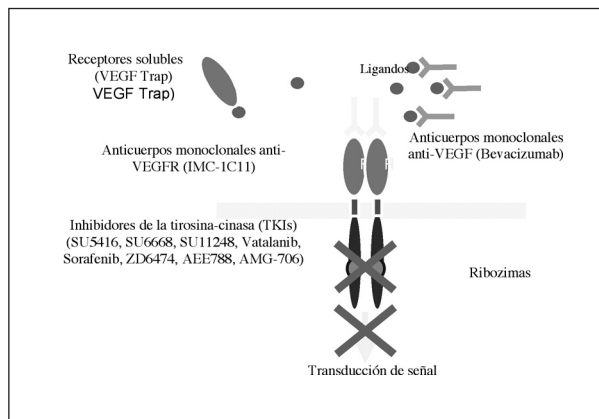


Fig. 1. Estrategias para inhibir la vía del VEGF.

En los siguientes apartados se presentará el estado actual del desarrollo de bevacizumab en cáncer colorrectal, así como el de otros agentes antiangiogénicos, en especial PTK787/ZK222584.

DESARROLLO DE BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra VEGF. Bevacizumab ha demostrado un incremento significativo en la tasa de respuestas, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en cáncer colorrectal metastático (CCRm) con esquemas basados en irinotecán, oxaliplatino y fluoropirimidinas (Tabla II), tanto en primera línea (2-4), como en pacientes más refractarios (5), con un perfil de seguridad aceptable (6) (Tabla III), destacando como efectos secundarios más característicos un aumento en la incidencia de hipertensión, proteinuria, dificultad para la cicatrización y aunque muy infrecuentemente pero de forma característica predisposición a la perforación intestinal. En base a estos estudios, bevacizumab ha conseguido la aprobación para el tratamiento en primera línea del CCRm en combinación con regímenes de quimioterapia basados en 5-fluorouracilo con ácido folínico con o sin irinotecán.

Se encuentran en marcha varios estudios de bevacizumab en combinación con fluoropirimidinas con o sin oxaliplatino en la adyuvancia de pacientes con cáncer de colon estadio III y II de alto riesgo tras cirugía radical: AVANT, QUASAR2 o NSABP C08. Asimismo, se está evaluando el papel de bevacizumab en enfermedad metastásica con distintas secuencias de tratamiento quimioterápico (incluyendo la sustitución de 5-fluorouracilo en infusión por capecitabina) y en el contexto de pacientes de mayor edad (> 70 años) y fragilidad (ECOG 2). Por ejem-

TABLA II

ESTUDIOS DE BEBACIZUMAB (BEV) EN COMBINACIÓN CON DISTINTOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Autor	Fase	Brazo	Tasa respuesta (%)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global (meses)
Hurwitz					
(2)	III	IFL + placebo	34,8	6,2	RR 0,54*
		IFL + Bev	44,8	10,6	15,6
		5-FU/LV + Bev	40	8,8	20,3
					18,3
Kabbinavar					
(3)	II	5-FU/LV + placebo	15,2	5,5	RR 0,50*
		5-FU/LV + Bev	26	9,2	12,9
					RR 0,79
Kabbinavar					
(4)	II	5-FU/LV o IFL	24,5	5,6	RR 0,63*
	III	5-FU/LV + Bev	34,1	8,8	14,6
					RR 0,74*

*Estadísticamente significativo.

TABLA III
PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS DE BEVACIZUMAB Y RECOMENDACIONES DE MANEJO

<i>Efecto adverso</i>	<i>Incidencia aproximada combinado con quimioterapia</i>	<i>Recomendaciones observaciones</i>
Tromboembolismo venoso	2%	
Tomboembolismo arterial (TEA)	0,5%	Mayor riesgo en pacientes mayores de 65 años y con antecedentes de TEA
Hemorragia	Grado 1-2 50% (epistaxis lo más común) Grado 3-4 3-4%	1. Aparentemente, el tratamiento previo con AAS a bajas dosis no incrementa el riesgo de sangrado 2. Contraindicado su uso en pacientes con metástasis no tratadas del sistema nervioso central
Dificultad para cicatrización/sangrado postoperatorio	Cirugía durante el tratamiento: 10% Cirugía 28-60 días previos: 2%	Se recomienda suspender el tratamiento durante al menos las 6 semanas previas a cirugía electiva (no está contraindicada la cirugía de emergencia) y al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada
Hipertensión arterial	11-32%	1. Administrar a pacientes con TA normal (aunque se acepta $\leq 150/90$), monitoreando la tensión arterial durante la terapia 2. Se puede tratar la hipertensión con más de un fármaco, pero si no se puede controlar la terapia debe interrumpirse permanentemente 3. Es necesario un seguimiento de la hipertensión y los agentes antihipertensivos se deben ir retirando poco a poco tras finalizar el tratamiento con bevacizumab
Proteinuria	22-38% (mayoría de grado 1)	Suele recuperarse tras la suspensión del tratamiento
Perforación gastrointestinal	1,4-2%	1. Evitar factores de riesgo reconocidos (más del 50% pacientes tenían uno o más): Diverticulitis aguda Obstrucción gastrointestinal Tumor primario <i>in situ</i> Carcinomatosis peritoneal Historia de irradiación abdomino-pélvica 2. Suspender definitivamente la terapia en pacientes que presenten perforación

plo, el ensayo fase III del TTD se ha diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de bevacizumab solo o en combinación con capecitabina y oxaliplatino, como terapia de mantenimiento, tras tratamiento inicial de quimioterapia con capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab.

Otra posible aproximación es la combinación de agentes antiangiogénicos con terapias dirigidas específicamente a otras vías de señalización importantes para la célula tumoral. De especial interés es la combinación con inhibidores de la vía del EGFR, habiéndose demos-

trado sinergismo en estudios preclínicos. En base a ello se han diseñado estudios como el BOND-2, un estudio fase II randomizado que evalúa la combinación de bevacizumab/cetuximab y bevacizumab/cetuximab/irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal avanzado refractario a irinotecan, cuyos resultados preliminares muestran una mejoría en cuanto a tasa de respuestas y tiempo a la progresión respecto a controles históricos sin bevacizumab (7).

Se encuentran también en marcha otros estudios en combinación con el inhibidor de TK de EGFR erlotinib (Tarceva®).

DESARROLLO DE PTK787/ZK222584

PTK787/ZK222584 (vatalanib) es un agente oral inhibidor de la TK del VEGFR. Se ha evaluado su seguridad y eficacia combinado con FOLFIRI en primera línea de CCRm en un estudio fase I/II, mostrando en 17 pacientes evaluables un 41% de respuestas parciales (RP) y enfermedad estable (EE) en un 47%. Asimismo se han comunicado los resultados preliminares de un estudio fase III de FOLFOX4 con PTK/ZK *versus* el mismo esquema con placebo en primera línea CCRm (CONFIRM-1) (6) mostrando una reducción relativa del riesgo de 12%, no estadísticamente significativa, en cuanto a supervivencia libre de progresión a favor del brazo con PTK/ZK, estando aún pendientes para final de 2006 los resultados en cuanto a supervivencia global. A destacar un perfil de toxicidad similar a otros inhibidores de la vía del VEGF, pero sin aumento en la incidencia de hemorragia y de perforaciones intestinales comparado con placebo. En este último estudio se realizó un análisis exploratorio planificado, que mostraba un

mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con niveles altos de LDH (estadísticamente significativo). También se esperan para 2006 los resultados definitivos del estudio CONFIRM-2, que compara los mismos brazos de tratamiento pero en segunda línea de CCRm. A juzgar por los resultados de un análisis intermedio, se corrobora el beneficio en supervivencia libre de enfermedad en pacientes con niveles de LDH altos, aunque es difícil que demuestre beneficio en cuanto al objetivo principal: supervivencia global.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En resumen, bevacizumab ha demostrado una mejoría sustancial en la tasa de respuestas, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico combinado con quimioterapia basada en 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino. Queda aún por definir el esquema, dosis, secuencia y duración óptimos del tratamiento de combinación con quimioterapia y otras terapias dirigidas, el papel del tratamiento de mantenimiento con bevacizumab en monoterapia, así como el papel en pacientes más frágiles y en el contexto adyuvante. También será necesario un mayor conocimiento sobre el manejo de los efectos adversos, como el tipo de antihipertensivo óptimo, y un mejor control de los factores de riesgo que nos permitan minimizar estos efectos. Preguntas estas para las que tendremos respuestas en los próximos años, con los resultados de los ensayos clínicos actualmente en marcha. Asimismo cabe destacar el inminente desarrollo de las terapias dirigidas frente a la TK del VEGFR, abriendo así un importante campo de investigación en el que se han depositado grandes expectativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 2003; 9: 669-76.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
3. Kabbinavar F, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluoracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
4. Kabbinavar F, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined Analysis of efficacy: The addition of Bevacizumab to Fluorouracil /Leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-12.
5. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 1s(A2).
6. Hochster HS, Welles L, Hart L, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 & 2 Studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 249s (A3515).
7. Hecht JR, Trarbach T, Jaeger E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluoracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 2s (A3).
8. Saltz LB, Lenz HJ, Hochster H, et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 248s (A3508).

Papel de erlotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón

D. ISLA CASADO

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

Erlotinib es una molécula pequeña de administración oral, una quinazolina, un potente, reversible y altamente específico inhibidor de la tirosín cinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TK), que compete con la unión del ATP en el dominio intracelular de la tirosín cinasa inhibiendo la autofosforilación del receptor y bloqueando la transducción de señales.

El estudio fase I de Hidalgo y cols. (1) define para erlotinib una máxima dosis tolerable de 150 mg/día, siendo las toxicidades limitantes de dosis diarrea y/o rash cutáneo. En un estudio fase II (2) en 57 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que expresaban EGFR y previamente tratados con QT basada en platino (82% de los pacientes dos o más líneas), erlotinib consigue una respuesta de 12,3%, mediana de supervivencia de 8,4 meses y a 1 año del 40%, y mejora en los síntomas relacionados con la enfermedad, siendo la toxicidad rash (75%) y diarrea (56%). En el análisis multivariante, rash fue el más importante predictor de supervivencia, pero no la intensidad de expresión de EGFR. Se encuentra en marcha un estudio en el que los pacientes son tratados con dosis crecientes de erlotinib hasta que aparece rash, con la finalidad de clarificar la relación entre rash y los resultados clínicos (3).

Como consecuencia de estos resultados, se pone en marcha un estudio fase III (4,5) (NCIC CTG BR.21) con erlotinib vs. placebo en CPNM avanzado tras fallo a una o dos líneas de QT y PS 0-3. Se incluyen 731 pacientes que se aleatorizan 2:1 a recibir erlotinib 150 mg/día vs. placebo. La respuesta objetiva fue de 8,9% y la mediana de supervivencia de 6,7 meses vs. 4,7 meses para placebo (HR 0,73, $p < 0,001$) (Fig. 1), con mejoría de síntomas relacionados con la enfermedad y de calidad de vida. La toxicidad más frecuente fue rash (76%) y diarrea (55%). En el análisis multivariante para supervivencia, determinan diferencias significativas recibir erlotinib, origen asiático, adenocarcinoma y no-fumador (condiciona la única interacción de un subgrupo con erlotinib, aunque no se realizó estratificación según este factor, existiendo además diferencias farmacocinéticas para erlotinib observadas en fumadores precisando tal vez por ello una dosis superior); pero no el *status* de expresión de EGFR, la presencia de mutaciones EGFR o el nº de copias EGFR (Fig. 2) (aunque el nº de muestras para el análisis molecular fue sólo de aproximada-

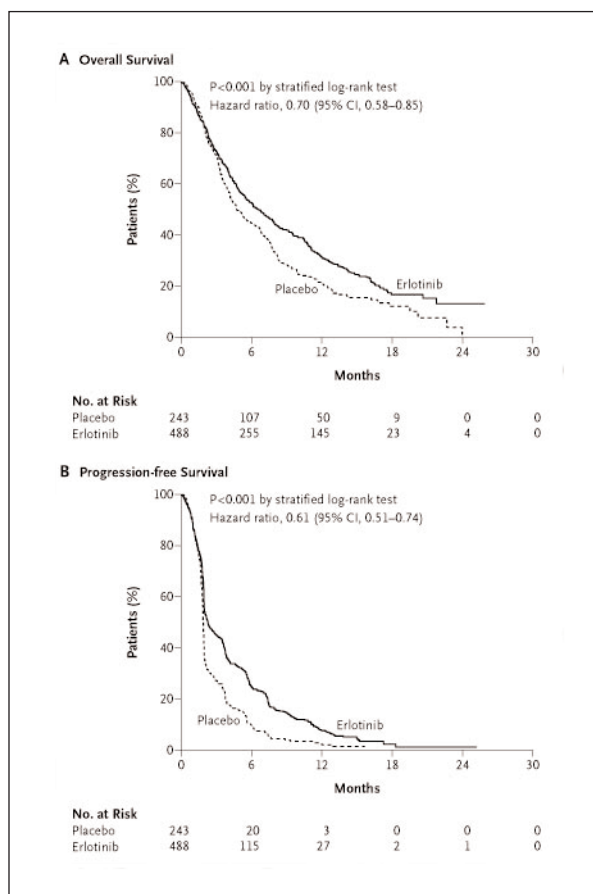


Fig. 1. Estudio NCIC-CTG-BR.21: supervivencia global y libre de progresión.

mente un tercio con algunos hallazgos moleculares atípicos probablemente consecuencia de deficiencias técnicas). En relación con los resultados de este estudio, se obtiene la aprobación por parte de las autoridades sanitarias (FDA en noviembre de 2004 y EMEA en septiembre de 2005) para la administración de erlotinib tras fallo al menos a una línea de QT en CPNM.

Dos estudios fase III han valorado erlotinib en combinación con QT estándar basada en platino para confirmar su sinergia observada en modelos preclínicos. Se llevan a cabo los estudios TALENT y TRIBUTE en 1ª

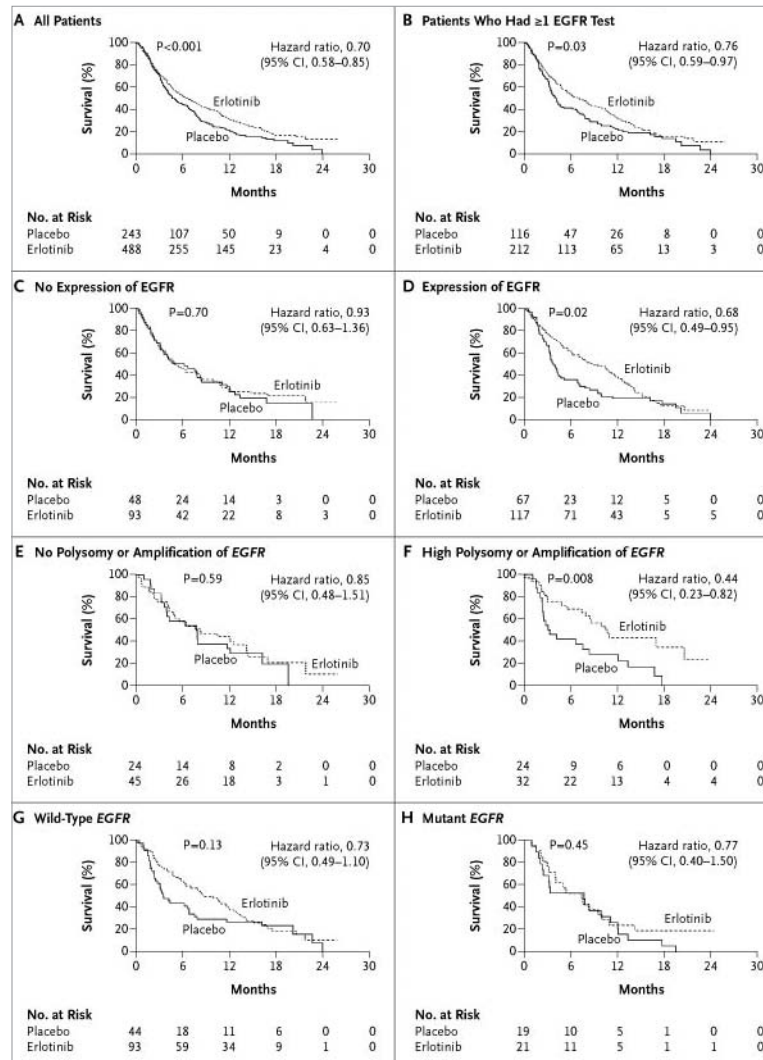


Fig. 2. Estudio NCIC-CTG-BR.21: análisis de supervivencia según diferentes marcadores moleculares.

línea de CPNM avanzado. En el estudio TALENT (6) se incluyen 1.172 pacientes de países no norteamericanos aleatorizados a recibir cisplatino/gemcitabina x 6 ciclos \pm erlotinib hasta progresión. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia y tiempo a la progresión. En el estudio TRIBUTE (7) se incluyen 1.059 pacientes, todos ellos en EE.UU. El diseño es idéntico a TALENT excepto la combinación de QT que se basa en carboplatino/paclitaxel. No hay tampoco diferencias en supervivencia y tiempo a la progresión, aunque sí en el tiempo a la progresión sintomática favorable a erlotinib. También en el estudio TRIBUTE en el análisis del subgrupo de no-fumadores se observan diferencias significativas en supervivencia para la combinación de QT con erlotinib, tal vez en rela-

ción con la presencia de mutaciones EGFR en dicho subgrupo. En el análisis de marcadores moleculares realizado, no se observaron diferencias en ninguno de los dos estudios. En el estudio TRIBUTE se demuestra que las mutaciones EGFR son un factor pronóstico de supervivencia pero no predictivo, mientras que las mutaciones de K-RAS determinan peores resultados para pacientes tratados con erlotinib (8). Las posibles razones para explicar los resultados negativos de la asociación de erlotinib a QT serían: interacción negativa por la administración concomitante al menos para determinados subgrupos de pacientes, necesidad de mejor selección de la población a estudio, etc.

En subgrupos que no son buenos candidatos a recibir quimioterapia, como en ancianos, la baja toxicidad y la

administración oral de erlotinib son características potencialmente ideales para su uso. Se han realizado valoraciones retrospectivas de estudios con erlotinib (estudio BR.21) (9), y también estudios prospectivos demostrándose actividad con buena tolerancia (10). Igualmente en pacientes con *performance status* 2, el perfil favorable de toxicidad de erlotinib lo convierte en un fármaco atractivo. Se ha cerrado en octubre de 2005 el estudio fase II S0341 para 1ª línea de tratamiento en CPNM avanzado y PS = 2.

En la actualidad se diseñan estudios prospectivos teniendo en cuenta los datos disponibles sobre factores predictivos clínicos. En carcinoma bronquioloalveolar se consiguen resultados muy satisfactorios, sobre todo en pacientes no-fumadores (11). Se encuentra en marcha en 1ª línea el estudio fase II randomizado CALGB 30406 en adenocarcinoma y no-fumadores con carboplatino/paclitaxel ± erlotinib; también en marcha está el estudio fase II con erlotinib en el Dana Farber Cancer Institute para mujeres, no-fumadoras y adenocarcinoma.

Otros estudios se realizan sin considerar la selección de pacientes. Giaccone y cols. (12) administran erlotinib en 54 pacientes pero realizándose diferentes determinaciones moleculares, consiguiendo 23% de respuestas objetivas y larga supervivencia. En España está abierto el estudio TARGET para tratamiento con erlotinib en cualquier línea de QT, pudiéndose realizar la determinación de mutaciones EGFR dentro del estudio SLADB del GECP.

Se han diseñado estudios que contemplan inicialmente la determinación del *status* de expresión EGFR y otras posibles determinantes de eficacia para conocer su valor pronóstico en pacientes que van a recibir 1ª línea con QT basada en platino: si no progresión a QT 1ª línea se administra erlotinib o placebo (estudio SATURN); si progresión a QT 1ª línea los pacientes se randomizan a erlotinib, pemetrexed o docetaxel (estudio TITAN).

En definitiva, en relación con la necesidad de selección de pacientes clínica (adenocarcinoma, no-fumadores, mujeres, asiáticos) y molecular (mutaciones, FISH e IHQ de EGFR; mutaciones K-RAS e IHQ de p-AKT, etc.) para recibir tratamiento con erlotinib, disponemos pues de datos retrospectivos sobre factores predictivos y pronósticos de diferentes estudios que deberán clarificarse prospectivamente.

La asociación de erlotinib (150 mg/d) con bevacizumab (15 mg/kg/21 d) es muy activa como se ha podido demostrar en un estudio fase I/II (13) en 40 pacientes con CPNM no-escamoso pretratados. La toxicidad fue aceptable sin que se observara interacción farmacocinética entre los dos fármacos, 20% de respuestas objetivas, supervivencia mediana de 12,6 meses y a 1 año del 54,2%. Como consecuencia de estos resultados, se encuentran en marcha tras fallo a una 1ª línea de QT un estudio fase II randomizado para evaluar esta combinación, docetaxel con bevacizumab y docetaxel con placebo (estudio OSI 2950); y un estudio fase III que compara dicha combinación con erlotinib sólo (estudio OSI 3364g).

En estadios III irresecables se ha realizado un ensayo fase I (14) para comprobar los resultados de estudios preclínicos sobre aumento de eficacia de RT al asociar inhibidores de EGFR-TK, con 2 brazos: CDDP/VP-16 + erlotinib + RT concomitante y después docetaxel como consolidación, o paclitaxel/carboplatino de inducción a RT + paclitaxel/carboplatino + erlotinib concomitantes. La dosis de erlotinib se escala en ambos brazos de 50 mg/día a 150 mg/día. La adición de erlotinib resulta posible sin aumento de toxicidad. Se encuentran ya en marcha ensayos en los que se administra erlotinib como consolidación a quimiorradioterapia, o concomitante con radioterapia en pacientes con malas condiciones físicas.

Las líneas de investigación se orientarán hacia un mejor conocimiento de los marcadores de eficacia, la posibilidad de determinación conjunta de ellos y con métodos de análisis moleculares estandarizados, la realización de estudios prospectivos con brazo control que permitan definir mejor factores predictivos y pronósticos, estudios farmacodinámicos de valoración de diferentes marcadores predictivos (15). Otras líneas valoran la combinación óptima de erlotinib con otras terapias (p.e. pemetrexed en el estudio CAT, bevacizumab, otras terapias dirigidas, etc.) y con QT, la posibilidad de escalar dosis condicionada por el rash y su relación con la eficacia (3). En estadios precoces, se estudia la administración de erlotinib vs. placebo como tratamiento adyuvante tras QT basada en platino, con análisis molecular en tejido tumoral. En metástasis cerebrales se están llevando a cabo estudios fase I/II en Europa con radioterapia concomitante con erlotinib.

BIBLIOGRAFÍA

- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3267-79.
- Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond L, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3238-47.
- Mita CA, Schwartz G, Mita MM, et al. A pilot, pharmacokinetic and pharmacodynamic study to determine the feasibility of inpatient dose escalation to tolerable rash and the activity of maximal doses of erlotinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 203s (abstr. 3045).
- Shepherd F, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-Molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna E, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small

- cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 617 (abstr. 7010).
7. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. Tribute: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
 8. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900-9.
 9. Kris MG, Sandler A, Miller V, et al. Cigarette smoking history predicts sensitivity to erlotinib: results of a phase II trial in patients with bronchioalveolar carcinoma (BAC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 631S.
 10. Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva®) tablets. *The Oncologist* 2005; 10: 461-6.
 11. Jackman D, Lucca J, Fidias P, et al. Phase II study of the EGFR tyrosine inhibitor erlotinib in patients > 70 years of age with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2005; 49: S62.
 12. Giaccone G, Le Chevaliere T, Thatcher N, et al. A Phase II study of erlotinib as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 638 (abstr. 7073).
 13. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2544-55.
 14. Hoffman PC, Mauer M, Haraf DC, et al. A phase I study of erlotinib in combination with chemoradiation for unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 648s (abstr. 7113).
 15. Felip E, Rojo F, Heller A, et al. Phase II pharmacodynamic trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based therapy: preliminary results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 645s (abstr. 7100).

Factores de riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia: recomendaciones internacionales

A. M. CASAS FERNÁNDEZ DE TEJERINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La neutropenia inducida por quimioterapia, incluyendo la neutropenia febril, es la toxicidad limitante de dosis más importante de muchos de los actuales regímenes de tratamiento sistémico de quimioterapia (1). La neutropenia febril y sus complicaciones se asocian con un incremento importante de la morbilidad y mortalidad de los pacientes oncológicos así como de los costes sanitarios, debido a la mayor necesidad de hospitalización, uso de antibióticos y antifúngicos de coste elevado. Otras consecuencias muy importantes son las reducciones de dosis y retrasos en la administración del tratamiento que pueden comprometer el control de la enfermedad y la supervivencia, principalmente en tumores potencialmente curables (2,3). La utilización, de forma profiláctica, de factores estimulantes de colonias puede reducir el riesgo, la severidad y la duración tanto de la neutropenia severa como de la neutropenia febril.

TABLA I

RELACIÓN ENTRE EL RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS Y EL RIESGO DE INFECCIÓN

<i>Recuento absoluto de neutrófilos</i>	<i>Manejo del riesgo de infección</i>
> 1.500 /mm ³	-----
1.000-1.500/mm ³	Riesgo de infección no significativo. El sd. febril se maneja ambulatoriamente
500-1.000/mm ³	Riesgo de infección bajo. El sd. febril puede manejarse ambulatoriamente
< 500	Riesgo de infección significativo. El sd. febril debe ser manejado siempre en régimen de hospitalización con AB parenteral. Pocos signos clínicos de infección
< 200	Riesgo de infección muy significativo. El sd. febril debe ser controlado siempre en régimen de hospitalización con AB parenteral. Pocos signos clínicos de infección

El riesgo de infección secundaria a neutropenia se incrementa a medida que el recuento absoluto de neutrófilos disminuye por debajo de 1.000/mm³ y se pro-

TABLA II

REGÍMENES QT DE ALTO RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (> 20%)

Cáncer de mama:

AC → T (doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel)
 AT (doxorubicina, paclitaxel)
 TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida)

Linfoma no Hodgkin:

DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina)
 ESHAP (etoposido, metilprednisolona, cisplatino, citarabina)
 VAPEC-B (vincristina, doxorubicina, etoposido, ciclofosfamida, bleomicina)

Cáncer de pulmón no microcítico:

VIP (gemcitabina, vinorelbina, ifosfamida)
 DP (docetaxel, carboplatino)

Cáncer microcítico de pulmón:

CAE (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido)
 Topotecan
 Top T (topotecan, paclitaxel)

Cáncer testicular:

VIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino)

Cáncer de ovario:

Topotecan
 Paclitaxel
 Docetaxel

Vejiga:

TC (paclitaxel, cisplatino)
 MVAC (methotrexate, vinblastina, doxorubicina, cisplatino)

Cérvix:

TC (paclitaxel, cisplatino)

Modificada de "NCCN Clinical practices Guidelines in Oncology". V.1.2005.

TABLA III

REGÍMENES QT DE RIESGO INTERMEDIO DE NEUTROPENIA FEBRIL (10-20%)

Cáncer de mama:

AC (doxorubicina, ciclofosfamida)
Docetaxel
DX (docetaxel, capecitabina)

Linfoma no Hodgkin:

ACOD (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona)
FM (fludarabina, mitoxantrone)
RCHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab)

Enfermedad de Hodgkin:

Stanford V (mecloretamina, doxorubicina, vinblastina, bleomicina, etoposido, prednisona)

Cáncer de pulmón no microcítico:

TC (cisplatino, paclitaxel)

Cáncer microcítico de pulmón:

EP (etoposido, carboplatino)
Top C (cisplatino, topotecan)

Cáncer testicular:

EC (cisplatino, etoposido)

Cáncer de ovario:

Topotecan

Cáncer de páncreas:

TG (irinotecan, gemcitabina)

Modificada de "NCCN Clinical practices Guidelines in Oncology". V.1.2005.

TABLA IV

FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA FEBRIL

Relacionados con el régimen de tratamiento:

Historia previa de neutropenia con un régimen similar
Tipo de quimioterapia (antraciclinas)
Intensidad relativa de dosis planificada (> 80%)
Neutropenia o linfopenia previas
Quimioterapia extensa previa
Radioterapia concurrente o previa sobre zonas óseas ricas en médula ósea

Relacionados con el paciente:

Edad
Sexo femenino
Performance atatus bajo (< 2)
Estado nutricional deficiente (cifras bajas de albúmina)
Función inmune alterada

Relacionados con la enfermedad:

Infiltración de la médula ósea
Enfermedad avanzada
LDH elevada (linfomas)
Heridas abierta
Infección tisular activa

Comorbilidades:

EPOC
Enfermedad cardiovascular
Insuficiencia hepática
Diabetes mellitus
Cifra baja de Hb basal

Modificada de "Gary H Lyman. Guidelines of the NCCN on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy. JNCCN 2005; 3 (4).

longa su duración en el tiempo. Siguiendo los criterios comunes de toxicidad la importancia de la neutropenia se clasifica en 4 grados de severidad (4) que predisponen unos riesgos de infección determinados (Tabla I). Todos los pacientes que son tratados con quimioterapia corren el riesgo de desarrollar complicaciones neutropénicas aunque en distinta medida dependiendo de factores de riesgo que guardan relación con el régimen de quimioterapia e intensidad de dosis, con la propia enfermedad y con las características específicas del propio paciente.

El conocimiento de estos factores de riesgo se basa en estudios retrospectivos, con distinto diseño y diferentes objetivos que dificultan una identificación precisa. Dale y cols. en una revisión reciente, mostraron que entre un 25-40% de pacientes en 1ª línea de tratamiento desarrollaron neutropenia febril con los regímenes habituales de quimioterapia (5). Es muy importante poder analizar los factores de riesgo de neutropenia y de sus posibles consecuencias para poder desarrollar modelos predictivos capaces de identificar pacientes con mayor riesgo de complicaciones y hacer un uso más efectivo y

eficiente de los factores estimulantes de colonias. La estimación del riesgo incluye:

1. *Características de la propia enfermedad:* las neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas), algunos tipos de tumores sólidos (cáncer de pulmón) y la infiltración de médula ósea se asocian con un mayor riesgo de neutropenia febril y pueden inducir una reducción de dosis. Estadios avanzados o enfermedad no controlada son factores que predisponen un mayor riesgo para neutropenia febril, hospitalización e incluso muerte. La presencia de heridas abiertas o de infección activa también predisponen un mayor riesgo de neutropenia febril.

2. *Tipo de agente quimioterápico, densidad e intensidad de dosis:* se han identificado algunos fármacos como ciclofosfamida en dosis altas y etoposido en pacientes con linfoma no Hodgkin o antraciclinas en dosis altas en cáncer de mama, como predictores de un mayor riesgo de neutropenia severa o neutropenia febril y también cuando se planifica una intensidad relativa de dosis superior al 80%. El riesgo para desarrollar neutropenia febril con distintos regímenes de quimioterapia se cuantifica en alto, intermedio y bajo (Tablas II y III).

TABLA V

FACTORES DE RIESGO PARA CONSECUENCIAS ADVERSAS (INCLUYENDO MUERTE POR NEUTROPENIA FEBRIL)

Complicaciones hematológicas:

Severidad y duración de la neutropenia
Anemia
Trombocitopenia

Edad

Tipo de tumor:

Leucemia
Linfoma
Cáncer de pulmón
Estadios avanzados o enfermedad no controlada

Comorbilidades:

Enfermedad cardiovascular
EPOC
Insuficiencia renal
Enfermedad hepática
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad tromboembólica
Diabetes Mellitus

Complicaciones infecciosas:

Temperatura elevada
Hipotensión (shock, hipovolemia, taquicardia)
Sepsis (Gram -, Gram +, polimicrobianas)
Neumonía
Infección fúngica
Infección del catéter/acceso vascular
Profilaxis antifúngica

Modificada de "Gary H Lyman. Guidelines of the NCCN on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy. JNCCN 2005; 3 (4).

Existe también un mayor riesgo cuando ha habido un episodio previo de neutropenia severa con un régimen similar, en los casos previamente tratados o cuando se administra quimioterapia y radioterapia de forma concurrente sobre zonas óseas ricas en médula ósea.

3. *Factores de riesgo del propio paciente:*

- Edad avanzada (> 65 años).
- Sexo femenino.
- Estado funcional (ECOG < 2).
- Deficiente estado nutricional (cifras bajas de albúmina).
- Función inmunológica disminuida.
- Comorbilidades.
- Alteraciones en pruebas de laboratorio (LDH, albúmina), valores hematológicos previos al inicio del tratamiento (recuento de leucocitos, cifra de Hb, etc.).

4. *Intencionalidad del tratamiento:* hay que considerar si el tratamiento tiene una finalidad curativa o adyuvante, si la finalidad es prolongar la supervivencia o control de síntomas y/o calidad de vida, haciendo siempre un balance entre el beneficio que se prevé con la quimioterapia y el riesgo de complicaciones importantes.

TABLA VI

FACTORES DE RIESGO. REDUCCIÓN DE INTENSIDAD DE DOSIS

Relacionados con la neutropenia:

Neutropenia febril especialmente en el primer ciclo
Severidad de la neutropenia, especialmente en el primer ciclo

Factores relacionados con el paciente:

Edad
Raza
Educación
Adherencia terapéutica

Comorbilidades:

Enfermedad cardiovascular
Insuficiencia renal
Obesidad o SC > 2 m²
Estado funcional o nutricional bajos
Enfermedad del tejido conectivo

Factores relacionados con la enfermedad:

Estadio
Tratamientos previos
Infiltración de la médula ósea

Variables relacionadas con el tratamiento:

Tratamiento previo
Régimen de quimioterapia
Intencionalidad terapéutica, dosis y esquema terapéutico

Relacionados con el hábitat profesional:

Variaciones de la práctica clínica
Experiencia profesional

Modificada de "Gary H Lyman. Guidelines of the NCCN on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy. JNCCN 2005; 3 (4).

Siguiendo recientes revisiones y metanálisis, se pueden considerar las siguientes situaciones (6,7) (Tablas IV-VI):

1. Factores de riesgo para neutropenia febril.
2. Factores de riesgo que comportan consecuencias adversas incluyendo muerte por neutropenia febril.
3. Factores de riesgo. Reducción de intensidad de dosis.

La decisión para utilizar factores estimulantes de colonias de forma profiláctica como medida de soporte debe estar fundamentada en un correcto juicio clínico que considere: a) el riesgo estimado de complicaciones neutropénicas según el régimen terapéutico; b) las características específicas del paciente incluyendo la edad, el estado funcional y comorbilidades; y c) la intención del tratamiento teniendo en cuenta el posible beneficio de la quimioterapia frente al riesgo de complicaciones importantes y/o amenazantes para la vida.

La intencionalidad del tratamiento determina la relevancia o el daño potencial asociado con las opciones alternativas al uso adicional de soporte con GCSF, tales como reducción de dosis, retrasos en el tratamiento, uso

de un régimen alternativo de quimioterapia o abandono del tratamiento (8).

Las recomendaciones internacionales más recientes [ASCO (9), NCCN (10) y ESMO (11)] establecen diferentes marcos para el uso clínico de los factores estimulantes de colonias como terapia de soporte (profilaxis primaria, secundaria) basado en: a) la estimación del

riesgo; y b) la intencionalidad del tratamiento. Su justificación se fundamenta en niveles de evidencia respecto a la eficacia terapéutica y beneficio clínico así como en los costes derivados de la atención sanitaria de las complicaciones de la neutropenia. Las recomendaciones se extienden, asimismo, al uso terapéutico de los factores de crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ozer H, Armitage JO, Bennet CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidenced-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85
- Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy induced neutropenia: risks, consequences and, new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228-137.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 1916-24.
- National Cancer Institute. Common toxicity criteria, version 3.0. Available from URL: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. (accedido en fecha 22 de diciembre 2005).
- Dale DC, Mc Carter GC, Crawford J, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trial: an evidence based review. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2003; 1: 440-54
- Lyman GH, Lyman CH, Olayemi Agboola for the ANC Study Group. Risk Models for predicting Chemotherapy-induced Neutropenia. *The Oncologist* 2005; 10: 427-37. www.TheOncologist.com
- Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, Clark LGO, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23; 4198-214.
- Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the Use of Myeloid Growth Factors with Cancer Chemotherapy: A review of the Evidence. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2005; 3 (4): 557-71.
- Ozer H, Armitage JO, Bennet CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidenced-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85
- NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Myeloid growth factors in cancer treatment. Version 1. 2005
- ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Annals of Oncology* 2005; 16 (Supplement 1): i80-i82.

Impacto del intervalo de dosificación en el tratamiento de la anemia en el enfermo con cáncer

C. A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Univ. de Salamanca

ANEMIA Y CÁNCER: MAGNITUD DEL PROBLEMA

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

Se estima que ya en el momento del diagnóstico, entre un 30 y un 50% de los pacientes con cáncer presentan anemia. Esta incidencia aumenta en los pacientes con enfermedad en progresión y en aquellos que son sometidos a tratamientos mielosupresores como quimioterapia y radioterapia. En el estudio ECAS, con más de 15.000 casos evaluados de forma prospectiva, el 67% de los pacientes con cáncer desarrollaba anemia en algún momento de la evolución de la enfermedad (1).

Los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de anemia en pacientes con cáncer son numerosos. Las células tumorales son responsables por sí mismas del desarrollo de anemia crónica. Mediante la activación del sistema inmune tiene lugar la producción de diversas citoquinas (entre las que destacan el factor de necrosis tumoral, interferón gamma e interleukina I, entre otras) existe un impacto negativo sobre la producción de hematíes en la médula ósea a partir de sus precursores (CFU-E y BFU-E), sobre la utilización del hierro y, de manera considerable sobre la producción de eritropoyetina endógena; existiendo además un acortamiento de la vida media de los hematíes. A este mecanismo fundamental se añaden innumerables factores favorecedores de anemia presentes en el paciente oncológico, como son los tratamientos oncológicos mielosupresores, pérdidas hemáticas, fenómenos de hemólisis, infecciones asociadas, déficits nutricionales (hierro, vitamina B12, folatos), disfunción renal, infiltración neoplásica de la médula ósea, etc. Finalmente, es sabido que en los pacientes con cáncer existe una inadecuada respuesta de los niveles de eritropoyetina endógena cuando se producen descensos en la hemoglobina plasmática, a diferencia de lo que sucede en otros tipos de anemia, por ejemplo, ferropénica (2).

La anemia en el paciente con cáncer puede constituir una alteración analítica sin aparente repercusión clínica.

Sin embargo, con frecuencia se presenta como un complejo síndrome, en el que la astenia es uno de los protagonistas principales.

La creencia habitual hasta no hace mucho tiempo que la anemia no constituía un acontecimiento grave porque no ponía en peligro la vida del paciente y, cuando era sintomática podía mitigarse con una transfusión. Sin embargo, condiciona la calidad de vida, es por sí misma un factor pronóstico en muchas neoplasias y puede comprometer el resultado terapéutico. En este sentido, podemos destacar cuatro aspectos relevantes:

1. Es sabido que la anemia en el momento del inicio del tratamiento constituye el principal factor determinante para el desarrollo de anemia clínicamente significativa que precise transfusiones. De este modo, la anemia se incluye los índices de riesgo que identifican a los pacientes con más probabilidad de precisar transfusión (3).

2. La anemia en pacientes con cáncer constituye "per-se" un factor pronóstico negativo para supervivencia con un aumento global del riesgo relativo de muerte del 65%, que en algunos tumores como el cáncer de cabeza y cuello alcanza el 75% (4).

3. La anemia es un factor de radiorresistencia, con un impacto negativo bien conocido en los tratamientos con radioterapia. Esto se ha puesto de manifiesto en modelos experimentales en los que las células hipóxicas presentan menor daño por las radiaciones ionizantes, así como en ensayos clínicos, en los que niveles bajos de hemoglobina durante el tratamiento condicionan un peor control local de la enfermedad y en algunos casos, peor supervivencia (5).

4. Finalmente, son muchos los estudios que demuestran que la anemia condiciona un importante impacto sobre el bienestar físico y psíquico, y por consiguiente un significativo deterioro de la calidad de vida, de modo que la corrección de la anemia se ha mostrado útil en la mejora de los parámetros de calidad de vida en enfermos oncológicos con tratamiento activo (6).

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ERITROPOYÉTICOS EN PACIENTES CON CÁNCER

Como se ha visto anteriormente, la anemia en los pacientes oncológicos tiene un notable impacto sobre la

calidad de vida, el pronóstico y los resultados terapéuticos. Por todo ello se hace necesario considerar el tratamiento de la anemia del paciente con cáncer como parte fundamental de su tratamiento de soporte.

En este sentido, los agonistas de los receptores de eritropoyetina (ARE) han demostrado en los últimos años que constituyen una alternativa terapéutica para conseguir un aumento de los niveles de hemoglobina en los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento oncológico, considerando especialmente que la corrección de la anemia no supone solo la mejora de un valor analítico sino que tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida del paciente, disminuye los requerimientos transfusionales y puede permitir optimizar los tratamientos oncológicos.

Actualmente los ARE disponibles para el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer son epoetin- α , epoetin- β y darbepoetin- α . Todos ellos se han mostrado eficaces en la corrección de las cifras de hemoglobina, entendiéndose en el momento actual de manera más o menos consensuada que la respuesta hematológica a ARE viene definida por un incremento de > 2 g/dL en ausencia de transfusión en los 28 días previos. La respuesta hematológica -que se obtiene en un 50-70% de los pacientes- es significativa en pacientes en tratamiento con quimioterapia -con independencia de los citostáticos empleados- y en pacientes con anemia y cáncer sin tratamiento activo antineoplásico (7-10).

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

1. Disminución global de los requerimientos transfusionales. El tratamiento con ARE ha demostrado una reducción en el número de pacientes que precisan transfusión, el número de unidades transfundidas y un retraso significativo en el tiempo hasta la primera transfusión (7,8,10-12).

2. Mejoría en los parámetros de calidad de vida (CdV). La mejoría en CdV se ha objetivado con diferentes cuestionarios (SF36, FACT, FACT-An, CLAS, etc.), en diversos ensayos prospectivos, con diferentes ARE, diferentes dosis e intervalos de administración, tanto en pacientes con tratamiento activo como únicamente paliativo (7-10,13,14). Estos datos se refuerzan con datos de metanálisis (15). Las mayores ganancias de CdV tienen lugar cuando se alcanza el rango de 11-12 g/dL de Hb (16).

3. Resultados preclínicos han mostrado un efecto neuroprotector de los ARE. En este sentido estudios preliminares en cáncer de mama y hemopatías malignas han mostrado una mejoría en la función cognitiva de los pacientes en tratamiento con ARE para la corrección de la anemia durante la quimioterapia y constituyen una vía de investigación abierta.

4. El impacto sobre la supervivencia del tratamiento con ARE en pacientes sometidos a tratamiento activo oncológico constituye, como es sabido, un aspecto en controversia que no es el objeto de esta revisión. Existen dos ensayos prospectivos aleatorizados que han mostrado un impacto negativo de los ARE sobre la supervivencia (17,18). En ambos estudios existen

aspectos ampliamente criticables, que unidos a datos provenientes de otros estudios y de metanálisis que traducen un efecto beneficioso de los ARE de forma más o menos clara sobre la supervivencia (19), hace obligado continuar explorando esta cuestión, sin cuestionar el resto de beneficios derivados de la corrección de la anemia con agentes eritropoyéticos.

IMPACTO DEL INTERVALO Y SECUENCIA DE DOSIFICACIÓN DE LOS ARE EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

La administración de epoetin- α a dosis de 10.000 U tres veces por semana fue considerada la dosis de elección derivada de los diversos ensayos tanto fase II como aleatorizados que demostraron su superioridad frente a placebo en términos de respuesta hematológica, aumento de calidad de vida y disminución de los requerimientos transfusionales (7-9,11). Sin embargo, esta dosificación es considerada poco cómoda para los pacientes (necesidad de un elevado número de punciones y manipulaciones del fármaco, mayor gasto de recursos sanitarios y escasa coincidencia en el tiempo con la mayor parte de las pautas de tratamiento quimioterápico).

Las estrategias dirigidas a modificar los intervalos de administración de los ARE.

1. En primer lugar, la utilización de dosis más elevadas de epoetin- α y epoetin- β espaciando los intervalos de administración.

2. La otra estrategia consiste en el desarrollo de moléculas con una mayor vida media que permitan una menor frecuencia de administración conservando la eficacia terapéutica. El desarrollo de darbepoetin- α ha permitido conseguir este objetivo.

3. Finalmente, en el caso de darbepoetin- α es posible combinar las dos estrategias reseñadas, incrementando las dosis, de modo que en el momento actual es posible la administración de tratamiento cada 3 semanas, como se verá más adelante.

EPOETIN- α SEMANAL

Con el fin de explorar la primera de las estrategias descritas, un estudio prospectivo, no aleatorizado, multicéntrico, exploró la administración de una dosis única semanal de epoetin- α en pacientes en tratamiento con quimioterapia -en el 80% de los casos con tumores sólidos- con Hb < 11 g/dL (13). La dosis elegida fue de 40.000 U semanales, basada en estudios realizados en voluntarios sanos. Se permitió el incremento a 60.000 U semanales en caso de ausencia de respuesta a las 4 semanas de tratamiento. Fueron tratados más de 3.000 pacientes. Se observó respuesta hematopoyética en el 49% de pacientes, incrementándose al 68% cuando se consideran los casos con aumento de dosis. Igualmente el tratamiento semanal redujo los requerimientos transfusionales y mejoró los parámetros de calidad de vida. Los resultados fueron comparados retrospectivamente con dos estudios de

diseño similar con dosis de 10.000 U tres veces por semana siendo comparables en todos los parámetros de eficacia y seguridad (7,13).

No se ha realizado ningún estudio comparativo directo de administración de epoetin- α tres veces por semana *vs.* semanal. Recientemente han sido publicados los resultados de dos ensayos randomizados de epoetin- α semanal *versus* placebo. En el primero de ellos, 354 pacientes con cáncer de mama y en tratamiento con quimioterapia recibieron 40.000 U semanales *vs.* placebo. El tratamiento con eritropoyetina fue superior a placebo en todos los parámetros de eficacia y mostró un buen perfil de toxicidad (14).

El otro estudio, con similar aleatorización, fue llevado a cabo en 344 pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento con quimioterapia. De nuevo la respuesta hematológica y el número de transfusiones favorecieron a los pacientes tratados con EPO. En los individuos con respuesta se produjo además una mejoría significativa de la calidad de vida. No existió toxicidad significativamente superior (20).

Globalmente, estos resultados permiten afirmar que 40.000 U semanales de epoetin- α son superiores a placebo en el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia y probablemente equivalentes a la administración de 10.000 U tres veces por semana.

EPOETIN- β SEMANAL

Los datos que disponemos de epoetin- β son más limitados en lo que se refiere a la posibilidad de emplear dosis única semanal. Aunque en este caso sí provienen de un estudio aleatorizado, este ensayo se llevó a cabo en una población con unas características muy concretas -mieloma, linfoma no Hodgkin y LLC con déficit relativo de eritropoyetina y en tratamiento antineoplásico-. Bajo esas condiciones la eficacia de 30.000 U semanales fue similar a 10.000 tres veces por semana. En neoplasias sólidas, la evidencia del tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia se limita, en lo que se refiere a estudios randomizados, a la administración de dosis convencionales -10.000 U tres veces por semana- (22).

DARBEPOETIN- α

La principal característica que diferencia a darbepoetin- α de la rHuEPO es que contiene un mayor número de cadenas laterales de carbohidratos y de residuos de ácido siálico, al poseer dos lugares de glicosilación adicionales. En total puede contener hasta 22 residuos de ácido siálico lo que determina dos hechos fundamentales: una mayor actividad biológica y, lo que es más importante de cara a la posibilidad de espaciar los intervalos de administración, una mayor semivida plasmática, lo que permite que las concentraciones permanezcan más tiempo por encima de la concentración mínima estimuladora durante más tiempo (23).

Darbepoetin- α semanal

En base a lo expuesto con anterioridad se diseñaron los primeros estudios de administración una vez por semana de darbepoetin- α comparado con placebo, en pacientes en tratamiento con quimioterapia. En tumores sólidos Vansteenkiste y cols. compararon en más de 300 pacientes con cáncer de pulmón la administración de 150 microg de darbepoetin- α *versus* placebo (10). El tratamiento disminuyó significativamente los requerimientos transfusionales, aumentó los niveles de Hb y mejoró los registros de calidad de vida.

Darbepoetin- α cada 3 semanas

Combinando la mayor semivida plasmática con un adecuado incremento de dosis se han llevado a cabo ensayos encaminados a espaciar la administración de darbepoetin- α cada 3 semanas. Tres ensayos aleatorizados han sentado la evidencia suficiente que soporta este intervalo de administración a dosis de 500 μ g.

—Darbepoetin- α 500 μ g cada 3 semanas *vs.* placebo (24). Realizado en pacientes con tumores sólidos, en tratamiento con quimioterapia con Hb < 11 g/dl. Se alcanzó una respuesta hematopoyética en más del 50% de los pacientes tratados y se redujeron de manera significativa los requerimientos transfusionales. No existieron efectos adversos significativamente superiores.

—Darbepoetin- α 500 μ g cada 3 semanas *vs.* darbepoetin- α 150 μ g semanal (25). El estudio llevado a cabo en 763 pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas muestra equivalencia en todos los parámetros de eficacia entre ambas formas de administración.

—Darbepoetin- α 500 μ g cada 3 semanas, de forma sincrónica o asincrónica con el tratamiento quimioterápico (26). Aunque la administración de quimioterapia mostró un impacto en los niveles de EPO endógena e influye en la farmacocinética de darbepoetin- α , esto no se traduce en diferencias en la eficacia y/o seguridad del fármaco, considerándose más cómoda y sencilla para el paciente la administración concomitante con la quimioterapia.

Darbepoetin- α cada 2 semanas

Basándose en resultados de ensayos fase II, en Estados Unidos se aprobó la administración de darbepoetin- α cada 2 semanas a dosis de 200 μ g. Sin embargo, dado el nivel de evidencia disponible con la administración semanal de 150 μ g y cada tres semanas de 500 μ g, y teniendo en cuenta que la mayor parte de las visitas de los pacientes se producen para tratamientos con esquemas semanales o cada tres semanas, parece de interés escasa-relevante esta modalidad de tratamiento.

Sin embargo, es necesario mencionar la existencia de ensayos tanto aleatorizados como no aleatorizados que han comparado Darbepoetin- α 200 microg cada 2 semanas *versus* epoetin- α semanal a dosis de 40.000 U. Al margen de los resultados obtenidos en los mismos parece criticable cuanto menos el hecho de que se comparen dos ramas de tratamien-

to que a su vez no derivan en ninguno de los casos de comparación con placebo o dosis estándar (ambas se basan en estudios fase II), sin entrar en otros aspectos metodológicos. En uno de los ensayos recientemente comunicado, epoetín- α se ha mostrado superior en términos de eficacia (27), mientras que otros dos estudios randomizados (28,29), así como un análisis de cohortes retrospectivo (29) no muestran diferencias significativas entre ambos esquemas.

CONCLUSIONES

Actualmente todos los ARE disponibles para el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer

(epoetín- α , epoetín- α y darbepoetín- α) se han mostrado eficaces en la corrección de las cifras de hemoglobina, disminución global de los requerimientos transfusionales y mejoría en los parámetros de calidad de vida. El impacto sobre la supervivencia del tratamiento con ARE constituye un aspecto en controversia.

Como se ha expuesto, la administración de los ARE en intervalos adaptados a las necesidades del paciente, está avalado por estudios farmacocinéticas y clínicos, no impacta desfavorablemente en los resultados de eficacia, haciendo el tratamiento más cómodo y permitiendo ajustarlo a las necesidades de cada intervención terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-306.
- Moreno-Nogueira JA, Bernabé R, Pineda MD, Sabino A. Eritropoyesis y Anemia. En: Gascon P, Ed. *Anemia y Cáncer*. Madrid: Ed You & Us, 2005. p. 1-15.
- 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. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2840-6.
- Caro J, 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.
- González-Barón, Camps C, Gascón P, López-Vega JM, Moreno JA, Ordóñez A, et al. (Eds). *Anemia y Cáncer*. Madrid: Ed. Panamericana, 2005. p. 15-22.
- Crawford J, Cella C, Cleeland C, Cremieux PY, Demetri GD, Sarokhan BJ, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetín alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-95.
- Glaspay J, Degos L, Dicano M, Demetri GD. Comparable Efficacy of Epoetín Alfa for Anemic Cancer Patients Receiving Platinum- and Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Retrospective Subanalysis of Two Large, Community-Based Trials. *The Oncologist* 2002; 7: 126-35.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercaemmen E, Rapoport B. Effects of Epoetín 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.
- Quirt I, Robeson C, Lau CY, Kovacs M, Burdette-Radoux S, Dolan S, et al. Epoetín Alfa Therapy Increases Hemoglobin Levels and Improves Quality of Life in Patients With Cancer-Related Anemia Who Are Not Receiving Chemotherapy and Patients With Anemia Who Are Receiving Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4126-34.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetín alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-20.
- Abels RI, Larholt KM, Krantz KD, Bryant EC. Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) for the Treatment of the Anemia of Cancer. *The Oncologist* 1996; 1: 140-50.
- Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselblad V, Armitage JO, Bennett CL, et al. Epoetín treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-14.
- Gabrilove J, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH, et al. Clinical Evaluation of Once-Weekly Dosing of Epoetín 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.
- Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY. Durham Weekly epoetín alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2597-605.
- Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetín alfa improves quality of life in patients with cancer. *Cancer* 2004; 101: 1720-32.
- Crawford J, Cella C, Cleeland CS, Cremieux PY, Demetri GD, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetín alfa therapy. *Cancer* 2002; 95: 888-95.
- Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining Normal Hemoglobin Levels With Epoetín Alfa in Mainly Nonanemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy: A Survival Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-72.
- Lema L, Carcereny E, Gascon P. Controversias en el uso de los agonistas del receptor de la eritropoyetina. En: Gascon P, Ed. *Anemia y Cáncer*. Madrid: Ed. You & Us, 2005. p. 85-98.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Mailliard JA, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Epoetín Alfa Compared With Placebo in Anemic Patients Receiving Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2606-17.
- Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, Spicka I, Coiffier B. Once-weekly epoetín beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122: 386-93.
- Ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW, Morack G, Breed WP, Hillen HF, et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 1998; 15: 174-82.
- Tanovic A, Alfaro V. Características farmacocinéticas de Darbepoetín Alfa. *Drugs of Today* 2004; 40: 1-22.
- Kotasek D, Steger G, Faught W, Underhill C, Poulsen E, Colowick AB, et al. Darbepoetín alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2026-34.

25. Canon J, Vansteenkiste J, Bodoky G, Mateos M, Bastit L, Ferreira I, et al. Final Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Darbepoetin alfa administered Once Every 3 Weeks (Q3W) for the Treatment of Anemia in Patients Receiving Multicycle Chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; (Abst 8284).
26. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1140-9.
27. Waltzman RJ, Croot C, Williams D. Final hematologic results: epoetin alfa (EPO) 40,000 U QW vs darbepoetin alfa (DARB) 200 µg Q2W in anemic cancer patients (pts) receiving chemotherapy (CT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; (Abst 8030).
28. Glaspy J, Berg R, Tomita D, Rossi G, Vadhan-Raj S. Final results of a phase 3, randomized, open-label study of darbepoetin alfa 200 mcg every 2 weeks (Q2W) versus epoetin alfa 40,000 U weekly (QW) in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; (Abst 8125).
29. Schwartzberg L, Yee L, Senecal F, Charu V, Tomita D, Rossi G, et al. A Randomized Comparison of Every-2-Week Darbepoetin Alfa and Weekly Epoetin Alfa for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Breast, Lung, or Gynecologic Cancer. *Oncologist* 2004; 9: 696-707.
30. Patton J, Reeves T, Wallace J. Effectiveness of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with chemotherapy-induced anemia treated in clinical practice. *Oncologist*. 2004; 9: 451-8.

Nuevas dianas terapéuticas: VEGF y EGFR. Sus puntos fuertes y sus puntos débiles

A. CERVANTES RUIPÉREZ

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

INTRODUCCIÓN

La introducción de nuevos fármacos dirigidos frente a dianas terapéuticas ha supuesto uno de los avances más esperanzadores en el tratamiento del cáncer. Los logros que han resultado del uso de algunas de esas nuevas moléculas han modificado el tratamiento estándar de algunos tumores de elevada prevalencia y han abierto nuevas opciones en algunos subgrupos de pacientes resistentes o refractarios a la quimioterapia convencional. Los fármacos antiangiogénicos y las estrategias dirigidas contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico son de los que se han investigado con resultados más satisfactorios en un mayor número de situaciones clínicas.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con una función de antiangiogénico que posee la capacidad de inhibir al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Por el momento, se trata del único agente anti-VEGF autorizado desde 2004 para su uso por las autoridades sanitarias. Su empleo en ensayos clínicos ha demostrado su papel al incrementar la actividad de la quimioterapia en cáncer de colon avanzado, ya sea con esquemas de combinación con irinotecan o junto a monoterapia con 5-fluorouracilo como primera línea de tratamiento o junto al esquema FOLFOX4 en tratamientos de segunda línea. El resultado de su adición a la quimioterapia ha supuesto un incremento de la tasa de respuestas, un retraso en la progresión tumoral y una prolongación significativa de la supervivencia. Resultados similares se han obtenido en cáncer de pulmón y cáncer de mama avanzado. Diversos ensayos randomizados están evaluando su uso como tratamiento de primera línea en cáncer de ovario, páncreas e hipernefoma, entre otras neoplasias. Por otra parte, su papel en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon está siendo también objeto de investigación en varios ensayos aleatorizados.

El proceso de la angiogénesis en la progresión tumoral y en el desarrollo de metástasis es conocido desde hace más de 70 años, aunque su importancia como diana terapéutica está siendo demostrada en la actualidad. La neovascularización es fundamental para el aporte de

oxígeno, nutrientes, factores de crecimiento, enzimas proteolíticas y factores de la coagulación. Se trata de un proceso complejo y dinámico regulado por múltiples factores estimuladores e inhibidores. El conocimiento y la comprensión de los distintos factores moleculares implicados en ese proceso han avanzado considerablemente en las últimas décadas. El VEGF y en conjunto la vía VEGF/VEGFR se ha establecido como un factor clave en la regulación global del proceso. Sin embargo, VEGF no es la única diana validada en la cascada de la angiogénesis. De hecho se trata de una familia de factores de crecimiento que comprende seis glicoproteínas diferentes, de las que algunas se presentan con distintas isoformas. Por otra parte, VEGF incide sobre un grupo de distintos receptores ubicados en la membrana citoplásmica (VEGFR) y algunos co-receptores conocidos como neuropilinas, que intervienen en la linfangiogénesis tanto como en la vasculogénesis.

El desarrollo de bevacizumab ha sido eminentemente práctico y eficiente. Sobre un fármaco en general inactivo o poco activo por sí mismo como agente antitumoral, se han desarrollado combinaciones con quimioterapia que mejoran considerablemente los parámetros de evaluación estándar en distintos ensayos clínicos. De todas las situaciones, la más consistente es en cáncer colorrectal. La adición de bevacizumab a la quimioterapia mejora los resultados del tratamiento de primera y segunda línea con impacto en la supervivencia, independientemente del tipo de quimioterapia empleada. Se trata de un hallazgo infrecuente en un área terapéutica donde son siempre bienvenidas las innovaciones y que además ha abierto un camino real de expectativas y mejoras futuras que habrán de ser corroboradas.

Si el beneficio aportado por bevacizumab es indudable, hay algunas consideraciones sobre su desarrollo que han de ser tenidas en cuenta, sobre todo las que se refieren a la toxicidad y a la interpretación de su mecanismo de acción. Las toxicidades específicas de bevacizumab son infrecuentes, pero no forman parte de los efectos tóxicos habituales de la quimioterapia, y pueden ser graves, por eso han de ser reconocidas y abordadas de una manera especial. La hipertensión arterial, la proteinuria, los fenómenos trombóticos arteriales y venosos, las perforaciones intestinales, las hemorragias y las complicaciones postquirúrgicas han de ser tenidas en

cuenta como acontecimientos posibles en el curso de tratamiento con bevacizumab, en los que la prevención o el tratamiento inmediato pueden ser de gran importancia.

Sin embargo, uno de los aspectos más limitantes para el desarrollo racional de antiangiogénicos es la ausencia de parámetros clínicos o biológicos predictivos que nos permitan seleccionar la subpoblación de pacientes en los que el beneficio potencial sería más importante. De algún modo, estamos hablando de terapias biológicas o dirigidas específicamente frente a dianas moleculares seleccionadas racionalmente y, sin embargo, las desarrollamos y estudiamos, en una población general no seleccionada en base a características biológicas. Dicho de otro modo, al igual que los nuevos fármacos antineoplásicos eran desarrollados desde la década de los sesenta del pasado siglo. Esta falta de coherencia no viene sino a subrayar las limitaciones que tiene la investigación clínica en oncología y pone de manifiesto que nuestra aproximación terapéutica al cáncer es esencialmente empírica.

La adición de bevacizumab, por otra parte, aunque incrementa de modo consistente y significativo la mediana de supervivencia no supone un hito en la durabilidad del cáncer de colon avanzado, en el que la expectativa mediana de los pacientes incluidos en ensayos clínicos no excede los 22 meses. El juicio clínico nos orienta a que un beneficio para ser óptimo debe balancear cuidadosamente los riesgos y las ventajas potenciales de un determinado tratamiento. De hecho, el desafío de cada día para médicos y pacientes consiste en elegir los fármacos, su secuencia y sus combinaciones y la duración de las mismas. Un conocimiento más profundo y detallado de las relaciones entre las vías de señalización que dirigen el crecimiento tumoral y su inhibición es básico para poder mejorar el uso clínico de moléculas con actividad anti-VEGF y debe además sugerirnos las estrategias para retrasar o prevenir su fracaso e identificar las combinaciones más apropiadas.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

La activación anómala del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) provoca un aumento de la actividad proliferativa, así como otras actividades que favorecen el desarrollo y extensión de los tumores. Su reconocimiento como diana terapéutica potencialmente útil data de los años ochenta. Sin embargo, ha sido en los últimos 5 años cuando se han establecido las bases de su inhibición como terapia eficaz en el tratamiento de tumores humanos. Al igual que la estrategia antiangiogénica, hay dos clases de agentes anti-EGFR, los anticuerpos monoclonales que inhiben porciones extracelulares del receptor, a las que en condiciones naturales se unen los ligandos fisiológicos (TGF- β y EGF) y los inhibidores de la porción tirosina kinasa que se sitúa en la porción intracelular de la membrana citoplásmica. Los anticuerpos monoclonales han mostrado actividad antitumoral frente a cáncer de colon, cáncer de cabeza y

cuello, carcinoma bronquial e hipernefoma, mientras que las pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina kinasa con un perfil de actividad diferente, han mostrado su utilidad en cáncer de pulmón, páncreas, cabeza y cuello y astrocitomas.

El desarrollo de cetuximab, un anticuerpo quimérico de alta afinidad frente a EGFR, ha sido realizado en un contexto esencialmente académico. Los ensayos clínicos han intentado confirmar en ocasiones hallazgos de experimentos diseñados *in vivo*, tan provocativos como el de la reversión de la resistencia a irinotecan en tumores colónicos humanos implantados en ratones atímicos. Sin embargo, el modelo ha sido validado en el ensayo fase II randomizado BOND, que demuestra que la asociación de cetuximab a irinotecan en pacientes con cáncer de colon refractario a irinotecan es superior en tasa de respuestas y en mejor retraso a la progresión que cuando cetuximab se administra como fármaco único. Sin embargo, el papel de cetuximab en el tratamiento del cáncer de colon avanzado está pendiente de ser validado en diferentes ensayos randomizados en el contexto de primera y segunda línea, donde además se evaluará su impacto real en la supervivencia. Otro aspecto a destacar de cetuximab es su papel como radiosensibilizante en pacientes con tumores de cavidad oral y orofaringe, en los que su adición a radioterapia supone, no sólo una mayor tasa de respuestas completas, sino también una supervivencia mejor. En resumen, cetuximab es un fármaco activo por sí mismo en pacientes refractarios a quimioterapia, que además incrementa la actividad antitumoral cuando se asocia a quimioterapia, incluso en pacientes previamente refractarios. Se trata de un hallazgo provocador y estimulante que incrementa las opciones terapéuticas de pacientes con tumores avanzados y que abre la exploración de caminos nuevos en la terapia antitumoral.

Los pacientes incluidos en los distintos ensayos cetuximab han seleccionado pacientes con expresión inmunohistoquímica de distintas intensidades para el EGFR. Sin embargo, hay datos que nos indican que también pacientes en los que tal expresión de EGFR es negativa pueden presentar respuesta al tratamiento con cetuximab. Por otra parte, los problemas relacionados con la interpretación de la toxicidad cutánea abren la posibilidad de realizar estudios farmacodinámicos que nos permitan interpretar mejor marcadores predictivos de la eficacia de los compuestos anti-EGFR. Otros anticuerpos humanizados o humanos han sido también concebidos como moléculas anti-EGFR. Su menor estructura quimérica disminuye la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, pero su mayor afinidad por el receptor puede incrementar la incidencia de toxicidad cutánea. La toxicidad cutánea no es un problema exclusivo de los anticuerpos anti-EGFR. También las pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina kinasa que actúan en la porción intracitoplásmica del receptor provocan rash acneiforme y tal efecto secundario ha sido también objeto de especulaciones sobre su importancia como un supuesto fenómeno farmacodinámico asociado.

La transducción de señales derivada de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico

co a través de las vías MAPKinasas, AKT o PI3K es también un fenómeno extraordinariamente complejo y dinámico que nos ofrece posibilidades distintas de cara a la inhibición con intención terapéutica de distintos pasos o etapas que de otro modo conducen a la activación de genes diana nucleares. Los límites en el uso de los inhibidores de EGFR vienen determinados por la falta de sensibilidad de factores predictivos que nos permitan optimizar su uso. La determinación de mutaciones del receptor EGFR es un claro ejemplo de cómo facilitar la selección de pacientes en los que el tratamiento con gefitinib o erlotinib puede tener un efecto antineoplásico más relevante.

El campo de los inhibidores de EGFR está aún en fase de desarrollo. Son muchas las cuestiones que

han de ser planteadas en estudios clínicos, algunas de ellas relacionadas con sus supuestos mecanismos de acción y con sus interacciones con otros fármacos antitumorales (quimioterapia, antiestrógenos, antiangiogénicos) o incluso con otros inhibidores de EGFR. Sabemos que son moléculas con una cierta actividad antineoplásica, pero su uso dista de ser óptimo. La investigación clínica de estudios bien diseñados que incluyan además objetivos translacionales con parámetros farmacocinéticos y dinámicos relevantes serán de interés para poder hacer de esta área terapéutica, un campo más racional, más basado en un conocimiento real más apoyado en la ciencia básica, y por tanto con mayores posibilidades de convertirse en una opción eficaz de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel J, Hicklin, Lee M. Ellis. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1011-27.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2335-42.
3. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: (in press).
4. Bergsland EK. When does the presence of the target predict response to the targeted agent? *J Clin Oncol* 2006; 24: (in press).
5. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2445-59.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
7. Páez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-500.
8. Pao W, Miller VA. EGFR mutations, small molecule kinase inhibitor and non small cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556-68.
9. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Eng J Med* 2005; 353: 133-44.
10. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular Determinants of the Response of Glioblastomas to EGFR Kinase Inhibitors. *N Eng J Med* 2005; 353: 2012-24.
11. Krause DS, van Etten RA. Mechanisms of disease: tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Eng J Med* 2005; 353: 172-87.

Tumores torácicos

G. LÓPEZ VIVANCO

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Bilbao

El cáncer de pulmón es una de las localizaciones tumorales más frecuente en incidencia y la principal causa de fallecimiento por cáncer (1). En EE.UU. la mortalidad por esta enfermedad supone mayor número de muertes que las originadas por los cánceres de colon-recto, mama, páncreas y próstata conjuntamente (2).

De las dos variedades de cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es el más frecuente y representa el 80% de los casos. Como es sabido, la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados y la supervivencia a cinco años ronda el 13-15%, no habiéndose modificado significativamente en las últimas décadas (2).

Solamente una tercera parte de los cánceres de pulmón no microcíticos se presentan como enfermedad susceptible de tratamiento quirúrgico. La cirugía aunque proporciona una supervivencia limitada es prácticamente la única opción curativa. En una revisión de 713.043 pacientes con cáncer de pulmón, tratados entre los años 85 y 95, de 18.947 enfermos con estadio I reseado, sólo el 40% estaban vivos a los 5 años, de 3.732 con estadio II, dos tercios habían fallecido, y de 2.089 con estadio IIIA, tres cuartas partes habían muerto (3).

A finales de los años 70, se pusieron en marcha los primeros estudios de quimioterapia adyuvante, en un intento de mejorar los resultados de la cirugía.

En el meta-análisis (4) publicado en el año 1995, se incluyó el análisis de 14 ensayos randomizados de tratamiento adyuvante. En los primeros estudios que se basaban en el uso de antraciclina, no sólo no se conseguía beneficio, sino que el riesgo de muerte aumentaba un 15%. Sin embargo, los trabajos posteriores, con combinaciones de cisplatino, obtenían una reducción del 13% en el riesgo de muerte, con un beneficio absoluto de un 5% en la supervivencia, que no era estadísticamente significativo. Por este motivo, la quimioterapia adyuvante no se convirtió en un tratamiento estándar, y siguió siendo motivo de estudio en ensayos randomizados. Por fin, en los últimos años se han obtenido resultados positivos con una mejoría significativa de la supervivencia global a los 5 años del 4 al 15% (5-8), lo que ha llevado a que hoy en día, el tratamiento adyuvante con dobles de platino sea una práctica habitual.

Otra estrategia utilizada para mejorar las tasas de supervivencia de la cirugía, es el tratamiento neoadyu-

vante. En la década de los 90, se publicaron los ensayos randomizados de Roth (9) y cols. y Rosell (10) y cols., que mostraban un claro beneficio para la quimioterapia neoadyuvante. Posteriormente se han ido realizando estudios con resultados controvertidos. En el momento actual, y a raíz de la demostración del beneficio de la quimioterapia adyuvante, los ensayos que estaban en marcha se han ido cerrando, sin poder alcanzar una conclusión definitiva.

En el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada y metastásica con quimioterapia podemos distinguir tres generaciones de fármacos.

Una primera previa al cisplatino en la que se cuestionaba la eficacia de este tratamiento por lo que muchos pacientes eran tratados exclusivamente con radioterapia o con tratamiento sintomático.

Una segunda en la que las combinaciones con cisplatino demostraron ser más eficaces que el mejor tratamiento de soporte en cuanto a calidad de vida y supervivencia. El meta-análisis previamente mencionado, que incluía 8 ensayos en los que se comparaba la quimioterapia basada en platino frente a los mejores cuidados de soporte, demostró un beneficio de la quimioterapia con una mejoría absoluta de la supervivencia a un año del 10% y con un incremento de la mediana de supervivencia de 1,5 meses (4,11).

Y por último una tercera, con la aparición de fármacos como gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel, entre otros, que combinados con cisplatino o carboplatino proporcionan tasas de respuesta del 25-50%, una mediana de supervivencia de 8-10 meses y una supervivencia al año de hasta el 40% (12). De tal manera que, en la actualidad se considera que el tratamiento estándar del NSCLC en estadios avanzados es la quimioterapia de combinación de dos fármacos, siendo los esquemas más frecuentes los que contienen platino, asociando radioterapia en los estadios III irresecables (12).

La irrupción de estos fármacos en la práctica clínica ha justificado que la segunda línea de quimioterapia se considere un tratamiento estándar. En este sentido, el docetaxel mejora significativamente la supervivencia con una tendencia favorable en la calidad de vida cuando se compara con los mejores cuidados de soporte (13). El análisis coste efectividad de la utilización del docetaxel como segunda línea de quimioterapia en cáncer de

pulmón no microcítico, establece su utilidad en el mismo rango que otros tratamientos paliativos de segunda línea empleados en tumores sólidos (14). Se ha publicado un estudio en el que se compara docetaxel con pemetrexed como tratamiento de segunda línea, no habiendo diferencias en la tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia, pero sí en cuanto a la toxicidad con un perfil favorable al pemetrexed (15).

En el caso del cáncer de pulmón no microcítico han cobrado interés en los últimos años, las pequeñas moléculas y los anticuerpos frente a dianas específicas implicadas en el crecimiento y diferenciación celular, concretamente las que actúan sobre el EGFR y el VEGF. Se ha iniciado el descubrimiento del trasfondo genético que determina el perfil del paciente respondedor, mediante el conocimiento de las mutaciones de la tirosin kinasa del dominio intracelular del EGFR (16-18). Se han publicado los resultados del erlotinib frente a placebo, tras el fallo a una 1ª o 2ª línea de quimioterapia, con mejoría en la supervivencia y una toxicidad limitada (19). La asociación de bevacizumab a un doblete de carboplatino y paclitaxel ha mostrado una mejoría significativa de la supervivencia global y libre de progresión (20). En un estudio fase I/II la combinación de bevacizumab y erlotinib, en pacientes tratados previamente con quimioterapia, ha proporcionado una tasa de respuestas del 20%, que aunque no está comparada es superior a la de una segunda línea de quimioterapia (21).

Los carcinomas microcíticos representan aproximadamente el 20% de los cánceres de pulmón, muestran una alta quimiosensibilidad inicial, pero dada su alta inestabilidad genética, las clonas celulares quimiorresistentes son de aparición temprana. Es por esto, por lo que tras la respuesta al tratamiento inicial, la mayor parte de las veces la enfermedad reaparece o progresa mostrando una gran quimiorresistencia, lo que condiciona que apenas un 10% de los pacientes consigan una larga supervivencia, casi exclusivamente a expensas de los estadios localizados (22).

Tanto para los estadios localizados como para los diseminados, el tratamiento estándar es a base de esquemas con platino, que han demostrado ser más eficaces que los esquemas sin platino (23), siendo el más utilizado el que asocia etopósido, con eficacia probada en la enfermedad localizada (24). La combinación de cisplatino/irinotecan ha generado una gran expectativa dados los buenos resultados obtenidos en supervivencia y toxicidad de un estudio fase III japonés (25), pero todavía no reproducidos en otros estudios (26). Otros fármacos utilizados en primera y sucesivas líneas de tratamiento, solos o en combinación, son paclitaxel,

gemcitabina, topotecan, vinorelbina y docetaxel, entre otros.

Otras sustancias, como los inhibidores de las metaloproteasas de la matriz extracelular, han dado resultados decepcionantes, y otras como el imatinib mesilato todavía no ha dado resultados positivos, a pesar de que en aproximadamente el 70% de estos tumores se expresa el receptor de la tirosin kinasa Kit y su ligando, el *factor stem cell* (27). Frente a estos datos, en el año 2005 se han comunicado los resultados obtenidos con temsirolimus (CCI-779) de mantenimiento, un inhibidor de mTOR, en enfermedad extendida tras respuesta a quimioterapia; las cifras de supervivencia obtenidas son francamente superiores a las del histórico, lo que tendrá que ser demostrado en estudios randomizados (28).

El tratamiento con radioterapia tiene indicación en la enfermedad localizada, sobre el tumor primario y drenajes linfáticos, obteniéndose los mejores resultados cuando se realiza en las 6 primeras semanas concomitantemente con la quimioterapia, con una mejoría del 5% en la supervivencia a los tres años (29). También en los estadios localizados, tras la respuesta completa, tiene indicación la irradiación profiláctica craneal con una disminución del 50% en el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales y mejoría de la supervivencia a tres años del 5% (30).

El mesotelioma pleural es un tumor mucho menos frecuente que el cáncer de pulmón, relacionado en su génesis con el amianto, la erionita, el virus SV 40 y la predisposición genética, que actuarían, bien independientemente, o de forma conjunta.

Clásicamente, este tumor ha sido considerado como quimiorresistente, habiéndose utilizado diversos esquemas de mono y poliquimioterapia, asociados en ocasiones a inmunoterapia, sin definirse ningún tratamiento como estándar.

La asociación cisplatino/gemcitabina se ha mostrado eficaz con una tasa de respuestas de hasta el 48%, estableciéndose como esquema estándar de tratamiento en EE.UU. (31).

En los últimos años han despertado interés dos antifolatos, el pemetrexed y el raltitrexed, en monoterapia o asociados a derivados del platino. La asociación de cisplatino/pemetrexed es prometedora, habiendo demostrado mejoría en la supervivencia de estos pacientes (32).

Se ha comprobado que los niveles de VEGF están más elevados en el mesotelioma que en otros tumores sólidos, lo que ha justificado la utilización de diversos fármacos anti-angiogénicos. En este sentido, la asociación de bevacizumab a cisplatino y gemcitabina parece mejorar los resultados del propio doblete, estando pendientes de comunicarse resultados más definitivos (33).

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin D. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
2. Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H, et al. Clinical cancer advances

2005: Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening-A report from American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1-16.

3. Fry WA, PhillipsmJL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. *Cancer*, 1999; 86: 1867-76.
4. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
5. The international Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
6. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 17(abstract 7019).
7. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
8. Douillard JY, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 624(abstract 7013).
9. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
10. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
11. Rapp E, Pater JL, Willan A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomized trials. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-41.
12. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
13. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43: 183-94.
14. Leighl NB, Shepherd FA, Kwong R, Burkes RL, Feld R, Goodwin PJ. Economic analysis of the TAX 317 trial: docetaxel versus best supportive care as second-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1344-52.
15. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
16. Lynch TJ, Daphne WB, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
17. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
18. Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5878-85.
19. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
20. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial-E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 2 (abstract LBA4).
21. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the Anti-vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody Bevacizumab in combination with the HER-1/Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosin Kinase Inhibitor Erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2544-55.
22. Sandler AB. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 9-25.
23. Pujol JL, Carestia L, Daures JP, et al. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer?: a meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83: 8-15.
24. Einhorn LH, Crawford J, Birch R, et al. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 451-6.
25. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
26. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients with (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 622 (abstract 7004).
27. Soria JC, Bruce E, Johnson BE, Le Chevalier T. Imatinib in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 549-53.
28. Pandya KJ, Levy DE, Hidalgo M, et al. A randomized, phase II trial of two doses of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive stage small cell lung cancer in remission after induction chemotherapy. A preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 622 (abstract 7005).
29. Erridge SC, Murray N. Thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: Issues of timing, volumes, dose, and fractionation. *Semin Oncol* 2003; 30: 26-37.
30. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Eng J Med* 1999; 341: 476-84.
31. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25-30.
32. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
33. Kindler HL, Karrison T, Lu C, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 625 (abstract 7019).

Cáncer de pulmón de célula no pequeña. Tratamiento de los estadios iniciales

F. CARDENAL ALEMANY

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

CRIBAJE Y DETECCIÓN PRECOZ

El cribaje del cáncer de pulmón es una estrategia muy atractiva y racional pero que no puede ser aceptada hasta que no esté demostrado que disminuye la mortalidad por la enfermedad (1). Por otra parte, se ha discutido mucho si resultaría coste-efectiva (2) para diferentes grupos de riesgo (por ejemplo, exfumadores con diferentes grados de exposición). Hay un ensayo de *screening* en curso que ya ha acabado recientemente la inclusión de personas, pero falta el periodo de seguimiento.

La aplicación masiva de TC para detección precoz del cáncer de pulmón requiere esperar los resultados de este ensayo pero nos enfrentamos cada vez con mayor frecuencia a nódulos pulmonares detectados en un *scanner* por lo que es importante mejorar el conocimiento de la biología, diagnóstico y tratamiento de los casos de CPCNP muy iniciales detectados por esta técnica (3). Esto se debe hacer desarrollando bases de datos de las imágenes radiológicas y los correspondientes desenlaces clínicos (4).

Se hace necesario que se establezcan directrices para el diagnóstico y la evaluación quirúrgica de los nódulos pulmonares para minimizar el porcentaje de falsos negativos (es decir, de la afirmación equivocada de que no tienen la enfermedad) y falsos positivos (cirugía innecesaria) y el sobrediagnóstico (tratamiento de lesiones que no amenazan la vida).

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CPCNP OPERABLE

Cuatro estudios fase III (5-8) han cambiado la práctica diaria del tratamiento del cáncer de pulmón célula no pequeña después de la cirugía radical, al demostrar que la quimioterapia adyuvante es capaz de aumentar la tasa de supervivencia a 5 años en el cáncer de pulmón. El margen de este beneficio es variable desde un 4 a un 15% en diferencia absoluta. Esto representa que el número de pacientes que es necesario tratar para curar uno más de lo que se cura con cirugía sola va de 25 a 7. Este aumento en la tasa de curación puede parecer pequeño, pero teniendo en cuenta que el cáncer de pulmón es el más frecuente en nuestro país, el número absoluto de enfermos que se pueden curar gracias al tratamiento

adyuvante es sustancial. Además el beneficio absoluto es similar al que se consigue en otros carcinomas frecuentes como el cáncer de colon en los que la introducción clínica del tratamiento adyuvante se produjo al comienzo de los noventa o en el cáncer de mama con una historia de tratamiento adyuvante todavía más larga. La llegada de la quimioterapia adyuvante al cáncer de pulmón célula no pequeña es una buena noticia. Mejorar la adherencia al tratamiento, disminuir sus efectos indeseables y aumentar su eficacia son áreas donde se necesita progresar. La investigación más necesaria es la dirigida a mejorar la predicción del riesgo de recidiva, y también de la eficacia y toxicidad de un tratamiento concreto. Avanzar en la identificación de predictores de eficacia del tratamiento adyuvante es una necesidad común a toda la estrategia de la quimioterapia adyuvante después de la cirugía del cáncer.

TRATAMIENTO DEL CPCNP NO RESECABLE NO METASTÁSICO

El abordaje de estos pacientes conlleva una evaluación multidisciplinaria para clasificarlos como resecables o irresecables. Es conocido que la clasificación T puede ser sobreestimada en algunos casos basándonos exclusivamente en la imagen del TC tórax y es preciso que algunos pacientes clasificados como tumores T3 o T4 no sean considerados inoperables sin consultar con un cirujano torácico experto. La actuación multidisciplinaria desde el diagnóstico y la estadiación cuidadosa (con TC/PET *scan* y mediastinoscopia preferentemente) proporcionan la mejor oportunidad de supervivencia prolongada con buena calidad de vida. La posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos y la recogida de muestras para investigación básica aplicada completan el entorno de trabajo más adecuado.

Los sucesivos informes sobre el ensayo del Intergroup 0139 (9) que se iniciaron en ASCO 2003 no han despejado las dudas sobre el papel de la cirugía en el estadio IIIA N2 resecable del CPCNP, de forma que para pacientes con estadio N2 confirmado por mediastinoscopia la quimioterapia seguida de cirugía, la quimiorradioterapia sola o incluso la quimiorradioterapia de inducción son abordajes razonables dependiendo de las

circunstancias. Las circunstancias clínicas pueden incluir el nivel de experiencia y comodidad del cirujano torácico en operar después de tratamiento de inducción. Hay una clara necesidad de identificar a los pacientes que se beneficiarán de un mejor tratamiento local a través de la cirugía.

En el CPCNP irresecable los estudios publicados apoyan el tratamiento con quimiorradioterapia concurrente más que secuencial y que éste se base en combinaciones de cisplatino a dosis plenas más que en la combinación de carboplatino y paclitaxel a dosis pequeñas semanales. Los datos de los estudios CALGB 39801 (10) y LAMP (11) sugieren que las dosis bajas de carboplatino y paclitaxel pueden no ser óptimas y pueden ser inferiores a los regímenes que utilizan dosis sistémicas de quimioterapia como los del Intergroup 0139 (10), RTOG 92-04 (12) y SWOG 9504 (13) y 0023 (14).

No obstante hay que tener en cuenta que los datos de la investigación clínica sobre quimiorradioterapia, que se basa en pacientes con un excelente estado general, no se pueden aplicar a un buen porcentaje de pacientes que se presentan en la práctica diaria.

Esto es así por razones técnicas y por la comorbilidad o mal *performance status*. Si la quimioterapia de inducción es más efectiva que la radioterapia sola, todavía

puede tener un papel la quimioterapia de inducción en aquellos pacientes que inicialmente no pueden ser irradiados por campo de irradiación y riesgo de neumonitis fatal excesivo, en caso de que se demostrase eficaz el tratamiento del volumen de enfermedad resultante después de la inducción para aquellos enfermos que tienen una respuesta a la quimioterapia de inducción. En nuestra experiencia el tratamiento de los pacientes frágiles con quimioterapia de inducción no es una buena estrategia (15), porque las complicaciones infecciosas en estos pacientes y su gravedad si la enfermedad no responde es tal, que parece más racional utilizar quimiorradioterapia semanal con cisplatino, que es mejor tolerada y se ha demostrado más efectiva que radioterapia sola (16). Los estudios dirigidos a encontrar regímenes más tolerables en los pacientes que se presentan con CPCNP estadio III irresecable y malas condiciones físicas son muy necesarios.

Aunque la quimiorradioterapia concurrente desde el primer día a dosis citotóxicas parece la estrategia más efectiva, todavía hay muchas cuestiones y opciones que no están cerradas y se deben seguir investigando, tales como la dosis, el volumen y el fraccionamiento de la irradiación y la integración de los tratamientos contra nuevas dianas en la quimiorradioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Mulshine JL, Sullivan DC. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005 Jun 30; 352 (26): 2714-20.
- Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289: 313-22.
- Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004 Apr; 125 (4): 1522-9.
- Armato SG 3rd, McLennan G, McNitt-Gray MF, Meyer CR, Yankelevitz D, Aberle DR, et al. Lung Image Database Consortium Research Group. Lung image database consortium: developing a resource for the medical imaging research community. *Radiology*. 2004 Sep; 232 (3): 739-48.
- The International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
- Winton TL, Livingston R, Jonson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 Jun 23; 352 (25): 2589-97.
- Strauss GM, Rendón J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer. Report of CALGB protocol 9633 (abstract). *J Clin Oncol* 2004; 22: 7019.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer patients: Final results after 70 month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. (abstract) *J Clin Oncol* 2005; 23: 7013.
- Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and full course radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT induction followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer: First outcome analysis of North American Intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). (abstract) *Lung Cancer* 2003; 41(suppl. 2): S4.
- Vokes E, Rendón JE, Kelley D, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Initial analysis of a randomised phase III trial (abstract). *J Clin Oncol* 2004; 22: 616.
- Belani CP, COI H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 25: 5883-91.
- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 94-10. *J Clin Oncol* 2003.
- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: A phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2004-10.
- Kelly K, Gaspar G, Chansky K, et al. SWOG 0023: A randomized phase III trial of cisplatin/etoposide plus radiation therapy followed by consolidation docetaxel than maintenance therapy with gefitinib or placebo in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. (abstract) *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 2): S64.
- Cardenal F, Armaiz MD, Isla D, et al. Randomized phase II study of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in poor-risk patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: Interim analysis (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7255.
- Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 325: 524-30.

CPNM: tratamiento integral de la enfermedad metastásica

C. CAMPS HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

El cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por enfermedad maligna en ambos sexos en el mundo industrializado. La quimioterapia (QT) es el tratamiento recomendado como mejor forma de control sintomático y la mediana de supervivencia en la enfermedad avanzada se encuentra alrededor de los 8-11 meses. Sin embargo, las mejoras en la comprensión de los mecanismos biológicos de la enfermedad y terapéuticas en la última década han logrado un cuerpo de doctrina sumamente útil, en la consecución de nuevas estrategias para establecer el mejor tratamiento posible a cada paciente en concreto, en atención a nuevos factores predictivos de respuesta y supervivencia.

Hace muchos años que se superó la disyuntiva entre tratar o no a este tipo de enfermos y la quimioterapia de combinación basada en dobletes con derivados de platino ha demostrado, en grandes ensayos realizados antes de 1990, que es capaz de mejorar la supervivencia y calidad de vida en los pacientes con CPNM avanzado. También diferentes estudios mostraron que es un tratamiento costo-eficaz. Su beneficio clínico también ha sido demostrado mediante la utilización de métodos estadísticos como el metanálisis.

Con ese tipo de herramientas, se apreció una mejoría en la supervivencia de dos meses al incorporar el cisplatino con respecto al mejor cuidado de soporte (MCS). Otros trabajos similares confirmaron, además, una mejoría en la calidad de vida (CdV). Ello motivó que la Sociedad Americana de Oncología Médica en 1997 recomendara utilizar combinaciones de cisplatino en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado.

Durante los últimos años, nuevos fármacos como gemcitabina, taxanos y vinorelbina han sido capaces de demostrar clara eficacia sobre los tratamientos de soporte y mejorar los resultados en monoterapia. Han sido analizados en combinación con derivados del platino obteniendo una toxicidad manejable y niveles de respuestas objetivas más elevadas en comparación con el platino como agente único. Los dobletes de cisplatino/carboplatino y gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina, han mostrado una ventaja con relación a esquemas clásicos (EP, MIC, MVP) en supervivencia, respuestas objetivas y toxicidad. En los últimos años se han publicado estudios que han comparado diferentes tipos de dobletes, aunque puedan descubrirse

pequeñas diferencias, globalmente las diferentes combinaciones son equivalentes obteniendo unas respuestas de 20-36% y una mediana de supervivencia 8-11 meses. Estas cifras, se han convertido en una barrera hasta el momento, y suponen el mínimo exigible para cualquier tratamiento. Los dobletes sin platino son tratamientos de eficacia demostrada, con diferente y menor toxicidad, por lo que se hasta la fecha se reservan si no existe buena tolerancia a regímenes con platino. Los tripletes no han demostrado superioridad respecto de los dobletes aunque si mayor toxicidad.

¿Cuál es en la actualidad el mejor tratamiento quimioterápico? En el ensayo ECOG 1594 solo existían diferencias significativas en el tiempo a la progresión de la rama platino/gemcitabina, no existiendo ninguna diferencia ni en respuestas objetivas ni en la mediana de supervivencia con relación a las otras ramas investigadas (combinaciones de diferentes taxanos con platino). En él aparecían diferencias, en relación a sus diferentes mecanismos de acción, en los patrones de toxicidad, destacando la neurológica en el grupo de taxanos y la hematológica con gemcitabina. Existe un elevado consenso que diferentes combinaciones basadas en cisplatino son equivalentes en respuestas y supervivencia (Schiller, Alberola, Scagliotti). Por otra parte no deja de ser sorprendente como las diferencias en los porcentajes obtenidos de respuesta no se siguen de diferencias apreciables en diferentes parámetros de valoración de la supervivencia, lo que demuestra la complejidad biológica de esta neoplasia.

Entre los citotóxicos nuevos desarrollados durante la década pasada, han destacado también por su beneficio en la CdV al ser comparados con el MCS. Las combinaciones de dos drogas se han convertido en una opción de tratamiento adecuado.

Las discusiones superadas se han centrado en conocer si existe desventaja en la utilización de carboplatino vs. cisplatino, o incluso si se puede prescindir completamente de las sales de platino, así como el número de ciclos mínimos necesarios. En el primer supuesto, datos comparativos y una revisión sistemática de la literatura parecen orientar hacia una inferioridad del carboplatino con respecto al cisplatino.

En el segundo caso, los estudios indican una menor toxicidad sin disminución en la supervivencia al utilizar

combinaciones sin platino, especialmente con asociaciones de gemcitabina con vinorelbina, o bien con docetaxel o paclitaxel.

De forma adicional, un metanálisis confirmó estos datos, lo que hizo que la Sociedad Americana de Oncología aceptara en 2004 las combinaciones sin platino como una alternativa. Más recientemente otro metanálisis llevado a cabo incorporando estudios nuevos, orienta hacia un dudoso menor beneficio al prescindir del platino.

Por otra parte, aunque existe un pequeño metanálisis favorable a continuar con taxol semanal como mantenimiento, la mayoría de los estudios describen un incremento en la toxicidad sin beneficio en la supervivencia al prolongar la quimioterapia más allá de 4-6 ciclos.

En el caso de los pacientes que fallan o progresan a la primera línea de quimioterapia, otros trabajos han confirmado, de forma comparativa, el significativo beneficio terapéutico en supervivencia y CdV que diversos agentes como el docetaxel y pemetrexate utilizados de forma individual, ofrecen en segunda y tercera línea de tratamiento con respecto al BSC sin aparente diferencia entre ellos, excepto en lo que hace relación a la toxicidad.

En cuanto a las terapias dirigidas, hay que destacar los recientes hallazgos sobre mutaciones del gen EGFR que se presentan sobre todo en adenocarcinomas, no fumadores, mujeres y asiáticos (12% en población caucasiana). Cuando estas existen, se consiguen con los inhibidores de EGFR-TK respuestas del 81%, resultados que nos llevan a valorar su uso en 1ª línea. Parece necesario realizar una selección clínica y molecular para el uso de inhibidores EGFR-TK que no han mostrado beneficio en estudios fase III cuando se asocian a combinaciones de QT (INTACT 1 y 2, TRIBUTE, TALENT). Varios investigadores han estudiado, entre ellos el GECP, no sólo la frecuencia de mutaciones en EGF sino también la posibilidad de obtener respuestas y beneficio clínico al tratamiento con inhibidores de TK. Los resultados son altamente interesantes pero no explican totalmente el fenómeno ya que estudios como el BR21 nos informan que no sólo responden y se obtiene beneficio en supervivencia en los pacientes mutados, orientales, adenocarcinomas, mujeres, no fumadores, sino también en los grupos contrapuestos.

Así mismo estamos conociendo diferencias en los perfiles moleculares del cáncer de pulmón, permitiendo identificar formas biológicas diferentes, entre los enfermos que mutan K-ras o EGF. Es importante destacar el esfuerzo que está realizando el GECP, para facilitar una identificación molecular a todos los pacientes españoles.

Anticuerpos monoclonales como cetuximab han sido analizados; en el estudio LUCAS, fase II randomizado de CDDP/VNR \pm cetuximab con resultados de eficacia satisfactorios para la asociación del Ac monoclonal anti EGFR (está ya en marcha el fase III). Otro Ac monoclonal es bevacizumab (anti VEGF) que ha sido también ensayado en un fase II randomizado con Carbo/PAC, con resultados de mejor respuesta y tiempo a la progresión con tendencia a mejor supervivencia pero con episodios de sangrado tumoral; el grupo ECOG ha finaliza-

do el fase III, con resultados espectaculares con una ganancia en supervivencia de unos dos meses. La utilización de la angiogénesis como diana terapéutica está basada en la evidencia de la dependencia del tumor del proceso de angiogénesis para su crecimiento, invasión y metástasis. El factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) parece una diana lógica en el tratamiento del cáncer de pulmón. Si estos datos se confirman con el estudio europeo AVAIL, estaremos ante un nuevo estándar en el tratamiento del cáncer no microcítico pulmonar.

Incluso combinaciones de inhibidores de TK y anticuerpos monoclonales han sido recientemente publicadas con datos muy alentadores.

Una de las preguntas más interesantes que debemos responder es ¿cómo es posible que diferentes esquemas de tratamiento, utilizando drogas con diferentes mecanismos de acción, sean incapaces de obtener resultados diferentes en términos de respuesta o supervivencia? Son de particular interés las investigaciones orientadas a seleccionar a los pacientes en relación con marcadores moleculares, entre las que se encuentran el estudio GILT del GECP que, de forma prospectiva y randomizada y según niveles de ERCC1, determina la administración de un esquema con o sin cisplatino y que ha sido presentado en ASCO 2005. Este es el primer estudio en el que en pacientes con cáncer de pulmón diseminado se analiza el papel de la quimioterapia individualizada. En este estudio se demuestra que pacientes con niveles bajos de expresión de ERCC1 la posibilidad de respuesta a la quimioterapia con cisplatino/docetaxel es aproximadamente el doble que en el global de los pacientes. En la actualidad se está finalizando el reclutamiento de este estudio, y se analizarán los datos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Otras líneas de investigación a nivel molecular incluyen metilaciones, sobre-expresiones de genes como TS, RRM1, BRCA1, etc.

¿Existen enseñanzas al extraer de estos resultados? Sin duda. La quimioterapia citotóxica convencional posee amplios efectos sobre los clones neoplásicos, con inducción de necrosis y apoptosis en un número importante de células tumorales. Sin embargo, la selectividad es un factor importante en el perfil de actividad de los nuevos tratamientos. Los nuevos agentes contra dianas moleculares poseen efectos selectivos, probablemente sobre determinadas células tumorales en pacientes seleccionados en donde las vías de transducción de señales incluyen o dependen en gran medida de las dianas preseleccionadas. El cáncer de pulmón ha sido un enemigo difícil de batir para la quimioterapia pero las numerosas alteraciones genéticas que causan su resistencia son también sus puntos débiles. El diseño de fármacos específicos para mutaciones como las del gen EGFR son los primeros pasos en esta nueva encrucijada. Las investigaciones están orientadas a confirmar la posibilidad del tratamiento personalizado así como el papel que desempeña la terapia molecular específica dirigida contra factores de crecimiento epidérmico o vascular, utilizada de forma secuencial o concurrente.

Todo este esfuerzo debe plantearse mediante el desarrollo de estudios fármacogenómicos que definan qué pacientes o tumores se beneficiarán de un agente en concreto, en virtud de sus características biológicas, con la menor toxicidad y máxima eficacia. Este conocimiento

de la oncología pulmonar implica un gran esfuerzo y el concurso de todos los especialistas para la obtención de muestras tisulares, no sólo para el diagnóstico de la enfermedad sino para la realización de dichos análisis moleculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
2. Scagliotti GV, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
3. Rosell R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-49.
4. Hotta K, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852-9.
5. Georgoullias, et al. Platinum-based at non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2001; 357: 1478-84.
6. Alberola V, et al. Cisplatin/gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus non-platinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-13.
7. O'Addargio, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-36.
8. Plister G, et al. American Society Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer Guideline. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
9. Pujol JL, et al. Should chemotherapy combinations in advanced non-small cell lung cancer platinum-based? literature-based meta-analysis of phase III randomised trials. *Lung Cancer* 2005; 49 (Supl. 2): S90, PO-79.
10. Camps C, Massuti B, Jiménez A. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial *Annals of Oncology* doi:10.1093/annonc/mdj115 Advance Access published December 21, 2005
11. Altaha R, Liang X, Yu JJ, et al. Excision repair cross complementing- group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* 2004; 14: 959-70.
12. Rosell R, Taron M, Ariza A, et al. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(Supl. 1): 20-7.
13. Rosell R, Cobo M, Isla D, et al. ERCC1 mRNA-based randomized phase III trial of docetaxel (doc) doublets with cisplatin (cis) or gemcitabine (gem) in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2005; 23: 621s.
14. Camps C, Sarries C, Roig B, Sánchez J, Queralt C, Sancho E, et al. Assessment of nucleotide excision repair XPD polymorphisms in the peripheral blood of gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer patients. *Clinical Lung Cancer* 2003; 4: 237-41.
15. Rosell R, Taron M, Camps C, López Vivanco G. Influence of genetic markers on survival in non-small cell lung cancer. *Drugs Today* 2003; 39: 775-86.
16. Pham D, Kris MG, McDonough T, et al. Estimation of the likelihood of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations based on cigarette smoking history in patients with adenocarcinoma of the lung. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, Florida, May 14-17, 2005: 7069a.
17. Miller VA, Herbst R, Prager D et al. Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: sub-group analysis of TRIBUTE. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Supl. 14): 7061a.
18. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
19. Tyagi P. Bevacizumab, when added to paclitaxel/carboplatin, prolongs survival in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer: preliminary results from the ECOG 4599 trial. *Clin Lung Cancer* 2005; 6: 276-8.
20. Herbst RS. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *JCO* 2005; 2544-55.
21. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E4599. *J Clin Oncol* 2005 (Abstract LBA4).

Pharmacogenomics in patient selection for lung cancer treatment

R. ROSELL COSTA, L. PAZ-ARES¹, B. MASSUTI², N. REGUART, J. L. GONZÁLEZ-LARRIBA³, F. SALAZAR, J. L. RAMÍREZ, M. CUELLO, J. M. SÁNCHEZ, T. MORÁN, S. CATOT, O. ETXANIZ, M. TARON

ICO-H. Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona; ¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; ²Hospital Gral. Univ. de Alicante; ³Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCTION

We will center our review on four lines of evidence in first-line treatment of stage IV NSCLC: XRCC3 241 MetMet polymorphism predicts dramatically better survival with gemcitabine/cisplatin; serum DNA methylation of 14-3-3 σ is associated with significantly improved survival with gemcitabine/cisplatin; serum DNA methylation of checkpoint with forkhead and ring domains (CHFR) confers a survival advantage with docetaxel/cisplatin that can be as much as threefold in specific subsets of patients (performance status [PS] 0; unmethylated 14-3-3 σ ; > 66 years); in patients harboring EGFR mutations, oral reversible EGFR inhibitors can prolong survival two- or threefold in comparison with chemotherapy.

POLYMORPHISMS AND MRNA EXPRESSION IN DNA REPAIR GENES

DNA damage processing pathways in *Saccharomyces cerevisiae* are very similar to those in cancer cells (1). Cisplatin-induced DNA adducts in *Saccharomyces cerevisiae* are processed by components of the nucleotide excision repair (NER), recombination repair (RR) and translesion synthesis (TLS) pathways. For cisplatin-induced cytotoxicity, TLS and RR contribute significantly to survival (2). In a series of studies, we have found that the role of BRCA1, involved in RR, could be a stronger predictive marker than ERCC1, involved in NER (3). Impaired DNA repair capacity may favorably affect survival in cisplatin/gemcitabine-treated NSCLC patients. We investigated (4) the association of survival with genetic polymorphisms in X-ray repair cross-complementing group 1 and group 3 (XRCC3), xeroderma pigmentosum group D (XPD), excision repair cross-complementing group 1, ligase IV, ribonucleotide reductase, TP53, cyclooxygenase-2, interleukin-6, peroxisome proliferator-activated receptor γ , epidermal growth factor, methylene-tetra-hydrofolate reductase and methionine synthase. One hundred and thirty-five stage IV or IIIB (with malignant pleural effusion) NSCLC patients treated with cisplatin/gemcitabine from SLCG hospitals were genotyped for 14 different

polymorphisms in 13 genes. A TaqMan assay was used for genotyping DNA extracted from baseline blood samples. Median survival was significantly increased in patients harboring XRCC3 241 MetMet: 16 months versus 10 months for patients with ThrMet and 14 months for those with ThrThr ($p = 0.01$). In the multivariate Cox model, XRCC3 241 remained an independent prognostic factor (hazard ratio: XRCC3 241 MetMet, 0.44; $p = 0.01$), and XPD 751 and XRCC1 399 also emerged as significant prognostic factors (hazard ratios: XPD 751 LysGln, 0.46, $p = 0.03$; XRCC1 399 ArgGln, 0.61, $p = 0.04$). No other association was observed between genotype and survival (4). A simple molecular assay to determine the XRCC3 241 genotype can be useful for customizing chemotherapy. Confirmatory results will be presented in 1000 stage IV NSCLC patients.

TUMOR MRNA EXPRESSION OF DNA REPAIR GENES

The availability of fresh tumor tissue in the clinical setting is not yet common, but the recovery of mRNA from paraffin-embedded tumor tissue has proven to be feasible. mRNA real-time assays permit quantitative and accurate measurement of gene expression (5).

We carried out a prospective randomized and customized ERCC1 mRNA trial of 440 patients. The control arm received docetaxel plus cisplatin, and patients in the experimental arm received either the same combination of docetaxel/cisplatin if their ERCC1 mRNA levels were low or docetaxel/gemcitabine if their levels were high. Preliminary results on 264 patients, presented at ASCO 2005 (6), showed that the response rate for patients with low ERCC1 levels was 56.6% while for patients in the control arm it was 40.4% ($p = 0.02$). When patients in the control arm were split according to the ERCC1 levels, those with low levels had a response rate of 47.3%, while those with high levels had a response rate of 26.1%. The logistic regression model for tumor progression indicated a significant improvement for patients randomized to docetaxel/cisplatin based on low ERCC1 levels. Final results will be presented at ASCO 2006.

Based on the above findings, the SLCG has initiated a large protocol for customized treatment in stage IV NSCLC patients. Patients with EGFR mutations receive first-line erlotinib, while in those without EGFR mutations and in those with squamous cell carcinoma, BRCA1 mRNA expression is determined. Patients in the lowest quartile of BRCA1 mRNA levels receive gemcitabine/cisplatin; those with intermediate levels receive docetaxel/cisplatin or vinorelbine/cisplatin at the discretion of the attending physician; those in the highest quartile receive docetaxel or vinorelbine (Fig. 1).

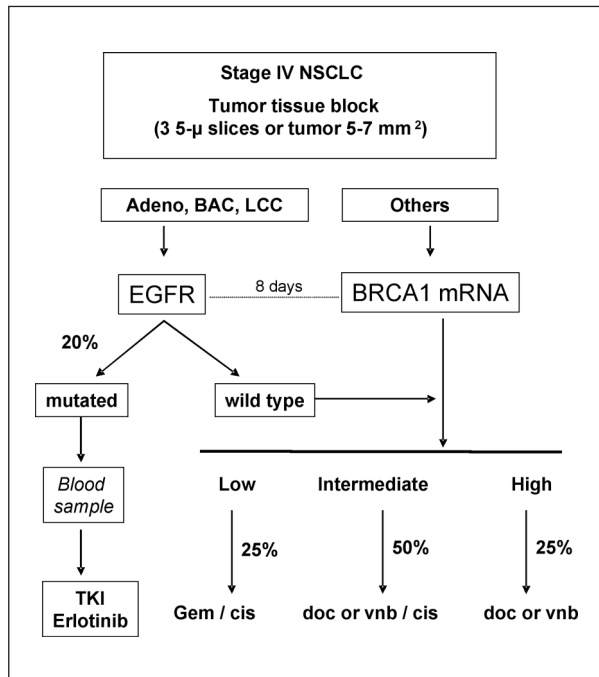


Fig. 1. Individualized treatment for stage IV NSCLC patients (SLCG study).

EPIGENETIC INACTIVATION OF CELL-CYCLE CHECKPOINTS 14-3-3 AND CHFR

For patients with a tumor load 100 g in size (3×10^{10} neoplastic cells), it is estimated that 3.3% of the tumor DNA is fed into the circulation daily (7). Hypermethylation in the promoter regions of tumor suppressor genes was reported in the serum of NSCLC patients. A striking feature of the 14-3-3 proteins is their ability to bind a multitude of functionally diverse signaling proteins. This plethora of interacting proteins allows 14-3-3 to play important roles in a wide range of regulatory processes, including apoptotic cell death and cell cycle control (8). We evaluated 14-3-3 σ methylation status in pre-treatment serum DNA obtained from 115 cisplatin/gemcitabine-treated advanced NSCLC patients (9). Methylation was observed in 39 patients (34%). Median survival was significantly longer in the methylated group (15.1 *versus* 9.8 months; $p = 0.004$). Median time to progression was 8 months in the methylated group and 6.3 months in the unmethylated group ($p = 0.027$). A multivariate Cox regression model identified only 14-3-3 σ methylation status and PS as independent prognostic factors for survival. Median

survival for 22 methylated responders was not reached, while it was 11.3 months for 29 unmethylated ($p = 0.001$) (9). 14-3-3 σ methylation is a new independent prognostic factor for survival in NSCLC patients receiving platinum-based chemotherapy. It can be reliably and conveniently detected in the serum, thus obviating the need for tumor tissue analysis.

The silencing of another checkpoint gene, CHFR, has been related to sensitivity to chemotherapy targeting microtubules (10). When gastric cell lines were treated with docetaxel, those with a normal CHFR checkpoint function were resistant to apoptosis, while those with CHFR methylation underwent apoptosis. Similar results were obtained with paclitaxel but not with VP16 (11). We have found CHFR methylated in the serum of 30% of 350 docetaxel/cisplatin-treated stage IV NSCLC patients, with significant improvement in time to progression and survival. The differences in survival were more striking in the group of patients with PS 0 and in patients with methylated CHFR but unmethylated 14-3-3 σ . In this subgroup of patients, median survival increased to 33 months, compared to 8 months for patients with unmethylated CHFR. Thirty percent of patients were > 66 years; in this subgroup, patients with methylated CHFR, median survival has not been reached. To our knowledge, this is the first time that such a prolonged survival has been reported. Final data on 600 patients will be presented.

OUTCOME IN PATIENTS WITH EGFR MUTATIONS TREATED WITH ERLOTINIB OR GEFITINIB

No survival benefit was shown for chemotherapy plus gefitinib over chemotherapy plus placebo in the Iressa NSCLC Trials Assessing Combination Treatment (INTACT 1 & 2) (12,13). In fact, survival was slightly better in the placebo arm. Interestingly, for unknown reasons, gefitinib at 0.5 mM had reproducible growth-promoting ability in 32D cells expressing wild-type EGFR or specific EGFR mutations (S768I, E709G) (14). Biochemical examinations indicated that only cells harboring L858R, E746-A750 deletion and G719S mutants were clearly more sensitive to gefitinib than wild-type EGFR-expressing cells. Intriguingly, S768I and E709G lacked ubiquitination and had hyperphosphorylation at Tyr 1045, and were actually more resistant to gefitinib. Biochemical analysis showed that phosphorylation at Tyr 1045 was very weak for deletions and relatively weak for L858R. These biochemical properties are in agreement with clinical findings by Mitsudomi et al. (15) that deletions predict better response to second-line gefitinib than the L858R mutation. The overall response rate for Japanese patients with EGFR mutations was 83%, compared to 10% for those with wild-type EGFR. The response rate was 100% for patients with deletions and 67% for those with point mutations. EGFR mutations were the only significant independent marker for survival. Results were similar in Japanese patients treated with first-line gefitinib (16). A response rate of 82% was observed in patients with EGFR mutations, in contrast with 11% in those with wild-type

EGFR. Response for those with deletions was 90% and 76% for those with L858R. Significantly improved time to progression (12.6 *versus* 1.7 months) and survival (20.4 *versus* 6.9 months) were also reported. These results concur with our findings in Spanish patients, where a response rate of 85% was found with first-line erlotinib in patients with EGFR mutations. Ninety percent of patients with deletions attained a response and an additional 10% showed symptom improvement, while 66% of those with L858R responded. None of our patients harbored the T790M mutation.

CONCLUSIONS

Our findings pave the way for novel models for treatment that can be easily implemented. XRCC3 polymorphism predicts dramatically better survival with gemcitabine/cisplatin, especially in younger

patients. Serum DNA methylation of 14-3-3 σ also predicts significantly improved survival in responders to gemcitabine/cisplatin. Thirdly, CHFR methylation is associated with a significantly better survival in patients treated with docetaxel/cisplatin, with a three-fold increase in survival in a specific subgroup of patients. Finally, EGFR mutations lead to an 85% response, including complete responses with at least a twofold increase in survival.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr. Jose Javier Sanchez and Dr Maria Sanchez-Ronco for their collaboration on the statistical analyses. They are also grateful to the numerous data managers, biologists and clinical investigators without whose hard work this presentation would not have been possible.

REFERENCES

1. Evert BA, Salmon TB, Song B, et al. Spontaneous DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae* elicits phenotypic properties similar to cancer cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 22585-94.
2. Beljanski V, Marzilli LG, Doetsch PW: DNA damage-processing pathways involved in the eukaryotic cellular response to anticancer DNA cross-linking drugs. *Mol Pharmacol* 2004; 65:1496-506.
3. Rosell R, Cobo M, Isla D, et al. Applications of genomics in NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl): S33-S40.
4. De las Peñas R, Sánchez-Ronco M, Alberola V, et al. Polymorphisms in DNA repair genes modulate survival in cisplatin-plus-gemcitabine-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*, in press
5. Taron M, Rosell R, Felip E, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2443-9.
6. Rosell R, Cobo M, Isla D, et al. ERCC1 mRNA-based randomized phase III trial of docetaxel (doc) doublets with cisplatin (cis) or gemcitabine (gem) in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (p). *J Clin Oncol*. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23: 621s (abstr 7002), 2005
7. Diehl F, Li M, Dressman D, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16368-73.
8. Fu H, Subramanian RR, Masters SC. 14-3-3 proteins: structure, function, and regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 617-47.
9. Ramírez JL, Rosell R, Taron M, et al. 14-3-3s methylation in pretreatment serum circulating DNA of cisplatin-plus-gemcitabine-treated advanced non-small-cell lung cancer patients predicts survival: The Spanish Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23.
10. Scolnick DM, Halazonetis TD. Chfr defines a mitotic stress checkpoint that delays entry into metaphase. *Nature* 2000; 406: 430-5.
11. Satoh A, Toyota M, Itoh F, et al. Epigenetic inactivation of CHFR and sensitivity to microtubule inhibitors in gastric cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 8606-13.
12. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
13. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
14. Chen YR, Fu YN, Lin CH, et al. Distinctive activation patterns in constitutively active and gefitinib-sensitive EGFR mutants. *Oncogene*, 2005
15. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23:2513-20.
16. Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6829-37.
17. Greulich H, Chen TH, Feng W, et al. Oncogenic Transformation by Inhibitor-Sensitive and -Resistant EGFR Mutants. *PLoS Med* 2:e313, 2005
18. Schmidt MH, Dikic I. The Cbl interactome and its functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 907-19.
19. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-6.
20. Gao CF, Vande Woude GF. HGF/SF-Met signaling in tumor progression. *Cell Res* 2005; 15: 49-51.
21. Ono M, Hirata A, Kometani T, et al. Sensitivity to gefitinib (Iressa, ZD1839) in non-small cell lung cancer cell lines correlates with dependence on the epidermal growth factor (EGF) receptor/extracellular signal-regulated kinase 1/2 and EGF receptor/Akt pathway for proliferation. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 465-72.
22. Timpson P, Lynch DK, Schramek D, et al. Cortactin overexpression inhibits ligand-induced down-regulation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2005; 65: 3273-80.
23. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, et al. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7665-70.
24. Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5878-85.
25. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
26. Páez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.

Carcinoma microcítico de pulmón

M. DÓMINE GÓMEZ

Servicio de Oncología. Fundación Jiménez Díaz-Clinica de la Concepción. Madrid

INTRODUCCIÓN

La incidencia del carcinoma microcítico de pulmón (CMP) ha disminuido en los últimos años, actualmente constituye del 13 al 15% de los cánceres de pulmón. Esta reducción puede estar relacionada con los esfuerzos realizados en la lucha contra el consumo de tabaco. El CMP es un tumor muy quimiosensible y la base del tratamiento tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la extendida (EE) es el tratamiento quimioterápico. Desgraciadamente, la mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico una EE (más de 2/3 de los casos) (1).

En la EL el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia obtiene una supervivencia mediana (SM) de 15-20 meses y una supervivencia a 5 años del 10-20% (2,3). La SM se ha incrementado en 4,5 meses durante los últimos 20 años (4). En cambio, la SM en la EE sólo se ha prolongado en 2 meses durante las dos últimas décadas. Actualmente la SM es de 8 a 10 meses y la supervivencia a 5 años inferior al 2% (5).

RADIOTERAPIA TORÁCICA

Los metanálisis publicados en 1992, mostraron un aumento modesto de la supervivencia (5,4% a los 3 años) cuando se asociaba radioterapia torácica (RT) a la quimioterapia en pacientes con EL (6,7). Actualmente el tratamiento estándar para la EL es el tratamiento combinado con quimio-radioterapia, pero todavía no conocemos la mejor forma de integrar ambos tratamientos. Existen una serie de variables (dosis, fraccionamiento y secuencia) que no están claramente definidos, ya que se han mezclado conceptos como la secuencia y el tiempo de administración (precoz *versus* tardía).

Con respecto a la secuencia sólo existe un estudio que haya comparado el tratamiento concurrente con el secuencial. Este estudio japonés (8) utilizó RT hiperfraccionada y mostró diferencias significativas en supervivencia y tiempo a progresión a favor del tratamiento concurrente.

En cuanto al momento de administración de la radioterapia concurrente con quimioterapia, los resultados son conflictivos. En dos estudios (9,10) se observaron diferencias significativas a favor del tratamiento precoz

(ciclos 1-3) y en otros tres no se observaron diferencias entre precoz y tardía (ciclos 3-6) (11-13).

Otro aspecto conflictivo es el fraccionamiento, sólo hay un estudio en el que se observó un beneficio en supervivencia al utilizar radioterapia acelerada o hiperfraccionamiento (2 veces al día) con respecto al fraccionamiento estándar (1 vez al día). En este estudio se administraba la radioterapia con el primer ciclo de PE (14). Sin embargo, dos estudios similares en los que se comparaba radioterapia hiperfraccionada con radioterapia convencional administrada en el 4º ciclo no mostraron diferencias significativas (15,16). Esto podría hacer pensar que el beneficio de la RT hiperfraccionada se obtendría sólo cuando se administra precozmente. Sin embargo, en un estudio helénico (17) realizado posteriormente no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó RT hiperfraccionada precoz y tardía.

Recientemente se han comunicado un metanálisis (18) y una revisión sistemática sobre 7 estudios aleatorizados que han servido para aclarar estos aspectos. En el metanálisis de Fried se comparaba el momento de administración de la RT concurrente (precoz *vs.* tardía). Para la radioterapia estándar (1 vez al día) se observaba un beneficio de 5,2% a los 2 años a favor de la RT precoz. Los sub-análisis mostraron que este beneficio sólo se observaba si se utilizaban esquemas con platinos (beneficio 9,89% a los 2 años), no existían diferencias si se utilizaban esquemas sin platino. Para la RT hiperfraccionada cuando se utilizaban esquemas con platino el beneficio aumentaba al 16,7% a favor del tratamiento precoz. En la revisión sistemática (19) se comparaba quimioterapia concurrente con radioterapia precoz o tardía. En esta revisión se consideraba radioterapia precoz cuando se administraba antes de 30 días de haber comenzado la quimioterapia. Cuando se utilizaban esquema sin platinos no se encontraron diferencias significativas a 2 y 5 años. En cambio, si se utilizaban esquemas con platino, existían diferencias significativas a 2 y 5 años para la radioterapia administrada antes de los 30 primeros días de iniciar la quimioterapia.

Por tanto, los diferentes estudios parecen indicar que es mejor el tratamiento concurrente y precoz. Todavía son necesarios más estudios fase III para conocer cual es el mejor fraccionamiento y otros

aspectos para la integración óptima de la quimioterapia y la radioterapia.

IRRADIACIÓN PROFILÁCTICA CRANEAL (PCI)

En un metanálisis publicado por el “*Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group*” (20) mostró que la PCI disminuía la aparición de metástasis cerebrales y producía un incremento significativo en la supervivencia y supervivencia libre de enfermedad. Se beneficiaban tanto los pacientes con EL como con EE que habían alcanzado una remisión completa (RC). Todavía no está totalmente resuelto cual es la dosis, fraccionamiento o el momento ideal de la administración. Existe un estudio, *European Intergroup Study* (PCI 99- EULINT1) (21) que compara tratamiento estándar (25 Gy/10 fracciones/12días) con altas dosis de PCI convencional (36Gy/18F/24 d) y PCI hiperfraccionada (36 Gy /24F/16 d). En el momento actual, no disponemos de los resultados de este estudio. No existen estudios fase III que hayan explorado cuál es el momento ideal de su administración. En la práctica se recomienda administrarla cuanto antes tras responder a la quimioterapia, conviene administrarla antes de los 6 meses tras el diagnóstico.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Existen varias combinaciones estándar, como PE (platino-etopósido), CAV (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina), ICE (ifosfamida, carboplatino etopósido) y ACE (adriamicina, ciclofosfamida etopósido). Las dos combinaciones más utilizadas han sido PE y CAV. PE tiene un mejor perfil de toxicidad al producir menos toxicidad cardíaca, mielosupresión y neurotoxicidad. En un estudio aleatorizado se observó un beneficio en supervivencia en pacientes con EL que recibieron PE comparado con CAV (22). En un estudio reciente no se han observado diferencias en supervivencia ni en EL ni en la EE entre la combinación ACE y PE (23).

El cisplatino continúa siendo el fármaco clave, así en un metanálisis (24), en el que se exploró el papel del cisplatino se objetivó una reducción del 20% en la mortalidad a 1 año si se empleaba cisplatino comparado con combinaciones sin platino. Otra cuestión es si el carboplatino es equivalente al cisplatino. Varios estudios han investigado este aspecto. En un estudio griego (25) se observó que carboplatino-etopósido (CE) tenía una eficacia similar a PE con mejor perfil de toxicidad. En un estudio japonés (26) muy reciente realizado en pacientes mayores de 70 años o PS 2-3 se observó una eficacia similar con más trombopenia para CE. Sólo existe un estudio muy preliminar y comunicado como abstract que demostró que CE mostraba una discreta disminución de la SM (27). La conclusión que se puede sacar de estos estudios es que CE es una alternativa válida en pacientes en los que no se puede utilizar platino.

En las 2 últimas décadas se han realizado múltiples intentos para mejorar los resultados obtenidos con PE.

Uno de ellos fue el uso de la quimioterapia alternante con CAV y PE. Los resultados de tres estudios aleatorizados no mostraron ventajas en la supervivencia para la enfermedad extendida con esta aproximación (28-30).

Otra estrategia fue añadir más fármacos a esta combinación, así se asoció un tercer fármaco (ifosfamida), el estudio aleatorizado que comparó VIP versus PE mostró una mínima ventaja en la supervivencia con aumento de la toxicidad (31). En otro estudio aleatorizado se comparaba un esquema que incluía 4 fármacos, PE más ciclofosfamida y epirrubicina (PCDE) con PE, obteniéndose una pequeña mejoría de 1,2 meses en la SM con una toxicidad significativamente mayor (32). En un estudio reciente del *British Medical Council* en pacientes con buen “*performance status*” se ha comparado un esquema de 4 fármacos (ICE + vincristina en el día 14) con quimioterapia estándar (ACE o PE). ICE-V mejoró significativamente la SM (15,1 vs. 11,6 meses) con una toxicidad y control de síntomas similar (33).

INTENSIDAD DE DOSIS (ID)

Una de las estrategias más utilizadas ha sido el aumento de la ID. En un pequeño estudio aleatorizado de intensificación inicial, realizado por Arraigada (34), en el que se incrementaban las dosis de ciclofosfamida y platino sólo en el primer ciclo se observaron diferencias significativas en tasa de remisiones completas (RC), SLE y SM a favor del esquema intensificado. En un estudio posterior (35) con un tamaño muestral superior en el que se incrementaban las dosis de ciclofosfamida en el primer ciclo no se observaron diferencias significativas.

Otra forma de incrementar la ID es la disminución del intervalo entre los ciclos como es la administración semanal de la quimioterapia. Ningún estudio aleatorizado ha mostrado beneficio en supervivencia con esta estrategia y sí más toxicidad y deterioro en la calidad de vida (36-39).

El uso de factores de crecimiento hematológicos abrió nuevas expectativas de incrementar la ID con una disminución de la profundidad de la neutropenia y de las infecciones. Los estudios fase II mostraron que esto era posible y que se podía aumentar el número de remisiones globales y completas con una SM cercana al año para la EE y 2 años en la EL (40,41). En cambio, los estudios fase III mostraron resultados controvertidos. Cuatro estudios fueron negativos, en estos estudios no se consiguió un incremento significativo de la ID en la rama intensificada (42-45). En los 4 estudios posteriores sí se consiguió un incremento significativo de la ID y una mejoría en la supervivencia (46-49).

Finalmente, también se ha utilizado la quimioterapia intensiva con trasplante de células progenitoras periféricas (PBPC) o las autotransfusiones de sangre total tras movilización con G-CSF con lo que se consigue incrementar la ID entre 2 y 5. En esta situación hay 2 estudios aleatorizados con resultados contradictorios. En ambos estudios la mayoría de los pacientes presentaban una EL y se comparó el esquema ICE con ICE intensifi-

cado. En el estudio fase III británico (50) se comparó ICE administrado cada 14 días con soporte de G-CSF y PBPC con ICE cada 4 semanas. No se objetivaron diferencias significativas en SM (14,4 y 13,9 meses, respectivamente). En la rama intensificada se observaban menos sepsis neutropénica. El estudio alemán (51) es un pequeño estudio fase II aleatorizado que, sin embargo mostró resultados positivos con aumento significativo en SM (29,8 para rama intensificada vs. 17,4 meses para rama estándar).

En definitiva, los datos de los que disponemos actualmente sobre QT intensiva no son concluyentes, todavía debe ser considerado un tratamiento experimental. Es necesario esperar a los resultados de los estudios fase III, que están actualmente en marcha.

NUEVOS FÁRMACOS Y COMBINACIONES

A mediados de los años 90 se incorporaron nuevos fármacos activos en el CMP. Estos nuevos fármacos (2,3) incluyen taxanos (paclitaxel y docetaxel), vinorelbina, inhibidores de la topoisomerasa I (irinotecan y topotecan) y gemcitabina. Posteriormente se han incorporado un platino oral, topotecan oral, una nueva antraciclina (amrubicina) y dos nuevas camptotecina: GI147211 y CKD 602. Los estudios fase II con nuevas combinaciones usando dobles con platino o sin platino y tripletes han mostrado una alta efectividad (2,3). Sin embargo, se han realizado muy pocos estudios aleatorizados que comparen estas nuevas combinaciones con el tratamiento estándar.

Dobletes

Se han realizado una serie de estudios con nuevos dobles comparados con el tratamiento estándar. El primero fue el estudio del *Japanese Clinical Oncology Group* (JCOG) (52) que comparó platino-irinotecan (PI) con PE, observándose diferencias significativas a favor de PI (SM 12,8 vs. 9,4 meses, supervivencia a 1 año 58,4 vs. 37,7%, supervivencia a 2 años 19,5% vs. 5,2). Estos resultados han conllevado a que en Japón se considere este régimen como estándar. Sin embargo, el tamaño del estudio es demasiado pequeño y por este motivo, se activaron tres estudios confirmatorios con un tamaño muestral superior. En ASCO 05 se han presentado los resultados de uno de los estudios americanos. En este estudio (53) en el que se usaron dosis superiores al estudio del JCOG. Los pacientes con PS 2 fueron excluidos del estudio en los primeros meses del reclutamiento por toxicidad en ambas ramas. Este estudio ha mostrado una eficacia similar en términos de SM, respuestas globales (RG) y mediana del tiempo a la progresión (mTTP). Con respecto a la toxicidad PE produce más toxicidad hematológica y PI más diarrea. En otro estudio americano del *Southwest Oncology Group* (SWOG) se está intentando reproducir el estudio japonés con el mismo diseño. Este estudio también estudia la correlación de los polimorfismos de UGT1A1 con la

toxicidad a CPT-11 y la de los polimorfismos de ERCC1 y XRCC1 con la respuesta. Otro estudio europeo actualmente en marcha prevé un reclutamiento de 408 pacientes de 100 centros europeos. En este estudio igualmente se excluyeron los pacientes con PS 2 y se redujeron las dosis de CPT-11 por toxicidad.

Un estudio fase II aleatorizado alemán (54) ha comparado caboplatino-irinotecan (CI) con carboplatino-etopósido (CE), CI mostrando una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor que CE, no hubo diferencias en SM ni RG. CI produjo más diarrea pero menos trombopenia y neutropenia.

Un estudio promovido por *Glaxo Smith Kline* ha comparado cisplatino-topotecan oral (PT) con PE como tratamiento de primera línea en enfermedad extendida. Los resultados también se han presentado en ASCO 05, no observándose diferencias en SM ni RG. PE obtenía un pequeño beneficio en mTTP. P - Topo oral producía más anemia, trombopenia y diarrea mientras que PE producía más neutropenia, vómitos y alopecia (55).

Un estudio holandés (56) ha comparado la combinación ACE (adriamicina, ciclofosfamida, etoposido) con carboplatino-paclitaxel. No se han observado diferencias significativas en supervivencia libre de progresión, SM ni RG. Carboplatino-taxol producía menos leucopenia y neutropenia febril.

Un estudio británico comparó el doblete carboplatino-gemcitabina (CG) con carboplatino-etoposido (CE). No se observaron diferencias en SM (8,1 vs. 8,2 meses) y el perfil de toxicidad fue distinto (CG más trombopenia, PE más toxicidad no hematológica) (57).

En un estudio fase II aleatorizado se comparó la combinación topotecan-taxol con PE. Estos 2 fármacos habían mostrado unos resultados muy prometedores en estudios fase II tanto cuando se administraban de manera secuencial (58) como cuando se administraban simultáneamente (59). El estudio comparativo tampoco ha mostrado que esta nueva combinación sea superior a PE (60).

Finalmente existe otro estudio fase II comparativo americano que compara pemetrexed (ALIMTA)-cisplatino con pemetrexed-carboplatino. Los datos preliminares presentados en ASCO 04 con 17 pacientes muestran unas respuestas parciales del 55%. No hay todavía datos de supervivencia (61).

Tripletas

Los primeros estudios con tripletes se realizaron añadiendo paclitaxel a PE. El primer estudio fase III fue el realizado por el grupo griego (62), en el que se comparaba el triplete (PE + Taxol) con PE, no observándose diferencias en supervivencia. La toxicidad fue significativamente más severa para el triplete con un número inaceptable de muertes tóxicas que obligaron a cerrar el estudio prematuramente. Otro estudio americano (CALGB 9732) confirmó que el triplete no producía beneficios en supervivencia y sí un aumento importante de la toxicidad (63). Sin embargo, cuando se añadió paclitaxel al doblete carboplatino-etoposido (CET) sí se

ha objetivado un beneficio significativo en SM con respecto a CE, sin objetivarse aumento significativo de la toxicidad (SM 12,7 vs 11,7 meses, supervivencia a 2 años 20 vs. 16%, muertes tóxicas 4 vs. 3%). Esto hace pensar que el beneficio obtenido por CET es debido a que es menos tóxico que PET (64).

Un estudio italiano (65) ha comparado cisplatino-etoposido-gemcitabina (PEG) con el doblete cisplatino-gemcitabina. Los resultados mostraron que PEG producía más remisiones completas (18,6 vs. 4,3%) con un mTTP Y SM similar. PEG mostró más toxicidad hematológica. Finalmente, un estudio norteamericano ha comparado el triplete carboplatino-etoposido-paclitaxel con una combinación sin platinos como paclitaxel-topotecan. En este estudio se observaron diferencias significativas a favor del triplete con respecto a respuestas globales, supervivencia libre de progresión pero no para supervivencia (66).

NUEVAS DIANAS

El CMP presenta multitud de alteraciones moleculares que pueden constituir dianas potenciales para distintas estrategias terapéuticas. Se han realizado algunos estudios clínicos que han mostrado resultados decepcionantes.

Una de las estrategias es la interrupción de los circuitos autocrinos. Existe un gran número de circuitos autocrinos que se pueden interrumpir por varios fármacos diseñados contra estas dianas.

Uno de estos fármacos son los anticuerpos frente a las moléculas de adhesión (NCAM). En un estudio fase II se observó una toxicidad importante (síndrome de permeabilidad capilar) que obligó a suspender esta línea de investigación (67).

Otra posible diana es el oncogen c-kit que codifica un receptor tirosin-quinasa cuyo ligando es el "stem cell factor". Este sistema funciona como un circuito autocrino. Con respecto a la expresión de este gen, los estudios iniciales mostraron una sobreexpresión elevada del 50-70% en líneas celulares de CMP. En cambio, los estudios más recientes de inmunohistoquímica en los que se mide la expresión de la proteína en muestras de tumor han mostrado que esta expresión es mucho menor. STI 571 (imatinib, gleevec) es un inhibidor oral de la actividad tirosin-quinasa de este receptor. En un estudio en el que se administró 600 mg por vía oral al día a 10 pacientes no tratados previamente y 9 pacientes sensibles a una línea previa, no se observó ninguna respuesta en pacientes con CMP (68). En este estudio cuando se analizó retrospectivamente las muestras tumorales, solo se observó positividad para c-kit en 4 pacientes. Esto podría hacer pensar que quizás esta ineficacia se podría deber a que realmente la sobreexpresión de c-Kit, es mas baja de lo que se creía inicialmente. Sin embargo, en un estudio reciente en el que se observó una alta positividad (78% de las muestras) tampoco respondió ningún paciente (69). También se ha observado una disminución de la expresión de c-kit tras el tratamiento quimioterápico en CMP, así en un estudio Italiano, la expresión de c-kit antes de iniciar fue del 78%, mientras

que la expresión tras la recidiva fue del 48% (70). Todos estos hallazgos sugieren que c-kit no representa el producto de una mutación constitutiva en CMP como ocurre en otras neoplasias como los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y por tanto no es un acontecimiento decisivo en la etiopatogenia del CMP, esto explicaría la falta de respuesta.

Otra estrategia es el uso de inhibidores de las metaloproteinasas, una familia de enzimas proteolíticas capaz de degradar la matriz extracelular. El aumento de expresión de algunas metaloproteinasas MMP3, MMP11 y MMP14 se ha correlacionado con mal pronóstico en CMP. Los estudios fase III realizados con inhibidores de las metaloproteinasas (Marimastat y BAY12-9566) tampoco han mostrado beneficio en supervivencia al añadir estos fármacos a los pacientes que han respondido a una primera línea y en cambio, sí se ha observado un aumento de la toxicidad, fundamentalmente músculo-esquelética en relación con el uso de estos inhibidores (71,72).

Una de las estrategias inmunológicas es el uso de vacunas. BEC2 es un anticuerpo antiideotipo contra el gangliósido GD3, presente en el 100% de los CMP. En el estudio EORTC 08971 (SILVA), en el que los pacientes con EL que respondían a quimioterapia y radioterapia se aleatorizaron a observación o a recibir 5 vacunaciones con BEC2/BCG. El efecto adverso más frecuente fue reacción local en el sitio de la inyección. En este estudio no se observaron diferencias significativas en supervivencia ni en tiempo a progresión. Por tanto, la conclusión de este estudio fue que la vacunación con BEC/BCG no produce ventajas en pacientes con CMP en EL que respondieron al tratamiento combinado con quimio y radioterapia (73). Otro estudio similar con vacunaciones de BMS-2488967, un anticuerpo antiideotipo contra el gangliósido GM2 y GD2, está actualmente en marcha.

Otro fármaco con un gran potencial es la talidomida, ya que tiene un efecto antiangiogénico al producir una inhibición de bFGF, y VEGF con un aumento de la expresión de vitronectina. Así mismo, tiene un efecto inmunosupresivo al ejercer una acción anti TNF- α y disminuyendo la expresión de TGF- α . Se ha realizado un estudio fase II con carboplatino- etoposido + talidomida 100 mg/día por vía oral en pacientes con EL y EE. La SM fue de 10 meses con una supervivencia a 1 y 2 años del 40 y el 16%, respectivamente (74). En el Congreso de IASLC 05 se ha presentado un estudio francés (75) en el que los pacientes con EE que respondían tras 2 ciclos de PCDE se aleatorizaban a recibir 4 ciclos adicionales de PCDE con placebo o con 400 mg/día por vía oral de talidomida. El estudio se cerró por bajo reclutamiento. Los resultados han sido espectaculares mostrando un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes que recibían talidomida (SM 11,7 vs. 8,7 meses, HR 0,48, p: 0,02). Este es el primer estudio que ha mostrado un aumento de supervivencia con el uso de fármacos contra nuevas dianas terapéuticas y abre un campo con un potencial enorme como es el uso de antiangiogénicos en el tratamiento del CMP.

El "British Thoracic Oncology Group" está realizando un estudio fase III, aleatorizado y doble ciego que

compara talidomida con placebo tras concluir la quimioterapia. Un estudio similar en marcha compara SR48692, un inhibidor de la cascada de señales del receptor de la neurotensina (NT1), administrado por vía oral comparado con placebo tras 4 ciclos de PE. Este estudio ha concluido el reclutamiento y estamos pendientes de los resultados finales.

Existen ensayos con otras terapias dirigidas que han sido negativos como el uso de el oligonucleótido antisentido contra bcl-2 (G3139) (76) observándose en un estudio fase II aleatorizado que el añadir este fármaco a carboplatino etopósido en primera línea en EE, no aumenta la supervivencia y sí aumenta la toxicidad. Tampoco parece que el uso de temsirolimus (CCI-779) (77) una molécula pequeña inhibidor de mTOR mejore los resultados tras quimioterapia de inducción. Otros estudios realizados en segunda línea con inhibidores tirosin-kinasa de EGFR como gefitinib (78) o inhibidores de proteasoma como bortezomib (79) han sido igualmente negativos.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha observado una disminución del interés por esta patología, quizás debido en parte a la disminución del número de casos y también al número limitado de avances. A pesar de estos datos el futuro del tratamiento del CMP es apasionante. En cuanto a la EL el uso de nuevas combinaciones más activas y menos tóxicas con la integración de nuevas formas de administrar la RT y PCI podrán mejorar los resultados. En la enfermedad extendida las nuevas combinaciones con o sin platino podrán incrementar la supervivencia con un mejor perfil de toxicidad. El uso de fármacos contra dianas moleculares abre unas expectativas enormes para el tratamiento tanto de la EL como EE. Aunque es dudoso que una sola estrategia pueda ser curativa, el uso de estos nuevos fármacos combinados a la quimio y/o radioterapia o más probablemente el uso combinado de varios fármacos diseñados contra estas dianas puedan mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
- Dómine M. New approaches in the treatment of small cell lung cancer. *Rev oncología* 2001; 3 (Supl. 2): 42-53.
- Domine M. Present and future of small cell lung cancer treatment. *current oncology reports. Curr Oncol Rep* 2004; 6 (Suppl 1): S27-33.
- Janne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson BE. The survival of patients treated for limited stage small cell lung cancer has increased during the past 20 years. *Lung Cancer* 2000; 29 (S1): abs 314.
- Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17:1794-801.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde D, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
- Takada M, Fukuoka M, Kawahara, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.
- Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
- Work E, Nielsen O, Bentzen S, et al. Randomised study of initial versus chest irradiation combined with chemotherapy in limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3030-7.
- Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1987; 316: 912-8.
- James LE, Spiro S, Odonnell KM, et al. A randomised study of timing of thoracic irradiation in small cell lung cancer (SCLC)-study 8. *Lung Cancer* 2003; 41, S 2: 23.
- Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
- Bonner JA, Sloan JA, Sanan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once daily irradiation for patients with limited stage small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681-91.
- Schild S, Brindle JS, Geyer SM, et al. Long term results of a phase III trial comparing once a day radiotherapy (qd RT) or twice a day radiotherapy (bid RT) in limited stage small cell lung cancer (LSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41, S2: 23.
- Samantas E, Fountzila G, Briassoulis E, et al. Randomized Comparison of Early vs Late Twice-Daily Chest Irradiation Concurrently with Chemotherapy in Limited Disease Small-Cell Lung Cancer. Final Results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: abs 1919.
- Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-45.
- De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: in press.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic Cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
- Le Péchoux C. Why a new prophylactic cranial irradiation (WP) trial in small cell lung cancer (SCLC): from the meta-analysis on PCI in SCLC complete responders to an international trial on PCI dose (PCI99). *Lung Cancer* 2000; 29 (S1): abs 537.
- Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4665-72.
- Baka S, Lorigan P, Papakotoulas P, et al. Randomised trial of doxorubicin based chemotherapy (ACE) compared with platinum based chemotherapy (PE). *Lung Cancer* 2005; 49 (Supl. 2): S52.

24. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomised trials of a cisplatin-containing regimen versus regimen without this alkylating agent. *Br J Can* 2000; 83: 8-15.
25. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, et al. Ciplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: A randomized phase III study. *Sem Oncol* 1994; 21, S 6: 23-30.
26. Kunitoh H, Okamoto H, Watanabe K, et al. Randomized phase III Trial of carboplatin (Cb) or cisplatin (P) in combination with etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): report of a Japan Clinical Oncology Trial (JCOG9702). *Lung Cancer* 2005; 49 (Supp 2): S53.
27. Jezdic S, Jelic Z, Nikolic-Tomasevic I, et al. Could carboplatin be inferior to cisplatin in management of small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2000; 29 (S1): abs 126.
28. Evans WK, Feld R, Murray N, et al. Superiority of alternating non cross resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter randomized clinical trial by the national Cancer Institute of Canada. *Ann Int Med* 1987; 107: 451-8.
29. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-91.
30. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 855-61.
31. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *JCO* 1995; 2594-9.
32. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomised trials of a cisplatin-containing regimen versus regimen without this alkylating agent. *Br J Can* 2000; 83: 8-15.
33. Thatcher N, Qian W, Clark PI, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide with mid-cycle vincristine (ICE-V) versus standard chemotherapy (C) in patients with small cell lung cancer and good performance status: clinical and quality-of-life results of the British Medical Research Council multicenter randomized LU21 trial. *J Clin Oncol* 2005 Nov 1; 23 (31): 7974-84.
34. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848-52.
35. Le Chevalier T, Riviere A, Pignon JP. Is there an optimal dose for frontline chemotherapy (CT) in limited small cell lung cancer (SCLC)? Results of a randomized trial in 295 patients from the French Cancer Centers Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abs 1172).
36. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple-drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small-cell lung cancer: a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1858-65.
37. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1806-13.
38. Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2126-32.
39. Murray N, Livingston RB, Shepherd F, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/PE for extensive-stage small cell lung cancer: an Intergroup study of the National Cancer Institute of Canada linical Trial Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-8.
40. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 809-13.
41. Dómine M, Estévez L, Casimiro C, et al. High dose-density chemotherapy for small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (Suppl 8): 229-30.
42. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 319-24.
43. Miles DW, Fogarty O, Ash CM, et al. Received dose-intensity: a randomized trial of weekly chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 77-82.
44. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1632-41.
45. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002 Oct 1; 20: 3947-55.
46. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 306-9.
47. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small cell lung cancer patients by increasing the Dose Intensity of chemotherapy with granulocyte colony stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 395-404.
48. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 642-50.
49. Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, et al. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 652-9.
50. Lorigan P, Woll P, O'Brien M, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 666-74.
51. Buchholz E, Dings P, Pilz L, Manegold C. A single center, controlled study of standard versus dose intensified chemotherapy with sequential reinfusion of haemopoietic progenitor cells in small cell lung cancer: final results. *Lung Cancer* 2003; 41 (S1): S81.
52. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *NEJM* 2002; 346: 85-91.
53. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7004).
54. Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. Irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in extensive disease small cell lung cancer: a randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7046).
55. Eckardt JR, Von Pawel J, Manikhas Z, et al. Comparable activity with oral topotecan/cisplatin (TC) and IV etoposide/cisplatin (PE) as treatment for chemotherapy-naïve patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomized phase III trial (389). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7003).
56. Smit EF, Groen HJ, Biesma B, et al. Phase III study comparing cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) to carboplatin and paclitaxel (CP) in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7045).
57. James LE, Rudd R, Gower NH, et al. A phase III randomised comparison of gemcitabine/carboplatin (GC) with cisplatin/etoposide (PE) in patients with poor prognosis small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abs 1170).

58. Felip E, Rosell R, Domine M, et al. Sequential dose-dense paclitaxel followed by topotecan in untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase II study. *Ann Oncol* 2003; 14: 1549-54.
59. Ramalingam S, Belani CP, Day R, Zamboni BA, Jacobs SA, Jett JR. Phase II study of topotecan and paclitaxel for patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 247-51.
60. Lena H, Breton J, Yu W, et al. Randomized phase II study of topotecan/paclitaxel versus cisplatin/etoposide in patients with untreated, extensive disease, small cell lung cancer (SCLC). *Eu J Cancer* 2001; 37 (S6): 62.
61. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed with either cisplatin or carboplatin in extensive small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (abs 7204).
62. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 463-70.
63. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 26: 3752-9.
64. Reck M, von Pawel J, Macha HN, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 6; 95 (15): 1118-27.
65. De Marinis F, Nelli F, Lombardo M, et al. A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (4): 772-9.
66. Greco FA, Thompson DS, Morrissey LH, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus paclitaxel/topotecan for extensive-stage small cell lung cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network randomized, prospective phase II trial. *Oncologist* 2005; 10: 728-33.
67. Lynch TJ, Grossbard M, Fidas P, et al. Immunotoxin therapy of small cell lung cancer (SCLC): clinical trials of N901-blocked ricin (N901-bR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: abs 1350.
68. Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5880-7.
69. Miller C, Krug LM, Crapanzano V, et al. C-Kit protein expression in tumor specimens as a predictor of sensitivity to imatinib mesylate in patients with small cell lung cancer (SCLC): A Phase II clinical Trial. *Ann Oncol* 2005; 11: 1811-6.
70. Tamperi S, Longo L, Rossi G, et al. Loss of kit expression in small cell lung cancer. Therapeutic implications. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abs 2607.
71. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002 Nov 15; 20 (22): 4434-9.
72. Rigas JR, Denham CA, Rinaldi DA, et al. Randomized placebo-controlled trials of the matrix metalloproteinase inhibitor (MMPi), BAY12-9566 as adjuvant therapy for patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 628 (abstr 2525) 2525.
73. Giaccone G, Debruine C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6854-64.
74. James LE, Lee SM. A phase II study of carboplatin/etoposide with thalidomide in small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2003; 41, S2: 183.
75. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. A prospective randomized phase III, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extended-disease SCLC patients after response to chemotherapy (PCDE). *Lung Cancer* 2005; 49 (Supp 2): S54.
76. Rudin CM, Salgia R, Wang XF, et al. CALGB30103: A Randomized phase II study of carboplatin and etoposide (CE) with or without G3139 in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7168).
77. Pandya KJ, Levy DF, Hidalgo M, et al. A randomized phase II ECOG trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive stage small cell lung cancer in remission after induction chemotherapy. A preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7005).
78. Moore AM, Estes D, Govindan R, et al. A phase II trial of Gefitinib (Iressa) in patients with chemosensitive and chemorefractory relapsed neuroendocrine cancers. A Hossier Oncology Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7160).
79. Jhoh J, Chansky K, Lara PN, Davies AM, Bold R, Gandara DR. The proteasome inhibitor PS-341 (Bortezomib) in platinum (plat)-treated extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC). A SWOG (0327) phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abs 7047).

Mesotelioma pleural

L. PAZ-ARES

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

MESOTELIOMA MALIGNO

El mesotelioma maligno es una neoplasia localmente invasiva y rápidamente progresiva de asiento en los recubrimientos mesoteliales, particularmente en la pleura. Aproximadamente el 50-70% de los casos se asocian a exposición prolongada a asbestos, habitualmente con un largo periodo de latencia (> 30 años). Se estima que la incidencia de esta neoplasia probablemente siga aumentando hasta 2010-2020, cuando los beneficios de las regulaciones sobre la exposición a asbestos, en efecto desde hace años, se hagan evidentes (1).

El tratamiento quirúrgico es la única alternativa terapéutica curativa, aunque solo una minoría de pacientes son finalmente candidatos, y de ellos la tasa de supervivencia a cinco años no supera el 15%. Los pacientes no candidatos a cirugía presentan una mediana de supervivencia de 6-8 meses con quimioterapia o tratamiento de soporte (2). El tratamiento radioterápico es igualmente poco eficaz, y en el momento actual raramente se indica salvo con el ánimo de prevenir la recidiva en la zona de drenaje o biopsia torácica.

Durante las pasadas décadas se han realizado numerosos ensayos clínicos, principalmente de fase III, evaluando la actividad de los citotóxicos disponibles. Sus resultados, con tasas de remisión del 0-15% para monoterapia y 15-30% para regímenes de poliquimioterapia, y medianas de supervivencia en el rango de los 7-8 meses no avalaban la utilización rutinaria de quimio-

terapia, y por el contrario sugerían la necesidad de búsqueda de nuevos tratamientos (3).

Pemetrexed es un nuevo antimetabolito que inhibe al menos tres enzimas claves en la ruta de los folatos. Este antifolato ha demostrado actividad como agente único en un amplio rango de tumores sólidos incluyendo cáncer de mama, de colon, de cervix, de vejiga, de pulmón no microcítico y de cabeza y cuello y mesotelioma pleural. Los estudios de combinación con gemcitabina y compuestos platinados han mostrado la factibilidad de los esquemas y prometedora actividad antineoplásica. El suplemento con ácido fólico y vitamina B12 durante el tratamiento con pemetrexed parece reducir marcadamente la toxicidad del mismo sin mermar su eficacia antitumoral (4). Este antifolato ha demostrado actividad significativa contra el mesotelioma pleural en monoterapia o en combinación con platinos (5-7) (Tabla I).

Un estudio reciente de fase III aleatorizó a 456 pacientes con mesotelioma avanzado al tratamiento con pemetrexed-cisplatino o cisplatino como agente único (8). La mediana de supervivencia en la rama de pemetrexed-cisplatino fué de 12.1 meses, en comparación con 9,3 meses en la rama control ($p = 0,020$, *two-sided log-rank test*). La HR de fallecer para los pacientes tratados con pemetrexed-cisplatino en comparación con aquellos que recibieron cisplatino fué de 0,77. Las medianas de tiempo a la progresión y tasas de respuesta objetivas también fueron significativamente más favorables en el brazo de pemetre-

TABLA I

Autor	Estudio	Nº Pacientes	RC + RP (%)	Mediana SG
Scagliotti (5)	Fase II agente único	64	14,1%	10,7 meses*
Hughes (6)	Fase I Pem + Carbo	27	32%	14,8 meses
Thodtmann (7)	Fase I Pem + CDDP	11	45%	ND

N: Número; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; Pem: pemetrexed; Carbo: carboplatino; CDDP: cisplatino; NA: no disponible.* 13 meses para los pacientes con suplementos vitamínicos.

ted-cisplatino (5,7 meses y 41,3% *versus* 3,9 meses y 16,7%). Los resultados del análisis de la calidad de vida y evolución de la función pulmonar también fueron más favorables en la rama que incluyó pemetrexed (8).

Los resultados de estos ensayos, particularmente el estudio de fase III, han conducido a un cambio en el plan-teamiento terapéutico de los pacientes con mesoteliomas

avanzados. Así, los pacientes candidatos a recibir cisplati-no a dosis altas, debieran considerarse subsidiarios de ser tratados con el esquema pemetrexed-cisplatino. Aquellos pacientes con peor estado de salud (PS \geq 2, comorbilidad cardiovascular o renal, etc.) pudieran ser mejores candidatos para el tratamiento con pemetrexed en monoterapia o en combinación con carboplatino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 345:535-539, 1995.
2. Law MR, Gregor A, Hodson ME, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: A study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 39: 255-259, 1984.
3. Paz Ares L, Bezares S, Tabernero JM, Castellanos D, Cortes-Funes H. Review of a promising new agent – Pemetrexed disodium. *Cancer* 97: 2056-2063, 2003 (Suppl).
4. Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant mesothelioma: A new standard of care? *J Clin Oncol* 21: 2629-2630, 2003.
5. Scagliotti GV, Shin D-M, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 1556-1561, 2003.
6. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, et al: Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 20:3533–3544, 2002.
7. Thodtman R, Depenbrock H, Dumez H, et al: Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 17: 3009-3016, 1999.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636-2644, 2003.
9. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer* 101:587-95, 2004.
10. Burgers JA, Damhuis RAM. Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 45S: S49-S54, 2004.
11. Rosell R, Taron M, Ariza A, Barnadas A, Mate JL, Reguart N, Margel M, Felip E, Mendez P, Garcia-Campelo R. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer. *Semin Oncol* 31(1 Suppl 1):20-7, 2004.
12. Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, Ladanyi M. Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9:2108-13.

Quimioterapia oral. Su lugar en el cáncer de mama avanzado

E. ALBA CONEJO

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad no curable en la inmensa mayoría de los casos. La quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes con RE-/RP-, en las que es necesario una rápida respuesta antitumoral (crisis visceral), o en pacientes con RE+/RP+ que hayan progresado tras una o dos maniobras hormonales. El objetivo del tratamiento con quimioterapia es el control de los síntomas inducidos por la enfermedad y en lo posible la prolongación de la supervivencia. Una gran mayoría de los fármacos anti-neoplásicos actualmente disponibles son efectivos en el tratamiento de la enfermedad (ciclofosfamida, metotrexate, 5-FU, antraciclina, taxanos, vinorelbina, sales de platino, gemcitabina y capecitabina), lo que unido a la gran heterogeneidad en la historia natural de la enfermedad, hace que sistematizar su tratamiento dentro de unas únicas recomendaciones sea literalmente imposible.

Todos los resultados de los estudios de quimioterapia en el cáncer de mama metastásico hay que interpretarlos en relación a los factores pronósticos en el momento del diagnóstico, clásicamente la edad, estado general, intervalo libre de enfermedad, estado de los receptores hormonales, número y localización de las metástasis y tratamiento adyuvante previamente administrado. La quimioterapia por vía oral en el cáncer de mama metastásico se circunscribe a dos fármacos: la capecitabina y la vinorelbina oral.

CAPECITABINA

Capecitabina es una prodroga que tras tres conversiones enzimáticas se convierte en la droga activa, el 5-fluoruracilo (5-FU). Está aprobada su utilización en cáncer de mama y colorrectal metastásico y es activa sola o en combinación en casi todos los tumores del tracto digestivo y en tumores de cabeza y cuello.

En el cáncer de mama metastásico previamente tratado con antraciclina y taxanos, la capecitabina en monoterapia a dosis de 2.500 mg/m² día por 14 días en ciclos de 21 días obtiene una tasa de respuesta del 15-29% y un tiempo hasta la progresión que oscila entre 3,1 a 4,9 meses (1-5). En dos estudios fase II aleatorizados realizados en primera línea (6) y en pacientes previamente tratadas con antraciclina (7), capecitabina se ha mostrado más eficaz que la combinación CMF y que paclitaxel respectivamente. Asimismo ha demostrado en diversos estudios fase II que, en combinación con paclitaxel o vinorelbina, es eficaz a dosis que oscilan entre 1.650-2.000 mg/m²/día tanto en primera línea como en pacientes pretratadas (8-10). En pacientes previamente pretratadas con antraciclina un estudio fase III ha demostrado que la combinación de docetaxel y capecitabina es más eficaz y más tóxica que la utilización de docetaxel en monoterapia (11). Las principales toxicidades asociadas al fármaco son diarrea, síndrome mano-pie, náusea, hiperbilirrubinemia, vómito y toxicidad cutánea. Esta toxicidad es usualmente dependiente de la dosis. En dos series retrospectivas publicadas recientemente se sugiere que la utilización de dosis algo menores que la recomendada es eficaz y menos tóxica en el cáncer de mama metastásico (12,13). En estudios preliminares se ha sugerido que la actividad de la capecitabina puede depender del perfil genético del paciente en el que se utiliza (14,15).

VINORELBINA ORAL

La vinorelbina oral ha sido estudiada en un fase II en primera línea de pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico con una tasa de respuesta del 31% y un tiempo hasta la progresión de 4,5 meses y una toxicidad muy similar a cuando se utiliza por vía intravenosa (16). En la actualidad múltiples ensayos fase II están investigando la factibilidad clínica de la combinación de vinorelbina oral y capecitabina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blum JL, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 485-93.
2. Reichardt P, et al. Ann Oncol 2003; 14: 1227-33.
3. Fumoleau P, et al. Eur J Cancer 2004; 40: 536-42.
4. Blum JL, et al. Cancer 2001; 92: 1759-68.
5. Wist EA, et al. Acta Oncol 2004; 43: 186-9.
6. O'Shaughnessy JA, et al. Ann Oncol 2001; 12: 1247-54.
7. Talbot DC, et al. Br. J Cancer 2002; 86: 1367-72.
8. Gradishar WJ, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2321-7.
9. Ghosn M, et al. ProASCO 2003; abst. 270.
10. Batista N, et al. Br J Cancer 2004; 90: 1740-6.
11. O'Shaughnessy JA, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-23.
12. Bajetta E, et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2155-61.
13. Henessy BT, et al. Ann Oncol 2005; 16: 1289-96.
14. Park DJ, et al. Int J Colorectal Dis 2002; 17: 46-9.
15. Ribelles N, et al. ProASCO 2005; abst. 2005.
16. Freyer G, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 35-40.

Novedades en la quimioterapia neoadyuvante en estadios operables del cáncer de mama: nuevos marcadores predictivos y pronósticos. La integración de los taxanos. Rol del Herceptin® en pacientes HER2[+]

A. LLOMBART CUSSAC

Servicio Oncología Médica. Hospital Univ. Arnau de Vilanova. Lleida

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de mama localmente avanzado (CLAM) la quimioterapia de inducción está reconocida como tratamiento de elección. Sin embargo, en pacientes con estadios clínicos operables (I-IIIa), la quimioterapia neoadyuvante esta lejos de ser la terapia Standard (1). Los ensayos clínicos randomizados comparando adyuvancia frente a neoadyuvancia confirman el aumento en las tasas de cirugía conservadora de la segunda opción, pero sin impacto en la supervivencia frente a esquemas similares tras cirugía (ensayos NSABP B-18, ECTO-1 y EORTC 10902). Como muestra un botón, ni una sola referencia a la quimioterapia neoadyuvante en los últimos consensos internacionales; St. Gallen 2005 (2) y NCI 2001 (3).

A pesar de la ausencia de beneficios en supervivencia, la aproximación neoadyuvante sigue siendo una opción terapéutica con una creciente implantación por sus beneficios secundarios como por la enorme contribución a la investigación como modelo biológico. En cierta forma es el modelo perfecto en investigación médica; in detrimento para la paciente, la terapia neoadyuvante permite la experimentación clínica incorporando a los objetivos clásicos (respuesta clínica, tolerancia), marcadores moleculares (4).

NUEVOS MARCADORES PREDICTIVOS Y PRONÓSTICOS

Hasta la fecha, el hallazgo más relevante aportado por la quimioterapia neoadyuvante es el claro impacto en la supervivencia de las pacientes que obtienen una respuesta completa patológica (RCp). Sin embargo, las tasas de RCp observadas incluso con los esquemas más eficaces (antraciclinas y taxanos por 6 a 8 ciclos) son sistemáticamente inferiores al 25%. Además, el beneficio en las pacientes con RCp se contrarresta con el infame pronóstico de las pacientes que presentan tumor viable. Además, no disponemos de opciones terapéuticas validas (con excepción de la terapia endocrina en tumores RH[+]) para poder rescatar a las pacientes con enfermedad residual.

Una segunda limitación de la neoadyuvancia es la ausencia de marcadores predictivos; ya sean clínicos,

histológicos, moleculares, del tumor o del huésped; que nos permitan seleccionar la población candidata a obtener una RCp. De forma retrospectiva, los tumores con alto grado histológico y/o con ausencia de RH obtienen tasas de RCp significativamente mayores (5). Obviamente, estos criterios son poco selectivos y con claras limitaciones en la clínica. El extraordinario desarrollo de las tecnologías moleculares (*tissue-micro-arrays*, genómica y proteómica) ha permitido dar un salto cualitativo en la búsqueda de factores predictivos de respuesta. A diferencia de la metodología clásica que se basa en las características histológicas y en un limitado número de marcadores moleculares definidos por inmunohistoquímica (IHQ), los perfiles de expresión moleculares permiten agrupaciones en función de la alteración en la expresión del patrón genómico de miles de genes analizados simultáneamente. Además, los patrones de expresión permiten establecer diferencias en el pronóstico de los tumores y en la sensibilidad de estos a determinados tratamientos sistémicos en base a un genotipo determinado.

El análisis supervisado de los *microarrays* de expresión comparando tumores en función del grado de respuesta persigue la identificación de un panel de genes capaces de discriminar respondedores de resistentes. Los datos preliminares publicados en esta área son extraordinariamente prometedores, pero presentan algunas limitaciones. El principal reside en el volumen de pacientes, en general muy pequeño (6-9). Algunos estudios representan análisis retrospectivos de estudios más clásicos y no un diseño prospectivo. Por último, el objetivo principal también ha variado entre estudios; y en general ya no se recomienda la respuesta clínica sino patológica como marcador adecuado de respuesta a esquemas de quimioterapia.

Chang y cols. analizaron la respuesta clínica obtenida con docetaxel como fármaco único en 24 pacientes, 11 de las cuales fueron consideradas como respondedoras o sensibles a la quimioterapia y 13 resistentes en función de la respuesta clínica obtenida (8). Un total de 92 genes fueron seleccionados como set discriminatorio. Sin embargo, el error estadístico inherente proveniente del análisis conjunto de miles de lecturas de expresión génica con un número tan pequeño de casos puede ser considerable, así que estos resultados deben

necesariamente ser validados en un grupo mayor de pacientes.

Una segunda aproximación ha sido realizada por Ayers y cols., del MDACC. Un esquema de quimioterapia clásico (paclitaxel semanal x 12 seguido de FAC x 4) fue utilizado como esquema para analizar la capacidad predictiva de una firma molecular (9). El estudio, realizado en dos pasos, incluyó un primer grupo de 24 pacientes utilizados para definir los genes implicados. Un segundo grupo con 18 pacientes fue utilizado para la validación. El modelo incorporó 74 genes con utilidad predictiva ($p < 0,09$). En total se observó un valor predictivo del 78% (14 de 18), con una especificidad del 100% pero con una baja sensibilidad (43%). En la actualidad se está realizando un estudio prospectivo de validación. El estudio incluye la randomización a dos esquemas de quimioterapia, uno sin taxanos. Varios centros españoles participan en este estudio.

INTEGRACIÓN DE LOS TAXANOS

Ya no se discute el beneficio de la incorporación de los taxanos (paclitaxel y docetaxel) en los regímenes de quimioterapia adyuvante en estadios iniciales del cáncer de mama. En neoadyuvancia, los estudios comparando esquemas con o sin taxanos son coincidentes en la disminución de la afectación ganglionar y el aumento de RCp que aportan ambos taxanos. Sin embargo, ¿en qué medida el incremento en actividad se transforma en un beneficio en supervivencia para las pacientes? El objetivo del estudio NSABP-B-27, con 2.411 mujeres con cáncer de mama operable, estadios T1c-3 N0-1 era responder a esta pregunta de una forma doble. Se aleatorizaba a las pacientes en tres ramas; todas ellas iniciando con ACx4 neoadyuvante, seguido de cirugía (grupos I y III) + adyuvancia con docetaxel x 4 (grupo III); por su parte el grupo II recibía todo (AC x 4 más docetaxel x 4) previo a cirugía.

Tras cirugía, la tasa de RCp es superior para el grupo ACx4-Dx4 (26,1%) frente a 13,7% de los grupos ACx4 ($p < 0,001$). También la tasa de afectación axilar fue menor en el grupo ACx4-Dx4 frente al resto (40,5 vs. 48,5%; $p < 0,01$). Sin embargo, en los objetivos principales (SLE y SG) la adición de docetaxel (grupos II+III frente a I) no aportó beneficios significativos. Se observa una reducción en el número de eventos específicos (supervivencia libre de recaída) que es claramente significativo en el grupo de ACx4-Dx4 en secuencia de neoadyuvancia completa.

No se observaron diferencias en la supervivencia global a 5 años entre los grupos I y II ($p = 0,57$) o entre los grupos I y III ($p = 0,53$). Se observa una reducción del riesgo del 14%, pero no significativa, en la supervivencia libre de enfermedad del grupo II frente al I ($p = 0,10$); siendo significativa si se excluyen los segundos tumores (supervivencia libre de recaídas; $p = 0,03$). El beneficio del docetaxel desaparece cuando se administra en post cirugía (10).

Cuando se suman los dos grupos con docetaxel (II + III), existe una reducción en el riesgo de recaídas del

14% ($p = 0,06$). Las pacientes que responden a AC parecen ser las más beneficiadas por el docetaxel prequirurgia ($p = 0,003$), pero no del docetaxel tras cirugía ($p = 0,40$).

El mejor marcador pronóstico de supervivencia es la RCp, ya sea esta obtenida con AC o AC/D ($p < 0,0001$). Sin embargo, la persistencia de afectación ganglionar es un marcador de mal pronóstico cualquiera que sea la respuesta del tumor primitivo (Tabla I).

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

	<i>Libre de recaídas</i>	<i>Libre de enfermedad</i>	<i>Global</i>
ACx4	69,1	67,0	81,3
ACx4-Dx4 Preop.	73,8*	70,2	82,2
ACx4-Dx4 Postop.	71,2	69,5	79,6

Aun siendo el estudio parcialmente positivo, estos resultados reabren el debate del papel de los taxanos en estadios iniciales. Es cierto que tanto por el diseño del estudio como por la población seleccionada, se pueden identificar errores que explicarían la falta de potencia de estos resultados. El estudio incluía la administración de tamoxifeno de forma concomitante con la quimioterapia en pacientes RE/RPg[+], con el posible efecto deletéreo ahora ya conocido. Además, la población incluye un porcentaje de pacientes con tumores de bajo riesgo (T1, 15%; N0 clínico 70%), y muy probablemente sobretratadas.

NEOADYUVANCIA EN TUMORES HER2[+]. ROL DEL HERCEPTIN®

Es bien sabido que en cáncer de mama, la activación de la ruta molecular dependiente de HER-2; sea por sobre-expresión del propio receptor, o por activación de otras rutas enzimáticas de señalización internas; condiciona un peor pronóstico en las pacientes. Sin embargo, la incorporación del trastuzumab (Herceptin®) en tumores con sobre-expresión de HER-2 ha permitido modificar la historia natural de las pacientes afectas. En el último año, cuatro estudios aleatorizados han confirmado el extraordinario impacto en supervivencia de la integración del trastuzumab en esquemas de adyuvancia en pacientes con tumores HER2[+]. Sin discutir el beneficio de Herceptin®, todavía queda por aclarar su forma óptima de administración (concomitante o secuencial a la quimioterapia) la duración (1 año, 2 años, ¿quizás menos?) y la monitorización cardiaca requerida. Hasta la fecha, los estudios en neoadyuvancia han sido más modestos, pero no hay duda del protagonismo que esta aproximación permitirá en un futuro inmediato.

Estudios retrospectivos en neoadyuvancia demuestran que a pesar de su infame pronóstico, la expresión de HER2[+] no condiciona una menor sensibilidad a

esquemas de quimioterapia clásicos. Sin embargo, la incorporación de trastuzumab a una quimioterapia óptima (con antraciclinas y taxanos) aumenta de forma significativa las posibilidades de obtener una respuesta completa patológica (RCp). Así, una combinación de Herceptin® concomitante con paclitaxel más de FEC durante 24 semanas incrementa las tasas de RCp de un 26% a un 65% ($p = 0,016$). El estudio realizado por el MDACC y diseñado para demostrar una diferencia superior al 20%, fue interrumpido tras incluir 42 de las 164 pacientes inicialmente previstas y alcanzar diferencias cercanas al 40% (11). Un segundo estudio en neoadyuvancia incluyó 33 pacientes HER2[+] estadios II-III con 6 ciclos de docetaxel más Herceptin®. La tasa de

RCp fue del 47%; más del doble de la aceptada para seis ciclos de docetaxel como agente único (19%) (12). Un tercer estudio realizado por el grupo SOLTI, e incorporando pacientes con tumores localmente avanzados o inflamatorios, analizó la eficacia de un esquema de Myocet®, paclitaxel y Herceptin® concomitante por seis ciclos (13). En el grupo de pacientes con tumores localmente avanzados posteriormente intervenidos, la tasa de RCp superó el 40%. Múltiples estudios están analizando el papel de Herceptin® en neoadyuvancia así como la integración de otras terapias moleculares dirigidas a receptores de superficie (avastin), sus tirosina-kinasas (lapatinib, tarceva, iressa), o encrucijadas metabólicas posteriores (m-TOR, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003. *Cancer* 2004; 100 (12): 2512-32.
- The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Bethesda, Maryland, USA. November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 1-152.
- Senn HJ, Thurlimann B. The International Breast Cancer Treatment Consensus St. Gallen-2005: Departure to new risk selection and new treatment options. *Breast* 2005; 14 (6): 427-8.
- Aapro MS. Neoadjuvant therapy in breast cancer: can we define its role? *Oncologist* 2001; 6 (Supl. 3): 36-9.
- MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, et al. Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer* 1996; 74 (9): 1458-65.
- Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 6.
- Modlich O, Prisack HB, Munnes M, et al. Predictors of primary breast cancers responsiveness to preoperative epirubicin / cyclophosphamide - based chemotherapy: translation of microarray data into clinically useful predictive signatures. *J Transl Med* 2005; 3: 32.
- Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 362 (9381): 362-9.
- Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12): 2284-93.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165-74.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 10.1200/JCO.2005.07.032
- Coudert BP, Arnould L, Moreau L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2005.
- Cortes J, Climent M, Lluch A, et al. Updated results of a phase II study (M77035) of Myocet combined with weekly Herceptin and paclitaxel in patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (LABC/MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (Supl. 1): S125 (abstract 3041).

Nuevos esquemas con taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama

A. RODRÍGUEZ-LESCURE, S. MACIÁ, I. BALLESTER

Servicio de Oncología Médica. Hospital Univ. de Elche. Alicante

INTRODUCCIÓN

Paclitaxel y docetaxel en combinación con antraciclinas, se han establecido como los nuevos referentes de tratamiento adyuvante del cáncer de mama con axila positiva en los últimos 7 años. A continuación se revisa el estado actual de ambos taxanos y las opciones de nuevos esquemas a la luz de los resultados de los últimos ensayos comunicados en los últimos meses.

PACLITAXEL

Hace 7 años, en el congreso anual de la ASCO, se llevó a cabo la primera comunicación con datos de eficacia concernientes al estudio CALGB 9344. Este estudio del intergroup, comparaba un esquema de quimioterapia adyuvante AC x 4 con un esquema AC x 4 seguido de 4 ciclos de paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama con axila positiva. Desde aquella fecha, cinco años fueron necesarios para que se publicara en JCO el artículo correspondiente a dicho estudio, en el que se mostraban los datos de eficacia y toxicidad con una mediana de seguimiento de 69 meses (1).

Un estudio con un diseño general muy similar, ha sido desarrollado por NSABP, confrontando dos esquemas superponibles a los del diseño de CALGB (con una dosis mayor de paclitaxel), también en pacientes con cáncer de mama con axila positiva. Este estudio, aún no publicado, ha sido presentado como comunicación oral en el congreso anual de la ASCO de 2003 y en el IV Simposio Internacional del GEICAM en Santander ese mismo año, con una mediana de seguimiento de 64 meses.

Respecto al valor de paclitaxel en adyuvancia en cáncer de mama con afectación axilar, tan sólo existe un estudio más que haya sido publicado, en el que el diseño comparaba antraciclinas frente a antraciclinas con taxanos. Este pequeño estudio del MDACC (2), comparaba 8 ciclos CAF frente a 4 ciclos de paclitaxel seguidos de 4 ciclos CAF. Sus resultados, están claramente lastrados por el escaso tamaño muestral del ensayo (174 pacientes).

En el congreso de ASCO de 2005, en Orlando, se comunicaron datos de eficacia del estudio ECTO, en el que una de las ramas de tratamiento adyuvante incluye doxorubicina en combinación con paclitaxel, con resul-

tados favorables para la combinación frente al esquema control sin paclitaxel.

El estudio de CALGB es el único que demuestra, con significación estadística, ventajas en SLE y SG a favor de la rama que contiene paclitaxel frente al régimen control con antraciclinas: la adición de cuatro ciclos de paclitaxel a los cuatro ciclos de AC, redujo el riesgo de recaída en un 17% (0,73-0,94; $p = 0,0023$) y el riesgo de muerte en un 18% (0,71-0,95; $p = 0,0064$). Este beneficio se tradujo en una SLE a 5 años de 65% para AC y de 70% para AC→P y en una SG a 5 años de 77% para AC y de 80% para AC→P (3% en SG en términos absolutos), con un nivel de significación menor de 0,005. El uso del paclitaxel en el esquema diseñado, fue viable y no se acompañó de cardiotoxicidad ni de otras toxicidades limitantes que pudieran deslucir el beneficio obtenido en el análisis de eficacia.

El beneficio es claro y neto. El seguimiento comienza a ser de entidad suficiente y la población elegida, es una población sin sesgos en la distribución aleatoria, con axila positiva pero con factores pronósticos negativos: el 46-47% de las pacientes tenía entre 1 y 3 ganglios afectados y el 42% tenía entre 4 y 9 ganglios positivos. Pudiera parecer el del paclitaxel un escaso beneficio, pero en cualquier caso, es superior al que entraña el uso de antraciclinas frente a no antraciclinas (EBCTCG 2000), hecho este de común aceptación en la comunidad oncológica. Son muchas las reflexiones sobre este estudio. Nada nuevo que comentar sobre el análisis, no programado, de eficacia en función del *status* hormonal de los tumores. Al igual que con el estudio NSABP, debemos aprender la lección de que los análisis no programados en el diseño inicial, que carecen del poder estadístico suficiente para llegar a alguna conclusión, simplemente no deben hacerse, por cuanto generan confusión dada la fragilidad metodológica que los sustenta. En contra del estudio surgen dos asuntos referentes a conceptos básicos. ¿Son cuatro ciclos de AC, un tratamiento estándar, o el mejor tratamiento estándar en aquel momento al menos, para esta población de pacientes? Sin duda, en muchos centros del mundo, nadie utilizaría un esquema "equivalente" a seis ciclos de CMF en este tipo de pacientes. Por otro lado, ¿es el paclitaxel el responsable del beneficio, o lo es el hecho de utilizar ocho ciclos de quimioterapia frente a cuatro?

Críticas aparte, conforme a la pregunta planteada en el diseño del ensayo, el paclitaxel secuencial tras cuatro ciclos AC es superior en SLE y SG al régimen control AC x 4 en mujeres con cáncer de mama con axila positiva.

El NSABP-B28 plantea un diseño similar, sin escalada de dosis para la doxorubicina y utilizando una dosis de paclitaxel de 225 mg/m² en 3 horas. Todas las pacientes mayores de 50 años recibieron tamoxifeno, en concomitancia con la quimioterapia, independientemente del *estatus* hormonal del tumor. Aunque también la diana poblacional fue la axila positiva, las pacientes reclutadas por NSABP, tenían globalmente un mejor pronóstico: de las 3.060 pacientes, el 60% tenía tumores menores de 2 cm y el 70% tenía entre 1 y 3 ganglios afectados por el tumor. El régimen experimental redujo el riesgo de recaída en un 17% ($p = 0,008$), que en términos absolutos se tradujo en una SLE del 72% para AC y de 76% para AC→P. Al analizar los eventos, resulta llamativo que las pacientes que recibieron paclitaxel presentaron un 34% menos de incidencia de segundos primarios, especialmente en lo que se refiere a tumores del área gastrointestinal. Cuando se analizan las recaídas por metástasis a distancia, se detectaron metástasis en el 15,6% de las pacientes que recibieron AC y en el 14,9% de las que recibieron AC→P. Este dato, junto con la ausencia de diferencias en supervivencia global, augura la necesidad de contar con un mayor seguimiento para poder detectar diferencias en supervivencia que, en cualquier caso, van a ser muy pequeñas. Los mismos inconvenientes pueden argumentarse contra este estudio que los que pueden esgrimirse frente al del Intergrupo-CALGB 9344. Además, la política de administración de tamoxifeno del NSABP, puede constituir un factor de confusión al analizar los datos de eficacia. En relación con el análisis por subgrupos, también resulta extremadamente controvertida la información que se ha generado en relación con los receptores hormonales y con el uso del tamoxifeno (3).

Los nuevos esquemas con paclitaxel en adyuvancia se basan en que la administración cada 21 días no es la forma óptima de uso para este fármaco. Ya demostrado en la enfermedad metastásica, el uso semanal de paclitaxel consigue un esquema de tratamiento con un perfil de seguridad excelente, añadiendo un posible nuevo mecanismo de acción antitumoral por la vía de su actividad antiangiogénica. En el pasado Symposium de San Antonio, el grupo GEICAM presentó el primer análisis de eficacia del ensayo GEICAM 9906, en el que se compara un tratamiento control con 6 ciclos FEC90 frente a 4 ciclos del mismo esquema seguidos de 8 administraciones semanales de paclitaxel a 100 mg/m². Durante la exposición se analizarán estos resultados. Asimismo, en el mismo congreso de San Antonio, se han comunicado por primera vez, los datos del estudio del ECOG que compara ambos taxanos en régimen semanal versus cada tres semanas.

DOCETAXEL

El *BCIRG 0001*, es el primer ensayo con datos de eficacia en adyuvancia en relación con docetaxel. El ya

clásico diseño TAC *versus* FAC, es un estudio que, a diferencia de los anteriores, exhibe un diseño más equilibrado y acorde con los conocimientos adquiridos hasta la fecha en que se gestó, en el campo de la adyuvancia. Fueron aleatorizadas 1.491 mujeres con axila positiva a recibir 6 ciclos de FAC como brazo control o 6 ciclos de TAC (docetaxel 75 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²). La duración de ambos esquemas era la misma, así como la dosis acumulada de doxorubicina. La variable introducida, muy clara: sustituir el 5-FU por docetaxel. La población se asemeja más a la del NSABP B-28, con un 62% de pacientes con ganglios entre 1 y 3, si bien un 60% tenía tumores mayores de 2 cm. Tamoxifeno se administró de forma secuencial a todas las mujeres con estatus positivo para receptores hormonales. El cumplimiento terapéutico fue bueno para ambas ramas. Martín presentó en el Congreso Anual de San Antonio de 2003 (4), los datos de eficacia y toxicidad tras una mediana de seguimiento de 55 meses, de forma que el 92% de las pacientes tenía un seguimiento mínimo de 4 años. El esquema TAC reduce un 28% ($p = 0,0010$) el riesgo de recaída, que se traduce en una diferencia en términos absolutos del 7% (SLE a 5 años: 68% para FAC; 75% para TAC). Las diferencias en recaídas a distancia son importantes, a diferencia del estudio de NSABP, y ello se traduce en una disminución del riesgo de muerte del 30% ($p = 0,0080$) con una SG para FAC de 81%, frente a una SG del 87% para el régimen TAC (diferencia en supervivencia en términos absolutos del 6%). El beneficio de TAC frente a FAC en términos de recaída fue independiente del número de ganglios, del estatus hormonal del tumor y de la sobreexpresión o no de c-erb-B₂. La tolerancia hematológica del tratamiento experimental fue claramente peor. Así, el esquema TAC presentó un 24% de neutropenias febriles frente a un 2,5% para FAC. Asimismo, la anemia severa aconteció en el 4,3% de las pacientes tratadas con TAC frente a un 1,6% en la rama FAC. TAC, también de forma significativa produjo más astenia y diarrea severas que FAC.

Este es el primer estudio que evalúa la introducción de taxanos frente a un esquema de seis ciclos de antraciclina, con el mismo esquema de administración cada 3 semanas y con la misma duración de tratamiento para ambas ramas. Los resultados de eficacia son sólidos, con el seguimiento referido y la magnitud del beneficio, tratándose de adyuvancia es muy relevante. Ciertamente, a la luz de lo que sabemos o intuimos hoy, doxorubicina a 50 mg/m², quizá no sea el mejor estándar para las antraciclina. Otros estudios contestarán esta cuestión. En principio, lo que sí inicialmente pudiera haber ensombrecido la eficacia del esquema TAC, es su toxicidad. Hoy, sabemos, a la luz del estudio GEICAM 9805 (Martín et al, ASCO 2005) (TAC *versus* FAC en cáncer de mama con axila negativa de alto riesgo), que el uso de G-CSF profiláctico reduce la tasa de neutropenia febril desde un 24 hasta un 3,5%, además de mejorar la incidencia de astenia y mucositis. La sistematización del uso de EPO, evitará en gran medida, la aparición de anemias severas asociadas al régimen TAC en los casos que se precise.

Tras las primeras 400 recaídas la SLE es favorable a la rama de tratamiento con docetaxel, independientemente del número de ganglios (1-3 vs. 4 o más), estatus hormonal y estatus de c-erb-B₂. La diferencia no alcanza aún la significación estadística en el subgrupo de 4 o más ganglios, aunque este hecho habrá de esperar al análisis final para establecerse con mayor solidez.

Existen datos de eficacia no publicados referentes a otro estudio con docetaxel adyuvante en cáncer de mama con axila positiva. Su valor como tratamiento secuencial, tras un esquema con dosis plenas de epirubicina, ha sido explorado por el grupo francobelga del estudio PACS 01. Las 1.999 pacientes N+ recibieron 6 ciclos FEC100, frente a tres ciclos del mismo esquema seguidos de tres ciclos de docetaxel 100 mg/m². Los datos de viabilidad y seguridad han sido presentados por Roche (Roche et al, SABCs 2003 #144). Los primeros datos de eficacia se han comunicado en la edición del Congreso de San Antonio de 2004: con una mediana de seguimiento de 60 meses, existe una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad a favor del brazo FEC-docetaxel (78,3 vs. 73,2%; HR 0,83, p = 0,012). La supervivencia global a 5 años también es mejor para el régimen que contiene docetaxel (90,7 vs. 86,7%; HR 0,77, p = 0,013). El análisis por subgrupos mostró, al igual que el BCIRG 001, que el máximo beneficio es más evidente en el grupo de pacientes con 1-3 ganglios positivos. Al analizar los dos subgrupos según la edad (mayores vs. menores de 50 años), el grupo de edad con más beneficio es el de las mujeres mayores de 50 años. Según el diseño del estudio, sólo recibieron tamoxifeno las mujeres postmenopáusicas con receptores positivos. Existen diferencias significativas en la distribución del estatus hormonal entre las dos ramas de tratamiento, de manera que hay más mujeres con receptores positivos en la rama de

docetaxel. No habiendo diferencias en la distribución por edades, se puede deducir que en la rama de docetaxel, respecto a la rama FEC, pudo haber más mujeres premenopáusicas que tendrían que haber recibido tratamiento hormonal y no lo recibieron, o bien más mujeres postmenopáusicas con indicación de tamoxifeno y que sí lo recibieron. En cualquier caso, no se han facilitado datos sobre la potencia estadística del estudio para este análisis por subgrupos.

Sobre los nuevos esquemas con docetaxel en adyuvancia, se han incorporado recientemente datos muy significativos a la hora de ofertar esquemas eficaces a pacientes con comorbilidad. Por primera vez, también en el congreso de San Antonio de 2005, se han comunicado resultados del estudio del *U.S. Oncology*, en el que un esquema de combinación con docetaxel y ciclofosfamida se compara con un brazo control AC. Los resultados comunicados sobre eficacia de la rama experimental, constituyen una excelente alternativa por primera vez frente a los esquemas con antraciclinas, vetados desde siempre a las pacientes con riesgo de cardiotoxicidad. En el mismo orden de cosas, a la hora de buscar esquemas de combinación con trastuzumab para pacientes con tumores c-erb-B2+++⁺, el BCIRG ha comunicado el primer análisis en el que se contempla una rama experimental que combina docetaxel con sales de platino y trastuzumab, con una eficacia comparable a la combinación que incluye antraciclinas, docetaxel y trastuzumab, hecho este que sitúa a este nuevo esquema como una excelente alternativa para pacientes con riesgo de cardiotoxicidad.

Los esquemas de taxanos semanales, los esquemas de taxanos sin antraciclinas y las nuevas combinaciones con trastuzumab, constituyen los nuevos esquemas de taxanos que renuevan el papel de estos en el contexto de la quimioterapia adyuvante del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21.
2. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-9.
3. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP-B28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-96.
4. Martín M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 352: 2303-13.

Papel de las antraciclinas liposomales

A. GARCÍA-PALOMO PÉREZ

Unidad de Oncología Médica. Hospital de León

Las antraciclinas se encuentran entre los agentes más eficaces para el tratamiento del cáncer y, en concreto del cáncer de mama. Sin embargo, su impacto en la supervivencia es limitado y su toxicidad nada desdeñable. Son, por tanto, claramente mejorables. Es posible que una vía de mejora sea la forma de vehicular el agente hasta la diana. La distribución preferencial de la droga en el tumor teóricamente incrementa su eficacia y modifica su perfil de toxicidad.

La encapsulación de drogas en liposomas permite que se cumplan casi todos los criterios de un sistema ideal de administración de quimioterapia (Tabla I). Existen varias formas de encapsulación liposomal, de las cuales sólo dos han tenido repercusión en humanos: las de clase III, también denominadas convencionales o clásicas que utilizan a las células del sistema retículo-endotelial (SRE) para su extracción y liberación posterior, y de las cuales NPLD (Myocet® de Medeus-Pharma) es su formulación comercial; y las de clase IV, que evitan el SRE y que gracias a su pequeño tamaño, son capaces de depositarse en el mismo tumor al "fugarse" por los capilares fenestrados de estos, y de las cuales PLD (Caelyx® de Schering-Plough), es su forma comercial.

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA IDEAL DE ADMINISTRACIÓN DE DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

- Que sea capaz de vehicular la droga al interior del tumor y que reduzca la toxicidad del tejido sano
- Que el vehículo carezca de toxicidad intrínseca
- Que el sistema sea capaz de conseguir altas concentraciones del agente en escaso espacio
- Que sea versátil y que permita una extracción fácil y completa, con una cinética de liberación adecuada
- Que proteja a la droga de su degradación
- Que sea capaz de revertir la MDR
- Que sea fácil de administrar

Modificado de: Allen TM, Martin FJ. Advantages of Liposomal Delivery Systems for Anthracyclines. *Semin Oncol* 31 (Supl. 13) 5: 15.

Los sistemas liposomales contribuyen a cambiar el perfil farmacocinético del agente encapsulado, lo que se traduce en diferencias entre ellos y la doxorubicina convencional, en términos de toxicidad. Pero esas profundas diferencias farmacocinéticas también afectan a las mismas formas liposomales. Así PLD, con una vida media 300 veces mayor que NPLD, tiene un perfil tóxico semejante a la que produce una infusión continua de doxorubicina convencional, de tal manera que en los estudios fase II se ha observado que no es alopeciante, tiene escasa toxicidad gastrointestinal y produce poca mielosupresión. Su TDL es la mucositis y la eritrodismetia palmo-plantar o EPP. La MDT de PLD es menor que la de NPLD y que la de la doxorubicina convencional. Por el contrario, y con una vida media cercana a la de la doxorubicina convencional, NPLD tiene una toxicidad que se asemeja a la del bolus de aquella, al igual que su MDT y esquema de administración, que son superponibles.

Una de las grandes ventajas de las formulaciones liposomales sobre la doxorubicina convencional es su perfil cardiotoxico. Harris comparó NPLD con doxorubicina convencional a igual dosis, en 224 mujeres con cáncer de mama metastático, obteniendo un HR de cardiotoxicidad del 3,56 ($p = 0,0001$) a favor de la doxorubicina convencional. Batist demostró que NPLD (60 o 75 mg/m²) combinada con ciclofosfamida (600 mg/m²) era menos cardiotoxica que el régimen AC e igual que EC, aunque este último estudio tenía como objetivo primario la tasa de respuestas. En un análisis combinado de todos estos trabajos, NPLD reduce también el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con alto riesgo de padecerla, pero no la erradica totalmente. Estudios fase II de NPLD con agentes que potencian la cardiotoxicidad de la doxorubicina convencional, como paclitaxel y trastuzumab, parecen apuntar también a una reducción significativa de este problema.

PLD dispone de evidencias tipo I que demuestran que la cardiotoxicidad no es un problema relevante, si se la equipara a la de la doxorubicina convencional. O'Brien comparó PLD a 50 mg/m² con doxorubicina convencional a 60 mg/m² en 509 pacientes con cáncer de mama metastático, la mayoría sin tratamiento previo con antraciclinas, demostrando una eficacia semejante y una menor probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad,

incluso entre pacientes que habían recibido antraciclina previas. Al igual que con NPLD, PLD dispone de estudios fase II que la combinan con agentes como trastuzumab y docetaxel, y que parecen indicar que su seguridad cardíaca podría ser mucho mayor que con la doxorubicina convencional.

El desarrollo de PLD y NPLD en el cáncer de mama ha corrido parejo. PLD alcanzó tasas de respuestas del 20-30% en estudios fase II, en función de la carga de tratamiento previo, y demostró ser tan eficaz como doxorubicina convencional en pacientes con cáncer de mama metastático en primera línea. Además PLD alcanzó tiempos a progresión más largos que vinorelbina semanal o una combinación de vinblastina y mitomicina C, en pacientes con cáncer de mama metastático y fracaso previo a taxanos, sobre todo, si no habían sido expuestas previamente a antraciclina. Como era de esperar, la eficacia de PLD en pacientes con resistencia a antraciclina es escasa o nula, incluso escalando la dosis. PLD ha sido combinada con ciclofosfamida a diferentes dosis, con tasas de respuesta que varían entre el 45-86%; también con paclitaxel con respuestas muy semejantes a las conseguidas con la combinación AT, pero sin apenas cardiotoxicidad, como lo demuestra un fase III. Con vinorelbina, la eficacia es del 17-63%, aunque en pacientes politratadas. Finalmente con gemcitabina llega al 29-52% en función de la carga de trata-

miento previo. Quizá la combinación que más interés ha despertado ha sido con trastuzumab. El estudio ECOG E3198, demostró una evidente falta de cardiotoxicidad cuando se combina PLD con trastuzumab y docetaxel.

NPLD demostró también su eficacia en estudios fase II y su equivalencia a doxorubicina o epirubicina convencional solas o combinadas con ciclofosfamida. El mayor interés de NPLD ha sido la combinación con trastuzumab y paclitaxel, demostrando mínima o nula cardiotoxicidad.

En conclusión, la eficacia de ambas formulaciones liposomales en cáncer de mama metastático ha sido, por tanto, demostrada. A la vez, PLD y NPLD constituyen la estrategia más adecuada para disminuir la cardiotoxicidad de las antraciclina. Actualmente, NPLD está aprobada para el tratamiento del cáncer de mama metastático, en combinación con ciclofosfamida, mientras que PLD tiene esa misma indicación en monoterapia. Su perfil tóxico y su eficacia han permitido expandir el papel de las antraciclina en el cáncer de mama metastático. Así, son la mejor elección en primera línea, probablemente en combinación con taxanos, en pacientes sensibles a antraciclina; son el tratamiento más adecuado en ancianas en donde pueda estar indicada una antraciclina, sobre todo PLD; y son, por último, la mejor estrategia para combinar una antraciclina con trastuzumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (5): 1037-47.
2. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al.; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (3): 440-9.
3. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1444-54.
4. Wolf AC, Wang M, Sparano JA, et al. Cardiac safety and clinical activity of pegylated liposomal doxorubicin (D) and docetaxel (T) with and without trastuzumab (H) as 1st line chemotherapy in HER2-positive and HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3198. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, 2004.
5. Chia SK, Clemons M, Martin LA, et al. A multi-centre Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER2 over-expressing metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 34 (abstr. 630).
6. Trigo JM, Climent MA, Lluch A, et al. Liposomal doxorubicin (MYOCET) in combination with HERCEPTIN and paclitaxel is active and well tolerated in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (LA/MBC): A phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (Supl. 1): 583 (abstr. 351).
7. T. Uldrick, K. Crew, A. Tiersten, L. Braffman, K. Blozie, D. Hershman. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin combined with docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstr. 907).
8. Winograd B, Leonardi V, Palmisano V, Pepe A, Savio G, Laudani A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Peg-LD) and paclitaxel in patients with metastatic breast carcinoma: A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstr. 884).
9. Robert NJ, Vogel CL, Henderson IC, Sparano JA, Moore MR, Silverman P, et al. The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (6 Supl. 13): 106-46.

Metanálisis y evidencia en el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama. ¿Qué sabemos tras 15 años de seguimiento?

A. BARNADAS MOLINS

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

Desde hace muchos años se acepta que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico. En efecto, un elevado número de mujeres con esta neoplasia presentan una diseminación metastásica al cabo de un tiempo de haber sido sometidas a un tratamiento locorregional. El riesgo de aparición de la recurrencia se acumula, de forma predominante, en la primera década tras el primer tratamiento. Se han identificado dos momentos especiales con una mayor incidencia de recidiva que son: entre el segundo y tercer año de la cirugía y tras el sexto-séptimo año del primer tratamiento. No obstante, no es infrecuente diagnosticar una recurrencia transcurridos más de 10 años de la primera terapia (1,2).

La adición de un tratamiento complementario permite reducir el riesgo de aparición de una recurrencia y disminuye el riesgo de muerte por cáncer (1,3).

El riesgo de recidiva y de diseminación a distancia se ha asociado con diferentes variables clínicas y biológicas entre las que debemos destacar: la presencia de metástasis en los ganglios de la axila, el tamaño del tumor, el grado de diferenciación histológica, la expresión de los receptores hormonales, la edad, la amplificación del oncogen c-erbB-2 (3). Existen otros factores pronóstico que han demostrado tener una utilidad pero no se han implantado de forma generalizada, como es el caso de la determinación de Ki-67 y de las proteínas del sistema uPA-PAI-1. Por último, existen otras variables no validadas como es el caso de las micrometástasis en la médula ósea, la detección de células tumorales circulantes o bien los perfiles genéticos que han sido propuestos para discriminar el riesgo de diseminación pero aún están en proceso de validación prospectiva (4).

Hace más de treinta años se iniciaron los primeros estudios aleatorizados de tratamiento sistémico, bien con hormonoterapia, o con quimioterapia, o una combinación de ambas. Estos ensayos clínicos tenían como objeto demostrar si la adición de este tipo de terapias reportaba un beneficio en cuanto a control de la enfermedad, tanto a nivel locorregional como a distancia. Los primeros análisis de estos estudios pusieron en evidencia que la adición de un tratamiento complementario sistémico se asociaba con una reducción significativa del riesgo de aparición de una recidiva y de muerte en el grupo de mujeres que recibió dicho tratamiento en comparación con el grupo control (5).

A partir de 1985 se inició un esfuerzo de revisión de todos los estudios prospectivos aleatorizados con resultados publicados antes de dicho análisis. Con ello se inició el primer metanálisis en el tratamiento complementario del cáncer de mama (1). A lo largo de los últimos 15 años se han efectuado análisis periódicos de todos los ensayos prospectivos aleatorizados y los resultados se han ido evaluando de forma periódica. A principios de mayo de 2005 se publicaron los resultados del último metanálisis en el tratamiento adyuvante en el que se incluyó un total de 194 ensayos iniciados antes del año 1995 y en los que se había realizado un seguimiento mínimo de cinco años y cuyos resultados se recopilaron en el año 2000. La mayor parte de estos estudios eran de quimioterapia adyuvante con el esquema CMF o FAC o FEC. Muchos de ellos contemplaron la adición de hormonoterapia, bien con tamoxifeno o con una ablación ovárica (1).

Los resultados del metanálisis recientemente publicado confirman la mayor parte de las observaciones comunicadas en ediciones anteriores, pero con la solidez de un mayor número de años de seguimiento de las enfermas (1,2).

De este modo, la administración de seis ciclos de quimioterapia con antraciclinas reducía el riesgo anual de muerte por cáncer en un 38% en las mujeres más jóvenes de 50 años; la reducción era del 20% en las mujeres con una edad comprendida entre los 50 y 69 años. Estos resultados eran independientes de las características del tumor, presencia o ausencia de metástasis axilares o del estado del receptor hormonal. Por otra parte, también se confirmó que el efecto conseguido con las antraciclinas era superior que con la utilización de esquemas tipo CMF.

Por otra parte, en los tumores con receptores positivos, la adición de cinco años de tamoxifeno permitía una reducción del riesgo de muerte por cáncer en un 31%. Este efecto era independiente de la edad, la administración de quimioterapia u otras características del tumor. La duración óptima del tratamiento es de cinco años, y con dicha terapia su efecto se mantiene a lo largo del tiempo, incluso más allá de los quince años (1,2). En las mujeres remenopáusicas, la realización de una supresión ovárica conllevaba una reducción del riesgo de recidiva y de muerte en comparación con la ausencia

de tratamiento, pero nunca se ha objetivado una superioridad con la administración de quimioterapia.

De forma paralela la utilización de tamoxifeno conjuntamente con la quimioterapia (bien de forma secuencial o de forma concomitante) producía una reducción de la probabilidad de muerte en un 57% en las mujeres con una edad inferior a los 50 años y del 45% entre los 50 y 69. De igual modo, la adición de tamoxifeno en los casos con receptores positivos ha mostrado conseguir una reducción en la incidencia del cáncer de mama contralateral.

Gracias a la metodología utilizada se ha podido consolidar el papel del tratamiento sistémico en las mujeres afectas de un cáncer de mama estadio inicial y que puede resumirse en tres grandes bloques: a) la poliquimioterapia con antraciclinas es superior a otras combinaciones y a la monoterapia; b) en los casos con tumores con receptores positivos, la adición de tamoxifeno durante 5 años consigue un beneficio importante que se mantiene más allá de los 15 años de su finalización; y c) el seguimiento a largo plazo de las pacientes que habían recibido terapia complementaria no detectó una mayor incidencia de segundas neoplasias, pero sí un discreto ascenso de la mortalidad secundaria a efectos adversos relacionados con el tamoxifeno (1,2).

A pesar de la bondad de los resultados, la interpretación de este análisis presenta un conjunto de limitaciones dignas de tener en cuenta: por una parte, en los esquemas de tratamiento analizados no se incluyen los resultados de estudios más modernos que utilizaron taxanos, o inhibidores de la aromatasas en mujeres postmenopáusicas. Por otra parte, existe una baja representación de las mujeres con una edad superior a los 70 años, en las que la administración de tratamiento citostático es un reto y en todos los casos se debe tener en cuenta el grado de limitación funcional y por ende el grado de dependencia. Por último tampoco se contempla el papel de la adyuvancia con otros agentes biológicos como puede ser el trastuzumab.

En conclusión, el metanálisis permite hacer una estimación de la reducción de riesgo de muerte por cáncer en la mayor parte de mujeres tratadas con cirugía inicial y a pesar de que los resultados presentados hacen referencia a esquemas de tratamiento clásicos que no contempla otras posibles alternativas, continúa teniendo vigencia. Es de esperar que en un futuro próximo se añada el papel de nuevos fármacos y de tratamientos biológicos individualizados en la terapia adyuvante de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
2. Demichelli R, Bonadonna G, Hrushesky WJM, et al. Menopausal status dependence of the timing of breast recurrence following primary tumour surgical removal. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R689-R696.
3. Chang JC, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K (Eds). *Diseases of the Breast*. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. p. 675-96.
4. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer L. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 580-602.
5. Demicheli R, Miceli R, Moliterni A, et al. Breast cancer recurrence dynamics following adjuvant CMF is consistent with tumor dormancy and mastectomy-driven acceleration of the metastatic process. *Ann Oncol* 2005; 16:1449-57.

Avances en quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama. ¿Impactan los taxanos en la supervivencia?

M. CONSTENLA FIGUEIRAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Pontevedra

La respuesta parece obvia. De hecho, los años 2004 y 2005 nos han aportado una serie de resultados de sólida base científica que confirman lo que durante los últimos años hemos venido intuyendo o incluso utilizando dentro de las estrategias de tratamiento del cáncer de mama operable.

No obstante, estos mismos resultados clínicos nos deben poder ayudar en la práctica en dos aspectos significativos: a) el establecer un marco adecuado a la hora de sacar conclusiones de los múltiples datos clínicos que disponemos; y b) la búsqueda de las formas más adecuadas en que debemos utilizar cada una de estas drogas para poder alcanzar el máximo beneficio terapéutico en cada uno de los objetivos que nos planteemos.

Uno de los primeros análisis críticos que debemos realizar deberá ser lo que realmente nos demuestra cada estudio o metanálisis que disponemos, teniendo en cuenta la variable principal del estudio y el diseño y metodologías empleados. No sería la primera vez, que sacamos conclusiones terapéuticas en base a subanálisis no previstos o en las que interpretamos conclusiones que realmente no se adecúan a lo que inicialmente se pretendía con el diseño de la investigación.

El espectro de opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama, se ha visto notablemente enriquecido en la mama metastásica con la adición de los taxoides (docetaxel y paclitaxel) o de nuevas drogas evolucionadas como la vinorelbina, la gemcitabina o la capecitabina; a su vez, las formas liposomales de las antraciclina nos han permitido optimizar un poquito más el beneficio de incluir antraciclina en la terapia avanzada. Pero estos avances también se han visto -lógicamente en una menor medida- en el tratamiento de los tumores primarios y en la quimioterapia adyuvante.

De este último aspecto es del que intentaré centrar el marco y revisar de forma crítica las distintas conclusiones de las últimas publicaciones en estos últimos años con los taxoides. Básicamente, el metanálisis del EBCTCG (1) nos permitirá fijar el marco de referencia donde debemos evaluar el impacto de los taxoides y los estudios posteriores para medir este impacto serán el CALGB9344 (2), NSABP-B28 (3) y GEICAM9906 (4) con paclitaxel y USO9735 (5), BCIRG-001 (6) y PACS-01 (7) con docetaxel.

METANÁLISIS DEL EBCTCG (1)

Al establecer un marco de referencia, el metanálisis del EBCTCG, que aunque conocido ha sido nuevamente actualizado en *The Lancet* con seguimiento a 15 años, es obligado. A pesar de las cuestiones que puedan plantearse a la hora de analizar sus conclusiones, sus 194 estudios randomizados y más de 140.000 pacientes estudiadas lo siguen situando como la mayor evidencia a la hora de analizar los riesgos y beneficios de nuestras decisiones terapéuticas en el largo plazo en la era anterior a los taxoides.

Las conclusiones, en cuanto a quimioterapia se refiere, las podemos obtener en torno a 4 cuestiones concretas: a) monoterapia vs. no quimioterapia adyuvante; b) poliquimioterapia vs. no quimioterapia; c) poliquimioterapia basada en antraciclina vs. CMF; y d) poliquimioterapias de larga duración vs. esquemas más cortos.

La poliquimioterapia ha demostrado ser superior a la no quimioterapia, con reducciones del tiempo de supervivencia libre de enfermedad e impacto en la supervivencia global de forma clara. En la misma dirección, el beneficio de las antraciclina y especialmente de poliquimioterapias del tipo FAC durante un mínimo de 6 ciclos, demuestra un beneficio evidente en pacientes con ganglios positivos. Su uso es significativamente superior al clásico CMF y, por equivalencia, a los 4 ciclos de AC, estándar durante años especialmente en el Nuevo Continente.

Llegados a este punto, si queremos evaluar si avanzamos o no, deberemos de hacerlo en base a esta situación basal. De esta forma podremos ver si los estudios que disponemos actualmente -mayoritariamente con beneficio en supervivencia libre de enfermedad o incluso en supervivencia global-, mejoran o no en la práctica los resultados que habíamos logrado hasta ahora para nuestras pacientes.

ESTUDIOS COMPARATIVOS FRENTE A 4 x AC

Disponemos en la actualidad de dos estudios publicados y uno comunicado con esquemas conteniendo un taxoide y comparados frente a 4 ciclos de AC.

Los dos publicados (CALGB93442 y NSABP-B283) evalúan el beneficio o no de incorporar paclitaxel trisemanal en dos distintas dosis (4 ciclos a dosis de 175 y 225 mg/m² respectivamente), en forma secuencial tras 4 ciclos iniciales de AC. Ambos estudios utilizaron como población en estudio a pacientes con afectación ganglionar.

Los resultados de su variable principal (para lo que se diseñan los estudios) favorecieron a las pacientes que recibieron paclitaxel (5% reducción absoluta del riesgo de recaída y 3% de reducción del riesgo de muerte para el CALGB9344 y 4% de reducción absoluta del riesgo de recaída para el NSABP-B28). La supervivencia no se vio beneficiada con la adición de paclitaxel en el estudio del NSABP, a pesar de que ofrecía una intensidad de dosis más alta (225 mg/m² c/21 días) lo que confirmaba que la forma más correcta de administrar el paclitaxel trisemanal era en dosis no superiores a los 175 mg/m².

Las principales objeciones que, especialmente desde Europa se hacen al diseño de estos estudios, se centran básicamente en dos aspectos: la diferente duración entre ambos brazos (4 ciclos vs. 8 ciclos) y la validez o no de utilizar como comparador en ganglios positivos 4 ciclos de AC. Efectivamente, ambos aspectos han demostrado que impactan en los resultados de la quimioterapia adyuvante, hecho confirmado también en el metanálisis a 15 años. Esto hace difícil sustentar que, a ciencia cierta, el beneficio -o qué parte de este beneficio- se debe a la adición de paclitaxel o a la duración (8 ciclos vs. 4) de la quimioterapia administrada.

Realmente, y a la vista de ambos estudios, la clave estará en el manejo de las pacientes; valorar cuestiones como el coste en tolerabilidad de incorporar paclitaxel o de alargar la terapia de 4 a 8 ciclos de quimioterapia, son cuestiones a tener en cuenta a la hora de contextualizar los beneficios de cara a su aplicación en nuestro día a día.

Todo agente quimioterápico, aporta toxicidad, aunque sea poca. Por ello es preciso evaluar si está justificada por los beneficios en eficacia y en supervivencia o bien si podemos manejar o no esta toxicidad añadida. La adición de paclitaxel aportaba un mayor grado de toxicidad al esquema de 4 x AC en ambos estudios, cosa lógica y evidente. Como ejemplo, en el estudio del CALGB9433, las reacciones de hipersensibilidad se producían en un 6% de las pacientes que recibieron paclitaxel (con 3 reacciones anafilácticas y una muerte por esta causa) y los problemas de neurotoxicidad se incrementaban hasta 15% con parestesias moderadas y un 3% con neurotoxicidad sensorial que afectaba la capacidad funcional de las pacientes, dentro del grupo de las tratadas con paclitaxel. Una paciente llegó a desarrollar una parálisis permanente tras una sola dosis de paclitaxel. Hay que tener en cuenta también la capacidad que dispone el oncólogo para poder incidir en estas toxicidades ya que, por ejemplo, son prácticamente inútiles en la neurotoxicidad, con lo que poco podremos hacer para mejorar estos cuadros que, aunque menos frecuentes que otros como la neutropenia de las antraciclina, resultan al final como más limitantes del uso de un fármaco.

Otro aspecto a valorar, especialmente en los esquemas secuenciales, es la duración del tratamiento y la capacidad de las pacientes para soportarlos. Es ampliamente reconocido que pasar de 6 a 8 ciclos es, para muchas pacientes, algo que en la práctica resulta muy complejo de llevar. En el estudio del CALGB, el 98% de las pacientes cumplieron los 4 ciclos previstos de AC, independientemente del escalado de dosis que se utilizaba (60-75 y 90 mg/m²) mientras que las pacientes que recibieron paclitaxel, este porcentaje bajó hasta el 92%. Este hecho, probablemente no es atribuible al fármaco sino a la duración del esquema, pero impacta en las posibilidades de mejorar la eficacia.

Finalmente y dentro de los aspectos relacionados con el manejo de las pacientes y la optimización de los recursos de nuestros hospitales de día (cada vez más congestionados), 8 ciclos -4 administraciones de quimioterapia adicionales- o, como sucede con el paclitaxel, 3 horas de infusión, pueden llegar a resultar en poco convenientes para pacientes y Unidades de Oncología.

Respecto a la comparación de docetaxel frente a 4 x AC, disponemos de menos información ya que los resultados finales de el único estudio randomizado en fase III que disponemos (USO-9735) (5), se han presentado recientemente en el último San Antonio.

El estudio de docetaxel, a diferencia de los de paclitaxel, emplea un esquema de combinación, sustituyendo la antraciclina por el taxoide. Incluía pacientes que debieran recibir quimioterapia adyuvante, de las que el 47% de las pacientes fueron sin afectación ganglionar. El objetivo primario era la SLE.

El estudio compara el mismo número de ciclos (4) e intervalo de administración (trisemanal) en ambos brazos, por lo que la única diferencia entre ambos era la utilización de adriamicina (60 mg/m²) o su sustitución por docetaxel (75 mg/m²).

Los datos presentados en SABCS muestran ya un beneficio en SLE con una reducción absoluta del riesgo del 6%. El brazo control presentaba un 80% de pacientes libres de recaída a los 5 años, superior a los reportados al mismo tiempo en los brazos control de los estudios antes mencionados, siendo del 65% en el CALGB9433 y del 72% para el NSABP-B28. Este aspecto es relevante si lo que pretendemos es valorar el impacto sobre el brazo control. La supervivencia global no fue significativa.

Como era de esperar, hubo una mayor incidencia de neutropenia febril en el brazo con docetaxel (6 vs. 3% p < 0,05) sin diferencias en la incidencia de infecciones (11 vs. 12%). No se describe si se utilizaba o no G-CSF profilácticos. Respecto a otras toxicidades G3-4, AC aportó más náuseas y vómitos (p < 0,05) y no hubo diferencias en la neurotoxicidad G3-4 entre ambos brazos, siendo siempre inferior o igual al 1%. Sorprende no obstante que los autores no mencionaran ningún dato acerca de la cardiotoxicidad entre ambos regímenes, ya que es una de las cuestiones relevantes al hablar de la sustitución de antraciclina.

ESTUDIOS FRENTE A TRIPLETES CON ANTRACICLINAS

En Europa los esquemas más utilizados para pacientes con ganglios positivos se basan en tripletes con antraciclina, tipo FAC o FEC durante 6 ciclos. Este uso está plenamente avalado con los resultados a 15 años del EBCTCG (1). Frente a estos regímenes, disponemos de un estudio publicado y dos comunicados que emplean taxoides en los brazos investigacionales.

Docetaxel, en forma de 6 ciclos de TAC (75, 50, 500 mg/m² c/21 d) se comparó con 6 ciclos de FAC (500, 50, 500 mg/m² c/21 d) en pacientes N+, con objetivo primario de SLE. Este estudio del grupo BCIRG, publicado en *NEJM* (6) este año, contó con una amplia representación de investigadores españoles, dentro del grupo GEICAM.

Con una mediana de seguimiento de 55 meses, los resultados en SLE y en SG fueron favorables al brazo TAC, con unas reducciones absolutas del riesgo del 7 y 6% respectivamente. El beneficio se detectó en todos los subgrupos analizados, incluyendo la sobreexpresión o no del her2neu o el estado de los receptores hormonales.

Este estudio, a fecha de hoy, presenta las diferencias más amplias en SLE y SG frente a un esquema estándar con antraciclina. Efectivamente, al analizar los NNT, la adición de antraciclina frente a CMF era de 37 pacientes, 33 para el CALGB9433 y tan sólo 17 para el TAC (vs. FAC) (1,2,6).

Una vez más la parte negativa de la moneda era la tolerabilidad del esquema TAC. Hoy podemos hablar de que la fiebre neutropénica y la astenia, son efectos que debemos tener en cuenta a la hora de decidimos por esta terapia. Quizás la respuesta la tenga otro estudio del propio grupo GEICAM, el 9805 (8), donde se muestra una reducción de la fiebre neutropénica (24,6 vs. 6,5%) y de la astenia G3-4 (20,2 vs. 5,6%) con la simple adición del G-CSF de forma profiláctica.

El segundo estudio con docetaxel es el estudio PACS-01 (7), donde se comparaban 6 ciclos de FEC (500, 100, 500 mg/m²) frente a la secuencia de 3 ciclos del mismo régimen seguidos de otros 3 ciclos con docetaxel en monoterapia a dosis de 100 mg/m², ambos brazos cada 21 días. El objetivo primario era de nuevo la SLE.

Los resultados de eficacia fueron de nuevo favorables al brazo con docetaxel, tanto en SLE como en supervivencia global, con significación estadística y una reducción absoluta del riesgo del 5,1 y del 4% respectivamente. En este estudio, las diferencias en cuanto al perfil de seguridad eran menores entre ambos brazos.

Finalmente, en SABCs se acaban de presentar los resultados del GEICAM-9906 (4), que comparaba 6 ciclos de FEC (600, 90, 600 mg/m²) frente a la secuencia de cuatro ciclos del mismo régimen seguidos de 8 semanas de paclitaxel semanal a dosis de 100 mg/m². El objetivo primario era la SLE e incluía pacientes N+.

Los resultados de eficacia fueron favorables al brazo investigacional, con una reducción del riesgo absoluto de recaída del 6% ($p < 0,05$) y un 2% de reducción del riesgo de muerte (no significativa).

Respecto a la tolerabilidad, fue similar entre ambos brazos, siendo la fiebre neutropénica mayor en el esquema FEC (9 vs. 5%) y para el brazo con paclitaxel, fue-

ron mayores la mialgia (0 vs. 2%) la astenia (2 vs. 6%) y la neuropatía periférica (0 vs. 4%).

Quizás la objeción más práctica a este régimen recaiga en la duración mayor del tratamiento.

ESQUEMAS MÁS ADECUADOS

En base a los estudios revisados, para poder impactar en la SLE y en la SG, el docetaxel debe administrarse en regímenes trisemanales, tanto en combinación (TAC) como en esquema secuencial. Respecto al paclitaxel, y teniendo en cuenta que el estándar debería basarse en tripletes con antraciclina, parece que el esquema semanal secuencial tras 4 ciclos con FEC se presenta como la opción más adecuada.

Cabe destacar que hay varios estudios que pretenden responder a las preguntas de la administración más adecuada de los taxoides en adyuvancia.

El estudio del CALGB 9741 (9) comparaba con un diseño 2 x 2 esquemas secuenciales de Ac x 4 seguido de 4 dosis de paclitaxel (cada 21 días o bisemanal con G-CSF *-dose dense-*) y estas secuencias frente a la administración de 4 dosis de adriamicina seguidas de 4 dosis de paclitaxel y 4 dosis de ciclofosfamida, de nueva cada 3 y cada 2 semanas (con G-CSF). El objetivo primario era la SLE.

El estudio, actualizado en San Antonio, parece demostrar un beneficio en SG, con una $p = 0,049$. La SLE ya se había reportado favorable para los brazos con *dose dense* frente a los trisemanales, dando a entender que la forma más adecuada de utilizar el paclitaxel eran las dosis densas.

San Antonio ha aportado datos preliminares de dos estudios que se plantean también la forma de administración de los taxoides más correcta. El BCIRG-005 (10) pretende constatar si el uso de docetaxel en esquema secuencial tras 4 x AC es superior al TAC. Los análisis de seguridad presentados demuestran que ambos regímenes son bien tolerados y habrá que esperar a los análisis de eficacia para valorar si hay diferencias.

El último estudio muy esperado era el ECOG-1199 (11), donde se comparaban los esquemas secuenciales de 4 x AC seguidos de paclitaxel o docetaxel, ambos administrados de forma semanal y trisemanal (4 brazos). El objetivo primario era la SLE. En la presentación del estudio, se puso de manifiesto que no había diferencias entre los brazos en cuanto a SLE, lo que desvirtúa metodológicamente cualquier otra hipótesis secundaria.

Los estudios con quimioterapia adyuvante que incorporan un taxoide, aportan beneficios en SLE y en algunos casos en supervivencia global. Quizás la selección de pacientes en base a factores predictivos de respuesta deberán determinar qué pacientes se beneficiarán más de una u otra terapia. En base a las evidencias clínicas y metodológicas de que disponemos, para las pacientes con afectación ganglionar el mayor impacto en SLE y supervivencia lo encontramos con el esquema TAC, a costa de una mayor incidencia de fiebre neutropénica y astenia, que podrían reducirse notablemente con el uso del G-CSF de forma profiláctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Effects of Chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). *The Lancet*, 2005, Vol 365: 1687-717.
2. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an Adjuvant chemotherapy regimen for patients with Node-Positive primary Breast Cancer. Henderson et al. *JCO* 2003, vol. 21 (6): 976-83.
3. Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. Henderson et al. *JCO* 23 (16):3686-3696.
4. Multicenter randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FE90C versus 4 cycles of FE90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: Interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial. Martin, M. SABCS- 2005.
5. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior Disease-free Survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1.016 women with early stage Breast Cancer. USO-9735 trial. Jones, S. SABCS-2005.
6. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. Martin, M. et al. *NEJM* Vol 353 (22): 2302-2313.
7. 6 Cycles of FEC 100 vs 3 FEC 100 Followed by 3 Cycles of Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer Patients: Analysis at 5 Years of the Adjuvant PACS 01 Trial. Roche, H. et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2004. Abstract 27.
8. Toxicity and health - related quality of life (HRQoL) in node negative breast cancer (BC) patients (pts) receiving adjuvant treatment with TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) or FAC (5 - fluoracil, doxorubicin, cyclophosphamide): Impact of adding prophylactic growth factors (GF) to FAC. GEICAM study 9805. Martin, M. ASCO 2005.
9. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. Hudis C. SABCS-2005.
10. Phase III Trial Comparing TAC with AC-T in the Adjuvant Treatment of Node Positive Breast Cancer Patients: Interim Analysis. The BCIRG-005 trial. Eierman, W. et al. SABCS 2005.
11. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: Results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Sparano, JA. SABCS-2005.

Optimización del uso de la quimioterapia adyuvante. ¿Podemos ayudar a acercar el beneficio de las nuevas terapias a nuestras pacientes?

M. MARTÍN JIMÉNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

Cada vez son más numerosos los estudios adyuvantes en cáncer de mama que demuestran que la adición de taxanos a la quimioterapia convencional con antraciclinas reduce la tasa de recurrencias postquirúrgicas (1-9). En el momento actual existe ya evidencia tipo I de que los taxanos aumentan la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en cáncer de mama con axila positiva. El papel de los taxanos adyuvantes en cáncer de mama con axila negativa debe definirse tras conocer los resultados de los estudios adyuvantes actualmente en seguimiento. Tres esquemas secuenciales (AC seguido de paclitaxel semanal, FEC seguido de paclitaxel semanal y FEC seguido de docetaxel) y dos esquemas de combinación (ciclofosfamida más docetaxel -TC- y docetaxel más doxorubicina más ciclofosfamida -TAC-) junto con el esquema de dosis densas del grupo CALGB (doxorubicina y ciclofosfamida cada 2 semanas seguido de paclitaxel cada 2 semanas) parecen constituir las mejores opciones terapéuticas a la vista de los estudios realizados hasta el momento.

Sin embargo, el beneficio en términos de incremento absoluto de SLE a 5 años obtenido con los taxanos cuando son utilizados como tratamiento adyuvante de forma indiscriminada es pequeño (entre un 4 y un 7%) y su toxicidad y costo añadidos no son desdeñables. Para las pacientes sería muy útil conocer qué factores predicen el beneficio asociado a la adición de taxanos a la quimioterapia adyuvante convencional. Es también muy importante para ellas y para sus médicos conocer los pros y contras de las diversas opciones terapéuticas para facilitar la elección del tratamiento adyuvante con taxanos.

En esta revisión intentamos definir la población diana que más se beneficia de los taxanos adyuvantes de acuerdo con la información actualmente disponible en la literatura. Asimismo, tratamos de aportar información sobre las virtudes y problemas que presentan cada uno de los diferentes regímenes con taxanos actualmente considerados como opciones válidas de tratamiento adyuvante.

SELECCIÓN DE PACIENTES QUE SE BENEFICIAN DE LOS TAXANOS

Como mencionamos anteriormente, los estudios adyuvantes se han realizado hasta el momento en poblaciones de

pacientes no preseleccionadas por las características biológicas de sus tumores, sino más bien por el estadio de extensión de la enfermedad (axila positiva *versus* axila negativa) o, en más raras ocasiones, por el estatus menopáusico. Los modernos estudios del cáncer de mama con cDNA microarrays sugieren firmemente que esta enfermedad es muy heterogénea y está constituida por al menos 4 ó 5 tipos de muy diferente comportamiento biológico y respuesta a las terapias (10-13). Sin embargo, la predicción de la respuesta a la quimioterapia basada en los perfiles genéticos está aún muy inmadura. Por el momento, sólo los factores tradicionales pueden proporcionarnos alguna información sobre el subgrupo que más se beneficia del tratamiento.

RECEPTORES HORMONALES

Un análisis no programado de subgrupos del estudio del CALGB 9344 sugirió que las enfermas que se beneficiaban de la adición de 4 ciclos de paclitaxel a 4 ciclos de quimioterapia convencional AC eran aquellas cuyos tumores tenían receptores hormonales negativos (1). Sin embargo, el estudio NSABP B-18, de idéntico diseño, no confirmó este hallazgo (2). Tres estudios adicionales, el BCIRG 001, el USO 9735 y el GEICAM 9906, comprobaron que el beneficio del régimen con taxanos se extendía a las enfermas con receptores de hormonas positivos y negativos, aunque en éstas últimas el beneficio era proporcionalmente mayor (3,6,7). Por tanto, en el momento actual no existen suficientes argumentos para seleccionar a las enfermas que más se benefician de los taxanos en base al estado de los receptores hormonales.

AFECCIÓN AXILAR

En el momento actual no existen argumentos para seleccionar las pacientes que deben recibir taxanos en base al número de ganglios axilares afectados. Existe cierta polémica sobre el uso de taxanos en enfermas con ganglios negativos de alto riesgo. Dos estudios de primera generación (ECOG 2197 y USO 9735) incluyeron un número sustancial de enfermas con axila negativa: uno encontró diferencias a favor de la rama con taxanos y el

otro no. Probablemente debamos esperar a los resultados de otros estudios específicamente diseñados para mujeres con axila negativa antes de poder resolver el dilema.

HER2/NEU

Los estudios BCIRG 001 y GEICAM 9906 realizaron un análisis de subgrupos de acuerdo con el estatus her2/neu determinado de forma centralizada. En ambos estudios, tanto las mujeres cuyos tumores presentaban la alteración her2/neu como las que no la presentaban se beneficiaron de los taxanos, aunque el beneficio al añadir taxanos fue superior en los dos estudios en las mujeres con amplificación del oncogén.

ESTADO MENOPÁUSICO

Un único estudio (PASC 01) encontró que los regímenes con taxanos eran superiores a los regímenes sin taxanos tan sólo en las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, en este estudio las mujeres premenopáusicas recibieron un tratamiento hormonal que varió a lo largo del tiempo, lo que hace poco fiable el hallazgo. Los restantes estudios con taxanos no han encontrado diferencias en beneficio en mujeres pre y postmenopáusicas.

SELECCIÓN DEL MEJOR RÉGIMEN DE TAXANOS

Resulta sumamente difícil seleccionar el mejor régimen de taxanos, ya que no existe uno claramente superior a los demás y tampoco existen todavía resultados de estudios comparativos directos entre ellos. A la vista de los resultados disponibles, los regímenes entre los que elegir podrían ser las dosis densas de CALGB 9741, el TAC (BCIRG 001), el FEC seguido de docetaxel (PASC 01), el FEC seguido de paclitaxel semanal (GEICAM 9906), el TC (USO 9735) y quizás el AC seguido de paclitaxel semanal (ECOG 1199).

CANCER AND LEUKEMIA GROUP B 9741

El régimen vencedor de este estudio (AC x 4 cada 2 semanas seguido de paclitaxel x 4 cada 2 semanas) aumentó tanto la SLE como la SG de las pacientes con ganglios axilares positivos, aunque las espectaculares diferencias de los primeros resultados se han reducido tras un seguimiento mayor. Entre las ventajas de este régimen están su corta duración (14 semanas) y aceptable toxicidad. Entre sus desventajas se encuentra el uso imprescindible de factores estimulantes de colonias (CSF).

BCIRG (BREAST CANCER INTERNATIONAL RESEARCH GROUP) 001

El régimen TAC (taxotere, adriamicina, ciclofosfamida) mejoró de forma muy notable la SLE y SG

respecto a FAC. Es uno de los regímenes que más solidamente han probado la utilidad de los taxanos en la adyuvancia. Fue superior al control FAC en todos los subgrupos de pacientes. Su principal inconveniente es la toxicidad hematológica (neutropenia febril en 24,7% de los casos) y extrahematológica (astenia importante en 11,2% de los casos). Por ello, TAC debe ser utilizado con profilaxis primaria con CSF.

PACS 01

Los resultados de este estudio son sólidos en su análisis global, aunque resulta sorprendente el resultado negativo en el subgrupo de mujeres premenopáusicas. FEC seguido de docetaxel aumentó la SLE y SG respecto a FEC. Las pacientes tratadas con FEC-docetaxel tuvieron menos cardiotoxicidad pero más edema y toxicidad ungueal.

USO (US ONCOLOGY NETWORK) 9735

En este estudio, 4 ciclos de TC aumentaron la SLE de los pacientes con ganglios positivos y negativos con respecto al tradicional AC. Sin embargo, la SG aún no es superior con TC. La tolerancia es buena y la duración del tratamiento corta. Una de las debilidades de este régimen es que fue comparado con un estándar que para muchos investigadores es subóptimo (AC x 4).

GEICAM 9906

FEC seguido de paclitaxel semanal fue significativamente superior a FEC en términos de SLE, aunque aún no en SG. FEC-paclitaxel se tolera bien, con neurotoxicidad periférica grado 3 en el 4% de las pacientes como principal efecto secundario. Uno de los principales inconvenientes de este régimen es el número de sesiones de quimioterapia que incluye (doce).

ECOG 1199

La rama AC x 4 seguida de paclitaxel semanal fue superior a las restantes ramas, aunque la diferencia no llegó a alcanzar significación estadística. El tratamiento fue bien tolerado. El principal inconveniente de este régimen, de nuevo, es el número de visitas para administración de quimioterapia que precisa (diez y seis).

CONCLUSIONES

Por el momento, no existen criterios que permitan seleccionar los subgrupos de pacientes que realmente se benefician de los regímenes con taxanos adyuvantes. Aunque las enfermas cuyos tumores sobreexpresan her2/neu y aquellas cuyos tumores no expresan receptores de hormonas obtienen los mayores beneficios con

taxanos, las restantes pacientes también se benefician de ellos, por lo que no pueden excluirse de este tratamiento.

Seis regímenes de taxanos han mostrado su superioridad sobre la terapia estándar y constituyen opciones

válidas de tratamiento. La elección de uno u otro dependerá fundamentalmente de circunstancias y factores relacionados con la toxicidad, el costo y la comodidad de administración.

BIBLIOGRAFÍA

- Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP-B 28. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3686-96.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.
- Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 27.
- Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, et al. E2197: Phase III of AT vs AC in the adjuvant treatment of node-positive and high-risk node-negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (Abstract 512).
- Martin M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FE90C versus 4 cycles of FE90C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1) : S20, 2005 (abstract 39).
- Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Final análisis: TC (docetaxel/cyclophosphamide), 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 94 (suppl 1) : S20, 2005 (abstract 40).
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9.
- Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer. Results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2005.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-23.
- Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene Expression Profiles Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Paclitaxel and Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2284-93.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans F, et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.

Anticuerpos monoclonales en cáncer de mama. ¿Cuáles son las evidencias hoy y cómo acercarlas a nuestras pacientes?

R. COLOMER BOSCH

Instituto Catalán de Oncología. Girona

Recientemente se han publicado o presentado los resultados preliminares de cuatro ensayos clínicos que muestran de una manera clara que, en pacientes con cáncer de mama operado cuya neoplasia era HER2 positiva, el tratamiento estándar de quimioterapia es inferior al mismo tratamiento acompañado del anticuerpo monoclonal trastuzumab (1-3). La figura 1 muestra un resumen del diseño de estos cuatro estudios.

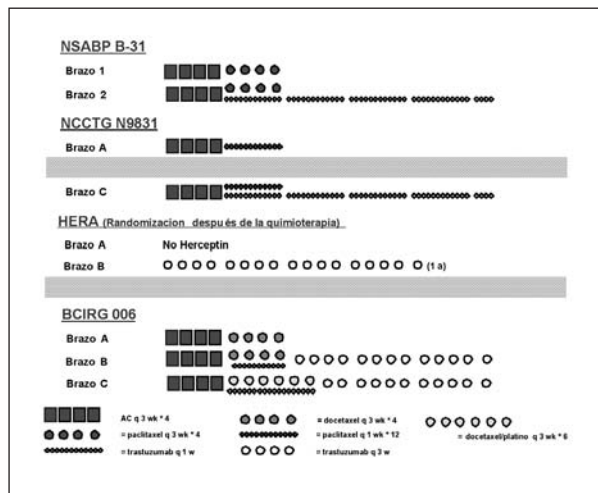


Fig. 1. Ensayos clínicos que han comparado quimioterapia sola frente a quimioterapia más trastuzumab (Herceptin®) en pacientes con cáncer de mama operado HER2+.

Los ensayos clínicos americanos NSABP B31 y NCCTG N9831 han analizado de manera combinada más de 3.000 pacientes tratadas con quimioterapia con adriamicina-ciclofosfamida seguido de paclitaxel con trastuzumab y luego trastuzumab como agente único hasta 12 meses (1). La diferencia entre estos dos estudios es la manera de administrar el paclitaxel, que es tri-semanal o semanal. Los resultados clínicos son muy favorables al brazo que contiene trastuzumab, que produce una reducción a la mitad del riesgo de recaer respecto a las pacientes tratadas con quimioterapia solamente (Fig. 2).

El ensayo clínico HERA ha analizado los resultados de más de 3.000 pacientes que se aleatorizaron, después de recibir un régimen de quimioterapia, a controles o un

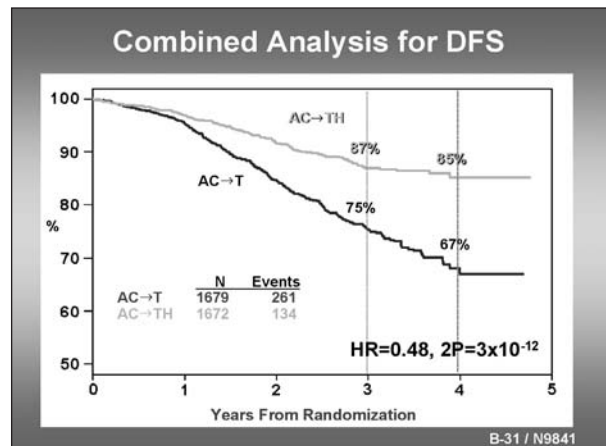


Fig. 2. Resultados de supervivencia libre de enfermedad en el análisis combinado de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831.

año de trastuzumab (2). La diferencia en los resultados clínicos son de nuevo muy favorables para el brazo de trastuzumab, en el cual se observa una reducción de la mitad del riesgo de recaer (Fig. 3).

Los resultados preliminares del estudio BCIRG 006 se presentaron en el congreso anual de Cáncer de Mama

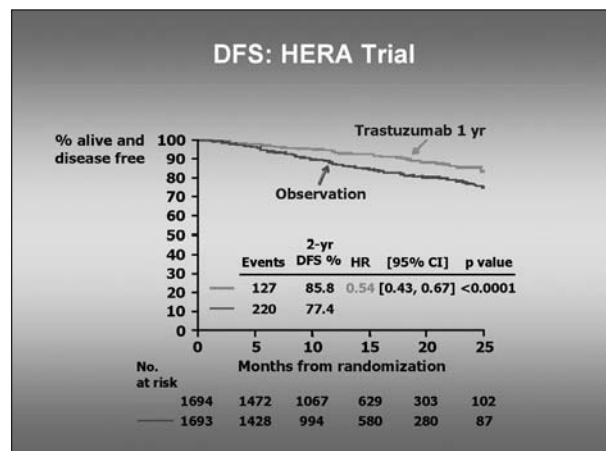


Fig. 3. Resultados de supervivencia libre de enfermedad en el estudio HERA.

de San Antonio en diciembre de 2005 (3). Los resultados muestran que el brazo control (AC seguido de docetaxel) tuvo peores resultados en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad que cualquiera de los dos brazos de estudio (AC más docetaxel con trastuzumab o docetaxel, carboplatino y trastuzumab). Los resultados iniciales no parecen confirmar la hipótesis de los investigadores de que el tratamiento con TCH iba a ser superior que el brazo de AC-TH (Fig. 4).

La incidencia de toxicidad cardíaca fue muy seguida en todos los estudios. Se han publicado los resultados del estudio NSABP B-31 (4). Estos resultados, y los publicados parcialmente de los otros estudios muestran que la incidencia de toxicidad cardíaca grave fue de 0,5% o menor en todos los estudios. Este dato es muy importante, habida cuenta que algunos autores mantienen que la toxicidad cardíaca del trastuzumab es reversible, y que incluso algunas pacientes que han tenido toxicidad cardíaca manifestada solamente por pruebas analíticas, como la FEVI, pueden recibir de nuevo trastuzumab (5).

Los datos que existen en la actualidad, y el cambio en la práctica clínica que está ocurriendo han motivado diversas editoriales en las revistas más prestigiosas

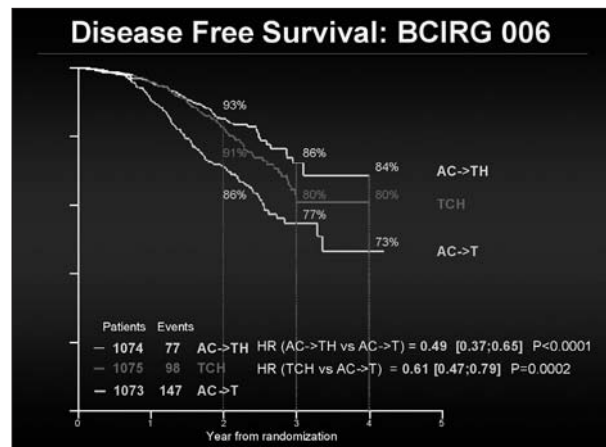


Fig. 4. Resultados de supervivencia libre de enfermedad en el estudio BCIRG 6.

(6-11), y también han motivado polémicas sobre el empleo “ultrarrápido” de los nuevos avances, antes incluso que se hayan pronunciado las agencias reguladoras como la EMEA europea, el NICE británico o la FDA norteamericana (12).

BIBLIOGRAFÍA

- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20; 353 (16): 1673-84.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20; 353 (16): 1659-72.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 (abstract 1).
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005 Nov 1; 23 (31): 7811-9.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005 Nov 1; 23 (31): 7820-6.
- Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20; 353 (16): 1734-6.
- Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005 Oct 20; 353 (16): 1652-4.
- Dent R, Clemons M. Adjuvant trastuzumab for breast cancer. *BMJ* 2005 Nov 5; 331 (7524): 1035-6. No abstract available.
- Puglisi F, Piccart M. Trastuzumab and breast cancer. Are we just beyond the prologue of a fascinating story? *Onkologie* 2005 Nov; 28 (11): 547-9. No
- Hellman S. Promise, promise, paradigm and prophesy. *Nat Clin Pract Oncol* 2005 Jul; 2 (7): 325.
- Vogel CL, Tan-Chiu E. Trastuzumab plus chemotherapy: convincing survival benefit or not? *Clin Oncol* 2005 Jul 1; 23 (19): 4247-50. Epub 2005 May 23.
- Wilson EC. Trastuzumab for early breast cancer raises important issues. *BMJ* 2005 Oct 29; 31 (7523): 1023.

Tratamiento hormonal del cáncer de próstata

V. GILLEM PORTA

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

INTRODUCCIÓN

El tratamiento hormonal del cáncer de próstata puede contemplarse en diferentes fases de la enfermedad. Ha sido estudiada en estadios tempranos, junto con radioterapia, puede emplearse en el tratamiento de las recidivas bioquímicas, y se emplea, sin lugar a discusión, en la fase de enfermedad localmente avanzada o metastásica sintomática. El arsenal terapéutico disponible es:

—*Orquiectomía*: inicio de acción rápido, pero mutilante e inaceptable para muchos pacientes.

—*Estrógenos* (Dietilestilbestrol): inhiben la liberación de LHRH en el hipotálamo, y como consecuencia la producción de estrógenos. En desuso por efectos secundarios cardiovasculares.

—*Análogos de la LHRH* (Gosereilina, Leuprolide y Triptorelina): actúan suprimiendo la liberación de LH y por tanto la función testicular. Producen una elevación de testosterona a partir del tercer día de tratamiento (fenómeno *flare-up*) que es preciso contrarrestar con el uso previo de antiandrógenos. Carecen de efectos secundarios a nivel testicular. Producen mastodinia, sofocaciones, ginecomastia, impotencia y a largo plazo osteoporosis.

—*Antiandrógenos no esteroideos* (Flutamida, Nilutamida, Bicalutamida): tienen acción antiandrogénica pura. Bloquean el receptor celular de andrógenos. No producen impotencia sexual.

—*Antiandrógenos esteroideos* (Acetato de megestrol, Acetato de ciproterona): compiten con los andrógenos por el receptor. Tienen también acción corticoidea.

El propósito de esta ponencia es revisar el estado del arte del tratamiento hormonal, centrándonos en aquellos agentes capaces de producir un aumento de supervivencia, cómo emplearlos y en qué momento.

EMPLEO DE AGONISTAS LHRH Y RADIOTERAPIA: TRATAMIENTOS ADYUVANTES Y NEOADYUVANTES

Los pacientes con tumores localmente avanzados (T3/T4), tras tratamiento radical con radioterapia tienen una tasa de recidiva biológica a 10 años de un 20%, o de hasta un 80% cuando se consideran criterios clínicos. Con la intención de mejorar estas cifras se ha estudiado la administración de tratamiento hormonal adyuvante y neo-

adyuvante a la radioterapia en diversos estudios. Existe un beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global cuando se emplea una terapia de privación androgénica junto con la radioterapia. El esquema óptimo de hormonoterapia está por dilucidar habiéndose empleado análogos previos a la radioterapia, durante la radioterapia y tras la radioterapia, con una duración variable, desde un año hasta progresión de enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA: BLOQUEO ANDROGÉNICO COMPLETO

El bloqueo androgénico completo (BAC) consiste en el empleo conjunto de un antiandrogénico y un agonista LHRH. Es usado de forma generalizada, aunque no es claramente superior al empleo de un agonista LHRH en monoterapia. Los resultados dispares de varios estudios fueron analizados en un metanálisis de 27 ensayos. La adición de un antiandrogénico a una privación androgénica (quirúrgica o farmacológica) mejoraba la supervivencia libre de enfermedad entre un 2% o 3%, dependiendo de si se incluía o excluía el acetato de ciproterona del análisis, a costa de una mayor toxicidad.

Para pacientes que no estén dispuestos a asumir la toxicidad derivada del BAC, existen otras alternativas:

— Análogos LHRH en monoterapia.

— Monoterapia con Antiandrógenos: Permiten la conservación de la potencia sexual, aunque existen diversos estudios que muestran inferioridad respecto al BAC, por lo que no deben emplearse como agentes únicos.

— Bloqueo hormonal intermitente: Consiste en iniciar el tratamiento y suspenderlo con la normalización del PSA. Se reinicia nuevamente cuando se detecta una nueva elevación de PSA. Es una posibilidad terapéutica basada en estudios celulares que actualmente se encuentra en estudio y que tiene la ventaja de la supresión temporal de los efectos secundarios de la hormonoterapia.

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO HORMONAL?

Aunque la eficacia del tratamiento hormonal está claramente establecida en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica sintomática, aún no existe consenso en relación a cuándo iniciar el tratamiento en pacientes

con enfermedad estable y asintomática. Existen estudios que describen un mayor beneficio en términos de supervivencia y complicaciones relacionadas con la enfermedad en pacientes que inician el tratamiento hormonal de forma precoz respecto a los que lo inician cuando existen síntomas. Sin embargo actualmente no existen datos clínicos suficientes para recomendar de forma rutinaria el inicio precoz de la terapia. Por tratamiento precoz entendemos el inicio de la hormonoterapia en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, de la diseminación ganglionar o de la elevación del PSA. Son situaciones clínicas que evolucionan de forma diferente, pudiendo ser muy indolentes. No hay que olvidar que el tratamiento hormonal conlleva efectos negativos sobre la calidad de vida y tiene un elevado coste. Por todo ello, previo a indicar la terapia hormonal precoz es preciso saber en qué momento de la enfermedad nos encontramos, y discutir con el paciente los beneficios y efectos secundarios derivados.

SEGUNDA LÍNEA HORMONAL

La progresión al tratamiento hormonal de primera línea puede manifestarse desde una elevación asin-

tomática del PSA hasta una enfermedad rápidamente progresiva con diseminación visceral. Aunque no se han demostrado ventajas en supervivencia, las posibilidades de respuesta a una segunda maniobra hormonal oscilan entre el 20-80%, aunque de corta duración (entre 2 y 6 meses). El tratamiento varía en función de la primera línea empleada. Así tras fracaso al BAC retiraremos el antiandrógeno y tras fracaso a análogos LHRH en monoterapia, añadiremos un antiandrógeno.

HORMONORRESISTENCIA

El cáncer de próstata hormonorrefractario se define como la progresión de enfermedad tras una segunda maniobra hormonal en presencia de niveles de castración de testosterona. En esta situación se indica el tratamiento con quimioterapia. Existe controversia sobre si es preciso o no mantener el tratamiento hormonal con análogos. No existen datos concluyentes al respecto, aunque la actitud más generalizada es mantener el tratamiento con análogos LHRH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol*. 1995; 154: 424-8.
2. Messing EM, Manola J, Sarfstedt M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1781-8.
3. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG). Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-9.
4. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036-42.
5. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (Bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology*. 1998; 51: 389-96.
6. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol*. 1997; 70: 235-26.

Cáncer de próstata: ¿es un tumor quimiosensible?

J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Desde que Huggins y Hodges en los años 40 del pasado siglo descubriesen la dependencia hormonal del cáncer de próstata, hemos considerado como parte fundamental del tratamiento de la enfermedad metastásica o avanzada la inducción de una ablación androgénica. Esta actitud, ya sea de forma quirúrgica o mediante el tratamiento bloqueador con los agonistas de LHRH ± antiandrogénos, va a conducir a una alivio del dolor óseo, reducción de las metástasis y disminución de los niveles del PSA. Sin embargo, de forma ineludible, a los 18-24 meses se va a producir la refractariedad a esta situación y la progresión objetiva del cáncer. También conocemos que una vez que se produce el estado de hormonorresistencia u hormonorrefractariedad, la supervivencia mediana es de 10-12 meses.

Kantoff en los años 90 demostró que la administración de mitoxantrone y esteroides en las situaciones de hormonorrefractariedad se acompañaba de una reducción del dolor óseo en el 30% de los enfermos, de forma significativa, aunque no se acompañaba de una mayor supervivencia que cuando se hacía un tratamiento único con corticoides. Esta evidencia llevó a la aprobación por parte de la FDA del uso del mitoxantrone en el tratamiento sistémico del cáncer de próstata avanzado, abriendo una puerta nueva en el manejo terapéutico del esta neoplasia.

Durante los dos últimos decenios se ha trabajado de forma intensa en la investigación de distintos agentes citostáticos en las situaciones de androgenoindependencia. Así, la estramustina, alcaloides de la vinca, antraciclínicos, platinos y taxanos han sido estudiados en estas situaciones con mejores o peores resultados.

En los últimos años se han publicado dos estudios randomizados, el SWOG 99-16 de Petrylak y cols. (Figs. 1 y 2), y el TAX-327 de Tannock y cols. En los dos se incluye el docetaxel como agente renovador y más activo. En el primero el esquema clásico de mitoxantrone y prednisona se comparó con la combinación de docetaxel cada tres semanas y estramustina oral, observándose un beneficio estadísticamente significativo con la nueva combinación en la reducción de los niveles de PSA, supervivencia libre de progresión y global. El estudio TAX-327 comparó un régimen semanal de docetaxel + corticoides, una pauta del mismo citostático trisemanal + corticoides, frente al brazo terapéutico

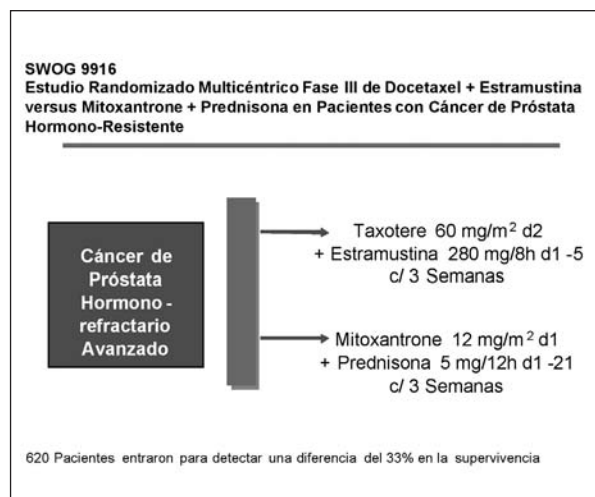


Fig. 1.

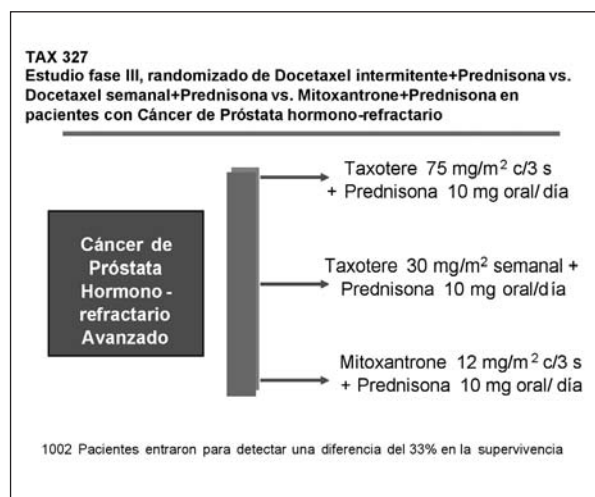


Fig. 2.

control de mitoxantrone y esteroides, alcanzando unos resultados similares al primer estudio, sin que supusiese ninguna ventaja en la relación riesgo-beneficio la administración del esquema semanal frente al trisemanal.

A partir de estos dos trabajos se ha abierto un campo nuevo en el tratamiento citostático del cáncer de próstata diseminado, ya que el beneficio no sólo produce una mejoría sintomática, sino que repercute en la supervivencia libre de progresión y global, reduciendo en un 20-24% el riesgo de muerte y debe hacer cambiar la percepción de que este tumor es quimiorresistente.

No obstante, existen aún preguntas, dudas y controversias en el desarrollo del tratamiento quimioterápico en estas situaciones, así:

—¿Cuál es el verdadero mecanismo de acción de los taxanos en el cáncer de próstata?

- Detención del ciclo celular en G2-M.
- Inhibición de bcl-2 → Apoptosis.

—¿Son iguales docetaxel y paclitaxel?

—¿Qué agentes en combinación con los taxanos deben ser utilizadas o desarrolladas?

- Otros citostáticos (platinos, etopósido, etc.).

• Nuevas moléculas (gefitinib, imatinib, herceptin, oblimersen, talidomida, bevacizumab, etc.).

—¿Cuál es el papel del PSA como predictor de la evolución del cáncer de próstata hormonorefractario?

—¿Existe algún papel para el tratamiento citostático en segunda o tercera línea?

- Taxanos previos.

- No taxanos previos.

—¿Cuáles son los nuevos fármacos dirigidos contra objetivos moleculares concretos?

—Lugar y perspectivas del tratamiento neoadyuvante en los estadios iniciales.

—Tratamiento adyuvante de los pacientes con alto riesgo de recaída tras el tratamiento local inicial.

Sin duda, en los próximos años se van a dilucidar todas las preguntas anteriores, permitiendo conocer y avanzar más en el tratamiento de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petrylak DP. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999; 54 (6A Supl.): 30-5.
2. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13.
3. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide, and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 269-76.
4. Culine S, Droz J. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999: A decade of progress? *Ann Oncol* 2000; 11 (12): 1523-30.
5. Oudard S, Caty A, Humblet Y, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 847-52.
6. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
7. Tannock IF, De Witt R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.

Tumores germinales testiculares. ¿Qué hay de nuevo en la quimioterapia?

J. R. GERMÁ LLUCH

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

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido cerca de treinta años desde que Larry Einhorn demostró la curabilidad del cáncer de testículo avanzado con quimioterapia.

En 1994 el Grupo Germinal Español (GG) consensuaba un protocolo de actuación único y elaboraba un registro de casos común que ha llevado a más de 70 hospitales españoles a registrar hasta la actualidad 3.059 pacientes con tumores germinales testiculares, lo que significa la serie actual más numerosa de toda Europa.

La innovación racional ha sido una constante dentro de la política de nuestro Grupo, generada bien desde iniciativas propias del grupo o de otros Grupos Cooperativos o Instituciones punteras.

Tres son los terrenos por donde se ha movido el GG:

—*Política adaptada al riesgo en los estadios I:* la adopción de una política adaptada al riesgo en el manejo de los estadios I con objeto de mantener excelentes tasas de curaciones disminuyendo a la misma vez los efectos secundarios de los tratamientos.

—*La lucha contra la resistencia tumoral:* la incorporación de quimioterapias intensivas alternantes en primera línea y de nuevos fármacos a las segundas líneas de quimioterapia en pacientes resistentes o recidivantes tras la primera quimioterapia.

—*Desarrollo de modelos de implantación y perpetuación de los tumores germinales testiculares humanos en ratones atímicos:* desarrollo de modelos de tumores germinales testiculares humanos en ratones atímicos con objeto de testar nuevas formas de tratamiento y determinar las razones del desarrollo de resistencias.

POLÍTICA ADAPTADA AL RIESGO EN LOS ESTADIOS I

En los tumores aparentemente confinados en el testículo tras realizarse el estudio de extensión reglado existen tres alternativas terapéuticas que arrojan porcentajes de curaciones prácticamente idénticos de alrededor de 98-99%. Linfadenectomía retroperitoneal de estadificación, seguimiento y quimioterapia profiláctica en los no-seminoma y radioterapia complementaria, seguimiento y quimioterapia profiláctica en los seminoma arrojan resultados similares, si bien difieren en los efectos

secundarios que provocan. La política adaptada al riesgo intenta compaginar estos excelentes porcentajes de curaciones reduciendo al mínimo la morbilidad yatrógena.

En resumen, tanto la linfadenectomía retroperitoneal en los no-seminoma como la radioterapia complementaria en los seminoma son opciones que sólo pueden beneficiar a un 20 y 11% de los pacientes, siendo inútiles en el 80 y 89% restante, grupos que están sometidos a la morbilidad quirúrgica de la primera y a los efectos de posible inducción de segundos tumores en los campos de irradiación de la segunda. La quimioterapia profiláctica para todos de nuevo somete a un 100% de los pacientes a una quimioterapia no exenta de toxicidad que sólo beneficiará a unos pocos. De aquí que desde hace tiempo el GG ha apostado por la política adaptada al riesgo administrando exclusivamente quimioterapia a los pacientes con criterios histológicos que comportan un riesgo alto de recidiva.

La tabla I muestra los resultados globales obtenidos en los 517 pacientes incluidos en los dos ensayos en fase II de tratamiento adaptado al riesgo realizados por el GG. La tasa de recidivas es mínima y la mortalidad inferior al 1%. En la actualidad el GG ha iniciado un tercer estudio en el que sólo se tratan con 2 ciclos de CBDCA a los pacientes con seminoma que presenten concomitantemente invasión de la *rete testis* y un tamaño tumoral superior a 4 cm con objeto de restringir todavía más el número de pacientes tributarios a tratamiento activo con quimioterapia.

Un hecho a destacar es el 10% de recidivas acontecidas en el retroperitoneo en pacientes con radioterapia complementaria, lo que inhabilita la política de no recomendar TAC abdominal en el seguimiento posterior de estos enfermos, ventaja esgrimida por algunos autores a favor de realizar radioterapia complementaria de forma indiscriminada en los seminoma estadio I.

En los 347 pacientes con estadio I de TGNS e invasión vasculo-linfática tratados con 1-3 ciclos de BEP adyuvantes los resultados son también excelentes, con sólo un 1,2% de recidivas y supervivencia global del 100% (Fig. 1).

Si bien estamos de acuerdo que es necesario estudios randomizados para realizar recomendaciones que deban convertirse en políticas estándar, después de la

TABLA I

RESULTADOS DE LA POLÍTICA ADAPTADA AL RIESGO EN PACIENTES CON SEMINOMA ESTADIO I

	Riesgo	Tratamiento	Recidiva (%)	Media follow-up
SGCCG (77)	VI, pT	LR: Surveillance HR: CBDCA x 2	23/143 (16) 2/60 (3)	52
SGCCG (78)	TS,RTI	LR: Surveillance HR: CBDDCA x 2	6/100 (6) 7/214 (3)	34
Total			38/517 (7)	

SGCCG: Spanish Germ Cell Cancer Group; VI: vascular invasion; pT: primary tumor extension; TS: tumor size > 4 cm; RTI: rete testis invasion; CBDCA: carboplatin.

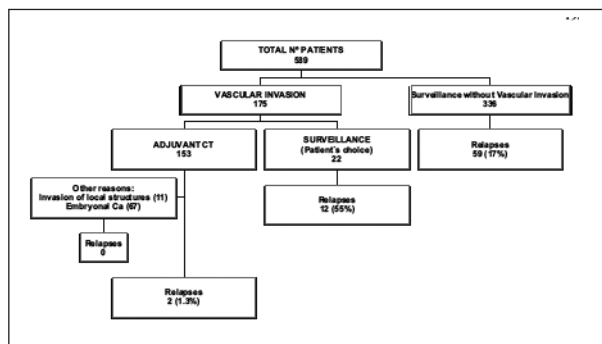


Fig. 1. Flow sheet mostrando la evolución de los pacientes con estadio I de TGNS según el tratamiento.

publicación de uno de estos estudios en que se demuestra que un ciclo de CBDCA es equivalente pero menos tóxico que una radioterapia complementaria en pacientes con seminoma estadio I, la política de tratar según el riesgo es el paso adelante lógico a adoptar para disminuir el número de pacientes que sufren efectos adversos a los tratamientos. Mientras un estudio randomizado entre estas dos terapéuticas no se realice, hecho que probablemente no se lleve a cabo nunca, parece más que razonable que una política que consigue tasas de recidivas mínimas con tasas de curación del 100% sea discutida con detalle con cada uno de estos pacientes como una alternativa a tratamientos más intervencionistas.

LA LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA TUMORAL

QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Aunque es cierto que todos los ensayos randomizados efectuados hasta hoy día enfrentando BEP a pautas similares no han resultado más efectivas en pacientes con mal pronóstico, dos esquemas de quimioterapia alternantes administradas en estudios en fase II sin grupo comparativo obtienen cifras superiores al 70%. El GG con el esquema intensivo alternante nominado BOMP-EPI (Tabla II) administrado a cerca de 100 pacientes ha conseguido una cifra estimable de 74% de pacientes en remisión completa de larga evolución. La quimioterapia a dosis masivas no ha demostrado efectividad.

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

La quimioterapia de rescate tras fracaso de esta primera línea de tratamiento alcanza la remisión completa en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, utilizando pautas con ifosfamida (VeIP, VIP). La incorporación de paclitaxel, una droga que ha mostrado poseer una considerable actividad en pacientes resistentes, a la quimioterapia de rescate ha arrojado resultados prometedores. La administración de TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) en 46 pacientes con TG de primario testicular, recidivado tras respuesta a la primera línea, produjo un 63% de respuestas duraderas, y una supervivencia libre de progresión del 65%. La incorporación de utilización de quimioterapia a dosis altas a las pautas de rescate, sin embargo, no ha demostrado mejorar los resultados de la quimioterapia convencional en un ensayo randomizado fase III internacional. De forma interesante, en los últimos años, se han realizado numerosos ensayos fase II con nuevas drogas, que muestran que gemcitabina, oxaliplatino, temozolomida y algunas combinaciones de ellas, poseen actividad en los TG resistentes a la quimioterapia convencional (Tabla III).

DESARROLLO DE MODELOS DE IMPLANTACIÓN Y PERPETUACIÓN DE LOS TUMORES GERMINALES TESTICULARES HUMANOS EN RATONES ATÓMICOS

A pesar de todos los esfuerzos terapéuticos desarrollados hoy en día en el tratamiento de los tumores germinales, todavía fallecen enfermos afectados de estos tumores debido fundamentalmente al desarrollo de resistencias. Es por este motivo que el laboratorio traslacional del Institut Català d'Oncologia (H. Duran i Reynals) ha iniciado el desarrollo de una serie de modelos de tumores germinales humanos perpetuados en ratones desnudos. Para ello se implantan ortotópicamente fragmentos tumorales de 2-4 mm² obtenidos tras cirugía bien en el Hospital Universitario de Bellvitge o en la Fundación Puigvert en los testículos de ratones desnudos jóvenes (4-6 semanas). En estos momentos se ha conseguido perpetuar 11 tumores diferentes cuyas características abren expectativas muy interesantes. Algunos remedan el patrón metastásico de los tumores en humanos y otros muestran la agresividad propia de los tumores resistentes a la quimioterapia que hemos

TABLA II
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ALTERNANTES EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES DE MAL PRONÓSTICO

		Casos	RC 3 años %	
Newlands, 1997	POMP-ACE	92	75	IC (65-84%)
G. Germinal, 1999	BOMP-EPI	38	64	IC (49-80%)
G. Germinal, 2001	BOMP-EPI	94	74	IC (63-83%)

TABLA III
NUEVAS DROGAS EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES GERMINALES REFRACTARIOS

Droga o combinación	RR	Referencia	
<i>Gemcitabina</i>	19	Bokemeyer	JCO-99
<i>Oxaliplatino</i>	12,5	GTCSG	JCO-02
<i>Temozolomida</i>	10	GG	ASCO-04
<i>Irinotecan</i>	0	GTCSG	BrJC-02
<i>Trastuzumab</i>	1 caso	GTCSG	Ann O-99
<i>Imatinib</i>	0	GG	
Paclitaxel + Gemcitabina	21	ECOG	JCO-02
Oxaliplatino + Gemcitabina	46	GTCSG	JCO-04
Irinotecan + Cisplatino	45	Miki	Cancer-02
Irinotecan + Oxaliplatino	40	Pectasides	IND-04

implantado. Hemos comenzado a estudiar los cambios fenotípicos comparados entre los tumores iniciales y muestras obtenidas cuando el tumor se ha convertido en quimio-resistente.

El segundo campo de experimentación que se abre con estos modelos en la posibilidad de testar la actividad de nuevos fármacos en los diferentes momentos de su evolución, lo que da una idea del enorme potencial de esta técnica traslacional.

Esperemos que líneas de investigación como la de los modelos ortotópicos permitan desarrollar hipótesis que se conviertan en mejores tratamientos en un futuro no muy lejano.

Recientemente, se ha elaborado un documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de los TG realizado por numerosos expertos europeos, y en el que participaron miembros del Grupo Germinal. Ha sido publicado en el año 2004 en *Annals of Oncology* y representa una herramienta muy útil para el manejo de esta enfermedad.

No quiero finalizar este escrito sin dar mi enorme agradecimiento a todos los integrantes del Grupo Germinal y en especial a los Dres. Jorge Aparicio, Xavier García del Muro, Pablo Maroto y José Ángel Arranz por su especial dedicación a los aspectos más innovadores en los que se ha estado y está involucrado el GG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Einhorn LH, Donohue JP. PVB in disseminated testicular cancer. *Ann Int Med* 1977; 87: 293-8.
2. Documento de Consenso en Oncología. Tumores germinales. Germà JR, ed. Nova Sidonia Oncología 2000.
3. Germa-LLuch JR, on behalf of the Spanish Germ Cell Cancer Group (GG). Adjuvant treatment for stage I germ-cell testicular tumours: preliminary experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group. En: Jones WG, Appleyard I, Harnden P, Joffe JK, eds. *Germ Cell Tumors IV*. London: John Libbey, 1998, p. 139-42.
4. Germa LLuch JR, Climent MA, Villavicencio H, et al. Treatment of stage I testicular tumours. *Br J Urol* 1993; 71: 473-7.
5. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 867-72.
6. Arranz JA, García del Muro X, Gumà J, et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification: The Spanish Germ cell cancer Group experience. *Ann Oncol* 2001; 12: 487-91.
7. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, et al. Multicenter risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16 (12): 1915-20.
8. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8717-29.

Nuevos retos de la quimioterapia en el carcinoma de ovario

A. JIMÉNEZ LACAVE, A. SÁNCHEZ DEL RÍO¹, L. REGALES ÁLVAREZ, J. F. MAGRIÑA²

Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. ¹Servicio de Ginecología. Hospital Álvarez Buylla. Mieres, Asturias. ²Department of Gynecology. Mayo Clinic. Scottsdale, Arizona. EE.UU.

INTRODUCCIÓN

A medida que han ido mejorando los resultados del tratamiento del carcinoma de ovario, han aparecido nuevos retos terapéuticos. En este artículo se exponen los ensayos clínicos más importantes que hay actualmente en marcha para intentar resolverlos.

LOS RETOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN LOS ESTADIOS INICIALES

EL RETO DE EVITAR QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Sigue siendo práctica común no administrar tratamiento complementario a las enfermas con cáncer de ovario en estadio IA G1. En 1994 se propuso como estándar administrar quimioterapia adyuvante a las enfermas con cáncer de ovario en estadio IA-IIA de alto riesgo (1). Tras el estudio ACTION, realizado por el Grupo de Cáncer Ginecológico de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (GCG-EORTC), que se proyectó para confirmar si el tratamiento adyuvante con quimioterapia era beneficioso en las enfermas con cáncer de ovario en estadios iniciales (IA-IIA), excluyendo G1, se pudo comprobar que el intervalo libre de progresión de las enfermas tratadas con quimioterapia conteniendo platino fue superior el grupo control; sin embargo, aunque la supervivencia del grupo tratado con quimioterapia fue mejor que la del grupo sometido a control, la diferencia no fue estadísticamente significativa (2). Por otra parte, en el análisis retrospectivo del subgrupo de enfermas en las que se hizo una cirugía de estadificación óptima (76 con tratamiento adyuvante y 75 en el grupo control), no se observaron diferencias ni en el tiempo a la progresión ni en la supervivencia global. No obstante, esta observación tiene las limitaciones científicas propias de los análisis retrospectivos.

Queda, por lo tanto, la duda de si tras una cirugía de estadificación óptima la quimioterapia es capaz de aumentar la supervivencia en el subgrupo de enfermas con carcinoma de ovario en estadios iniciales (IA-IIA), sobre todo, de riesgo intermedio (excluyendo los casos con carcinoma de células claras, G3, citología positiva y

ascitis). El reto para el grupo GCG-EORTC era contestar a esta pregunta. Se estuvo más de un año intentando diseñar un estudio para dar salida a este nuevo reto, pero no fue posible llegar a un acuerdo por las dificultades que existían para incluir casos y poner de acuerdo a todos los investigadores en los criterios de selección de las enfermas.

EL RETO DE MEJORAR LOS RESULTADOS CON EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Hoy en día se considera que si se administra tratamiento adyuvante en los casos con cáncer de ovario en etapa inicial (IA-IIA), la pauta debe contener al menos cisplatino 75 mg/m² o carboplatino a una dosis calculando el área bajo la curva entre 5-7,5 (2,3). Dado que el tratamiento estándar en la enfermedad avanzada es la administración de 6 ciclos de carboplatino (C) y taxol (T), se plantea el reto de saber si sería más adecuado en estas enfermas con alto riesgo de recidiva, administrar también 6 ciclos de CT. Para contestar a esta pregunta, el grupo cooperativo americano *Gynecology Oncology Group* (GOG) tiene dos ensayos clínicos activados, con un brazo terapéutico control que es común en ambos estudios (3 ciclos con la asociación de CT) y 6 ciclos de CT en el brazo investigacional en uno de los estudios y taxol semanal tras 3 ciclos de CT en el otro.

También queda por estudiar si la quimioterapia intraperitoneal puede mejorar los resultados en comparación a la quimioterapia por vía intravenosa, en los estadios iniciales en el carcinoma de ovario.

LOS RETOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN ENFERMEDAD AVANZADA

EL RETO DE LAS NUEVAS COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA

En el momento de escribir este artículo, el tratamiento estándar del carcinoma de ovario en primera línea es la asociación de carboplatino y taxol (CT). El reto es encontrar, siguiendo el esquema clásico de los estudios de fase III, combinaciones con nuevos fármacos activos

asociados a carboplatino, o bien a la asociación básica de carboplatino y taxol. El estudio 55012 del GCG-EORTC está comparando la asociación estándar CT por 8 ciclos con respecto a la asociación de cisplatino + topotecán por 4 ciclos, seguido de CT por 4. Un grupo italiano asociado a otros grupos internacionales está comparando la asociación CT por 6 ciclos con respecto a la asociación C + Caelyx por 6 ciclos.

Como es difícil superar el techo de eficacia conseguido con la asociación de platinos con taxanos, se está investigando en varias instituciones y por varios grupos cooperativos la actividad de nuevas moléculas, cuyo mecanismo de acción es inhibir las dianas moleculares especialmente sobre-expresadas en las células del carcinoma de ovario. Entre los nuevos fármacos destacan varios anticuerpos monoclonales (cetuximab y tratuzumab) y moléculas que inhiben varias rutas bioquímicas (erlotinib, lapatinib, gefitinib, imatinib y bortezomib). Estos estudios se están llevando a cabo fundamentalmente por el GOG, GCG-EORTC, NCI (Instituto Nacional del Cáncer), el grupo escocés SCOTROC y el Hospital M.D. Anderson.

El bevacizumab (Avastín), es un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción fundamental es inhibir la angiogénesis. Este fármaco ha demostrado una gran eficacia en varios tumores sólidos, especialmente en el cáncer de colon asociado a quimioterapia. Basados en estas experiencias previas y por los buenos resultados observados en un estudio fase II llevado a cabo por el GOG, este mismo grupo cooperativo ha activado un ensayo clínico fase III para ver si la asociación de CT + bevacizumab supera la eficacia de la pauta estándar con CT en enfermas con cáncer de ovario avanzado (estudio GOG 0218).

EL RETO DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En la práctica de la oncología nos vemos forzados, en ocasiones, a administrar quimioterapia antes de cirugía a las enfermas con carcinoma de ovario que tienen mal estado general, edad avanzada o sospecha de enfermedad no resecable. En estas situaciones, aunque en teoría la cirugía citorrreductora óptima es el tratamiento indicado (3), nos vemos obligados a administrar quimioterapia de inicio porque el ginecólogo contraindica cirugía. De ahí que etiquetemos a este tipo de quimioterapia con el término de quimioterapia neoadyuvante de necesidad (4). La experiencia nos ha demostrado que muchas de estas enfermas mejoran y tienen la oportunidad de ser sometidas a una cirugía citorrreductora tras unos ciclos de quimioterapia, consiguiendo buenos resultados a largo plazo.

Por estas experiencias parece razonable plantearse la siguiente hipótesis: ¿no sería mejor iniciar con quimioterapia a las enfermas diagnosticadas de un cáncer de ovario avanzado aunque tengan un tumor aparentemente operable? Indudablemente esta hipótesis es un reto para los oncólogos y los ginecólogos implicados en el tratamiento de estas enfermas. Para contestar a esta pregunta el GCG-EORTC inició en el año 1997 un estudio

fase III (estudio 55971), en el cual el brazo terapéutico de control consiste en realizar la secuencia estándar de cirugía citorrreductora inicial seguida de quimioterapia y el brazo terapéutico investigacional quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorrreductora (5). En el momento actual hay incluidas 600 enfermas y se finalizará el estudio cuando se llegue a un total de 704 evaluables. El "Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists" ha iniciado recientemente otro estudio con un diseño similar al de la EORTC, pero con la metodología de una fase II aleatorizada.

A este nuevo paradigma terapéutico, que consiste en administrar quimioterapia previa a la cirugía en el carcinoma de ovario avanzado, se le podría etiquetar con el término quimioterapia neoadyuvante de principio (4). Incluso, si tras estos estudios se llegase a la conclusión de que la supervivencia de las dos secuencias terapéuticas señaladas fuese similar, sería preferible iniciar con quimioterapia ya que la experiencia demuestra que hay menos morbilidad quirúrgica cuando se administra la quimioterapia preoperatoria.

EL RETO DE TRATAMIENTOS MÁS INTENSIVOS DE QUIMIOTERAPIA

La dosis que se administra de carboplatino suele ser de 5 área bajo la curva (ABC), sobre todo si se utiliza en asociación con Taxol. El estudio escocés SCOTROC-4 compara la utilización del carboplatino a dosis estándar con respecto al mismo fármaco incrementando la dosis en cada enfermo hasta la dosis máxima tolerable.

LOS RETOS DE LA QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN

El 80% de las enfermas con carcinoma de ovario avanzado sometidas a quimioterapia consiguen remisión clínica completa, pero aproximadamente el 75% recurren. Desde el inicio de los estudios con quimioterapia, se han probado múltiples tratamientos de consolidación con el objetivo de prolongar la duración de las remisiones clínicas. Los fármacos utilizados como tratamiento de consolidación han sido: agentes alquilantes, hexametilmelamina, interferón, topotecán, taxol, prolongar el número de ciclos hasta 9-12, etc. De todos estos estudios, el que resultó más prometedor fue el realizado por el *South West Oncology Group* (SWOG) en unión con el GOG (6). En dicho estudio se observó que el taxol administrado durante 12 ciclos como tratamiento de mantenimiento, aumentó el periodo libre de enfermedad en comparación al grupo control que consistía en administrar 3 ciclos de mantenimiento con taxol. El estudio fue cerrado dado que los datos preliminares fueron positivos a favor del grupo tratado con 12 ciclos de taxol. Pero al cerrarse prematuramente, el número de enfermas incluido fue mucho menor del necesario para contestar a la pregunta inicial del ensayo clínico. En consecuencia, por las limitaciones científicas de este estudio, no se ha aceptado como estándar la pauta de mantenimiento con taxol (2). Para resolver el reto plan-

teado por la publicación antes mencionada, en marzo de 2005 se activó un nuevo estudio por el GOG (Nº 212) proponiendo nuevamente 12 cursos de taxol como brazo investigacional en comparación con observación como brazo control. Además, este estudio tiene el interés de que establece un tercer brazo terapéutico con poliglutamato de taxol (CT-2103) de mantenimiento.

Otra de las ideas es investigar como pauta de mantenimiento nuevas moléculas que actúan frente a determinadas dianas moleculares del carcinoma de ovario. El estudio fase III de la EORTC 55041, compara erlotinib frente a observación como pauta de mantenimiento en enfermas en remisión tras primera línea de quimioterapia. Otro fármaco que está en estudio con este mismo objetivo es el anticuerpo monoclonal B43.13 (estudio UCLA-0211008).

RETO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Desde 1986 se han realizado 7 estudios fase III comparando el uso de quimioterapia intraperitoneal con respecto a su administración por vía intravenosa, en enfermas con carcinoma de ovario con enfermedad residual menor de 1 cm tras la primera cirugía. Analizando estos estudios de forma conjunta, se ha observado que la utilización de quimioterapia por vía intraperitoneal reduce el riesgo de muerte en un 21,6% siendo el "hazard ratio" 0,784 con un 95% de intervalo de confianza entre 0,69 y 0,88. El beneficio que se consigue en el aumento de la supervivencia con quimioterapia intraperitoneal, es de una magnitud superior a lo que supuso en su día la incorporación del cisplatino en el armamentario terapéutico del cáncer de ovario. El inconveniente de esta técnica es el incremento de los efectos secundarios (infecciones, molestias abdominales, toxicidad gastrointestinal) y empeoramiento de la calidad de vida a corto plazo. Por otra parte hay que considerar que el 33% de los casos no completan los cursos previstos.

En la última reunión de consenso se siguió considerando esta vía de administración como una técnica en fase experimental (4). Tras los resultados favorables observados en el último estudio de confirmación del GOG (estudio nº 172), el Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU. está elaborando un documento ("*NCI Clinical Announcement*") en el que se recomienda seguir investigando el tratamiento con cisplatino y/o taxanos por la vía intraperitoneal, ya que parece suponer un paso definitivo en el aumento de la supervivencia a largo plazo en enfermas en estadio III, con enfermedad residual mínima tras la primera cirugía.

RETO EN EL TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS

A pesar de los continuos avances surgidos para el tratamiento del cáncer de ovario, la mayoría de estos tumores se hacen resistentes a los tratamientos de quimioterapia lo que origina la muerte de más del 70% de las enfermas que presentan estadios III o IV. En conse-

cuencia, el mayor reto para la oncología, lo constituye el tratamiento de las enfermas con recurrencia tumoral y especialmente de los tumores que presentan resistencia a platinos y taxanos. Por lo tanto, es necesario un gran esfuerzo en la investigación biológica de la célula del cáncer de ovario resistente, pues de esa manera pueden conocerse los mecanismos implicados en la adquisición de resistencia a los fármacos antitumorales y desarrollar otros nuevos que puedan ser utilizados en estos tumores. Actualmente, los genes implicados en la adquisición de resistencia a fármacos antitumorales más estudiados son:

—Genes de reparación del daño de ADN: sistema NER, *nucleotide-excision repair* y MMR, *ADN mismatch repair*.

—Genes reguladores de las rutas de apoptosis: muchas drogas antitumorales ejercen su acción mediante el desencadenamiento de apoptosis y consecuentemente las moléculas que regulan las rutas apoptóticas contribuyen a la creación de resistencia. Así, la molécula XIAP, que participa en la regulación de la ruta PI3-kinasa/AKT está implicada en la resistencia a platinos. La expresión de Bcl-2 y Bcl-xL, inhiben la apoptosis mediante la regulación de la liberación del citocromo c de la membrana mitocondrial, y en consecuencia puede contribuir también al desarrollo de la resistencia a fármacos.

—Receptores del factor de crecimiento: IGF-R, TrkB, y miembros de la familia EGF. El incremento o de la expresión de determinados factores de forma desregulada, contribuye a la resistencia a las drogas antitumorales.

—La tirosín kinasa oncogénica (Src) que puede ser activada por varios estímulos, incluyendo algunos receptores de factores de transcripción. El Src se expresa de forma aberrante en varios tipos de tumores y está implicado en la regulación de la proliferación celular, invasión, migración y supervivencia celular.

—Akt y PI 3-kinasa: esta ruta promueve la supervivencia celular, por lo que su activación parece incrementar la resistencia a las células de cáncer de ovario.

El análisis de estos genes y de otros nuevos que puedan estar implicados en la adquisición de resistencia, puede actualmente llevarse a cabo mediante la obtención de células tumorales aisladas del líquido ascítico o lavado peritoneal de enfermas con recidiva, así como el aislamiento de ADN de sangre periférica.

Los análisis de estas muestras mediante *microarrays* o ensayos que permiten analizar los perfiles de expresión de numerosos genes al mismo tiempo, antes y después de la recidiva, constituye actualmente una poderosísima herramienta para poder elucidar los mecanismos de funcionamiento implicados en la adquisición de resistencia.

FÁRMACOS ANTITUMORALES QUE ACTÚAN SOBRE DIANAS SELECTIVAS

El desarrollo de nuevos fármacos que actúan en determinadas dianas selectivas de la célula tumoral,

TABLA I
NUEVOS FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN DIANAS MOLECULARES SELECTIVAS

<i>Diana molecular</i>	<i>Droga</i>	<i>Ensayos</i>	<i>Referencia</i>
XIAP	AEG-35156 (XIAP antisentido)	I	Cummings y cols., 2005
Receptor TRAIL	Agonistas HGS-ETR1 y HGS-ETR2.GX-015-070	I/II	Georgakis y cols., 2005
Bcl-2	OblimersenSPC-2996	I/II/III	Herbs y Frankel, 2004
Kit	Gleevec (comercializado)OSI-930	Comercializado y fase I	Dushkin y Shilder, 2005 Petti y cols., 2005
HER-2/ErbB2	Herceptín Lapatinib Canertinib	Comercializado y fase III	Emens, 2005 Spector y cols., 2005 Dewji, 2004
Src	AZD-0530 BMS-354825	I/II	Wakeling, 2005 O'Hare y cols., 2005
Akt y PI 3-kinasas	Inhibidores de Kinasas, inhibidores de Akt Inhibidores PI 3-Kinasa	Preclínico	Ple y cols., 2004
Receptor Endotelina-1 NFkB	Atrasentran Inhibidores de IKK, activador de NFkB kinasa	III y Preclínico	Jimeno y Carducci, 2005
MLH1	Decitabina (agente antimetilante)	I	Das y Singal, 2004
GST	Telcyta, agente alquilante activado por GST	III	Verschraegen y cols., 2004
Desconocida, (inductor de apoptosis)	Fenoxodiol	II/III	Kamsteeg y cols., 2003

constituye una gran promesa para el tratamiento del cáncer de ovario resistente, utilizados solos o en combinación con agentes citotóxicos conocidos. Entre ellos podemos encontrar la decitabina, agente hipometilante que inhibe la metilación del ADN, asociada al silenciamiento de genes implicados en la reparación del daño del ADN (hMLH1). Actualmente, este fármaco ha sido administrado en combinación con carboplatino en ensayos de fase I.

En la tabla I, se exponen algunos de los nuevos fármacos antitumorales que actúan en dianas selectivas y que están siendo evaluados en ensayos clínicos de fase I, II y III (7).

EL RETO DE LOS NUEVOS CITOSTÁTICOS EN TUMORES RESISTENTES

El tratamiento estándar en enfermas con cáncer de ovario recurrente y resistente a platinos y taxanos son Caelyx y topotecán. Otros fármacos que tienen actividad en estos tumores son las epotilonas, capecitabina, yondelis y TLK (prodroga del glutatión que induce apoptosis). Actualmente se está llevando a cabo un estudio fase III en enfermas con carcinoma de ovario resistente a platino que compara Caelyx (como tratamiento estándar) frente a una combinación de Caelyx más yondelis (como brazo terapéutico de investigación).

BIBLIOGRAFÍA

- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-S14.
- Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madroñal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: EORTC adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Nat Cancer Institut* 2003; 95: 113-25.
- du Bois A, Thigpen QT, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International GCI/OCCC 2004. *Ann Oncol* 2005; 16 (s8): viii7-viii12.
- Lacave AJ, Touris J, Pañeda F, del Río AS, Llana P, Palacio I, et al. Terminological classification of surgery in ovarian cancer: a proposal for the new European Consensus. *Oncología* 2000; 23 (s1): 2-4.
- Vergote IB. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. En: American Society of Clinical Oncology. Educational Book. 40th Annual Meeting Alexandria, 2004. p. 285-91.
- Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Capeland LJ, Álvarez RD, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a SWOG and GOG Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460-5.
- Richardson A, Kaye SB. Drug resistance in ovarian cancer: the emerging importance of gene transcription and spatio-temporal regulation of resistance. *Drug Res Up* 2005; 8: 311-21.

Cáncer de cérvix

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cérvix es actualmente, desde un punto de vista mundial, el segundo cáncer más común en mujeres, sólo superado por el cáncer de mama (Parkin Maxwell D. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43). El cáncer de cervix es la tumoración maligna más prevalente en algunos países pobres, donde la enfermedad, con frecuencia, se presenta como tumoraciones de gran tamaño en estadios avanzados (Pisani P, et al. *International Journal of Cancer* 1999; 83: 18-29).

En los países desarrollados, como EE.UU., la tasa de muerte ajustada a la edad debida a cáncer de cervix ha declinado de forma continua desde los años 1930s.

Aunque esta mejora se debe fundamentalmente a la adopción de los programas de cribado ("screening"), incluyendo el examen pélvico y la evaluación citológica cervical, las tasas de muerte debidas a cáncer habían comenzado a descender antes de la implementación del cribado de Papanicolau (Pap), lo que sugiere que otros factores no conocidos pueden haber jugado algún papel. La incidencia y mortalidad también han descendido durante los últimos 50 años debido al descenso de las tasas de fertilidad.

Casi el 80% de los casos ocurren en los países menos desarrollados, observándose la mayor incidencia Sudamérica, Caribe, África subsahariana, y el sur y sudeste asiático.

En el momento actual, debido a que muchas mujeres que viven en áreas pobres del planeta, y una relativa proporción importante de mujeres vive en los países occidentales que no siguen programas de cribado, el diagnóstico de cánceres avanzados se mantiene aún elevado.

Estudios moleculares y epidemiológicos han demostrado una fuerte relación entre la infección de los virus del papiloma humano (HPV), la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y el carcinoma invasivo de cervix.

Aunque se considera que la infección por HPV es un paso necesario, no es suficiente para causar cáncer. En torno al 80% de las infecciones son transitorias, llegando a ser indetectables en uno a dos años. La persistencia de la infección es necesaria para el desarrollo de CIN y de cáncer invasivo.

Algunos factores se han sugerido que podrían promover una infección persistente, la integración del

DNA, y la progresión de la enfermedad, aunque la naturaleza e importancia de varios de estos cofactores aún se reiteran controvertidos. El uso de contraceptivos orales y la elevada paridad están asociados con un incremento del riesgo de neoplasia. El uso del tabaco está asociado con el desarrollo de cáncer cervical. El riesgo de cáncer de cervix está elevado en prostitutas y en mujeres que han tenido el primer contacto sexual a una edad joven, han tenido múltiples compañeros sexuales, o han tenido niños a edades tempranas. El comportamiento sexual promiscuo en los varones es también un factor de riesgo.

FACTORES PRONÓSTICO

El estadio al diagnóstico es el mejor predictor del pronóstico. El cáncer de cervix precoz es curable en la mayoría de los pacientes mediante cirugía o radioterapia, con supervivencias a los 5 años del 92,2%. Sin embargo, las tasas de curación caen de forma acusada en los estadios más avanzados, con una supervivencia a los 5 años del 50% para la enfermedad localmente avanzada y un 16% para la enfermedad metastásica (Parkin Maxwell D. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43).

La afectación ganglionar es también un importante factor pronóstico. Las enfermas tratadas con histerectomía radical para estadios IB, las tasas de supervivencia son normalmente de un 85 a un 95% para aquellas pacientes sin afectación ganglionar y de un 45 a un 55% para aquellas con afectación ganglionar.

Otros factores pronóstico son el tamaño del tumor, la invasión vascular y linfática, la invasión del estroma en profundidad (mayor de 10 mm), la invasión de los parametrios, la histología no escamosa, el grado histológico (adenocarcinomas), niveles de hemoglobina y la concentración sérica del antígeno escamoso (SCCA).

TRATAMIENTO

ENFERMEDAD MICROSCÓPICA INVASIVA

El tratamiento de la enfermedad microscópica, invasiva, confinada al cervix, estadio FIGO IA, es muy efec-

tivo con una simple histerectomía (95% de supervivencia a 5 años) (Cannistra SA, et al. N Engl J Med 1996; 334: 1030-1038). La enfermedad microinvasiva, con invasión de menos de 3 mm (I A1) habitualmente se trata con cirugía conservadora (conización excisional o histerectomía extrafascial).

Sin embargo, se estima que de un 5-10% de los tumores que invaden de 3 a 5 mm (estadio FIGO I A2) se asocian con afectación ganglionar pélvica. En estos casos se recomienda linfadenectomía pélvica bilateral junto con una histerectomía radical modificada (tipo II). La tasa de curación excede del 95%.

ESTADIOS IB A IIA

La mayoría de las pacientes con enfermedad precoz se presentan con estadios IB o IIA, y son tratadas mediante radioterapia radical o cirugía radical (histerectomía tipo III y linfadenectomía bilateral). Se considera que estos tratamientos son igualmente efectivos, aunque sólo se dispone de un único estudio randomizado que apoye esta equivalencia en los estadios IB o IIA (Landoni F, et al. The Lancet 1997; 350: 535-40). Para tales pacientes, la supervivencia a los 5 años está entre el 80 y 90%. Para mujeres más jóvenes de 40 a 45 años, los ovarios pueden no researse.

El uso de la traquelectomía radical vaginal y linfadenectomía laparoscópica ha sido usada en enfermas cuidadosamente seleccionadas con estadios IB1 (lesiones de 2 cm o menos) que deseen preservar su fertilidad.

ESTADIOS VOLUMINOSOS ("BULKY") FIGO I Y II Y ESTADIOS FIGO IB-IIA DE ALTO RIESGO

La histerectomía radical ha llegado a ser el estándar de tratamiento para la mayoría de los estadios precoces, pero la radioterapia se ha usado con frecuencia creciente para los tumores voluminosos en los estadios FIGO I y II, tumores de más de 4 centímetros. La radioterapia externa y la braquiterapia ofrecen una oportunidad de cura (aún en estados avanzados, con una supervivencia a 5 años de un 50 a un 80% en estadios FIGO IIB y de un 25 a un 50% para estadios III) (Coia L, et al. Cancer 1990; 66: 2451-6). Dos estudios fase III han demostrado la superioridad del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia comparado con radioterapia como modalidad aislada, tanto como tratamiento adyuvante o previo a una posible cirugía en estadios IB-IIA de alto riesgo (IB2, IB1-IIA, con afectación ganglionar, bordes quirúrgicos afectados, invasión del estroma o afectación ganglionar (Peters III WA, et al. J Clin Oncol 2000; 18: 1606-13. Keys HM, et al. N Engl J Med 1999; 340: 1154-61).

ESTADIOS FIGO IIB-IVA

Los cánceres localmente avanzados dan cuenta del 32% de todos los estadios, con una supervivencia a 5

años de aproximadamente del 40-50% cuando se usan tratamientos convencionales (Parkin Maxwell D. Lancet Oncol 2001; 2: 533-43).

Se han investigado diferentes estrategias, tales como el incremento de la dosis radiación, el uso de oxígeno hiperbárico, sensibilizadores de células hipóxicas, el uso de hipertermia, pero entre estas nuevas estrategias, hasta ahora sólo la quimioradioterapia ha sido ampliamente adoptada en la práctica clínica.

Entre 1998 y el año 2000, los resultados iniciales de 9 ensayos clínicos randomizados se publicaron, de los cuales, seis mostraron beneficio a favor del uso de la quimioterapia y radioterapia concomitante. Además, recientemente dos metanálisis han analizado todos los ensayos randomizados de quimioterapia y radioterapia concomitante en estadios localmente avanzados y en estadios precoces voluminosos ("bulky") IB y de alto riesgo, confirmando la mejora en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión con el uso de esta estrategia (Green JA, et al. Lancet 2001; 358: 781-6; Lukka H, et al. Clin Oncol R Coll Radiol 2002; 14: 201-2. Green J, et al. The Cochrane Data Base of Systemic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225.pub2.DOI:10.1002/14651858.CD002225.pub.2).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGUIDA DE CIRUGÍA

Como resultado de los datos negativos del uso del tratamiento secuencial de quimioterapia, seguido de radioterapia, se ha explorado el uso de quimioterapia seguida de cirugía radical en estadios voluminosos IB o en estadios localmente avanzados en cáncer de cervix. Recientemente, el beneficio en la supervivencia asociada con quimioterapia previa a la cirugía comparado con la radioterapia convencional se ha demostrado en tres grandes estudios randomizados (Sardi JA, et al. Int J Gynecol Cancer 1996; 6: 85-93; Sardi JA, et al. Int J Gynecol Oncol 1998; 8: 441-450; Benedetti Panici P, et al. J Clin Oncol 2001; 20: 179-88). En un metanálisis llevado a cabo por Tierney J y cols., la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con o sin radioterapia fue comparada con radioterapia exclusiva. Esta comparación favoreció el uso de quimioterapia neoadyuvante, con una HR de 0.65 y una ganancia absoluta de un 14% en la supervivencia global a 5 años ($p = 0,0004$) (Tierney J, et al. Eur J Cancer 2003; 39: 2470-86).

Un brazo control adecuado para comparar con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía es la quimioterapia y radioterapia concomitante, ya que la terapia combinada es el tratamiento estándar en todos los estadios de cáncer de cervix en los que se requiere tratamiento quimioterápico. La eficacia de la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a la quimioterapia basada en cisplatino concomitante con radioterapia esta siendo investigado en el momento actual en el ensayo randomizado de la EORTC en enfermas con estadios FIGO IB2, IIA > 4 cm y IIB (EORTC 55994).

QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA EN CÁNCER DE CÉRVIX (ESTADIO FIGO IVB, ENFERMEDAD RECURRENTE)

La mayoría de las enfermas con enfermedad recurrente son tratadas con intención paliativa. Las respuestas a la quimioterapia son limitadas, y esto en parte puede ser debido a un sistema vascular comprometido por los tratamientos previos, empeoramiento renal debido a uropatía obstructiva, y a la naturaleza agresiva de la enfermedad recurrente. La duración de la respuesta es usualmente corta, durando aproximadamente de 4 a 6 meses y la mediana de supervivencia global es algo superior a 9 meses. En el momento actual, en torno a un 20% de los enfermos con enfermedad avanzada o recurrente sobrevivirán 1 año desde el diagnóstico. Las respuestas no son comunes en áreas previamente irradiadas.

Muchos factores pueden complicar la administración de quimioterapia, como una limitada reserva medular, falta de una adecuada distribución de fármacos en áreas irradiadas previamente o disfunción renal.

Aproximadamente, 20 agentes han demostrado tasas de respuesta de al menos un 15% y pueden ser útiles en la clínica: ciclofosfamida, 38/251 (15%). Clorambucil, 11/44 (25%). Dibromodulcitol, 23/102 (23%). Galactitol, 7/36 (19%). Ifosfamida, 35/157 (22%). Melfalan, 4/20 (20%). Carboplatino, 27/175 (15%). Cisplatino, 190/815 (23%). Doxorubicina, 45/266 (17%). Porfiromicina, 17/78 (22%). 5-FU, 29/142 (20%). Metotrexato, 17/96 (18%). Vincristina, 10/55 (18%). Vindesina, 5/21 (24%). Vinorelbina, 6/33 (18%). Irinotecan, 36/192 (19%). Hexamethylmelamina, 12/64 (19%). Razoxone, 5/43 (19%). Topotecan, 8/43 (19%). Paclitaxel, 14/74 (19%). El agente considerado más activo es el cisplatino.

La mayoría de los estudios publicados sobre quimioterapia de combinación son estudios pequeños, no controlados, fase II. Un estudio reciente del GOG (GOG 169) reveló una mayor tasa de respuestas y una superior supervivencia libre de progresión (SLP) con una combinación de cisplatino y paclitaxel que con cisplatino sólo. Sin embargo, la supervivencia global no se incrementó con el tratamiento combinado (Moore H, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3113-9).

Aunque las tasas de respuesta inicial y la SLP pueden mejorar, la poliquimioterapia basada en cisplatino no había demostrado su superioridad respecto a los agentes únicos con respecto a la supervivencia global. Hay una excepción notable con la combinación de cisplatino y topotecán. Esta combinación demostró una mejoría en la supervivencia global en un reciente estudio fase III (Long III HJ, et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4626-33) (GOG 179).

POTENCIALES VÍAS DE PROGRESO

Estudios fase I con administración semanal de cisplatino y paclitaxel, o gemcitabina o tirapazamina (TPZ) y administración concomitante de radioterapia pélvica o pélvica más paraaortica han sido evaluadas en la enfer-

medad localmente avanzada. La TPZ incrementa la citotoxicidad del cisplatino tanto *in vitro* como *in vivo*. La TPZ es un agente antitumoral hipoxia selectivo de la serie benzotriazina activado a través de biorreducción (transferencia de electrones). Es de 35 a 450 veces más citotóxica para células hipóxicas que para las células bien oxigenadas (Brown JM, et al. Mol Med Today 2000; 6: 157-62. Dorie MJ, et al. Cancer Res 1993; 53: 4633-6). Este agente está siendo evaluado en la actualidad en un estudio fase III del GOG 0219. La hipertermia puede mejorar los resultados de la radioterapia y el cisplatino. La combinación de dosis completas de radioterapia, quimioterapia e hipertermia es factible y efectiva, tal como se ha podido comprobar en un reciente estudio multicéntrico internacional.

No obstante, la información disponible no permite establecer una conclusión definitiva sobre qué fármacos o regímenes son los óptimos para su administración concomitante con radioterapia en cáncer localmente avanzado de cervix.

Hasta que información adicional este disponible, la administración concurrente de radioterapia con cisplatino semanal constituye un régimen simple y poco costoso de tratamiento con una toxicidad aceptable.

Nuevos agentes están bajo investigación en el momento actual, como los agentes antivascuales Combretastatin (CA4P) o Bevacizumab (Avastin), inhibidores de tirosina-quinasa como Gefitinib (Iressa) o Erlotinib (Tarceva) o el anticuerpo monoclonal Cetuximab (Tabla I).

TABLA I

CARCINOMA DE CÉRVIX. NUEVOS AGENTES Y TERAPIA DIRIGIDA A DIANAS MOLECULARES

Combretastatin (CA4P). Fase I: cisplatino y CA4P

Iressa (Gefitinib): 500 mg diarios

ESGO/05. Pacientes con enfermedad recurrente EGFR-positivo (IHC +++). Fase II: 36 pacientes, 8% RR, y beneficio clínico > 28% (EE > 16 semanas)

Bevacizumab. Fase II (GOG 227-C, en marcha)

Tarceva (Erlotinib) (GOG 0227)

Cetuximab (GOG 9918)

Fase II: cetuximab y cisplatín (GOG, en marcha)

Fase I: RT+ CDDP+ cetuximab enfermas localmente avanzadas (GOG, en marcha)

Irinotecán y bortezomib (Velcade®) (fase II) (X05122 NCT00106262)

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX A TRAVÉS DE VACUNACIÓN

Finalmente, una vacuna cuadrivalente anti-HPV (tipos 6/11/16/18) ha sido desarrollada por Merck en

colaboración con Sanofi Pasteur (Gardasil™). Esta vacuna supone una prevención primaria para tratar el cáncer de cervix. Recientemente se han presentado datos de eficacia y toxicidad en EE.UU. y Europa,

alcanzado niveles muy elevados de eficacia, cercanos al 100% en la prevención de CIN 2/3 relacionado con los HPV 16 y 18 y adenocarcinoma *in situ*, a lo largo de dos años de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ault K. Prophylactic use of quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 and adenocarcinoma in situ (AIS) risk. *European Journal of Cancer* 2005 (Supl. Vol 3) (4): 11, PS10.
2. Jung WW, Chun T, Donggeun S, et al. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *The Journal of Microbiology* 2004; 42: 255-66.
3. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet* 2005; 366: 991-8.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat Res* 1994; 1: 305 (2): 293-301.
5. McCreath WA, Salom E, Chi DS. Cervical cancer: current management of early/late disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 14 (2): 249-66.

Tumores cerebrales: quimioterapia

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

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

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

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

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

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

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

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

Si nos centramos en la primera de las razones podremos observar que, en las últimas décadas, se han estado utilizando fármacos y esquemas que conseguían, en el mejor de los casos, algunas estabilizaciones; esto estaría debido, en parte, a las dificultades para encontrar fármacos que lleguen a las concentraciones adecuadas al tumor y, por otro, por la presión de pacientes y sociedad en general, para encontrar nuevas vías terapéuticas.

En cuanto a la utilización de métodos inadecuados de valoración nos referimos a los siguientes apartados:

1. *Selección de pacientes:* en los mismos estudios se han incluido pacientes con distintas histologías y distintos factores pronósticos.

2. *Valoración de la respuesta:* las técnicas actuales de interpretación de resultados ante un determinado tratamiento no parecen ser las más adecuadas para reconocer el efecto positivo de un tratamiento. Probablemente nuevas técnicas diagnósticas, como el PET, y el uso de escalas de función neurológica (Barthel) permitan tener una idea más real sobre la eficacia de los tratamientos utilizados.

3. *Objetivo final de los estudios:* dadas las dificultades de interpretación de las respuestas al tratamiento sería más práctico valorar la supervivencia global en relación con el uso de una determinada terapéutica más que un análisis estadístico de respuestas.

4. *Calidad de vida:* algo inherente a cualquier ensayo clínico pero que en el caso de los gliomas de alto grado toma más fuerza dada la incurabilidad de estos tumores y las escasas diferencias, en términos de supervivencia, que puede haber entre distintos esquemas de tratamiento.

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

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 qui-

mioterápico adyuvante con nitrosoureas (o una combinación que las contenga) puede aumentar la supervivencia.

El uso de la quimioterapia adyuvante es controvertido; estudios randomizados no han demostrado aumento en la mediana de supervivencia tanto en mono como poliquimioterapia, aunque en el metanálisis de Fine y cols. se detectó un incremento significativo de la supervivencia, pasando de un escaso 5% de largos supervivientes a 15-20%. En el año 2002 se presentaron los resultados de un metanálisis realizado por el Grupo de Metanálisis en Gliomas donde, tras revisar los datos de más de 3.000 pacientes, se concluye que la quimioterapia adyuvante a la cirugía y radioterapia en gliomas de alto grado produce una reducción relativa de la mortalidad del 15%; o lo que es lo mismo, un aumento absoluto de la supervivencia al año del 6% y, a los 2 años, del 5%.

A este respecto este año hemos asistido a la publicación en *New England Journal of Medicine*, a los resultados del trabajo liderado por Stupp del papel de temozolamida en combinación con radioterapia de forma adyuvante frente radioterapia sola en glioblastomas multiformes. Este trabajo abre una puerta de esperanza a los pacientes afectos por este tumor y sus familiares dado que se consiguen unas cifras de supervivencia libre de progresión a 1 año de 9 vs. 27% y a los 2 años del 2 vs. 11% ($p < 0,0001$); en cuanto a la supervivencia global, la mediana es de 12,1 meses frente 14,6 y, a los 2 años de 10 vs. 26% ($p < 0,0001$).

En cuanto al esquema a utilizar probablemente sea lo mismo administrar un esquema de poliquimioterapia, como el PCV, o una nitrosourea (como la carmustina) en monoterapia, eso sí, con menos efectos secundarios. A este respecto es importante señalar que los avances moleculares en este 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 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. 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 (*microarray*, AGT, PTEN).
2. Nuevas técnicas de evaluación de respuesta: RNM 3D, PET.
3. Combinaciones de fármacos: la temozolamida presenta un perfil ideal para combinar con otras terapias.
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 la metaloproteinasas (marimastat), bloqueantes de los receptores tirosinquinasa, anticuerpos monoclonales antiherbB1, inhibidores VEGFR, inhibidores PDGFR, inhibidores de la vía ras, inhibidores PKC, inhibidores de las integrinas, proapoptóticos, terapia génica, *stem cell*, 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

1. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2572-8.
2. Prados MD, et al. Malignant glioma. *Semin Oncol* 2000; 27(3) Supl. 6: 1-46.
3. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000; 18 (4): 708-19.
4. Prados MD, Scott C, Curran WJ, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine/PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 1189-95.
5. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 509-18.
6. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II trial of temozolamide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83 (5): 588-93.
7. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-97.
8. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patients data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-18.
9. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1246-56.
10. Esteller M, García-Foncillas J, Andión E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343: 1350-4.
11. Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352 (10): 987-96.

Tratamiento adyuvante del melanoma

J. A. MORENO NOGUEIRA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Los melanomas constituyen el 2-3% de todas las neoplasias, el 95% se presentan como neoplasias dermatológicas y el 5% restante son de localización extracutánea.

La incidencia en España ajustada por 100.000 habitantes es de 5,5 para varones y de 7,50 para mujeres, según datos de diversos registros. En los EE.UU. fueron diagnosticados 35.000 nuevos casos en 1995, falleciendo 7.200, observándose un incremento en el periodo 1973-76 al 1989-91 del 7.5 a 13.5 por 100.000 habitantes. En el periodo 1992 a 1999 el incremento ha sido de un 2,8 por 100.000 habitantes, sólo superado por el cáncer de hígado y vías biliares con 4,3 y de tiroides con un 3,2, siendo por tanto una de las neoplasias que más se están incrementando, tanto en jóvenes como en viejos.

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 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).

En la actualidad no existen dudas de que la radiación ultravioleta es un factor de riesgo para desarrollar nevos y melanomas. Todas las longitudes de onda encierran el peligro, pero sobre todo las que están entre 290-320 nm. El riesgo es aún mayor si existe una predisposición genética como sucede con el síndrome del nevus displásico.

La historia natural del melanoma suele estar en general bien caracterizada, la mayoría de los melanomas se originan en un nevus preexistente, menos del 30% son lesiones *de novo*. Inicialmente aparece un crecimiento radial (melanoma létingo maligno, melanoma de extensión superficial y acral lentiginoso) y posteriormente un crecimiento vertical que implicaría la colonización linfática. En el melanoma nodular sólo se presentaría el crecimiento vertical, sin fase previa de crecimiento radial y de ahí su peor pronóstico.

La afectación ganglionar se hace de manera ordenada, cadena por cadena, sin existir en general saltos. La presencia de metástasis en tránsito en los alrededores del tumor primario, representan colonizaciones de los linfáticos superficiales de la piel. La diseminación

hematógena explica las metástasis a nivel de pulmón, hígado, intestino, cerebro, hueso etc. A veces el tumor primario ha podido regresar y sólo se manifiesta por las metástasis, comportándose como un tumor metastásico de primario desconocido (2).

Desde el punto de vista diagnóstico es esencial la identificación de la transformación de un nevus preexistente por los cambios de color, irregularidad de los bordes, asimetría y cambios de tamaño. La biopsia escisional se impone con márgenes adecuados. Confirmado el diagnóstico se realizará el estudio de extensión el cual debe ser cuidadoso en las áreas ganglionares de drenaje y en general de toda la piel.

El estudio anatomopatológico de la lesión primaria y las exploraciones complementarias nos llevarán a la estadificación por estadios como paso previo a una planificación terapéutica posterior. La valoración del grado de invasión de Clark y del espesor de Breslow mide el crecimiento vertical del melanoma ("T"), mientras que las exploraciones complementarias valoran la afectación ganglionar regional ("N") y las metástasis a distancia ("M"). La clasificación del año 2001 de la AJCC/UICC publicada en 2002, tiene evidentes diferencias en relación a la de 1997. Simplifica el Breslow a 1, 2 y 4 mm y tiene en cuenta la presencia o no de ulceración. Tipifica adecuadamente la afectación ganglionar y sobre todo en la fase metastásica, distinguiendo tipos de metástasis y el valor pronóstico de la elevación de la LDH. Finalmente la nueva clasificación patológica incluye la valoración por el ganglio centinela. En un futuro los estudios de los perfiles de expresión génica por técnicas de *microarray* completarán el diagnóstico de melanoma y se podrá perfilar adecuadamente la susceptibilidad, el pronóstico e individualización del tratamiento (3-6).

El tratamiento de elección del melanoma primario localizado (estadios I y II) es la cirugía y si existe afectación ganglionar regional o ganglio centinela positivo, se deberá completar con la linfadenectomía. La escisión debe ser amplia según grosor de la lesión primaria. Se acepta que la amplitud de márgenes debe ser de 1 cm para lesiones de un mm de grosor. Para melanomas de 1-4 mm, se recomiendan unos 2 cm y para lesiones de un grosor superior a 4 mm, unos 3 cm. La linfadenectomía regional electiva no se recomienda salvo si se tiene

TABLA I
MELANOMAS: QT ADYUVANTE. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

<i>Autores</i>	<i>Nº. casos</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Años seguimiento</i>	<i>Comentarios</i>
Veronesi 1982	931	II-III	DTIC BCG DTIC-BCG Observación	5	NS
Lejeune 1988	325	I-IIA-IIB	DTIC Levamisol Placebo	4	NS
Fisher 1981	181	II-III	CCNU Observación	3	NS
Koops 1998	832	II-III	Infusión aislada de miembro + hipertermia. Observación	6,4	BS
Meisenberg 1993	39	III	Trasplante A.M.O.	NA	NS

S. J. Moschos and J. M. Kirwood. Adjuvanterapy for cutaneous melanoma. Cancer of the skin. 2005.

TABLA II
MELANOMAS: VACUNAS ADYUVANTES. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

<i>Autores</i>	<i>Nº. casos</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Años seguimiento</i>	<i>Comentarios</i>
Sondak 2002	689	IIA	Melacine con DETOX Observación	5,6	NS
Hershey 2002	700	IIB	Vacuna células lisadas Placebo	8	Tendencia en RFS/OS
Wallack 1998	250	III	Vacuna melano-oncolisada Placebo	3	NS
Wallack 1995	250	II	Virus allogeneic polyvalent malanoma cell lysate	2,5	NS
Livingston 1994	123	III	GM2-BCG-Cytosan BCG sola + Cytosan	5	NS
Bystryn 2001	38	III	Polyvalent shed antigen Placebo	2,5	S

S. J. Moschos and J. M. Kirwood. Adjuvanterapy for cutaneous melanoma. Cancer of the skin. 2005.

establecido el estudio del ganglio centinela y este resultado positivo, ya que hasta en un 37% de estos casos se encuentran ganglios afectados. La linfadenectomía terapéutica deberá realizarse cuando se diagnostican metástasis ganglionares. La cirugía debe nuevamente ser valorada en la enfermedad metastásica, especialmente

en metástasis cutáneas o solitarias en órganos, ya que pudieran ser candidatos a tratamiento adyuvante.

La quimioterapia en estudios aleatorizados no demostró beneficios significativos incluidos las altas dosis. Igualmente ha ocurrido con inmunoestimulantes no específicos en siete estudios analizados. Vacunas de

TABLA III

MELANOMAS: INMUNOESTIMULANTES NO ESPECÍFICOS ADYUVANTES. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

<i>Autores</i>	<i>Nº. casos</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Años seguimiento</i>	<i>Comentarios</i>
Czarnetzki 1993	353	II	BCG (RIV) BCG (Pasteur) Observación	6	NS
Paterson 1984	199	I-II	BCG Observación	4	NS
Balch 1982	260	III	<i>C. Parvum</i> Observación	2	NS
Lipton 1991	262		<i>C. Parvum</i> BCG	4-9	BS
Quirt 1991	577	I, IIA, IIB III	Levamisol BCG BCG + Levamisol Observación	8	NS
Splitter 1991	216	I, IIA, IIB III, IV	Levamisol Placebo	10	NS
Miller 1988	168	II-III III, IV	Transfer factor Observación	2	NS

S. J. Moschos and J. M. Kirwood. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. Cancer of the skin. 2005.

TABLA IV

MELANOMAS: VITAMINAS Y HORMONAS. ESTUDIOS ALEATORIZADOS

<i>Autores</i>	<i>Nº. casos</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Años seguimiento</i>	<i>Comentarios</i>
Meyskens 1994	248	II-III	Vitamina A Observación	8	NS
Markovic 2002	262	IIB-III	Megestrol Observación	4,5	NS

S. J. Moschos and J. M. Kirwood. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. Cancer of the skin. 2005.

TABLA V

ESQUEMA DE ALTAS DOSIS DE KIRKWOOD

Inducción: Interferón alfa 2b: 20 millones/m², i.v., 5 días a la semana por cuatro semanasMantenimiento: Interferón alfa 2b: 10 millones/m², s.c., tres veces por semana por 48 semanas

diferentes tipos no ofrecieron ventajas salvo en un estudio pero sólo se incluyeron 38 pacientes (7) (Tablas I-IV).

El tratamiento adyuvante admitido en melanomas de alto riesgo (> 4 mm o afectación ganglionar regional) es

el interferón a altas dosis según esquema de Kirkwood, con una evidencia clara de mejoría de la SLR y mejoría moderada de la SG sin significación estadística, con unas toxicidades que deben ser valoradas. En un estudio donde se analiza la supervivencia ajustada por calidad de

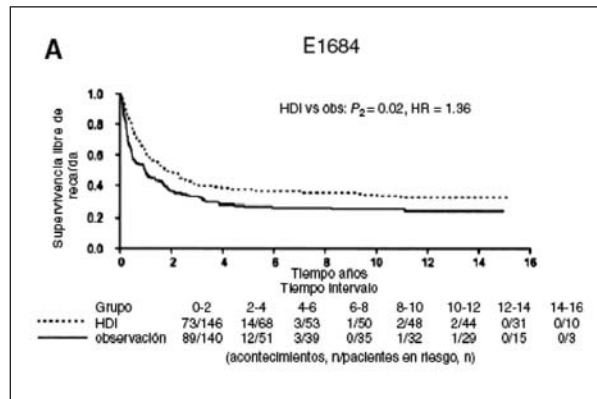


Fig. 1. Melanomas: altas dosis de interferón.

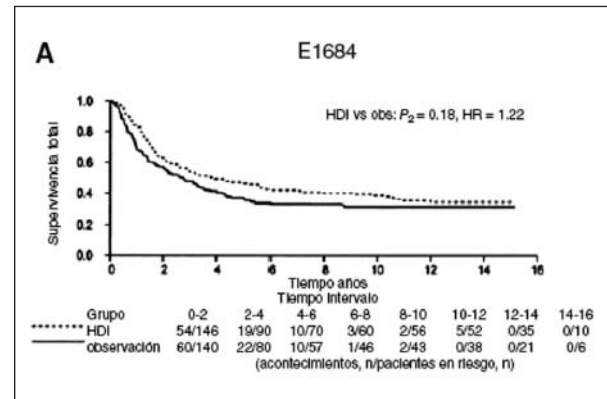


Fig. 2. Melanomas: altas dosis de interferón.

vida (QAS) utilizando los datos clínicos de los estudios E1684 y E1690 y donde se incorporan herramientas subjetivas por parte del paciente para valorar la toxicidad derivada del tratamiento con IFN α 2b y la derivada de la propia situación de recurrencia del melanoma, concluye que la mayoría de los pacientes experimentaron mejoría de QAS, pero el beneficio era sólo significativo en el 16% de los pacientes del estudio E1684.

Por todo ello podría señalarse que a los pacientes con melanoma reseca de alto riesgo, el IFN α b a altas dosis es el tratamiento adyuvante con una evidencia clara para mejorar la SLR y mejoría moderada no significativa de la SG, pero con una toxicidad que debe ser bien valorada y explicada a cada paciente para que participe en la toma de decisiones. (8-10) (Tabla V) (Figs. 1 y 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, Díaz Rubio E, González Larriba JL, Guillen Porta V, et al. Epidemiología del melanoma. En: Melanomas (libro). Ed. just in 18.-Time S.L. 2005. p. 21-28.
2. Moreno Nogueira JA. Factores pronósticos en el melanoma maligno. Ed. Ergon, 1997. p. 39-46.
3. Roos M. Modifying the criteria of the American Joint Commission on Cancer staging system in melanoma. Current Opinion in Oncology 1998; 10: 153-61.
4. Thompson JA. The revised American Joint Comité on Cancer Staging System for melanoma. Semin Oncol 2002; 29: 361-9.
5. Álvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL, Díaz Rubio E, González Larriba JL, Guillen Porta V, et al. Diagnóstico de extensión. Estadaje. Enfermedad metastásica. En: Melanomas (Libro). Ed. Just in Time S.L., 2005. p. 101-10.
6. Carr KM, Bittner ML, Trent JM. Gene expression profiling in human cutaneous melanoma. 2002 Educational Book. ASCO, 2002. p. 428-35.
7. Moschos SJ, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reinterg DS, Bystry J-C, Marks R, eds. Cancer of the skin. Ed. Elsevier Saunders, 2005. p. 641-54.
8. Sondak VK, Wolfe JA. Adjuvant therapy for melanoma. Current Opinion in Oncology 1997; 9: 189-204.
9. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. Análisis conjunto de los estudios del Eastern Cooperative Oncology Group e Inter-group sobre altas dosis de IFN como adyuvante para el melanoma. Clinical Cancer Research 2004; 10: 1670-7.
10. Hurley KE, Chapman PB. Helping melanoma patients decide whether to choose adjuvant high-dose interferon- α 2b. The Oncologist 2005; 10: 739-42.

Importancia de la anemia y su tratamiento, ¿alguna novedad?

M. R. DUEÑAS, A. JAÉN, A. SÁNCHEZ-MUÑOZ, P. SÁNCHEZ-ROVIRA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Jaén

INTRODUCCIÓN

La anemia es el trastorno hematológico más frecuente en los pacientes con cáncer y se define como un síndrome clínico debido a la disminución de la masa eritrocitaria y de la hemoglobina (Hb) circulantes en el organismo, con la consecuente disminución de la adecuada oxigenación tisular. El principal síntoma que lleva asociado la anemia es la astenia, pudiendo influir negativamente en la calidad de vida y pudiendo alterar incluso la respuesta al tratamiento de la enfermedad (1,2).

Su incidencia es variable, dependiendo del tipo de neoplasia, localización, extensión, tratamientos recibidos, etc. Pudiendo estar presente en el momento del diagnóstico y especialmente en la evolución en más del 60% de los casos. En el estudio ECAS (*European Cancer Anemia Survey*) el 72% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia en algún momento del su curso evolutivo desde el diagnóstico (3).

En un reciente metanálisis de 60 estudios publicados, sugiere que el nivel de hemoglobina puede ser un factor pronóstico independiente de respuesta encontrándose un 65% más alto el riesgo de muerte entre los pacientes anémicos respecto a los no anémicos, (4) y de cómo el tratamiento con eritropoyetina incrementa no sólo la mediana de supervivencia (5) sino también la mayor posibilidad de responder al tratamiento (6), aunque también hay estudios contradictorios en este sentido.

Existen, por tanto, suficientes argumentos que justifican la importancia de la anemia y su tratamiento. En cuanto a las novedades aparecidas recientemente, si bien es cierto que no puede hablarse de hallazgos que hayan producido un cambio radical en la práctica clínica, sí han aparecido trabajos en donde destacar algunas aportaciones que se detallan a continuación.

ESTUDIO ECAS (*EUROPEAN CANCER ANEMIA SURVEY*)

El impacto de la anemia es a menudo inapreciado en los pacientes con cáncer. El estudio ECAS es un estudio observacional, epidemiológico y prospectivo llevado a cabo en 24 países europeos. Recoge datos de más de

15.000 pacientes con tumores sólidos y hematológicos. Su objetivo es determinar la prevalencia e incidencia de la anemia relacionada con el cáncer, la anemia derivada de los tratamientos y los factores de riesgo para desarrollar anemia en los pacientes europeos con cáncer. Este estudio también demuestra que el tratamiento de la anemia en estos pacientes suele ser subóptimo, no iniciándose hasta niveles de hemoglobina de 9,7 g/dl (3).

Dentro de la población incluida en el estudio ECAS, hay un grupo importante de pacientes con cáncer de mama y ginecológico, observándose que hay un porcentaje elevado de pacientes que a la inclusión presentan anemia (un tercio de pacientes con cáncer de mama y la mitad de los casos de cáncer ginecológico). También se destaca el porcentaje de pacientes que desarrollan anemia durante el tratamiento quimioterápico (60% para cáncer de mama y 75% para cáncer ginecológico); y como esta aumenta con el mayor número de ciclos de tratamiento y se relaciona con los distintos esquemas de quimioterapia (basados en platino, para cáncer ginecológico fundamentalmente), así como un mayor desarrollo de anemia con la persistencia/recurrencia de la enfermedad en cáncer de mama.

Los bajos niveles de hemoglobina se correlacionan significativamente con un bajo estatus funcional que influye en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de esto, el tratamiento para mejorar la anemia y en definitiva, la calidad de vida, sigue estando en porcentajes bajos, según se deriva de los datos del estudio ECAS. En definitiva, los datos que se derivan de este estudio concluyen que el tratamiento de la anemia debe ser considerado como parte de la estrategia terapéutica óptima de los pacientes con cáncer (7), y resaltar como aportación, el impacto derivado en una mayor concienciación para el tratamiento de la anemia.

PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La anemia en los pacientes con cáncer puede comprometer no sólo su calidad de vida, sino también la tolerancia a los tratamientos, lo que puede derivar en la necesidad de reducir la duración e intensidad de estos (8). La conclusión alcanzada tras el metanálisis publicado por Seinfeld (9) es que la rHuEPO reduce el porcen-

taje de transfusiones en los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia, si bien la administración de rHuEPO tres veces por semana parece superada a la vista de los trabajos publicados con pautas de administración más prolongadas y cómodas.

Tras varios estudios llevados a cabo y un metanálisis, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de rHuEPO como opción de tratamiento para pacientes con anemia asociada a quimioterapia (nivel de hemoglobina < 10 g/dl) con administración de 150 UI/kg subcutánea tres veces por semana (10). Si no se observa una adecuada respuesta hematológica en 4 semanas, la dosis debe ser doblada. Una alternativa es el régimen semanal (40.000 UI/semanal). Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo randomizado que compara la eficacia de ambas pautas de administración de epoetín con resultados similares (11).

También la respuesta alcanzada con esquemas semanales o bisemanales de darbapoetina se analizan en varios estudios. Los resultados sugieren que darbapoetina alfa a dosis de 3 µg/kg cada dos semanas es similar que epoetina a dosis de 40000 UI/semanal (12). Incluso regímenes trisemanales han sido ensayados. Un estudio de 249 pacientes que reciben quimioterapia muestra respuestas mayores del 50% en la hemoglobina de pacientes que reciben 4,5-15 µg/kg de darbapoetina cada tres semanas y una reducción global de las necesidades transfusionales frente al grupo control (13).

IMPACTO DE LA ANEMIA EN LA SUPERVIVENCIA

Se ha publicado un metanálisis (14) con 23 ensayos clínicos con un total de 11.459 pacientes en el que se muestra una mejoría clínica, estadísticamente significativa, de la calidad de vida, medida por el test específico, en los diferentes grupos tratados con epoetina alfa. Aunque existe una importante variabilidad entre los diferentes estudios en relación a la magnitud de respuesta, debido fundamentalmente a la heterogeneidad en las escalas aplicada en cada trabajo. Cabe preguntarse si en el resultado de estos estudios se evidencia un control de la anemia y la mejora

en calidad de vida, qué impacto puede tener el tratamiento de la anemia en la supervivencia global.

En un estudio realizado en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello estadios III y IV se comprueba cómo los índices de supervivencia a los 5 años aumentaban del 21,7 al 35,7% para aquellos pacientes con niveles de hemoglobina normales, así como los índices de control local de enfermedad (51,6 vs. 67,8%) (15) (Fig. 1). De igual forma los niveles de hemoglobina pueden, en este grupo de pacientes, constituir un factor predictivo de respuesta (16).

Otro metanálisis (17) recientemente publicado en el que se recogen 27 estudios, desde enero del 1985 hasta diciembre del 2001, con 3.287 pacientes, indica que los pacientes tratados con eritropoyetina requieren un menor número de trasfusiones, y una mayor respuesta hematológica que los pacientes no tratados, sugiriendo además, que el tratamiento con eritropoyetina mejora la supervivencia global.

Sin embargo, estos resultados no son avalados por dos estudios randomizados publicados posteriormente. Henke y cols. (18), en un estudio con 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en tratamiento con radioterapia y tratados con epoetina beta, objetiva un aumento en los niveles de hemoglobina significativamente mayores que las del grupo control, pero con una menor supervivencia libre de progresión locorregional y una disminución de la supervivencia global.

El estudio realizado por Leylan-Jones y cols. (19,20) incluye 939 pacientes con cancer de mama metastático en tratamiento primera línea de quimioterapia que recibieron epoetina alfa frente a placebo como grupo control, aunque el tiempo a la progresión fue similar en ambos grupos se encontró una mayor mortalidad en el grupo tratado frente al grupo placebo (Fig. 2).

Es posible que la razón de la disparidad de los resultados entre este estudio y el metanálisis sean debidas a la inclusión de diferentes grupos poblacionales, del diseño de los estudios, del elevado nivel basal de hemoglobina para la inclusión de pacientes y del aumento de complicaciones tromboembólicas observadas en el estudio de Leylan en la rama tratada con epoetina alfa. Queda por tanto

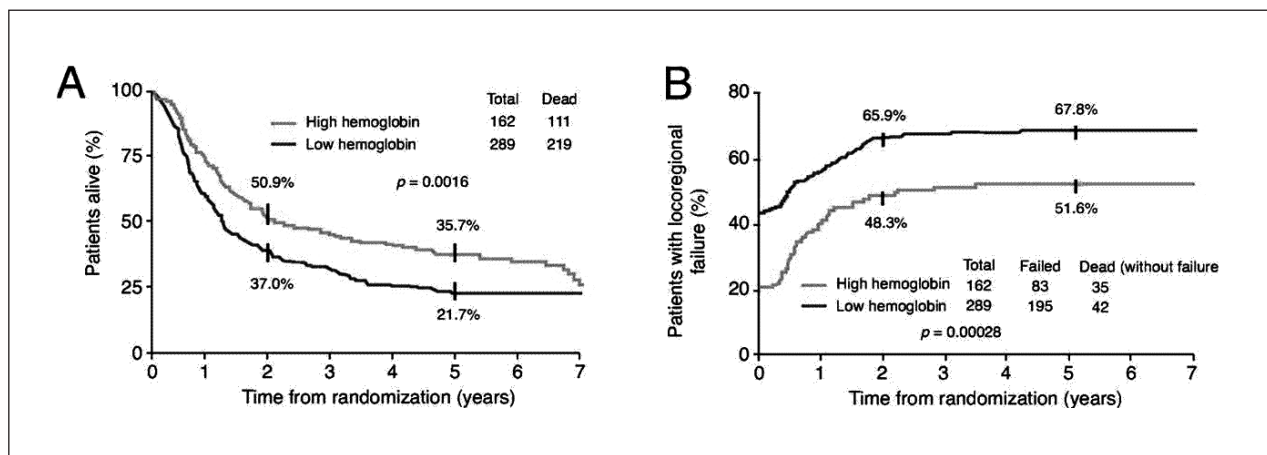


Fig. 1. Supervivencia global (A) y control locorregional (B) de acuerdo a los niveles de Hb en un estudio prospectivo de 451 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello avanzado tratados con radioterapia.

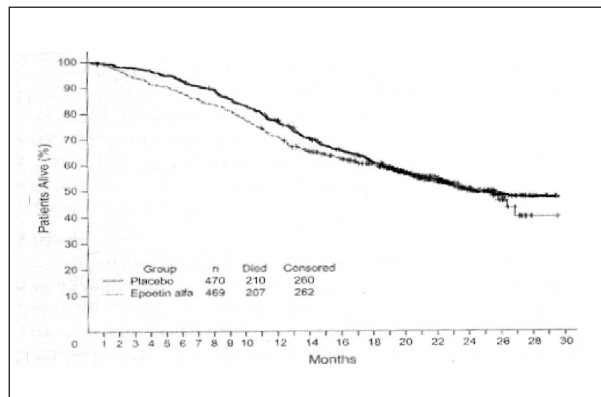


Fig. 2. Estimación Kaplan-Meier de la supervivencia, con convergencia de las líneas a los 19 meses desde la randomización.

todavía abierta la controversia del impacto de la anemia y su tratamiento en la supervivencia global.

A la vista de los últimos resultados, la FDA (*Food and Drug Administration*) dio unas recomendaciones (21) para el uso de epoetín alfa en pacientes con cáncer y anemia. Los niveles de hemoglobina para su utilización deben ser determinados de forma individualizada para cada paciente, pero no deben exceder los 12 g/dl, se debe reducir su uso en niveles de hemoglobina \geq 13 g/dl. Además incluían una nueva recomendación, si el incremento de hemoglobina excede de 1 g/dl en un periodo de dos semanas debe reducirse el uso de epoetín alfa. Similares recomendaciones se hicieron para el uso de darbepoetín alfa.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La necesidad de simplificar cada vez más los tratamientos con dosis más espaciadas, fármacos con

mayor semivida y la eficacia limitada de los agentes eritropoyéticos en algunas situaciones, son algunas de las razones por lo que se estudian nuevos agentes eritropoyéticos. Ninguno de los fármacos existentes actualmente se ha demostrado claramente superior a otro, por lo que se siguen investigando agentes más eficaces y potentes.

Se están desarrollando nuevos productos (22,23) que estimulan el receptor de la EPO, entre ellos destacan los que tienen un mecanismo activador del receptor como son la CEPO (*carbamyated erythropoietin*) aunque se ha visto que carece de efecto sobre la línea eritroide y su acción es neuroprotectora y el CERA (continuous erythropoietin receptor activator), que es una epoetina beta modificada por su unión a un polímero. Los estudios en humanos se han visto que tras la administración única subcutánea el pico reticulocitario se da a los 10 días. Su efecto es dosis dependiente no sólo en el pico reticulocitario sino en el incremento de la hemoglobina y del receptor soluble de transferrina, y en la disminución de ferritina.

En varios estudios realizados en pacientes con nefropatía, CERA demostró un efecto dependiente de dosis, y el grado de respuesta fue independiente del intervalo entre dosis, por lo que una dosis mensual fue suficiente para mantener una hemoglobina adecuada. El aumento de reticulocitos (24) y de hemoglobina se correlacionaba significativamente con la concentración sérica de CERA (Fig. 3).

Se están realizando estudios fase II en paciente con mieloma múltiple y linfoma no hodgkiniano, de los resultados de estos estudios se deducirá la dosis de CERA y el intervalo de administración. Por tanto, en un futuro cabe esperar la disponibilidad de agentes eritropoyéticos más potentes y de mayor semivida, que con una adecuada selección de pacientes contribuyan a un mejor manejo de la anemia en pacientes con cáncer.

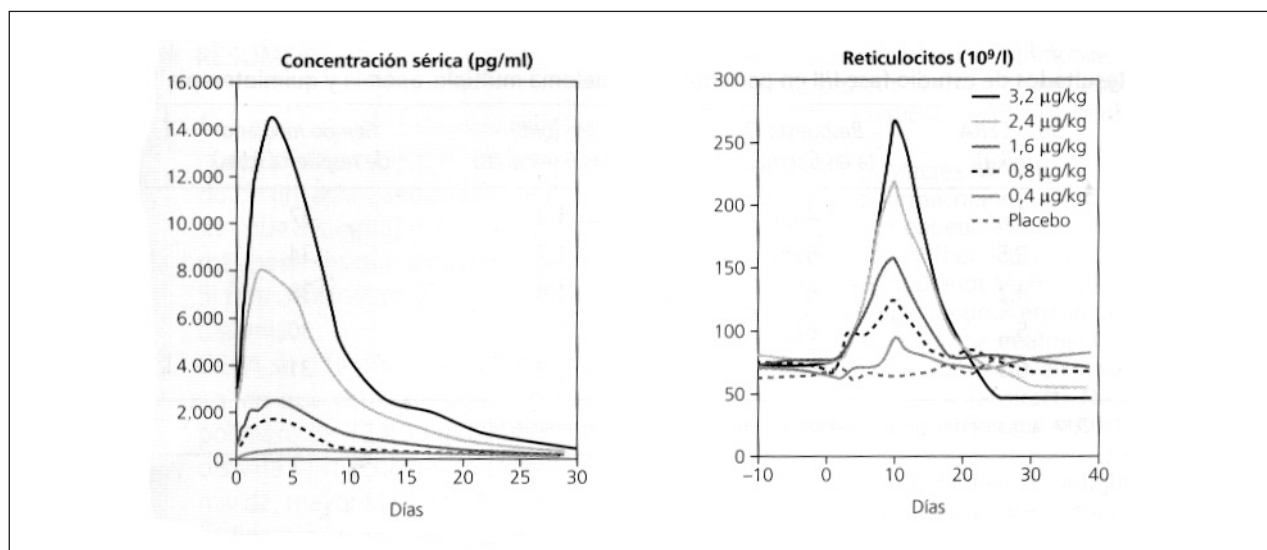


Fig. 3. Evolución de la concentración sérica de CERA y del pico retículo-citario tras una dosis subcutánea de CERA (De Reigner et al.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas ML. Impact of anemia and fatigue on quality of life in cancer patients. A brief review. *Med Oncol* 1998; 15: 53-7.
2. Dische S. Radiotherapy and anemia the clinical experience. *Radiother Oncol*; 1991 20: 35-40.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): the first large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-307.
4. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-21.
5. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. 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.
6. Larson AM, Landberg G, Palman S, Albersson M. Erythropoietin enhances response to treatment in patients with advanced breast cancer. *Acta Oncologica* 2004; 43: 594-7.
7. Management of cancer-related anemia in patients with breast or gynaecologic cancer: New Insights based on results from the European Cancer Anaemia Survey. Barrett-Lee P, et al. *The Oncologist* 2005; 10: 743-57.
8. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84: 31-7.
9. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-14.
10. Rizzo JD, Lichtin AE, Wolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.
11. Cazzola M, Beguin Y, et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122: 386-93.
12. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, et al. Darbapoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 87: 268-76.
13. Kotasek D, Sterger G, Faight W, et al. Darbapoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2026-34.
14. Jones M, Schenel B. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer. Results of a metaanalysis. *Am C Society Cancer* 2004; 101 (8): 1720-32.
15. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1069-75.
16. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, 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 (abstract).
17. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 489-98.
18. Henke M, Laszig R, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
19. Leylan-Jones B. Breasts cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
20. Leylan-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-71.
21. Steensma D, Loprinzi L. Erythropoietin use in cancer patients: a matter of life and death? *J Clin Oncol* 2005; 25: 5865-8.
22. Alegre A, García-Sanz R, et al. Eritropoyetina en Hematología 2005; 9-10: 215-28.
23. Osterborg A. New Erythropoietic Proteins: Rationale and Clinical Data. *Seminars in Oncology* 2004; 31: 12-8.
24. Reigner B, Jordan P, Pannier A, Dougherty FC. Phase I studies of the new erythropoietic agent, CERA (continuous erythropoiesis receptor activator): demonstration of a dose-dependent response [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Supl 4): abstract M527.

La nutrición en el paciente oncológico

J. SANZ-ORTIZ

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

LOS HECHOS

La malnutrición energético proteica (MEP) afecta al 50% de los pacientes en el momento del ingreso hospitalario de forma ligera o moderada. Sólo un 20% tiene el calificativo de grave. A pesar de la trascendencia de la MEP su detección y tratamiento sólo se aborda en una pequeña proporción de los pacientes. El estudio realizado por la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA) en 75 centros hospitalarios españoles muestra los siguientes datos (1): a) sólo el 50% de ellos cuenta con unidades de nutrición clínica y dietética; b) la medida de forma regular del peso y la talla sólo se realiza en el 27% de los hospitales encuestados; c) la determinación de albúmina en el 19% de los casos; y d) la VSG en el 10%. El número de pacientes ingresados evaluados desde el punto de vista nutricional oscila entre el 1,5-5,2% muy lejos de las tasas de prevalencia entre 30-50%. El tratamiento nutricional sólo se realiza en el 10,8% de los casos.

EL BINOMIO ALIMENTACIÓN Y ACTIVIDAD FÍSICA REGULAR

Ambos componentes son inseparables, puesto que sus efectos beneficiosos son sinérgicos, así como sus consecuencias negativas en el caso de una utilización no recomendada. Hay una relación inversa entre el ejercicio físico y el riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes II, hipertensión, resistencia a la insulina, enfermedades mentales (ansiedad y depresión) y determinados cánceres (colon, mama y pulmón) [Med Clin (Barc) 2003; 121: 665-72].

La sociedad industrializada se caracteriza por: 1) disminución de la actividad física y gasto energético diario; 2) ingesta calórica incrementada y los alimentos tienen una densidad energética (mayor número de calorías en porciones menores); 3) incremento de ácidos grasos saturados, ácido omega-6 y ácidos grasos- *trans*, con disminución de ingesta de omega-3; 4) disminución de carbohidratos y fibra; 5) aumento de granos cereales y disminución de frutas y vegetales; y por último 6) disminución de proteínas, antioxidantes y calcio. La dieta tiene un importante papel en el inicio y posterior desa-

rrrollo de la carcinogénesis y en el tratamiento de la enfermedad (2). La alimentación en todas las etapas de la vida posee una gran carga simbólica de socialización y de carácter lúdico, en otras palabras, de percepción de calidad de vida. El estado nutricional es un factor de importante calado que condiciona la calidad de vida y la supervivencia durante toda la evolución de la enfermedad neoplásica. La nutrición desempeña importantes funciones en muchos aspectos del proceso neoplásico, tanto en la prevención, protección y/o inducción, así como en el tratamiento.

CONTEXTO Y TERMINOLOGÍA

Para facilitar la comprensión y discusión del estado nutricional es importante organizar y conocer bien el marco de referencia y los términos adecuados en los que nos vamos a mover. Malnutrición, pérdida de peso, anorexia, astenia, delgadez y/o caquexia no son términos sinónimos ni tienen el mismo significado. Definen conceptos distintos y causas diferentes, aunque en ocasiones pueden aparecer juntos o en forma secuencial. Valgan como ejemplos que se puede estar mal nutrido y tener aumento de peso, o que la caquexia puede presentarse sin existir previamente anorexia. La pérdida de peso y la anorexia se presentan en muchas ocasiones de forma transitoria en personas sanas. La anorexia es un estado de inapetencia que puede afectar a cualquier individuo, sano o enfermo, de manera efímera o permanente. Corresponde a un efecto que normalmente está ligado a una causa primaria, bien sea orgánica o psicológica. La caquexia describe un síndrome metabólico complejo caracterizado por pérdida de peso corporal y más específicamente de tejido muscular (acompañado o no de anorexia) que pone en marcha procesos metabólicos anómalos e ineficientes que conducen a un gasto energético basal aumentado y a la síntesis aumentada de reactantes de fase aguda (3). Sus causas son múltiples y entre las cuales podemos citar: infecciones, insuficiencia cardiaca, diabetes, quemaduras, cáncer, artritis reumatoide, sida. Es importante señalar que sólo el proceso de la caquexia, una vez activado y bien establecido, es irreversible y por lo tanto es imprescindible actuar de forma preventiva.

COMPOSICIÓN DEL CUERPO HUMANO

El organismo humano está compuesto por un elevado número de sustancias orgánicas e inorgánicas, de las cuales 39 (9 aminoácidos, 2 ácidos grasos, 14 vitaminas y 14 elementos inorgánicos) se consideran actualmente esenciales, es decir, no sintetizables por el organismo, por lo que deben formar parte de la dieta habitual. Un elemento es claramente esencial cuando aparece una enfermedad si este se omite de la dieta, por ejemplo el agua. Desde el punto de vista de la práctica clínica habitual, cabe utilizar la división del organismo en masa grasa y masa libre de grasa, subdividiendo ésta en músculo esquelético, proteína visceral, proteínas plasmáticas, agua extracelular, piel y esqueleto (4). En la tabla I se recogen los métodos de medida de los diferentes compartimentos.

La composición varía a lo largo de la vida, por ejemplo el niño tiene mayor proporción de agua que de grasa. En el anciano se pierde panículo adiposo subcutáneo, disminuye la masa muscular, el contenido acuoso y aumenta el contenido graso perivisceral. En el proceso de la caquexia se pierde panículo adiposo y masa muscular pero el hígado aumenta de tamaño debido al hipermetabolismo que desarrolla. La desnutrición causa la muerte cuando la pérdida de masa magra llega a ser del 30-40% y la masa grasa ha desaparecido casi por completo, lo cual ocurre cuando el índice de masa corporal (IMC) está por debajo de 11 kg/m² en la mujer y 13 kg/m² en el hombre (5). El IMC o índice de Quetelec es una guía de composición corporal deseable. El IMC es igual al peso en kg dividido por la talla en m². La cifras normales se encuentran entre 20 y 25. Entre 18 y 20 están la delgadez y por debajo de 18 ya existe malnutrición energético proteica (MEP).

¿CUÁLES SON LAS NECESIDADES ENERGÉTICAS?

La dieta está compuesta por los macronutrientes, los micronutrientes y los no nutrientes: 1) macronu-

trientes son las proteínas, las grasas y los hidratos de carbono junto con los macroelementos: Na⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺, K⁺ y Ca⁺⁺, y agua; 2) micronutrientes: vitaminas y oligoelementos (Fe⁺⁺, Cu, Zn, F, selenio, Yodo); y 3) no nutrientes: alcohol, fibra y compuestos fotoquímicos. La ingesta diaria de calorías que cubren el GEG se estima en 30 Kcal/kg/día. La proporción de macronutrientes en el aporte calórico de la dieta debe ser la siguiente: 60-65% hidratos de carbono; 25-30% de grasas; 10-15% de proteínas. La ingesta recomendada diaria (IDR) de proteínas es de 0,8 g/kg de peso en adulto. Un consumo proteico insuficiente provoca pérdida de masa muscular, alteraciones de la función inmunitaria y mala cicatrización de heridas. El aporte de lípidos debe asegurar una mayor presencia de ácidos grasos poliinsaturados monoinsaturados (aceite de oliva) y menor consumo de grasas saturadas. La cantidad de líquido a ingerir cada día es de 1,5 ml por cada kcal. El consumo diario de fibra debe ser de 20 a 30 g provenientes de legumbres, frutas y verduras. Con relación a los lípidos es importante conocer que la relación de ácidos grasos poliinsaturados omega 6/omega 3 sea equilibrada, y que el contenido en grasas trans sea muy bajo o nulo.

¿QUÉ ES LA MALNUTRICIÓN ENERGÉTICO-PROTEICA? (MEP)

Es el resultado del desequilibrio entre las necesidades del organismo y la ingesta de proteínas y/o energía del propio individuo. Su origen es doble: por exceso produciendo obesidad y por defecto induciendo pérdida de peso e imposibilidad de mantener el recambio metabólico normal. La obesidad es un factor de riesgo de cáncer comprobado y la caquexia es un mecanismo de muerte en los pacientes con cáncer. El defecto nutricional tiene un origen doble: a) por déficit de aporte (malnutrición primaria) frecuente en paí-

TABLA I

<i>Compartimentos</i>	<i>Subdivisión</i>	<i>Método medida</i>
	Músculo esquelético	Circunferencia brazo, índice Cr/altura. Análisis impedancia bioeléctrica (BIA)
	Proteína visceral	Fibronectina, transferrina, prealbúmina, proteína unida retinol. Pruebas cutáneas hipersensibilidad retardada
Masa libre de grasa		
<i>Composición organismo</i>	Proteínas plasmáticas	Albúmina
	Agua extracelular	
	Piel y esqueleto	
Masa grasa		Pliegue cutáneo

ses en desarrollo (marasmo y *kwashiorkor*); y b) secundaria a diferentes enfermedades agudas o crónicas como el cáncer. Se caracteriza especialmente por la pérdida de peso, de masa muscular y de proteínas musculares, producto de una alteración de las reservas de tejido adiposo, proteicovisceral y proteico muscular (6). También se denomina malnutrición calórico proteica (MCP). A menudo se produce por falta de rapidez por parte del personal sanitario en realizar el diagnóstico y establecer unas medidas nutricionales correctoras. Incluye dos extremos el bajo peso y el sobrepeso. Un paciente debe ser considerado en riesgo de malnutrición si reúne uno o más de los siguientes criterios: a) pérdida de más del 10% del peso habitual de forma involuntaria en los últimos tres meses; b) peso menor del 90% del ideal; y c) IMC menor de 18,5. La prevalencia de MEP al ingreso hospitalario oscila entre el 25% y 60% aumentando en el momento del alta. Una persona de 70 kg tiene 15 kg de grasas, 6 kg de proteínas y 0,4 kg de glucógeno. Durante el ayuno de 24 horas 75 g de proteínas se convierten en glucosa (neoglucogénesis) y si se prolonga se consumen 150 g de grasas al día, al mismo tiempo aparecen cuerpos cetónicos y pérdida de 20 g/día de proteínas musculares. Las causas que conducen a la MEP son múltiples e incluyen condiciones socioeconómicas, enfermedades psiquiátricas, demencias degenerativas, supresión del apetito por liberación de citocinas proinflamatorias en sida y cáncer, e ingesta autolimitada por dolor o enfermedades abdominales.

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE MEP EN ESPAÑA?

La OMS desde 1992 reconoce a la población anciana como uno de los grupos más vulnerables. En un estudio realizado el 2001 en 3.460 españoles mayores de 65 años se demuestra una prevalencia global del 3,8% (7). Un estudio observacional y prospectivo en 105 pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna indica que la prevalencia de la MEP es del 57,1%, y además se comprueba su avocación a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria (8). Los pacientes hospitalizados o institucionalizados presentan una mayor prevalencia y riesgo de MEP que los que viven en sus casas. Los factores relacionados con una prevalencia mayor de MEP son: bajos ingresos, consumo de alcohol, incapacidad para cocinar o comprar y comer solo (9). La hospitalización y /o institucionalización son situaciones de riesgo nutricional. Es interesante destacar que con ingestas hipocalóricas, inferiores a 1.500 Kcal, es muy difícil obtener los micronutrientes (vitaminas y minerales) necesarios para cubrir las recomendaciones diarias. Produciéndose una clara situación de deficiencia de los mismos y la correspondiente enfermedad carencial. Lamentablemente, la MEP es muy frecuente en pacientes institucionalizados, alcanzado una prevalencia del 50,5% en hospitales y del 9,1% en residencias geriátricas (10). El estudio NUPAC I (año 2000) realizado en unidades o servicios de oncología médica, oncología radioterápica o cuidados paliativos en España comprue-

ba que la prevalencia de MEP y/o pérdida de peso, en 772 pacientes con cáncer avanzado o metastático, es del 52%. Datos similares en relación con la pérdida de peso fueron referidos en el año 1980 por Dewys y colaboradores (11). La presencia de pérdida involuntaria de peso constituye el síndrome paraneoplásico multiorgánico sistémico más frecuente en cáncer. Se conoce con el nombre de síndrome de anorexia-caquexia, que conduce a una marcada MEP con la pérdida de peso. Síndrome metabólico complejo que resulta del efecto opuesto entre dos fuerzas: uno el intento del tumor por alterar el metabolismo del huésped en su provecho y otro el intento desesperado del huésped de aislar, privar de nutrientes y matar a las células tumorales. Los componentes primarios son: anorexia, pérdida de peso, y pérdida y atrofia de masa muscular. Estos síntomas pueden aparecer antes o después de hacer el diagnóstico del tumor. La malnutrición conduce a complicaciones en el tratamiento tanto quirúrgico como médico, tendencia a infecciones y disminución de la respuesta inmune. En el paciente oncológico la adecuada administración de calorías y nutrientes y el soporte nutricional es esencial para prevenir su aparición. Sin embargo, es ineficaz para conseguir revertir el proceso una vez este está ya instaurado. La pérdida involuntaria de peso (mayor del 5%), el consumo de la masa magra, el bajo "*performance status*" y la anorexia constituyen el síndrome de la caquexia cancerosa. En el momento del diagnóstico el 80% de los pacientes con tumores gastrointestinales y el 60% de los pacientes con cáncer de pulmón han experimentado una pérdida sustancial de peso. En más del 20% de los pacientes la caquexia es la causa de la muerte (12). Una vez que el síndrome anorexia-caquexia se ha instaurado es irreversible, a pesar de un aporte hipercalórico e hiperproteico por vía enteral o parenteral (13). Esta circunstancia nos obliga a tener que tomar medidas nutricionales preventivas desde que el paciente es diagnosticado de cáncer.

ANORMALIDADES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA CAQUEXIA

Todo el metabolismo intermediario se encuentra afectado en el proceso. Al contrario de lo que sucede en la persona que está en ayuno la tasa de producción de glucosa por el hígado y la neoglucogénesis están aumentadas. Se producen dos circuitos ineficientes de gasto de energía. Uno es el ciclo glicolisis → lactato o ciclo de Cori (metabolismo tumoral) y otro de desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial (UCP). En la tabla II se describen el resto de alteraciones. Existe un aumento de captación de oxígeno y termogénesis a nivel de la grasa parda en la caquexia que también contribuye al aumento de gasto energético (14).

TRATAMIENTO

Hasta ahora el tratamiento de la caquexia ha sido reactivo en lugar de ser proactivo, es decir, se inicia

TABLA II
ANORMALIDADES METABÓLICAS

Metabolismo proteínas	Síntesis muscular disminuida Degradación muscular aumentada Aumento turnover proteico Aumento síntesis proteica hepática
Metabolismo carbohidratos	Gluconeogénesis aumentada (aa y lactato) Resistencia a la insulina Aumento reutilización glucosa Circuitos ineficientes: ciclo de Cori y UCP
Metabolismo grasas	Lipólisis aumentada Hiperlipedemia (ácidos grasos libres) Aumento turnover glicerol Lipogénesis disminuida Actividad lipoproteínlipasa disminuida
Metabolismo basal (GEB)	Aumentado. Una elevación del 12% produce una pérdida de peso de 1 kg/peso corporal/mes (15)

UCP = unidades desacopladas fosforilación oxidativa mitocondrial; Ciclo de Cori: neoglucogénesis.

después de que el paciente ya ha tenido una importante depleción nutricional. Debemos adelantarnos al posible deterioro nutricional en el paciente con cáncer.

La aproximación terapéutica debe ser combinada en tres frentes: 1) las medidas nutricionales encaminadas a contrarrestar la situación de ayuno: suplementos nutricionales, dieta adaptada y la nutrición artificial; 2) medidas farmacológicas: a) contra la anorexia y b) inhibidoras de cambios metabólicos; y 3) medidas no farmacológicas (Tabla III).

Los intentos de revertir el proceso de la caquexia ya instaurado con terapias nutricionales “agresivas” como la nutrición parenteral total o la nutrición enteral forzada han fracasado (16). Los medios farmacológicos para mejorar el estado nutricional incluyen los estimuladores del apetito u orexígenos (corticosteroides, agentes progestacionales, cannabinoides, ghrelin), esteroides anabólicos, agonistas Beta2, proquinéticos, inhibidores proteasoma, hormonas (IGF-1, Melatonina, GH, Somatostatina), inhibidores citocinas TNF- α (pentoxifilina, clenbu-

TABLA III
ETAPAS EN EL TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA

<i>Nutricionales</i>	<i>Farmacológicas</i>	<i>No farmacológicas</i>
Suplementos	a) Frente la anorexia	Apoyo psicoemocional
Dieta básica adaptada	- Corticoides	Soporte social y familiar
Nutrición artificial:	- Procinéticos	Ejercicio físico diario
- enteral (sonda, PEG)	- Progestágenos	Cocinado adecuado de los alimentos
- parenteral	- Canabinoides	Presentación atrayente en pequeñas porciones
	b) Inhibidoras de cambios metabólicos	Evitar olores fuertes en la preparación
	- Anticitocinas: talidomida, anticuerpos	Comer en compañía
	- Hormonas: somatostatina, melatonina	Hacer 5 ó 6 pequeñas comidas al día
	- Nutricéuticos: EPA, BCAA, prebióticos	Alimentos precocinados
	- Otros: clenbuterol, COX-Ibs, andrógenos	

terol, COX-2is y talidomida), citocinas antiinflamatorias (ILs-4-10-12 y 15), inhibidores apoptosis muscular LTDNAB y “nutri-céuticos” (Acido eicosa-pentanoico ω -3 EPA y aminoácidos de cadena ramificada BCAA: valina, isoleucina y leucina) (17). No debemos olvidar el capítulo de medidas no farmacológicas entre las que se encuentran el apoyo psicoemocional y social y el ejercicio físico diario (18), citadas en último lugar pero no las menos importantes. La incidencia de anorexia disminuye significativamente cuando se administran por vía oral aminoácidos de cadena ramificada BCAA (19) (leucina, isoleucina y valina). Otro efecto importante de los aminoácidos de cadena ramificada es que inhiben la proteólisis de músculo esquelético en modelos animales (20).

CONCLUSIONES

Las consecuencias sobre el paciente de la malnutrición energético proteica (MEP) son múltiples, intensas y a diferentes niveles. Comprometen no sólo el estado de salud (inmunosupresión), sino también la calidad de vida percibida y la respuesta terapéutica de la enfermedad. El personal sanitario se ocupa de las dolencias físicas pero suele descuidar las reacciones emocionales de sus pacientes (21). El cambio de imagen, la astenia intensa y la pérdida de fuerza conducen a una autoestima baja. En el plano conductual la persona se aísla socialmente y puede abandonar el tratamiento. Una buena prevención puede ayudar a evitar que se ponga en marcha todo el proceso. Una vez más es válido el aforismo “más vale prevenir que curar”. Como conclusión podemos decir “que tu alimento sea tu medicina”.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Peña G, Gómez-Candela C, De Cos-Blanco AI, Cabré-Gelada E. Valoración nutricional de los pacientes ingresados en hospitales de España. *Med Clin (Barc)* 2005;125: 534-42.
- Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 83: 217-44.
- Argilés JM, Álvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17: 477-98.
- Celaya Pérez S. Desnutrición. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, (eds). *Medicina Interna*. Segunda Edición. Barcelona: Masson S.A., 2004. p. 2726.
- HenryCJK. The biology of human starvation: some new insights. *British Nutrition Foundation. Nutrition Bulletin* 2001; 26: 205-11.
- Dapcich V. Epidemiología nutricional del anciano en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). *Libro blanco de la alimentación en los mayores*. Buenos Aires: Panamericana, 2005. p. 31-7.
- Ramón JM, Subirá C. Prevalence of malnutrition in elderly Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 766-70.
- Asensio A, Ramos A, Núñez S. Factores pronósticos de mortalidad relacionados con el estado nutricional en ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 370-3.
- Casimiro C, García A, Usán L, y el Grupo de Estudio Cooperativo Geriátrico. Evaluación del riesgo nutricional en pacientes ancianos ambulatorios. *Nutr Hosp* 2001; 16: 97-103.
- Esteban M, Fernández J, Salas J. Estudio nutricional de la población anciana en función del régimen de institucionalización. *Nutr Hosp* 2000; 15: 105-13.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
- Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997; 315: 1219-22.
- Barton BE. IL-6-Like cytokines and cancer cachexia. *Immunology Research* 2001; 23/1: 41-58.
- Bing C, Brown M, King P, et al. Increased genes expression of brown fat UCP1 and skeletal muscle UCP2 y UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* 2000; 60: 2405.
- Lindmark L, Bennegard K, Eden E, Ekman L, Schersten T, Svaninger G, et al. Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer. *Gastroenterology* 1984; 87: 402-8.
- Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Current Opinion in Oncology* 1999; 11: 225-34.
- Argilés JM, Almendro V, Busquet S, López-Soriano FJ. The pharmacological treatment of cachexia. *Current Drug Targets* 2004; 4.
- Ardies M. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutrition and Cancer* 2002; 42: 143-57.
- Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 50.
- Busquets S, Álvarez B, Llovera M, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Branched-chain amino acids inhibit proteolysis in rat skeletal muscle: mechanisms involved. *Journal of Cellular Physiology* 2000; 184: 380-4.
- Sanz Ortiz J. El factor humano en la relación clínica. El binomio razón-emoción. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 222-6.

Situación actual del tratamiento del dolor oncológico

J. CASSINELLO ESPINOSA

Unidad de Oncología Médica. Hospital Gral. Univ. de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

Uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con cáncer es el dolor. Hasta el 70-80% de los pacientes con cáncer avanzado pueden experimentar dolor significativo en algún momento de su evolución, por lo que precisarán de una adecuada analgesia. La situación del tratamiento del dolor oncológico ha experimentado una transformación extraordinaria en los últimos años. El dolor oncológico es considerado ya una prioridad terapéutica por sus obvias relaciones con la calidad de vida del paciente y por ocupar un lugar nuclear en la calidad asistencial oncológica. Además, la sensibilidad frente al dolor ha aumentado y, dada la actual mayor capacidad diagnóstica, evaluativa y terapéutica del dolor oncológico, no es concebible la ausencia de una actitud hacia su tratamiento en las consultas de oncología médica actuales. Por este motivo, el control del dolor de los pacientes oncológicos es ya un objetivo razonable en la práctica clínica diaria.

LA SITUACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR

En el año 2006 comprende los siguientes aspectos relevantes:

1. Actividades del Proyecto ALGOS: 1998-2006. El proyecto ALGOS comenzó su andadura en 1998 con el objetivo de tratar el dolor en los pacientes oncológicos. Desde su nacimiento se han desarrollado numerosas iniciativas: cursos, seminarios, guías y protocolos de actuación, estudios epidemiológicos, proyectos de investigación, divulgación e información a pacientes/familiares y sociedad en general, al objeto de mejorar la asistencia de los pacientes oncológicos en lo que al dolor se refiere.

Entre las actividades desarrolladas durante el año 2005 destacamos las siguientes:

—Estudio DELPHI con el objetivo de conocer las percepciones, actitudes y vivencias de los oncólogos respecto a aspectos relevantes del dolor de sus pacientes (I fase Proyecto Dolor en Oncología Médica: D.O.M.E.): Póster presentado en ESMO *Scientific & Educational Conference* 2005. Budapest, en Junio 2005) y artículo enviado a *European Journal of Pain*.

—Estudio epidemiológico para describir las características de los pacientes oncológicos, su dolor y el trata-

miento farmacológico en la práctica clínica (II fase Proyecto D.O.M.E.).

—Edición del libro de Casos Clínicos de dolor en Oncología Médica.

2. Avances en el *armamentarium* terapéutico en el dolor oncológico. Durante los últimos meses se han incorporado al *armamentarium* terapéutico de los pacientes oncológicos con dolor los siguientes fármacos:

—Pregabalina (Lyrica®). Es un nuevo antiepiléptico indicado para el dolor neuropático. Es estructuralmente un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) pero carece de efectos sobre sus receptores y estructuras relacionadas. Actúa a través del bloqueo de los canales del calcio reduciendo la entrada del mismo en las terminaciones nerviosas presinápticas y disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores. Presenta una biodisponibilidad oral del 90% y su Cmax se alcanza en 1 hora. No se han realizado estudios comparativos frente a gabapentina, pero su actividad fue estadísticamente superior al placebo desde la primera semana de tratamiento en los estudios realizados. Su especial mecanismo de acción convierte a la pregabalina en un fármaco atractivo, entre otros, para su uso en el dolor neuropático asociado a la neurotoxicidad aguda del oxaliplatino que, como es sabido, se considera una canalopatía, con alteraciones en la entrada de iones de sodio en la neurona sensitiva. Es evidente que sólo la realización de estudios en este contexto podrá aclarar el papel real de la pregabalina en el dolor neuropático del paciente oncológico (1).

—Oxicodona de liberación inmediata (2) (Oxynorm®), en cápsulas o en solución. La oxicodona es un agonista opioide sin actividad antagonista. Es dos a cuatro veces más potente que la morfina y, al no tener metabolitos activos, puede ser útil en pacientes con insuficiencia hepática y renal. La oxicodona sufre un metabolismo de primer paso relativamente bajo y tiene una semivida corta, lo que posibilita un tiempo razonablemente corto hasta el control estable del dolor, así como una menor variación en la biodisponibilidad y en el efecto farmacológico. Oxicodona de liberación inmediata se administra por vía oral. Presenta una absorción monofásica con una concentración sérica máxima Tmax de 1 hora. Se han realizado dos estudios farmacocinéticos: el OXCO.PKIN0003, que comparó la presentación en cápsulas con la presentación en solución, ambas de liberación inmediata. Este estudio demostró que ambas formas de oxi-

codona rápida eran bioequivalentes. Un segundo estudio, OXCO.PKIN0004, comparó las cápsulas de 10 mg de liberación inmediata de oxycodona con los comprimidos de 10 mg de liberación retardada. La conclusión del estudio es que las cápsulas del preparado de liberación rápida alcanzaron concentraciones máximas (C_{max}) en menos tiempo, y con una curva W50 más estrecha que el preparado de liberación prolongada. La utilidad de disponer de oxycodona de liberación rápida se justifica: a) en que puede ayudar en el ajuste de dosis en aquellos pacientes tratados con oxycodona de liberación prolongada; b) en que puede ser útil si aparece un dolor intercurrente y se precisa un tiempo de actuación relativamente corto; y c) en que podría ser útil también en los episodios de dolor irruptivo. La posología recomendada de oxycodona de liberación rápida es de una cápsula o solución líquida cada 4-6 horas, ajustando la dosis según el efecto analgésico y los efectos secundarios.

3. Fentanilo transmucoso en el dolor irruptivo: resultados finales del estudio ECODIR: En la revista oficial de la FESEO (3) se han publicado en 2005 los resultados finales del estudio ECODIR, realizado en pacientes oncológicos con dolor irruptivo. Participaron 174 pacientes oncológicos con el dolor basal bien controlado con opioides y que experimentaban menos de 4 episodios de dolor irruptivo al día. El alivio del dolor obtenido con citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT) fue significativamente más rápido y más eficaz que con otros fármacos. Este estudio observacional español confirma el buen perfil de seguridad y efectividad del CFOT a largo plazo en el tratamiento del dolor irruptivo.

4. Publicación de una guía rápida SEOM de tratamiento médico del dolor oncológico (4). En junio de 2005 y coincidiendo con la SEOM, se presentó un manual SEOM de tratamiento del dolor oncológico titulado "*Guía Rápida sobre Tratamiento Médico del Dolor Oncológico*". Se trata de un libro de bolsillo, cómodo y manejable, pero muy completo, que está dividido en 10 capítulos que actualizan la valoración y el tratamiento del dolor en el paciente con cáncer. El primer capítulo trata sobre la valoración y medición del dolor oncológico. El segundo sobre el primer y segundo escalón analgésico de la OMS. En los capítulos tercero al sexto se discuten los fármacos que constituyen el tercer escalón de la OMS y sus diferentes vías de administración: oral, transdérmica o transmucosa. El capítulo séptimo versa sobre el así llamado cuarto escalón de la OMS, el octavo sobre los fármacos coadyuvantes y el noveno sobre la prevención y el control de los efectos secundarios de los opioides. En el capítulo final se repasan

la evaluación y el manejo farmacológico de algunos tipos especiales de dolor. Este libro tipo manual sobre dolor y cáncer es un claro ejemplo de la preocupación e interés de la SEOM en mejorar y extender la formación en lo que se ha venido en llamar los Cuidados Continuos de los enfermos oncológicos.

5. ¿Hacia un tratamiento analgésico a la carta en cada paciente mediante técnicas de biología molecular? Valor de la farmacogenómica en el tratamiento individualizado del dolor (5).

A pesar de su empleo universal, es frecuente observar en los tratamientos con opioides una gran variación en los pacientes, tanto en lo que al control analgésico como a los efectos secundarios se refiere. Esta variabilidad en respuesta y efectos secundarios, conocida de antiguo, se atribuye, hoy día, a variaciones genéticas individuales y puede estudiarse mediante farmacogenómica.

Es conocido por modelos animales que existe una base genética para la diferente respuesta y aparición de efectos secundarios en los individuos tratados con opiáceos. La variabilidad genética de la eficacia analgésica de la morfina y otros opioides es un proceso complejo que está determinada a 4 niveles: a) el receptor opioide mu (gen Oprm); b) los sistemas enzimáticos de metabolización de la morfina (gen UGT2B7); c) los sistemas enzimáticos relacionados con el transporte de la morfina a través de la BHE (gen MDR1) y con la metabolización de fármacos; y d) otros sistemas enzimáticos no relacionados con los sistemas opioides (gen COMT).

Al parecer, la existencia de variantes del receptor opioide y su diferente distribución en el tejido cerebral y espinal podría explicar las diferentes respuestas analgésicas y la diferente aparición de toxicidad. Asimismo, la ausencia de transcripción parcial del gen Oprm puede traer consigo la pérdida parcial de la analgesia y la diferente sensibilidad a distintos opiáceos.

Por otro lado, los diferentes polimorfismos de UGT2B7, enzima metabolizador de la morfina, podría explicar también la mayor o menor respuesta a la misma. También la inactivación del citocromo P450 (CYP) 2D6, que participa en el metabolismo de múltiples drogas, entre ellas la morfina, puede dar lugar a una diferente metabolización de la misma y provocar una diferente susceptibilidad en el tratamiento del dolor.

Todo lo expuesto muestra la importancia de profundizar en los aspectos moleculares y conocimientos genéticos de los pacientes para poder aplicar un tratamiento con opioides individualizado y a la carta (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin in the treatment of the painful peripheral neuropathy. *Drugs* 2004; 64:2813-20.
2. Davis MP, Varga J, Dickerson D, et al. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and controversy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 84-92.
3. Valentín V, Camps C, Carulla J, et al. Tolerabilidad y efectividad del citrato de fentanilo oral transmucoso en el tratamiento a largo plazo del dolor irruptivo en pacientes oncológicos. *Clin Transl Oncol* 2005; 7 (5): 205-12.
4. Guía rápida sobre tratamiento médico del dolor oncológico. En: Cassinello J, Camps C (coordinadores). Manual SEOM. Sección Cuidados Continuos. Madrid: Editorial Adalia Farma, 2005.
5. de las Peñas Bataller R. Visión de futuro: tratamiento individualizado con opioides. III Curso de Formación SEOM en Cuidados Continuos. Valencia Noviembre 2005.
6. McLeod HL. Genetic strategies in individualized supportive care. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2765-7.

Tratamiento de las metástasis óseas con bifosfonatos

J. A. GARCÍA SÁENZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Las metástasis óseas representan un problema frecuente que causa morbilidad a muchos de nuestros pacientes oncológicos. La mayoría de estos pacientes tienen dolor, debilidad, encamamiento, fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia tumoral (1).

Dentro de las opciones terapéuticas para las metástasis óseas disponemos del tratamiento antineoplásico estándar, la radioterapia, la cirugía paliativa, los analgésicos y los bifosfonatos. Los bifosfonatos representan la opción terapéutica más efectiva para la prevención de las complicaciones esqueléticas derivadas las metástasis óseas. Los beneficios clínicos del tratamiento con bifosfonatos se recogen a partir de la tasa de pacientes que sufren complicaciones óseas: *Skeletal-Related-Event* (SRE) o evento óseo, definido por fractura patológica, necesidad de radioterapia o de cirugía sobre el hueso, aparición de compresión medular o aparición de hipercalcemia tumoral.

La prevención de los eventos óseos en el cáncer de mama se comenzó a estudiar con clodronato y posteriormente con bifosfonatos intravenosos (2). Dos estudios analizaron la prevención de las complicaciones óseas en 750 mujeres con cáncer de mama y lesiones secundarias osteolíticas. Las pacientes fueron asignadas a recibir pamidronato o placebo; las mujeres que recibieron pamidronato tuvieron menos complicaciones óseas (3,4). También se ha descrito la eficacia de ibandronato para la prevención de las complicaciones esqueléticas en esta población (5). Un importante ensayo clínico estudió la actividad de zoledrónico frente a pamidronato en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas (Tabla I). El ácido zoledrónico redujo en un 20% el riesgo de SRE; a partir de este estudio, zoledrónico se considera el tratamiento de soporte estándar en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas (6). Además tanto ibandronato como zoledrónico muestran una eficacia similar para reducción de marcadores circulantes de reabsorción ósea en mujeres con cáncer de mama, lo que se traduce en un beneficio clínico (7).

A diferencia del cáncer de mama, la mayoría de los estudios clínicos que compararon los bifosfonatos frente placebo en los pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata, han fracasado. Solo el ácido zoledrónico disminuye el dolor y la incidencia de otros eventos esqueléticos en comparación con placebo, en pacientes con cáncer de próstata metastático (8).

TABLA I

RESULTADOS DE LA EFICACIA DE ZOLEDRÓNICO FRENTE A PAMIDRONATO PARA PREVENIR LAS COMPLICACIONES ESQUELÉTICAS (SRE) EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA (6)

	Zoledrónico n = 377	Pamidronato n = 389
% Pts con \geq 1 SRE	46%	49%
Tiempo 1er SRE	376 días	366 días
Análisis multivariable	20% riesgo SRE	
Análisis multivariable	30% riesgo SRE en lesiones osteolíticas	

Hasta la fecha, zoledrónico es el único bifosfonato eficaz en la prevención de eventos esqueléticos por metástasis óseas en otros tumores sólidos: cáncer de pulmón, riñón y tiroides.

Se está evaluando el papel de los bifosfonatos para prevenir la pérdida iatrogénica de masa ósea en los pacientes oncológicos. En concreto, las terapias hormonales consistentes en la depleción estrogénica o androgénica para cáncer de mama o de próstata, son causantes de pérdida de masa ósea; por ejemplo, las mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa como terapia adyuvante de cáncer de mama, tienen una tasa de pérdida de masa ósea dos veces mayor que las mujeres menopáusicas; lo mismo acontece en los hombres con bloqueo androgénico como tratamiento del cáncer de próstata. El ensayo Zo-Fast (*Zometa/Femara Adjuvant Synergy Trials*) está investigando el beneficio del tratamiento inmediato o retardado de ácido zoledrónico semestral, en mujeres postmenopáusicas que reciben hormonoterapia adyuvante por cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Se han comunicado los resultados en 343 mujeres; las mujeres que iniciaron Zoledrónico inmediatamente al inicio de letrozole experimentaron incrementos en la densidad de masa ósea, mientras que el grupo de mujeres que recibieron zoledrónico más tarde perdieron densidad de masa ósea (9) Por lo tanto, zoledrónico en combinación con letrozol adyuvante para cáncer de mama en mujeres postmeno-

TABLA II

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR LA OSTEONECROSIS DE MANDÍBULA PRODUCIDA POR BIFOSFONATOS

Examen dental antes del tratamiento antitumoral
Extremar la higiene dental durante el tratamiento
Evitar la extracción de piezas dentarias durante el tratamiento con bisfosfonatos
Vigilar a los pacientes con más de 2 años de infusiones de bifosfonatos

páusicas tiene un efecto protector de la integridad ósea. También se recomienda que los pacientes con bloqueo androgénico para cáncer de próstata y pérdida de masa ósea, reciban bifosfonatos.

Los bifosfonatos pudieran tener un papel antitumoral evitando las metástasis en el hueso, bien por mecanismos directos inhibiendo la osteolisis y la formación de osteoclastos inducidos por tumor, o bien por mecanismos indirectos inhibiendo angiogénesis y la activación de células

del sistema inmune. Se están realizando estudios en este contexto, como por ejemplo el estudio AZURE (*Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence*) en mujeres con cáncer de mama en estadio II-III.

Por lo general los bifosfonatos son poco tóxicos. Sin embargo se ha descrito recientemente una complicación del uso de bifosfonatos: la osteonecrosis avascular de mandíbula (OM) (10). El cuadro clínico se caracteriza por dolor, sangrado e infección gingival, pérdida de piezas dentarias, halitosis y disestesias en la mandíbula. Se ha comunicado una incidencia de OM del 12,9% en una serie retrospectiva de 1.203 pacientes con mieloma múltiple y cáncer de mama (11). En una serie más pequeña aunque prospectiva, con 252 pacientes, la incidencia de OM fue del 6,7% (12).

De manera característica la mayoría de estos pacientes (casi el 90%) presentaron en el año previo, infecciones dentales o extracción de piezas dentales. Además la cirugía maxilofacial es un problema añadido en estos pacientes, por que causa mayores zonas de hueso no viable (13). Existen recomendaciones específicas para prevenir la osteonecrosis de mandíbula producida por bifosfonatos (Tabla II).

BIBLIOGRAFÍA

- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76.
- Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 687-95.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-44.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-90.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 2004; 90: 1133-7.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735-44.
- Body JJ, Lichinitzer M, Tjulandin S, et al. Effect of oral ibandronate versus intravenous (i.v.) zoledronic acid on markers of bone resorption in patients with breast cancer and bone metastases: Results from a comparative phase III trial. *Proc ASCO* 2005: A533.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-82.
- Brufsky A. Zoledronic acid effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant Letrozole: 12 mos BMD results of the Z-FAST trial. *Proc. ASCO* 2005: A533.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-8.